

# número dieciséis

diciembre 08

hoja de noticias y observacion(es)

el ojo de  
Markov

## 1 RIMONABANT

Historia de una novedad terapéutica

## 2 Conviene recordar sobre Agonistas $\beta_2$ -adrenérgicos de larga duración

### 1 RIMONABANT: Historia de una novedad terapéutica

**Autorizado por la Unión Europea** desde junio de 2006 por procedimiento centralizado. **Comercialización** en España en marzo de 2008. Excluido de la financiación pública. **Retirada del mercado o Suspensión de la comercialización:** 24 de octubre de 2008.

#### Mecanismo de Acción, Indicaciones que fueron autorizadas

- El rimonabant (**R**) es un antagonista selectivo del receptor cannabinoide-1 (CB1).
- Indicación autorizada: como adyuvante de la dieta y del ejercicio para el tratamiento de la obesidad ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), o en pacientes con sobrepeso ( $IMC > 27 \text{ kg/m}^2$ ) con factores de riesgo asociado, como la diabetes tipo 2 o la dislipidemia.

#### Eficacia

- En los EC los beneficios en reducción de peso son modestos (5% en 1 ó 2 años) y reversibles tras la retirada del tratamiento. (La reducción de peso corporal en un 5% ó 10% al finalizar el año fue significativamente mayor en el grupo tratado con **R20** que con placebo con una media de -6,3 kg vs -1,8 kg en todos los estudios).
- La eficacia resultó inferior a la esperada, entre otros factores, debido al corto periodo de tiempo de los ensayos realizados.

#### Seguridad Inicial

##### **Ficha Técnica:** reacciones adversas más frecuentes:

- Trastornos psiquiátricos: depresión, cambios de humor, ansiedad, irritabilidad, nerviosismo, trastornos del sueño, insomnio, parasomnia. En el momento de su autorización, las alteraciones psiquiátricas, en particular, los trastornos depresivos, se identificaron como el problema de seguridad más relevante asociado al uso de **R**.
- Trastornos del sistema nervioso: pérdida de memoria, mareo, hipoestesia, ciática.
- Otros: diarreas, vómitos, gastroenteritis, prurito, hiperhidrosis, espasmos musculares, tendinitis, calambres, caída, sobrecarga en articulaciones, contusión, astenia/fatiga, gripe, sofocos.

##### **En los EC RIO, revisiones y meta-análisis posteriores, se observó:**

- Un aumento en la incidencia de efectos adversos psiquiátricos de severidad media a moderada (trastornos depresivos, ideas suicidas, agresividad, etc).
- Un 40% de retiradas de forma precoz, que se ha asociado a cuestiones no especificadas o por los efectos adversos.

#### Notificación de la FDA

Advierte del aumento del riesgo de suicidio e ideas suicidas en los pacientes que toman **R** en comparación con placebo.

#### Farmacovigilancia (experiencia post-comercialización):

- Más de la mitad de los pacientes que presentan trastornos depresivos lo hacen dentro del primer mes de tratamiento. El 80% lo hacen dentro de los tres primeros meses.
- La Agencia Europea del medicamento (EMA) advierte que debe realizarse un seguimiento activo de signos y síntomas de trastornos psiquiátricos en los pacientes en tratamiento con **R**.
- Los casos notificados de trastornos psiquiátricos graves, incluyendo intento de suicidio y suicidio consumado han ido aumentando posteriormente a su comercialización.
- El Sistema Español de Farmacovigilancia ha recibido 12 notificaciones de sospechas de reacciones adversas de tipo psiquiátrico, de las que 9 eran graves y 2 referían ideación suicida. No se ha notificado ningún caso de suicidio en España.

## Modificaciones de la Ficha Técnica

### Se producen cambios mayores en las precauciones de uso y contraindicaciones relativas a trastornos psiquiátricos:

- Contraindicado en pacientes con depresión mayor y/o tratamiento antidepresivo.
- Se añade en el apartado de seguridad psiquiátrica eventos adversos psiquiátricos graves: ideas suicidas, agresividad y conductas agresivas.
- El riesgo de depresión se duplica en pacientes que toman **R**, comparado con obesos o pacientes con sobrepeso que no toman este medicamento.

## Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios

(22 de julio de 2008)

- El uso de **R** está contraindicado en pacientes que tengan depresión mayor y/o que estén recibiendo tratamiento antidepresivo.
- No debe utilizarse **R** en pacientes con ideación suicida, o con antecedentes de ideación suicida y trastorno depresivo. Tampoco se recomienda su uso en pacientes con enfermedad psiquiátrica no controlada.
- En el caso de que se diagnostique depresión o una enfermedad psiquiátrica durante el tratamiento con **R**, éste debe suspenderse.
- Debe vigilarse activamente la aparición de sintomatología psiquiátrica en los pacientes en tratamiento con **R**, particularmente de sintomatología depresiva.

## Balance beneficio-riesgo poco favorable

Los escasos beneficios de **R** (escasa pérdida de peso, ningún efecto clínico demostrado en términos de morbi-mortalidad) y la frecuencia de efectos adversos contrastan con la publicidad que se ha hecho de este medicamento para el tratamiento de la obesidad o sobrepeso.

**El perfil de efectos adversos sobre el SNC del R podría tratarse de un efecto de clase común de todos los antagonistas selectivos del receptor cannabinoide-1 (CB1).**

## El Comité de Medicamentos de Uso Humano, CHMP

**Después de la revisión de todos los datos disponibles de eficacia y seguridad, en una reunión celebrada del 20-23 de octubre:**

- Confirma que se duplica el riesgo de trastornos psiquiátricos en los pacientes que utilizan **R** y estima que no hay garantías de que dicho riesgo se pueda reducir con medidas adicionales.
- Consideró que la efectividad de **R** en la práctica clínica es inferior a la esperada según los resultados de los ensayos clínicos previos a su autorización. Ello podría obedecer entre otros factores, al corto periodo de tiempo de la duración de los ensayos, y a la frecuente interrupción de los tratamientos o abandonos.
- Concluyó que con la información actualmente disponible, el balance beneficio-riesgo de **R** es desfavorable.

## Suspensión cautelar de comercialización

(23 de octubre de 2008)

- La Agencia Europea de Medicamentos, EMEA, ha recomendado la suspensión de la autorización de comercialización de **R**, comercializado en España con el nombre comercial Acomplia®.
- La Agencia Española del medicamento y productos sanitarios (AEMPS) comunicó a los profesionales sanitarios y a los pacientes que el medicamento no estará disponible en España a partir del 24 de octubre. Se advierte a los médicos que no se debe prescribir **R** a partir del 24 de octubre de 2008, por lo que no deben iniciarse nuevos tratamientos ni continuarse los actualmente en curso. Informa a los pacientes que no es necesario que suspendan el tratamiento inmediatamente si ha sido bien tolerado, aunque deben consultar con su médico las posibles alternativas para controlar el sobrepeso.

## 2 CONVIENE RECORDAR SOBRE Agonistas $\beta_2$ -adrenérgicos de larga duración

Los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de larga duración, salmeterol y formoterol, se deben utilizar asociados a corticoides inhalados en el tratamiento del **asma persistente moderada o persistente grave\***, cuando no está controlado, tanto en pacientes adultos como en niños mayores de 5 años.

Varios meta-análisis han confirmado la existencia de un ligero aumento de efectos adversos graves y de mortalidad por empeoramiento del asma en pacientes tratados con  $\beta_2$ -adrenérgicos de larga duración. Estos problemas parecen reducirse sustancialmente cuando dichos fármacos son utilizados de manera conjunta con corticoides inhalados.

### Recomendaciones para la utilización de salmeterol o formoterol en el manejo del asma crónico:

- 1.- No utilizar nunca en monoterapia. Los  $\beta_2$ -adrenérgicos de larga duración se deben asociar solo si con el uso regular y a las dosis adecuadas de corticoides no se consigue un adecuado control del asma.
- 2.- No utilizarlos en lugar de los corticoides inhalados. Los pacientes a los que se les administre formoterol o salmeterol deben llevar siempre un corticoide inhalado.
- 3.- No usar como medicación de rescate. En los síntomas agudos del asma la terapia de elección son los  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción corta.
- 4.- No iniciar tratamientos con salmeterol o formoterol en situaciones de deterioro del asma o en episodios agudos de descompensación.
- 5.- Utilizar siempre a la mínima dosis eficaz. Iniciar el tratamiento a dosis bajas y monitorizar el efecto antes de considerar un aumento de dosis. Supervisar de cerca durante los primeros 3 meses de tratamiento.
- 7.- Revisar si es apropiado continuar con el tratamiento cuando se alcance un control del asma a largo plazo. Interrumpir el tratamiento en ausencia de beneficio.

\* GEMA