

Panamá, 30 de marzo del 2015.

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**



De: **MAGISTRA JENNY E. VERGARA S.**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

INFORMACIÓN PARA LOS PROFESIONALES DE LA SALUD SOBRE: LA EVALUACIÓN DE UN ESTUDIO POR PARTE DE LA FDA ESCLARECE DOS MUERTES REALACIONADAS CON EL FÁRMACO INYECTABLE PARA EL TRATAMIENTO DE LA EZQUIZOFRENIA ZYPREXA RELPREVV (PAMOATO DE OLANZAPINA).

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIAS Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS ALERTAS Y NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR AUTORIDADES REGULATORIAS INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) ha finalizado la evaluación del estudio llevado a cabo para determinar la causa de los niveles elevados del fármaco inyectable para el tratamiento de la esquizofrenia Zyprexa Relprevv® (Pamoato de olanzapina) en dos pacientes que fallecieron. Los resultados del estudio no fueron concluyentes. No pudimos excluir la posibilidad de que las muertes se produjeran a consecuencia de un ingreso rápido, pero retardado, del fármaco en el torrente sanguíneo. El estudio sugiere que gran parte del aumento del nivel del fármaco podría haberse producido después del fallecimiento de los pacientes; esto podría explicar los niveles extremadamente elevados detectados en los dos pacientes que fallecieron entre 3 y 4 días después de recibir las dosis correctas de Zyprexa Relprevv® mediante inyección. Con base en toda la información recibida, no recomendamos ningún cambio en la prescripción ni en el uso del fármaco inyectable Zyprexa Relprevv® en este momento. Los pacientes no deben dejar de recibir tratamiento sin hablar primero con su profesional de la salud.

El tratamiento con Zyprexa Relprevv® puede ayudar a mejorar los síntomas de la esquizofrenia, algunos de los cuales son escuchar voces, ver cosas que no se corresponden con la realidad y actuar con desconfianza o retraimiento. La información para prescribir del fármaco Zyprexa Relprevv® contiene un recuadro de advertencia, del tipo más serio que exige la FDA, sobre el riesgo de **Síndrome de delirio/sedación post-inyección (PDSS)**, por sus siglas en inglés).

El **Síndrome de delirio/sedación post-inyección** es una afección grave con indicios y síntomas congruentes con la sobredosis de olanzapina, en particular, la sedación (incluso el coma), el delirio o ambos. En los ensayos clínicos, se observaron casos del PDSS al cabo de 3 horas de la administración del Zyprexa Relprevv®, pero no se tuvo conocimiento de que se produjera una muerte. Para reducir el riesgo de sufrir el PDSS, también se pone en práctica una **Estrategia de Evaluación y Mitigación de Riesgo (REMS)**, por sus siglas en inglés) para el Zyprexa Relprevv® con el fin de garantizar que los pacientes sean supervisados por profesionales de la salud después de recibir una inyección de este fármaco.

Tras la muerte de dos pacientes que recibieron las dosis correctas de Zyprexa Relprevv®, la FDA solicitó al fabricante del fármaco, Eli Lilly and Company, que realizara un estudio en animales para comprobar si el paso de la olanzapina a la sangre después de la muerte

puede provocar la presencia de niveles sanguíneos del fármaco superiores a los esperados. El estudio demostró que algunos animales tenían niveles más elevados del fármaco en la sangre después de la muerte, lo que podría explicar los niveles sanguíneos superiores a los esperados que se detectaron en los dos pacientes que fallecieron.

Los profesionales de la salud deben seguir cumpliendo con los requisitos de la REMS del Programa de Atención de los Pacientes que Reciben Zyprexa Relprevv® y las recomendaciones de la etiqueta del medicamento. Algunos de los requisitos más destacados de la REMS son:

- Para que un paciente pueda recibir tratamiento, el facultativo que lo prescriba, el centro de atención médica, el paciente y la farmacia deben estar, todos ellos, inscritos en el Programa de Atención de los Pacientes que Reciben Zyprexa Relprevv.
- Las inyecciones de Zyprexa Relprevv deben administrarse en un centro médico con acreditación REMS que cuente con acceso inmediato a los servicios de respuesta de emergencia.
- Los pacientes deben estar bajo continua supervisión en la institución médica por al menos 3 horas después de recibir una inyección intramuscular.
- Los pacientes que reciban Zyprexa Relprevv deben ir acompañados cuando abandonen el centro médico y se dirijan a su destino.

Los pacientes deben leer la Guía que acompaña a la receta del Zyprexa Relprevv® antes de cada vez que reciban una inyección intramuscular, ya que puede contener nueva información. Los pacientes que reciban Zyprexa Relprevv® o las personas encargadas de su atención deben comunicar inmediatamente cualquier síntoma del PDSS a un profesional de la salud. Algunos síntomas del PDSS son:

- sentirse más soñoliento de lo habitual
- sensación de mareo
- confusión o desorientación
- problemas para hablar o caminar
- sensación de debilidad
- nerviosismo o ansiedad
- hipertensión
- convulsiones
- desmayos (pérdida de consciencia o coma).

Datos sobre Olanzapina

La olanzapina es un agente antipsicótico, antimaníaco y estabilizador del ánimo que ha demostrado un amplio perfil farmacológico a través de un número de sistemas receptores.

La olanzapina está indicada en los siguientes tratamientos: esquizofrenia, episodio maníaco moderado o grave y en la prevención de las recaídas en pacientes con trastorno bipolar cuyo episodio maníaco ha respondido al tratamiento con olanzapina.²

Resumen de datos

Tras la muerte inexplicable de dos pacientes varios días después de recibir inyecciones intramusculares de Zyprexa Relprevv®, y como resultado de los niveles muy elevados de olanzapina detectados en la sangre, *post mortem*, la FDA solicitó que Eli Lilly and Company realizara un estudio en animales para evaluar si la olanzapina, al inyectarse en el músculo, podía redistribuirse después de la muerte y provocar así niveles sanguíneos *post mortem* tan elevados. Si se demostrara la redistribución *post mortem*, esto podría ofrecer una explicación alternativa a los elevados niveles de olanzapina detectados en la sangre de los dos pacientes fallecidos; en lugar de la posibilidad de que pudieran haber muerto a consecuencia del síndrome de delirio/sedación post-inyección (PDSS, por sus siglas en inglés) que se hubiera producido más de 3 horas después de la inyección de Zyprexa Relprevv®.

Para analizar la redistribución *post mortem* de la olanzapina después de la inyección, los investigadores midieron las concentraciones de olanzapina y sus metabolitos N-óxido en muestras obtenidas antes de la muerte y al momento de ésta en animales, y las compararon con las obtenidas tras la muerte.

Las concentraciones de olanzapina en la sangre obtenidas *post mortem* fueron hasta siete veces superiores a las que antecedieron a la muerte, aunque el aumento fue variable tanto en su distribución temporal como en la magnitud. En comparación con la olanzapina, las concentraciones del metabolito N-óxido tendieron a decrecer después de la muerte. El metabolito N-óxido podría volver a convertirse, posiblemente, en olanzapina durante la fase *post mortem*, y esta conversión podría haber contribuido al aumento de la concentración de olanzapina durante este periodo. Los resultados del estudio también sugieren que varios tejidos podrían actuar como reservorios que pueden contribuir a aumentar las concentraciones de olanzapina en la sangre después de la muerte.

En conclusión, los datos muestran que puede producirse la redistribución de olanzapina *post mortem* en los animales después de la administración intramuscular del fármaco. El aumento *post mortem* de la concentración de olanzapina en la sangre parece estar relacionada con la redistribución de este fármaco desde diversos tejidos.

Situación en Panamá:

En la actualidad en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, no se encuentra registrado el producto **Zyprexa Relprevv®**, el que sí está registrado es el producto Zyprexa 10mg/ vial polvo liofilizado para solución inyectable I.M. elaborado por Patheon Italia S.P.A., de Italia; Acond. Sec: Lilly, S.A. de España con Registro Sanitario 71028. Es importante aclarar que estos dos productos son de concentraciones diferentes.

Acciones del Centro Nacional de Farmacovigilancia

El Centro Nacional de Farmacovigilancia de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas (DNFD) del Ministerio de Salud emitió una nota informativa relacionada a el producto **Zyprexa Relprevv®**, la cual se encuentra publicada en la sección de notas de seguridad de medicamentos de la página web del Ministerio de Salud (www.minsa.gob.pa). Está publicación es la siguiente:

- Nota 0897/CNFV/DNFD del 10 de septiembre de 2013, titulada "Investigan inexplicable muerte de dos pacientes que recibieron una inyección intramuscular de Olanzapina, medicamento antipsicótico atípico".

Ante las sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y falla terapéuticas, les recomendamos a los profesionales sanitarios notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (MINSa). Teléfono 512-9404; fax 512-9404; e-mail: fvigilancia@minsa.gob.pa.

Le solicitamos hacer extensiva esta información a los profesionales sanitarios. Se exhorta a los Profesionales de Salud y a los pacientes a tomar en consideración la información enunciada en esta nota de seguridad.

P.D.: El objetivo de esta nota de seguridad es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales de Medicamentos. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Por cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.

Fuentes Bibliográficas:

1. Food and Drug Administration (FDA), Estados Unidos [en línea] < <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm439699.htm>
2. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS), España [en línea] < http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/68735/FT_68735.pdf

SL -----última línea-----

"SISTEMA HUMANO, CON EQUIDAD Y CALIDAD, UN DERECHO DE TODOS"

APARTADO POSTAL 2048; PANAMÁ 1, PANAMÁ

Teléfonos: (507) 212-9404/ 9162 y Facsímile: 212-9196 - Correo electrónico: fvigilancia@minsa.gob.pa