

Denosumab (Prolia®): Riesgo de fractura atípica de fémur

Prolia® es un medicamento autorizado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas y para el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas.

Se han notificado casos de fractura atípica de fémur en pacientes con osteoporosis posmenopáusica que estaban recibiendo Prolia® mientras participaban en el estudio abierto de extensión del ensayo pivotal de fase III de fracturas en osteoporosis posmenopáusica (FREEDOM). La duración de la exposición al medicamento en el momento del diagnóstico de fractura atípica de fémur fue de 2 años y medio.

Recomendaciones para los profesionales sanitarios:

- Durante el tratamiento con Prolia®, se debe aconsejar a los pacientes que comuniquen cualquier dolor nuevo o inusual en muslo, ca-

dera o ingle. Los pacientes que presenten dichos síntomas deberán ser valorados para descartar una fractura femoral incompleta.

- A los pacientes tratados con denosumab que hayan sufrido una fractura diafisaria de fémur se les debe examinar el fémur contralateral.
- Mientras son evaluados, debe considerarse la interrupción del tratamiento con denosumab en los pacientes a los que se sospecha que puedan presentar una fractura atípica de fémur. Se debe realizar de forma individualizada una valoración sobre los riesgos y beneficios del tratamiento.

Denosumab también está disponible como Xgeva®, para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos. El riesgo de fractura atípica de fémur también existe para este producto

Toxina botulínica tipo B (NeuroBloc®): Riesgos asociados al uso fuera de la indicación autorizada

NeuroBloc® (toxina botulínica tipo B) se encuentra indicado exclusivamente para el tratamiento de la distonía cervical. Este medicamento no debe administrarse a personas que padecen otras enfermedades neuromusculares o trastornos articulares neuromusculares.

Tras la administración de NeuroBloc® (así como de otras toxinas botulínicas del mismo tipo) se han notificado casos de diseminación de la toxina a lugares distantes del punto de administración. Rara vez han ocurrido acontecimientos adversos graves y generalmente estos se han asociado a un uso clínico incorrecto o fuera de indicación como por ejemplo la utilización en niños o en pacientes con enfermedad neuromuscular significativa, o el uso de dosis más altas de las recomendadas.

Recomendaciones para los profesionales sanitarios:

- No se ha establecido la seguridad de este medicamento cuando se utiliza fuera de su indicación autorizada por lo que no debe administrarse a personas que padecen otras enfermedades neuromusculares (p. ej. esclerosis lateral amiotrófica o neuropatía periférica) o trastornos articulares neuromusculares (p. ej. miastenia grave o síndrome de Lambert-Eaton).
- Se debe advertir a todos los pacientes que vayan a ser tratados con este medicamento acerca de los signos y síntomas debidos a la diseminación de la toxina. Asimismo se les debe instruir para que acudan inmediatamente al médico si presentan dificultad respiratoria, sensación de ahogo o dificultad para la deglución (ya sea de nueva aparición o bien un empeoramiento de la preexistente).

Belatacept (Nulojix)[®]: Incremento en la frecuencia de rechazo agudo cuando se realiza una rápida reducción de la dosis de corticosteroides en pacientes con alto riesgo de rechazo agudo

Nulojix[®], en combinación con corticosteroides y ácido micofenólico, está indicado para la profilaxis del rechazo del injerto en pacientes adultos que reciben un trasplante renal. Se recomienda añadir un antagonista del receptor de interleucina (IL)-2 como tratamiento de inducción al tratamiento con belatacept.

- Tras la comercialización, se ha observado un incremento en la tasa de rechazo agudo con Nulojix (belatacept) cuando se realiza una reducción rápida de la dosis de corticosteroides en pacientes con alto riesgo inmunológico de presentar rechazo agudo del trasplante.
- La reducción de corticosteroides debe rea-

lizarse con precaución, particularmente en aquellos pacientes que presenten de 4 a 6 incompatibilidades del antígeno leucocitario humano (HLA).

- La ficha técnica de Nulojix (belatacept) se actualizará para incluir:
 - Una advertencia sobre el riesgo que comporta llevar a cabo una rápida reducción de corticosteroides en pacientes con alto riesgo inmunológico.
 - Información sobre las dosis de corticosteroides utilizadas y las poblaciones incluidas en los estudios clínicos que avallan la autorización del medicamento.

Cinacalcet (Mimpara)[®]: Notificación de un caso mortal con hipocalcemia grave en el marco de un ensayo clínico en pediatría.

Mimpara[®] está indicado para el tratamiento del hiperparatiroidismo (HPT) secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a diálisis. Puede utilizarse como parte de un régimen terapéutico que incluya quelantes del fósforo y/o análogos de vitamina D, según proceda.

Mimpara está también indicado para la reducción de la hipercalcemia en pacientes con carcinoma de paratiroides o hiperparatiroidismo primario, para los pacientes que según sus niveles basales de calcio sérico, la paratiroidectomía estaría indicada (según las principales guías de tratamiento) pero que, no obstante, ésta no es clínicamente adecuada o está contraindicada.

Resumen:

- Se ha notificado un caso mortal con hipocalcemia grave en un paciente en tratamiento con cinacalcet (Mimpara) que se encontraba formando parte de un ensayo clínico en pediatría.
- Mimpara no está aprobado para su uso en pacientes pediátricos.
- Se recuerda a los médicos prescriptores que cinacalcet reduce los niveles de calcio y que por tanto los pacientes que se encuentren en tratamiento con este medicamento deben someterse a una estrecha monitorización para detectar la aparición de hipocalcemia.

Cese de comercialización del medicamento Alapryl® (halazepam)

El titular de la autorización de comercialización del medicamento Alapryl 40 mg comprimidos, Laboratorios Menarini S.A., ha solicitado a la AEMPS la revocación de dicha autorización debido al cese del acuerdo con el licenciador y fabricante del medicamento. La revocación se ha hecho efectiva el 30 de abril de 2013, fecha a partir de la cual Laboratorios Menarini no podrá suministrar más medicamento.

Dado que la revocación tiene un motivo comercial, y no existe ningún problema de calidad o seguridad, el medicamento que esté en poder de los pacientes, en los canales de distribución, oficinas de Farmacia o almacenistas puede seguir utilizándose hasta su fecha de caducidad.

El halazepam es una benzodiazepina de acción larga, que se emplea en el tratamiento de la ansiedad, para el restablecimiento y conciliación del sueño, como anticonvulsivante y como adyuvante en el tratamiento de algunas patologías psiquiátricas. La acción farmacológica del halazepam en el Sistema Nervioso Central es muy similar a la de otras benzodiazepinas de acción larga disponibles en el mercado. El tratamiento con halazepam,

al igual que con el resto de benzodiazepinas, no debe superar los 4-6 meses y es preferible restringirlo a menos de 4 semanas.

Ante esta situación, la **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios** recomienda:

- Que los pacientes en tratamiento con Alapryl consulten con su médico la mejor alternativa en cada situación concreta.
- Que el médico responsable evalúe la necesidad de continuar el tratamiento con benzodiazepinas, eligiendo una alternativa de entre las disponibles en el mercado o estableciendo, si no se considera necesaria la continuación, una retirada paulatina con Alapryl u otra benzodiazepina de acción larga. A este respecto, conviene recordar que al ser el halazepam una benzodiazepina de acción larga, es menos probable la aparición de síntomas de retirada, ya que, tanto el halazepam como sus metabolitos activos, desaparecen gradualmente del plasma.

Ranelato de estroncio (Osseor®, Protelos®): riesgo de infarto agudo de miocardio

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 16 de abril de 2013 Ref: MUH (FV), 11/2013

- El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha recomendado la revisión del balance beneficio-riesgo de ranelato de estroncio, así como no utilizar este medicamento en pacientes con alto riesgo de cardiopatía isquémica.
- Esta recomendación debe ser confirmada en las próximas semanas en el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).
- La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda mientras

tanto restringir el uso de ranelato de estroncio a pacientes con osteoporosis grave y alto riesgo de fracturas y no iniciar el tratamiento en pacientes con elevado riesgo de cardiopatía isquémica.

Ranelato de estroncio (Osseor®, Protelos®), está autorizado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres tras la menopausia a fin de reducir la aparición de fracturas vertebrales y de cadera así como en la osteoporosis en hombres adultos con riesgo elevado de fractura.

En su última reunión celebrada entre los días 8 y 11 de abril, el PRAC ha evaluado los datos procedentes del último informe periódico de seguridad de ranelato de estroncio, el cual incluye nuevos datos que muestran un incremento de riesgo de infarto de miocardio.

La información evaluada por el PRAC procede de datos agrupados de ensayos clínicos realizados frente a placebo (aproximadamente 7500 pacientes tratados con ranelato de estroncio o placebo). Estos datos muestran de forma global un incremento de riesgo de infarto de miocardio en los pacientes tratados con ranelato de estroncio respecto a placebo sin que se observe un aumento en la mortalidad.

Teniendo en cuenta esta nueva información, así como los riesgos ya conocidos para ranelato de estroncio de tromboembolismo venoso y de reacciones cutáneas graves (nota informativa 04/2012), el PRAC ha concluido que se debería reevaluar con detalle su balance beneficio-riesgo en las indicaciones autorizadas y que mientras esta evaluación se lleva a cabo se deberían introducir las siguientes restricciones en las condiciones de uso de estos medicamentos:

- Limitar las indicaciones al tratamiento de la osteoporosis severa en mujeres posme-

nopáusicas con alto riesgo de fracturas y de la osteoporosis severa en hombres con alto riesgo de fractura.

- No utilizar ranelato de estroncio en pacientes con:
 - antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular.
 - hipertensión arterial no controlada.

Estas recomendaciones del PRAC deberán ser valoradas en las próximas semanas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). La AEMPS informará de las conclusiones finales. Mientras tanto, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- Cuando se establezca un tratamiento con ranelato de estroncio, se deben tener en cuenta las indicaciones mencionadas anteriormente.
- No iniciar el tratamiento o valorar cuidadosamente el mismo en pacientes con elevado riesgo de cardiopatía isquémica.

Tetrazepam (Myolastan®): Actualización de la información sobre la revisión europea del balance beneficio-riesgo

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 12 de abril de 2013 Ref: MUH (FV), 10/2013

- El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha recomendado la suspensión de comercialización de los medicamentos que contienen tetrazepam. Esta recomendación no es definitiva y debe ser confirmada en las próximas semanas en el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh) del que forman parte todas las Agencias de medicamentos europeas.
- La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda mientras tanto no sobrepasar los 7 días de duración en el caso de nuevos tratamientos, vigilar la posible aparición de reacciones

cutáneas e informar a los pacientes de que en tal caso acudan al médico y revisar de forma no urgente los posibles tratamientos con tetrazepam de duración mayor a una semana.

Como continuación de la Nota Informativa MUH (FV) 04/2013 sobre la revisión del balance beneficio-riesgo de tetrazepam (Myolastan®), la AEMPS informa de las conclusiones y recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC).

En su última reunión celebrada entre los días 8 y 11 de abril, el PRAC ha evaluado los datos

disponibles sobre tetrazepam en sus indicaciones autorizadas, en particular los referentes a las reacciones cutáneas notificadas en Europa y los publicados en la bibliografía.

Las conclusiones de esta revisión han sido que el uso de tetrazepam se asocia a un riesgo de aparición de reacciones cutáneas, que ocasionalmente pueden ser graves. Adicionalmente, se ha considerado que frente a este riesgo, los datos relativos a la eficacia clínica no son lo suficientemente sólidos como para considerar favorable el balance beneficio-riesgo de tetrazepam, o que éste pudiera mantenerse favorable con medidas adicionales de minimización de riesgos.

Tomando como base estas conclusiones, el PRAC ha recomendado suspender la autorización de comercialización en Europa de los medicamentos que contienen tetrazepam.

Dado que estos medicamentos tienen autorización nacional en todos los países en los que se encuentran disponibles, esta recomendación deberá ser valorada por el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh), del que forman parte todas las Agencias de medicamentos eu-

ropeas, en las próximas semanas.

Hasta que se alcance una decisión final sobre la suspensión o el mantenimiento de la autorización de comercialización de tetrazepam y considerando que las reacciones cutáneas graves suelen aparecer durante el primer mes de tratamiento, como medida de precaución la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- No sobrepasar los 7 días de duración en el caso de iniciarse nuevos tratamientos.
- Vigilar la posible aparición de reacciones cutáneas en los pacientes que inicien o que ya se encuentren en tratamiento con tetrazepam.
- Informar a los pacientes de que en el caso de aparición de una reacción cutánea acudan al médico.
- Revisar de forma rutinaria los posibles tratamientos prolongados en pacientes que utilizan actualmente tetrazepam, dado que los datos de que dispone la AEMPS indican un uso elevado, y en muchos casos prolongado, de tetrazepam en España.

Calcitonina: suspensión de la comercialización de los preparados intranasales y restricción del uso de los preparados inyectables a tratamientos de corta duración

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 9 de abril de 2013 Ref: MUIH (FV), 09/2013

- Se ha suspendido la autorización de comercialización de los medicamentos de administración intranasal que contienen calcitonina.
- Los preparados inyectables deben utilizarse durante periodos cortos de tiempo a la dosis mínima eficaz, siendo sus indicaciones autorizadas:
 - Prevención de pérdida aguda de masa ósea debida a inmovilización repentina.
 - Tratamiento de la enfermedad de Paget cuando no se pueden utilizar otros tratamientos alternativos o estos han resultado ineficaces.
 - Tratamiento de hipercalcemia por cáncer.

En el año 2012, la AEMPS informó de las conclusiones de la revisión del balance beneficio/riesgo de los medicamentos con calcitonina tras conocerse los resultados de nuevos ensayos clínicos (nota informativa 13/2012).

Las conclusiones de esta revisión indicaban que estos medicamentos solo se deben utilizar en tratamientos de corta duración, dado que los nuevos datos procedentes de ensayos clínicos indican un ligero incremento de riesgo de tumores asociado a tratamientos prolongados. Dada la existencia de otras alternativas terapéuticas, se desaconsejaba el uso de calcitonina para el tratamiento de la osteoporosis.

Por ello, la AEMPS recomendó que, hasta que se adoptase la correspondiente decisión

de la Comisión Europea, no se iniciasen nuevos tratamientos para la indicación de osteoporosis y se procediese a la revisión de los tratamientos en curso, valorando posibles alternativas terapéuticas. Adicionalmente, se recomendaba que se limitase a periodos cortos de tiempo el tratamiento con calcitonina inyectable en enfermedad de Paget, prevención de pérdida aguda de masa ósea por inmovilización repentina o hipercalcemia causada por cáncer.

Recientemente se ha publicado la correspondiente decisión de la Comisión Europea en la que se establece la suspensión de la autorización de comercialización de los preparados de calcitonina de administración intranasal, así como la actualización de la ficha técnica y el prospecto de los preparados inyectables de calcitonina.

En consecuencia, la AEMPS ha procedido a la suspensión de la autorización de comercialización de los medicamentos con calcitonina de administración intranasal y está actualizando la información del producto de los preparados inyectables.

Teniendo en cuenta lo establecido en la decisión de la comisión Europea y que las nuevas restricciones de uso de calcitonina se basan en que su uso prolongado presenta un balance beneficio/riesgo desfavorable, la AEMPS informa a los profesionales sanitarios de lo siguiente:

Preparados de calcitonina intranasal:

- No se deben prescribir ni dispensar ya que se ha suspendido la autorización de comercialización.
- La devolución de las existencias disponibles en oficinas de farmacia y almacenes de distribución se llevará a cabo mediante los canales habituales.

Preparados de calcitonina inyectable:

- Deben utilizarse durante periodos cortos de tiempo a la dosis mínima eficaz.
- Actualmente tienen indicación autorizada en la prevención de pérdida aguda de masa ósea debida a inmovilización repentina, tratamiento de la enfermedad de Paget cuando no se pueden utilizar otros tratamientos alternativos o estos han resultado ineficaces y en el tratamiento de la hipercalcemia por cáncer.
- Para la prevención de pérdida aguda de masa ósea debida a inmovilización repentina, como es el caso de pacientes con fracturas osteoporóticas recientes, se recomienda una dosis de 100 UI/día o 50 UI dos veces al día durante dos semanas, sin exceder las cuatro semanas de tratamiento.
- Para el tratamiento de la enfermedad de Paget, el tratamiento no debe prolongarse mas de tres meses, sin embargo, en circunstancias excepcionales como el riesgo de fractura patológica inminente, este puede prolongarse hasta un máximo recomendado de seis meses.

Cilostazol (Ekistol®, Pletal®): finalización de la revaluación de la relación beneficio-riesgo y restricciones de uso

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 22 de marzo de 2013 Ref: MUH (FV), 08/2013

Cilostazol se encuentra comercializado en España desde el 1 de abril de 2009 bajo los nombres comerciales de Ekistol® y Pletal®. Su indicación autorizada es la mejora de la distancia caminada sin dolor, en pacientes con claudicación intermitente en estadio II de la clasificación de Fontaine.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ya informó previamente (nota informativa 09/2011) del inicio en Europa, de la revaluación del beneficio-riesgo de cilostazol en sus indicaciones autorizadas. Dicho proceso de revaluación se inició a instancias de la propia AEMPS, tras tenerse conocimiento de una serie de notificaciones

La eficacia clínica de cilostazol es modesta. Sus beneficios solamente superan a los potenciales riesgos en un limitado subgrupo de pacientes.

Se establecen nuevas restricciones y contraindicaciones de uso para los medicamentos que contienen cilostazol.

nes de sospechas de reacciones adversas de tipo cardiovascular y hemorrágico recibidas por el Sistema Español de Farmacovigilancia.

Recientemente se ha finalizado esta revisión concluyéndose lo siguiente:

- La eficacia clínica de cilostazol es modesta y los beneficios solamente superan a sus potenciales riesgos en un limitado subgrupo de pacientes.
- Los datos procedentes de la notificación de sospechas de reacciones adversas sugieren un riesgo de hemorragias y acontecimientos cardiovasculares, aunque la relevancia de dichos riesgos no se ha confirmado con datos procedentes de ensayos clínicos. En la práctica clínica se deberá evitar el tratamiento con cilostazol en pacientes de alto riesgo para la aparición de este tipo de reacciones adversas.

Para facilitar el cumplimiento de tales medidas, se proponen los siguientes cambios en las condiciones de uso de estos medicamentos:

Indicaciones terapéuticas y dosificación:

- Cilostazol sólo debe utilizarse para claudicación intermitente en aquellos pacientes en los que los cambios en el estilo de vida (abandono de hábito de fumar y programas de ejercicio físico) por si solos no hayan resultado efectivos.
- La decisión de iniciar el tratamiento deberán adoptarla médicos con experiencia en el manejo de la arteriopatía periférica, evaluando el beneficio a los tres meses y suspendiendo el tratamiento si no se observa un beneficio clínicamente relevante.
- En determinados grupos de pacientes como es el caso de aquellos que también utilizan inhibidores potentes del CYP3A4 o

CYP2C19 es aconsejable reducir la dosis de cilostazol a 50 mg dos veces al día.

Contraindicaciones:

- Cilostazol no debe utilizarse en pacientes con angina inestable o que hayan tenido infarto de miocardio o intervención coronaria en los últimos seis meses. Tampoco deberá emplearse en aquellos que presenten antecedentes de taquiarritmia grave ni en los que utilicen dos o más antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes

Advertencias y precauciones de uso:

- Debido a su mecanismo de acción, cilostazol puede producir reacciones adversas cardiovasculares (taquicardia, palpitaciones, taquiarritmia, hipotensión) y en pacientes de riesgo puede inducir angina de pecho, por lo que este tipo de pacientes deben ser estrechamente vigilados durante el tratamiento.

La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- Antes de prescribir cilostazol se tendrán en cuenta las recomendaciones anteriormente expuestas así como las condiciones de uso incluidas en la ficha técnica de estos medicamentos, en particular lo referente a sus contraindicaciones.
- Valorar periódicamente y, al menos, a los tres meses del inicio del tratamiento, el beneficio clínico obtenido por el paciente, retirando el medicamento en caso de que este no se haya alcanzado.
- Valorar en la siguiente consulta rutinaria la pertinencia de mantener el tratamiento con cilostazol en los pacientes actualmente tratados teniendo en cuenta las recomendaciones recogidas en esta Nota Informativa.

Se recomienda administrar cilostazol exclusivamente en aquellos pacientes en los que pueda obtenerse un claro beneficio con el tratamiento.