

Fundación FEMEBA GAPURMED Región Provincia de Buenos Aires

Indice

- Seguridad de los antipsicóticos olanzapina y risperidona en el tratamiento de pacientes ancianos con psicosis o trastornos de conducta asociados a demencia.
- Benzbromarona, retiro y restricción del uso por reacciones hepáticas graves.

Seguridad de los antipsicóticos atípicos: olanzapina y risperidona en el tratamiento de pacientes ancianos con psicosis o trastornos de conducta asociados a demencia.

Existe la preocupación sobre la seguridad sobre los antipsicóticos olanzapina y risperidona en el tratamiento de pacientes ancianos con psicosis o trastornos de conducta asociados a demencia. Este tema surgió a fines de 2002 cuando Canadá publicó un alerta de los riesgos asociados al uso de risperidona.¹ En septiembre de 2003 la FDA solicitó cambios en la información para el prescriptor de risperidona² y para fin de año también para olanzapina³.

El 9 marzo de 2004 tanto la Agencia Británica del Medicamento⁴ (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency), como la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios⁵ difundieron sendas advertencias acerca nuevos datos de seguridad acerca de los fármacos antipsicóticos olanzapina y risperidona, derivados de ensayos clínicos realizados en pacientes ancianos con demencia.

La revisión de los datos por parte de la agencia británica del medicamento mostró

un incremento de hasta tres veces del riesgo de accidente cerebrovascular en los pacientes ancianos con trastornos de la conducta o psicosis que utilizaban tanto risperidona como olanzapina⁵.

Mientras que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, inicialmente focalizó sus acciones reguladoras sobre olanzapina. En dicho comunicado señalaba que los ensayos clínicos realizados en pacientes ancianos con trastornos psicóticos y/o de conducta asociados a demencia no han demostrado eficacia; sin embargo, muestran que los pacientes en tratamiento con olanzapina presentan un incremento de la mortalidad respecto a los pacientes en tratamiento con placebo (3,5% vs 1,5% respectivamente, $p=0.024$) y un incremento del riesgo de accidente cerebrovascular de casi tres veces (1,3% vs 0,4% respectivamente, $p=0.043$). El aumento de mortalidad no se asoció con la duración del tratamiento ni con la dosis

de olanzapina administrada; tampoco se identificaron otros factores de riesgo. En relación con el incremento del riesgo de accidente cerebrovascular, los pacientes en tratamiento con olanzapina de edad avanzada (>75 años) y aquellos diagnosticados de demencia de tipo vascular o mixta presentaron un mayor riesgo de presentar este trastorno.

La información se incluyó en la ficha técnica y prospecto de las especialidades farmacéuticas que contienen olanzapina en España⁵.

El 18 de marzo de 2004 Health Canada difundió nueva información sobre la seguridad de olanzapina. La advertencia reproduce la información diseminada por Lilly Canada Inc. sobre el riesgo de

accidentes cerebrovasculares asociado con el uso de olanzapina en pacientes ancianos con psicosis relacionado con la demencia.⁶ Posteriormente, el 10 de mayo la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, procedió a evaluar la risperidona en el marco del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano. El CSMH concluyó que el balance beneficio-riesgo de risperidona en pacientes con demencia sólo es favorable en el tratamiento sintomático de episodios graves de agresividad o cuadros psicóticos severos que no respondan a otras medidas y para los que se hayan descartado otras etiologías, manteniendo el tratamiento durante el menor tiempo posible.⁷

Referencias

1. Risperdal (risperidone) and Cerebrovascular Adverse Events in Placebocontrolled Dementia Trials" Health Canada, october 2002, disponible en http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/risperdal1_e.pdf,
2. Risperdal Warnings. <http://www.fda.gov/cder/foi/applletter/2003/21444slr004,20588slr021,20272slr033ltr.pdf>
3. Zyprexa. http://www.fda.gov/cder/foi/label/2004/20592se1-019_zyprexa_lbl.pdf
4. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. http://medicines.mhra.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/safetymessages/antipsystroke_9304.htm
5. Olanzapina. nota informativa 2004/03, AGEMED 9 de marzo 2004. Disponible en:
6. Zyprexa. Health Canada. March 18, 2004 en: http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/zyprexa_pa_e.html
7. Risperidona: riesgo de episodios isquémicos cerebrales en pacientes con demencia. Restricción de las condiciones de uso. Ref: 2004/04 . AGEMED 10 de mayo de 2004.

Benzbromarona, retiro y restricción del uso por reacciones hepáticas graves.

La benzbromarona es un derivado de los benzofuranos y está indicada en el tratamiento crónico de la hiperuricemia cuando no se puede realizar el control mediante la dieta o por cambios en el estilo de vida. También en el tratamiento citostático, actuando a través de sus propiedades uricosúricas, por inhibición de la reabsorción de ácido úrico en los túbulos proximales.¹

Desde el año 1994 a nivel internacional se han notificado casos de reacciones hepáticas graves asociadas a la administración de benzbromarona², algunos con desenlace mortal, lo que motivó que

diversos países hayan tomado diferentes medidas, que van desde cambios en el prospecto hasta retiro del mercado.^{1,3-7}

El análisis detallado de los casos de reacciones hepáticas graves notificados muestra un patrón citolítico, que aparece tras varios meses de tratamiento. Con la información disponible no se han podido identificar factores de riesgo ni subgrupos de población que tengan un mayor riesgo de presentar trastornos hepáticos graves. Los datos disponibles tampoco indican que sea una reacción dependiente de la dosis.²

Bélgica

La benzbromarona está disponible desde 1970. Debido al riesgo de hepatitis grave, se restringió el uso para el tratamiento de segunda línea de la gota.³ Solo está indicada en caso que el alopurinol este contraindicado o sea mal tolerado. Se contraindica su uso en caso de insuficiencia renal grave, litiasis úrica, disfunción hepática y en aquellos pacientes que ingieran otros medicamentos hepatotóxicos. También se recomienda realizar controles de función hepática periódicamente y en los primeros 6 meses de iniciado el tratamiento y suspenderlo si las transaminasas se elevan por encima de los niveles normales.³

Francia

Comercializado en Francia desde 1976, el producto fue dado de baja en abril de 2003 por el laboratorio productor, Sanofi-Synthélabo, a causa de los informes de daño hepático citolítico grave, que incluyó casos fatales y otros que necesitaron trasplante hepático, lo que condujo a considerar su balance riesgo/beneficio como desfavorable.⁴ La Agencia Francesa de Medicamentos y Productos Sanitarios (AFSSAPS, por sus siglas en francés), que ya en el 2001 había suspendido la comercialización de alopurinol asociado a benzbromarona debido a la asociación de efectos adverso hepáticos con benzbromarona más los efectos tóxicos cutáneos del alopurinol⁵, difundió la decisión a través de un comunicado al respecto⁶.

Portugal

Como consecuencia de un proceso de reevaluación del beneficio-riesgo del tratamiento con benzbromarona se concluyó que existe un riesgo de producción de lesiones hepáticas graves, principalmente hepatitis fulminante e insuficiencia hepática aguda, en algunos casos fatales, por lo cual la relación riesgo-beneficio es considerada desfavorable. Como consecuencia se procedió al retiro del mercado el 7 de abril de 2003.¹

España

El laboratorio farmacéutico productor solicitó a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) el retiro del mercado de este medicamento y, como consecuencia, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS (CSMH), procedió a re-evaluar su relación beneficio-riesgo.

Tras consultar con expertos de las Sociedad Española de Reumatología (SER) y la Sociedad Española de Nefrología (SENEFRO), el CSMH ha considerado que, a pesar de su perfil de seguridad, es necesario mantener la disponibilidad de benzbromarona para un grupo reducido de pacientes en los que es estrictamente necesario el tratamiento y no es posible utilizar el alopurinol.⁷

Como consecuencia, la AEMPS ha resuelto suspender la comercialización tanto de benziodarona como de las asociaciones a dosis fijas de benzbromarona y alopurinol por presentar un balance beneficio/riesgo desfavorable, pero mantener comercializada benzbromarona como monofármaco bajo estrictas condiciones de uso. Su utilización está indicada únicamente en pacientes que no respondan o no toleren el tratamiento con alopurinol en a- Pacientes con gota severa (gota poliarticular o gota tofácea) en los que es imprescindible el control de la hiperuricemia, b- hiperuricemia en pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina superior a 20 ml/min, y c- hiperuricemia en pacientes con trasplante renal.⁷

La especialidad farmacéutica se recategorizó como especialidad de Diagnóstico Hospitalario, debiendo realizar la primera prescripción un médico especialista en reumatología o nefrología. También se aconseja solicitar el consentimiento

informado del paciente antes de comenzar el tratamiento con benzbromarona.⁷

Japón

A pesar de numerosas advertencias a los profesionales se produjeron 8 casos de hepatitis fulminante, 6 de los cuales tuvieron desenlace fatal, asociadas al uso de benzbromarona, aunque su relación causal no pudo ser establecida. Debido a esta

situación el Ministerio de salud y Bienestar se agregaron advertencias en el prospecto, recomendando la realización de pruebas de función hepática dentro de los 6 meses de iniciado el tratamiento y su contraindicación en pacientes con disfunción hepática.⁹ Asimismo se instruye a los pacientes para que presten atención a síntomas que induzcan a la sospecha de disfunción hepática.⁸

Medicamentos disponibles en el mercado argentino.⁹

MAX URIC COMPRIMIDOS - BENZBROMARONA 100 MG - por 60 y 30 comprimidos - Laboratorio Sandoz S.A.

Bibliografía

1. Alerta de segurança. benzbromarona – hepatotoxicidade. INFARMED, 15 de Maio de 2003.
2. van der Klauw MM, Houtman PM, Stricker BH, Spoelstra P. Hepatic injury caused by benzbromarone. J Hepatol. 1994 Mar;20(3):376-9.
3. Hepatotoxicite attribuee a l'utilisation de benzbromarone. Folia Pharmacotherapeutica 29, décembre 2002 , pp.108. <http://www.cbip.be>
4. Benzbromarone. Withdrawn due to reports of liver damage France. WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 4, 2003, pp
5. Allopurinol and Benzbromarone. France. February 2001. Communication to WHO, 5 October 2001.
6. Montastruc JL. Arret de la commercialisation de la benzbromarone desuric.
7. Benzbromarone. Revised data sheet : Fulminant hepatitis. Japan. Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information, Ministry of Health and Welfare, No. 159, 22 March 2000.
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. <http://ww1.msc.es/agemed/csmh/notas/urinorm.asp> (10/2/2004)
9. Agenda farmacéutica Kairos. Abril 2004

Folia Doc

Editores Responsables: Dr. Jorge R. Ochoa (Fundación FEMEBA) Prof. Dr. Héctor O Buschiazzo

Directora: Prof. Dra, Perla M de Buschiazzo

Redacción y Coordinación: Dr. Martín Cañás, Prof. Dr. Héctor O Buschiazzo