

hipocalcemia. Se recomienda no utilizar en embarazo y lactancia, por falta de experiencia de uso.

Aunque no se han realizado estudios concretos sobre interacciones, por el momento no ha aparecido ninguna descrita.

COSTE TRATAMIENTO /6 MESES*	Dosis	Euros
Denosumab	60 mg/6 meses	240,15
Alendronato	70 mg/semana	88,26
Raloxifeno	60 mg/día	134,78

(*) = para establecer comparación se ha calculado el coste tratamiento para seis meses.

CONCLUSIONES

El denosumab es un nuevo principio activo que ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la osteoporosis con un mecanismo de acción novedoso, perfil de seguridad y posología diferente al resto de los fármacos disponibles para esta enfermedad.

Aunque en la actualidad se dispone de muchas opciones terapéuticas autorizadas para la osteoporosis, el denosumab, por sus potenciales ventajas se le puede considerar una nueva y buena alternativa cuando los bifosfonatos no sean tolerados, aunque es más caro.

Además es el primer medicamento con indicación específica para hombres con cáncer de próstata.

Informaciones sobre seguridad de medicamentos

Notas Informativas de Farmacovigilancia¹

Seguidamente se relacionan algunas de las actuaciones relacionadas con la seguridad de medicamentos, tanto por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) como de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA).

Se transcribe de forma textual algunas de las notas informativas publicadas recientemente por la AEMPS. La nota informativa original se puede encontrar en www.aemps.gob.es > medicamentos de uso humano > notas informativas > seguridad.

Pioglitazona: evaluación europea de su posible asociación con el cáncer de vejiga².

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos acaba de finalizar una revisión de todos los datos disponibles sobre la posible asociación entre el uso de pioglitazona y la aparición de cáncer de vejiga y su impacto sobre la relación beneficio-riesgo de este medicamento.

Nota 2011/10. La pioglitazona es un antidiabético para administración por vía oral en diabetes mellitus tipo 2, indicado en segunda línea de tratamiento, tanto en monoterapia como en doble o triple terapia junto a

otros antidiabéticos orales o insulina. Está autorizado en España como monofármaco (Actos®, Glustin®), asociado a metformina (Competact®, Glubrava®), y asociado a glimepirida (Tandemact®).

La posible asociación entre el uso de pioglitazona y la aparición de cáncer de vejiga ha sido objeto de atención desde el año 2000 en el que se autorizó el medicamento por parte del CHMP, Comité integrado por representantes de todas las Agencias reguladoras de Medicamentos europeas.

Esta revisión se ha realizado debido al incremento en el número de notificaciones espontáneas de cáncer de vejiga en pacientes sometidos a tratamiento con pioglitazona.

Entre los estudios de los que se dispone de resultados, se encuentra un estudio epidemiológico de 10 años de duración que se está realizando con la base de datos KPNC en Estados Unidos (*Kaiser Permanente Northern California study*) con el objetivo de intentar identificar la incidencia de neoplasias malignas en una cohorte de pacientes diabéticos sometidos a tratamiento con pioglitazona. Hasta la fecha, los resultados preliminares no han confirmado la existencia de una clara asociación entre el uso de pioglitazona y el desarrollo de cáncer de vejiga; no obstante, si parece que podría existir un potencial incremento de riesgo en los pacientes con exposiciones prolongadas y altas dosis acumuladas del medicamento.

Con un diseño similar, se ha realizado en Francia un estudio de cohortes retrospectivo para determinar la posible relación entre el uso de pioglitazona y la aparición de cáncer de vejiga. Los resultados sugieren que el uso de pioglitazona podría asociarse a un pequeño incremento del riesgo de padecer cáncer de vejiga. Estos resultados, dados a conocer el día 7 de junio, dieron

¹ Se recuerda a los profesionales sanitarios que deben **notificar todas las sospechas de reacciones adversas** a los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, cuyo directorio se puede consultar en <http://www.agemed.es/directorio/pdf/dir-serfv.pdf>.

² La información previa sobre esta revisión queda recogida en la nota ref.: 2011/10, junio y el resultado de la misma en la nota ref.: 2011/13, julio.

lugar a que la Agencia Francesa de Medicamentos (AFSSAPS) tomara la decisión de suspender el uso de los medicamentos con pioglitazona en Francia⁽¹⁾, y a que la Agencia alemana de medicamentos (BfArM) recomendara que no se inicien nuevos tratamientos con pioglitazona, en espera del resultado de la evaluación europea⁽²⁾.

Sin embargo, de acuerdo con la valoración realizada por el CHMP en su reunión de junio 2011, el estudio adolece de varias limitaciones metodológicas por lo que estos resultados deberán ser evaluados en contexto, considerando la totalidad de la información disponible, y el papel actual de la pioglitazona en el tratamiento de la diabetes mellitus.

Por este motivo, se ha formado un grupo asesor europeo constituido por expertos en el campo de endocrinología y diabetes que ha revisado las distintas cuestiones relacionadas con pioglitazona: su papel en el tratamiento de la diabetes, la relevancia clínica de los datos disponibles sobre el riesgo de cáncer de vejiga asociado al uso del medicamento y las medidas de minimización de riesgos que podrían llegar a ponerse en práctica para intentar evitar o reducir este posible riesgo.

Nota 2011/13. Tras analizar todos los datos disponibles, las agencias reguladoras de medicamentos europeas concluyen que en determinados pacientes diabéticos el balance beneficio-riesgo del tratamiento con medicamentos que contienen pioglitazona se mantiene favorable, siempre que se tengan en cuenta una serie de contraindicaciones y advertencias encaminadas a minimizar el modesto incremento de riesgo de cáncer de vejiga observado en algunos estudios.

Tras finalizar la revisión sobre los medicamentos antidiabéticos que contienen pioglitazona en relación al riesgo de cáncer de vejiga, las Agencias de Medicamentos europeas concluyen que estos medicamentos siguen siendo una opción válida de tratamiento para determinados pacientes con diabetes tipo II a pesar del ligero incremento de riesgo de cáncer de vejiga observado en algunos estudios. Dicho incremento de riesgo puede minimizarse con una adecuada selección y seguimiento periódico de los pacientes.

Se han revisado todos los datos sobre la aparición de casos de cáncer de vejiga, incluyendo los resultados de los estudios preclínicos, clínicos, epidemiológicos y las notificaciones espontáneas, así como la opinión de un grupo asesor europeo constituido por expertos en el campo de diabetes y endocrinología.

Dos de los tres estudios epidemiológicos recientes (*estudio de cohortes de Kaiser Permanente Northern California*⁽⁴⁾, *estudio de cohortes de French CNAMTS*⁽⁵⁾, *estudio de casos y controles de GPRD*) sugieren un ligero incremento de riesgo de cáncer de vejiga en los pacientes diabéticos tratados con pioglitazona (riesgo relativo entre 1,12 y 1,33), en particular tras tratamientos prolongados

y con mayores dosis acumuladas. En un metanálisis de estudios clínicos aleatorizados y controlados, 19 de los 12.506 pacientes tratados con pioglitazona tuvieron cáncer de vejiga (0,15%) comparados con los 7 de los 10.212 pacientes que no tomaban pioglitazona (0,07%); basándose en los resultados de este estudio, tampoco puede excluirse un posible riesgo con el tratamiento a corto plazo.

Teniendo en cuenta esta información, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- *No prescribir medicamentos que contienen pioglitazona a pacientes que hayan padecido o padezcan en la actualidad cáncer de vejiga ni a pacientes con hematuria macroscópica no filiada.*
- *Evaluar los factores de riesgo que presente el paciente para desarrollar cáncer de vejiga antes de iniciar el tratamiento con pioglitazona. Esto es especialmente relevante en la población anciana, dado que el riesgo de cáncer de vejiga aumenta con la edad. Por ello, se debe valorar con cautela el balance beneficio-riesgo en ancianos antes de iniciar el tratamiento con pioglitazona y durante el curso del mismo.*
- *Los facultativos deben revisar el tratamiento con pioglitazona después de tres a seis meses de comenzar el tratamiento para asegurar que sólo continúen con el tratamiento los pacientes que están teniendo un beneficio clínico suficiente, continuando posteriormente esta evaluación de forma periódica.*

Se va a iniciar un estudio epidemiológico pan-europeo con la finalidad de caracterizar más claramente este riesgo, y en particular el periodo en el que éste pudiera ser mayor así como otros factores que puedan intervenir en el mismo.

Referencias

1. Risque de cancer de la vessie chez les personnes diabétiques traitées par pioglitazone en France: une étude de cohorte sur les données du SNIIRAM et du PMSI (http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/b42a6bf9a1b63c3dbec7388d3914687b.pdf)
2. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 05/11 Das BfArM rät derzeit vom Gebrauch pioglitazonhaltiger Arzneimittel ab. Erstellt: 10.06.2011 <http://www.bfarm.de/DE/BfArM/Presse/mitteil2011/pm05-2011.html>
3. EMA Press release 23/06/2011: European Medicines Agency updates on ongoing benefit-risk review of pioglitazone-containing medicines http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/06/news_detail_001284.jsp&url=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
4. Lewis JD, Ferrara A, PengHedderon M, Bilker WB, Quesenberry J et al. Diabetes Care 2011;34:916-22
5. Risque de cancer de la vessie chez les personnes diabétiques traitées par pioglitazone en France: une étude de cohorte sur les données du SNIIRAM et du PMSI (http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/b42a6bf9a1b63c3dbec7388d3914687b.pdf)

Metotrexato por vía oral: reacciones adversas graves derivadas de la confusión en la dosis administrada (ref.: 2011/11, julio)

El Sistema Español de Farmacovigilancia sigue recibiendo casos graves de sobredosis con metotrexato por vía oral, derivados de su administración diaria en lugar de semanal.

La AEMPS alerta a los profesionales sanitarios de esta situación recordando que, tal como indica la ficha técnica, las dosis de metotrexato oral en el tratamiento de la artritis reumatoide, psoriasis y síndrome de Reiter son semanales. Los profesionales sanitarios deben de prestar atención en suministrar al paciente la información necesaria para asegurar que se prescribe, dispensa y administra la dosis correcta.

Metotrexato para vía oral se encuentra comercializado en España bajo el nombre comercial de Metotrexato Wyeth® 2,5 mg 50 comprimidos.

El metotrexato es un antimetabolito indicado en enfermedades neoplásicas y en el tratamiento de artritis reumatoide, artritis crónica juvenil, psoriasis y síndrome de Reiter. La pauta de administración de metotrexato por vía oral para estas indicaciones es semanal (consultar posología en ficha técnica).

En julio de 2004 la AEMPS publicó la nota informativa “Posible confusión en la dosis de metotrexato administrado por vía oral. Ref: 2004/04” y procedió a la actualización de ficha técnica y prospecto.

A pesar de ello, desde entonces se han seguido notificando al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano casos de reacciones adversas en las que se ha administrado metotrexato oral diariamente, en vez de semanalmente.

Los nueve casos registrados desde 2004 son todos ellos graves y presentaron signos de toxicidad hematológica tales como leucopenia, trombocitopenia, anemia y aplasia de la médula ósea, fiebre e infecciones, gingivitis y mucositis.

Ante esta situación, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios que apliquen las siguientes medidas:

- Para pacientes ambulatorios :
 - Informar verbalmente y por escrito de la dosis prescrita de metotrexato, insistiendo en que la administración es semanal (excepto en los casos de neoplasia trofoblástica gestacional).
 - Prescribir la dosis semanal por vía oral de metotrexato en una sola toma, especificándole al paciente el día concreto de la semana que debe tomar el medicamento.
 - Asegurarse de que el paciente entiende la información suministrada.
 - Informar a los pacientes sobre los peligros de una potencial sobredosificación y advertirles que deben acudir al médico ante cualquier signo o síntoma de depresión de la médula ósea (hemorragia o hematoma, púrpura, fiebre, infección, dolor de garganta inexplicable).
- A nivel hospitalario : incluir en la prescripción de metotrexato la indicación terapéutica, con el fin de que, en la validación farmacéutica, puedan ser detectados posibles errores en la frecuencia de administración.
- A nivel de dispensación y administración :
 - Incidir sobre la importancia de seguir la posología prescrita por el médico y los problemas graves de una sobredosificación.
 - Insistir en las pautas semanales prescritas.

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Posible confusión en la dosis de Metotrexato administrado por vía oral. Nota informativa 2004/07, de 27 de julio de 2004. Disponible en la URL:
<http://www.aemps.gob.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/metotrexato-04-04.pdf>
2. Ficha técnica de Metotrexato Wyeth 2,5 mg 50 comprimidos:
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=40698&formato=pdf&formulario=FICHAS>.

Fe de erratas

En la página 96 del número anterior (vol.35 nº3) se encuentran mal especificadas las marcas comerciales del principio activo “*Bilastina*”. Las correctas son:

• BILAXTEN®	20 mg	20 comp	PVP: 12,80 €	Faes Farma, S.A.
• IBIS®	20 mg	20 comp	PVP: 12,80 €	Menarini, S.A.
• OBALIX®	20 mg	20 comp	PVP: 12,80 €	Menarini, S.A.