

Actualització sobre seguretat dels medicaments d'ús comú en atenció primària

Joan-Ramon Laporte

XV JORNADA D'ACTUALITZACIÓ TERAPÈUTICA

TARRAGONA, 20 D'OCTUBRE DE 2015

Palau de Congressos de Tarragona – Arquitecte Rovira 2.

Actualització sobre seguretat

→ Risc cardiovascular, estatines, diabetis, miopatia, hepatitis

Tractaments antitrombòtics:

Durada de la doble antiagregació plaquetària

Ús d'AINE

Efectes indesitjats cardiovasculars dels gabapentinoides

Hipnosedants: una causa important de malaltia i de mort



camfic
societat catalana de
medicina familiar i
comunitària

juliol - setembre 2013

Fundació Institut Català
de Farmacologia



butlletí groc

Vol. 26, n.º 3

bg

Estatines: en fem un gra massa?

Fundació Institut Català
de Farmacologia



octubre - desembre 2013

butlletí groc

Fundació Institut Català
de Farmacologia



Vol. 26, n.º 4

bg

Estatines: l'altra cara de la moneda

Fundació Institut Català
de Farmacologia



gener - març 2014

butlletí groc

Fundació Institut Català
de Farmacologia



Vol. 27, n.º 1

bg

Estatines per a tothom?

Fundació Institut Català
de Farmacologia



Risc cardiovascular a Catalunya

| Grup de risc | % de la població | n |
|--------------|------------------|-----------|
| < 5% | 65,76% | 2.518.296 |
| 5-9,9% | 24,14% | 937.351 |
| 10-14,9% | 6,44% | 251.843 |
| $\geq 15\%$ | 3,65% | 144.084 |

Taula 1. Nombre de persones que cal tractar (NNT) per evitar un cas d'infart o un cas de mort cardiovascular, segons el risc cardiovascular del pacient a 5 anys.⁶

| | Per evitar un infart | Per evitar una mort |
|----------------------|----------------------|---------------------|
| <5% | 555 | 5.000 |
| 5-10% | 345 | 769 |
| 10-20% | 357 | 667 |
| 20-30% | 178 | 417 |
| Prevenció primària | 370 | 1.111 |
| Prevenció secundària | 196 | 385 |

Taula 1. Alguns efectes indesitjats de les estatines:^a nombre de pacients que cal tractar durant 5 anys perquè n'aparegui un cas.¹

| Grup de risc | NNH ^a miopatia ^b | NNH ^a hepatotoxicitat ^c |
|--------------|--|---|
| Homes | 90-105 | 140-155 |
| Dones | 260-315 | 135-155 |

^a *Number needed to harm.*

^b Diagnòstic de miopatia o de rabdomiòlisi o increment de CPK de 4 o més vegades el límit superior de la normalitat. No hi ha diferències entre estatines. En aquest estudi no s'hi va trobar relació amb la dosi, ni tampoc en una metanàlisi de 135 assaigs clínics.²

^c ALT > 120 UI/L (és a dir, més de tres vegades el límit superior del valor normal).

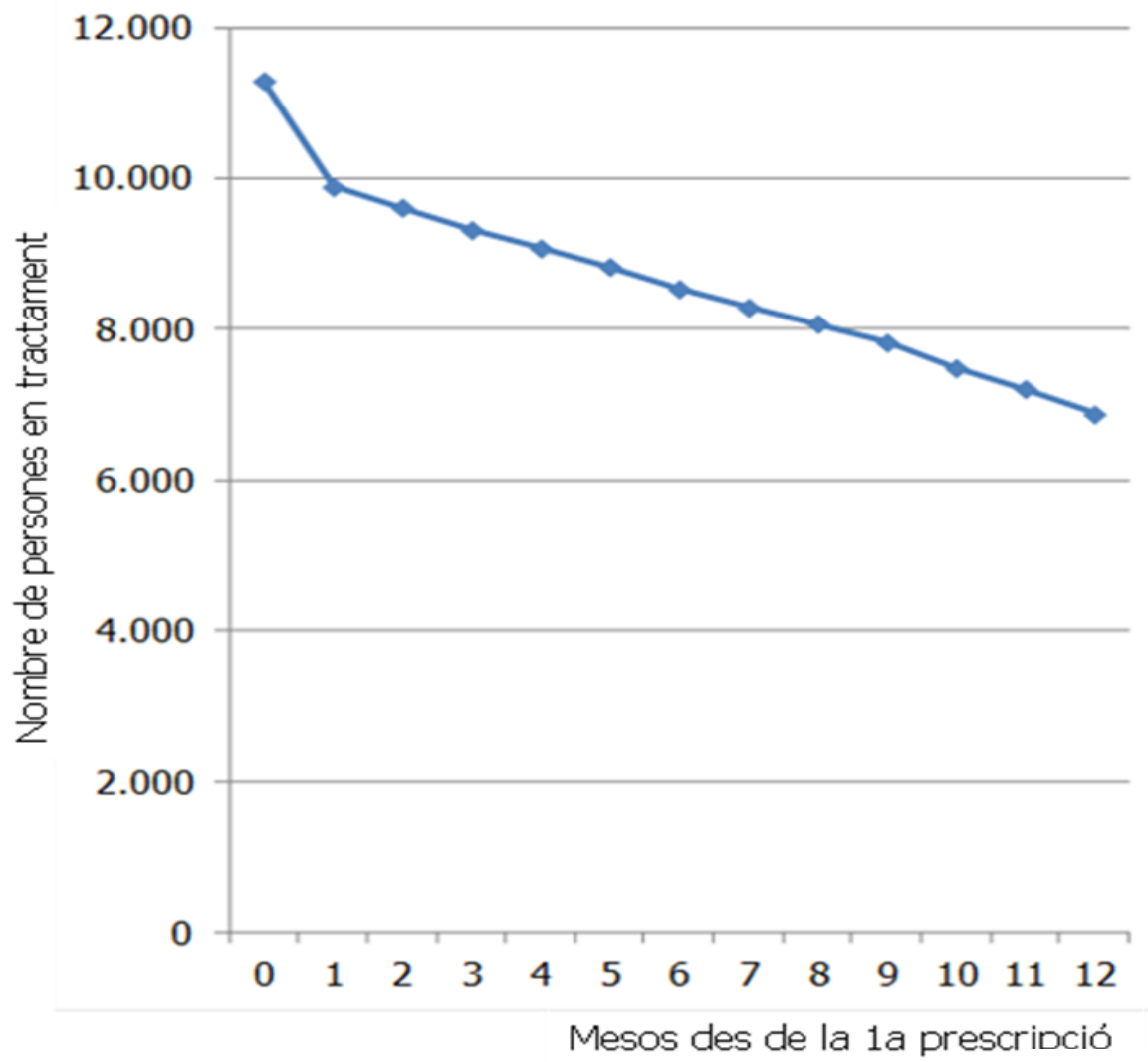
Tractant 345 homes
amb RCV a 5 anys
de 7,5% s'evita un
cas d'IAM, però es
produeixen 3 casos
de miopatia greu i 2
d'hepatitis

Estatines a Catalunya

- Durant el 2014 gairebé 900.000 persones va rebre una estatina (70% simvastatina)
- Cada trimestre uns 35.000 pacients van iniciar tractament amb una estatina
- Les dades de REGICOR suggereixen que es tracta el doble de persones que les que es tractarien amb les GPC més agressives

Quadre 1. Els tractaments amb estatines són realment crònics? Alguns exemples.

- El **compliment** del tractament és més elevat en prevenció secundària que en prevenció primària. En un estudi sobre més de 143.000 pacients als quals s'havia prescrit una estatina a Canadà, al cap de dos anys continuava prenent el fàrmac un 25,4% dels que el prenien per a prevenció primària i un 40,1% dels que el prenien per a prevenció secundària.¹³
- En una cohort de pacients de prevenció secundària, la persistència del tractament amb estatines va ser d'un 71% després de 6 mesos i d'un 45% als 3 anys, mentre que en la cohort de prevenció primària les xifres corresponents van ser 65% i 35%.¹⁴
- En un estudi sobre adhesió a la prescripció d'estatines, realitzat simultàniament a Dinamarca i Itàlia, s'hi va veure que dos anys després de la primera prescripció, continuava en tractament un 48% dels pacients italians i un 91% dels danesos; van ser considerats bons complidors (>80% de les dosis) un 7% dels italians i un 45% dels danesos.¹⁵
- De 137.000 pacients que van iniciar tractament amb una estatina a Emilia Romagna (Itàlia), al cap d'un any només un 46% la continuava prenent.¹⁶
- En un estudi realitzat a Itàlia en 12.000 pacients que van iniciar tractament amb una estatina, al cap d'un any només continuava prenent-la un 50%. Al cap d'un any prenia com a mínim un 80% de la dosi prescrita un 41% dels pacients en prevenció secundària i un 19% dels de prevenció primària.¹⁷
- En un estudi a Canadà, sobre 20.000 pacients que van rebre una primera prescripció d'una estatina per a prevenció primària, al cap d'un any només un 35% en prenia com a mínim un 90% de la dosi prescrita.¹⁸
- En un altre estudi sobre 1.900.000 pacients que havien rebut una primera prescripció d'una estatina, en un any es va prendre aproximadament un 69% de les dosis prescrites.¹⁹



Estatines a Catalunya

- Durant el 2014 gairebé 900.000 persones va rebre una estatina (70% simvastatina)
- Cada trimestre uns 35.000 pacients van iniciar tractament amb una estatina
- Les dades de REGICOR suggereixen que es tracta el doble de persones que les que es tractarien amb les GPC més agressives
- Un 40% dels pacients abandona el tractament en els primers 12 mesos

Estatines, miopatia i hepatitis

| | Miopatia (n/any) | Hepatitis (n/any) |
|-------|---------------------|----------------------|
| Homes | 832–970 | 563–647 |
| Dones | 288–349 | 586–673 |
| Total | 1.120–1.319 | 1.149–1.320 |

Estatines i diabetis

| | Inicis de tractament en 1T 2014 | Nº que inicien tractament hipoglucemiant en 3 mesos següents | % |
|-----------|---------------------------------|--|-----|
| Estatines | 35.382 | 1.898 | 5,3 |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

Estatines i diabetis

| | Inicis de tractament en 1T 2014 | Nº que inicien tractament hipoglucemiant en 3 mesos següents | % |
|----------------------|---------------------------------|--|-----|
| Estatines | 35.382 | 1.898 | 5,3 |
| | | | |
| | | | |
| Àcid acetilsalicílic | 9.395 | 349 | 3,7 |
| | | | |

Estatines i diabetis

| | Inicis de tractament en 1T 2014 | Nº que inicien tractament hipoglucemiant en 3 mesos següents | % |
|----------------------|---------------------------------|--|-----|
| Estatines | 35.382 | 1.898 | 5,3 |
| Baixa potència | 25.668 | 1.178 | 4,6 |
| | | | |
| Àcid acetilsalicílic | 9.395 | 349 | 3,7 |
| | | | |

Estatines i diabetis

| | Inicis de tractament en 1T 2014 | Nº que inicien tractament hipoglucemiant en 3 mesos següents | % |
|----------------------|---------------------------------|--|-----|
| Estatines | 35.382 | 1.898 | 5,3 |
| Baixa potència | 25.668 | 1.178 | 4,6 |
| Alta potència | 10.295 | 727 | 7,1 |
| Àcid acetilsalicílic | 9.395 | 349 | 3,7 |
| | | | |

Estatines i diabetis

| | Inicis de tractament en 1T 2014 | Nº que inicien tractament hipoglucemiant en 3 mesos següents | % |
|----------------------|---------------------------------|--|------|
| Estatines | 35.382 | 1.898 | 5,3 |
| Baixa potència | 25.668 | 1.178 | 4,6 |
| Alta potència | 10.295 | 727 | 7,1 |
| Àcid acetilsalicílic | 9.395 | 349 | 3,7 |
| AAS + estatina | 3.288 | 412 | 12,5 |

Estatines i diabetis

| | Inicis de tractament en 1T 2014 | Nº que inicien tractament hipoglucemiant en 3 mesos següents | % |
|----------------------|---------------------------------|--|------|
| Estatines | 35.382 | 1.898 | 5,3 |
| Baixa potència | 25.668 | 1.178 | 4,6 |
| Alta potència | 10.295 | 727 | 7,1 |
| Àcid acetilsalicílic | 9.395 | 349 | 3,7 |
| AAS + estatina | 3.288 | 412 | 12,5 |

Actualització sobre seguretat

Risc cardiovascular, estatines, diabetis, miopatia, hepatitis



Tractaments antitrombòtics:

Factors de risc d'hemorràgia

Ús d'AINE

Efectes indesitjats cardiovasculars dels gabapentinoides

Hipnosedants: una causa important de malaltia i de mort



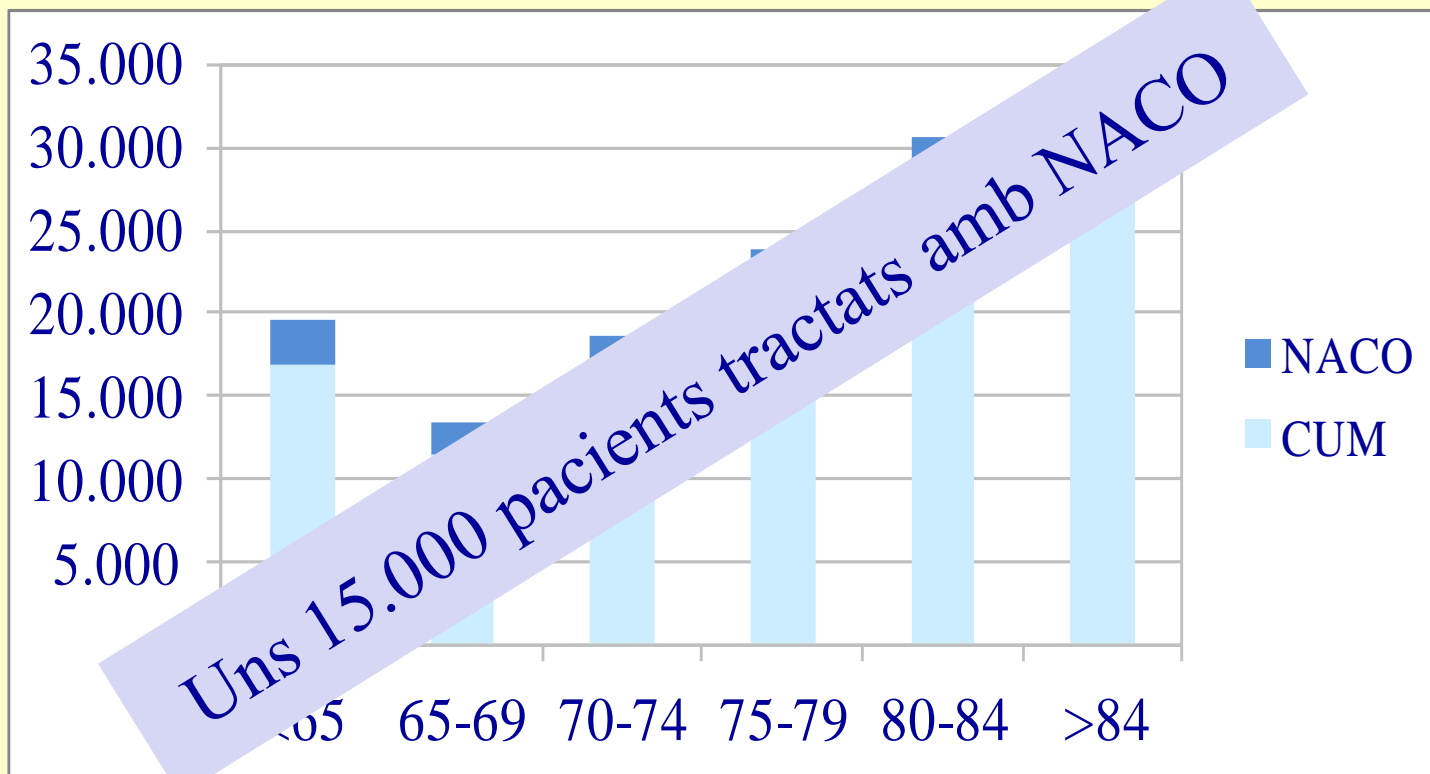
camfic
societat catalana de
medicina familiar i
comunitària

Fundació Institut Català
de Farmacologia

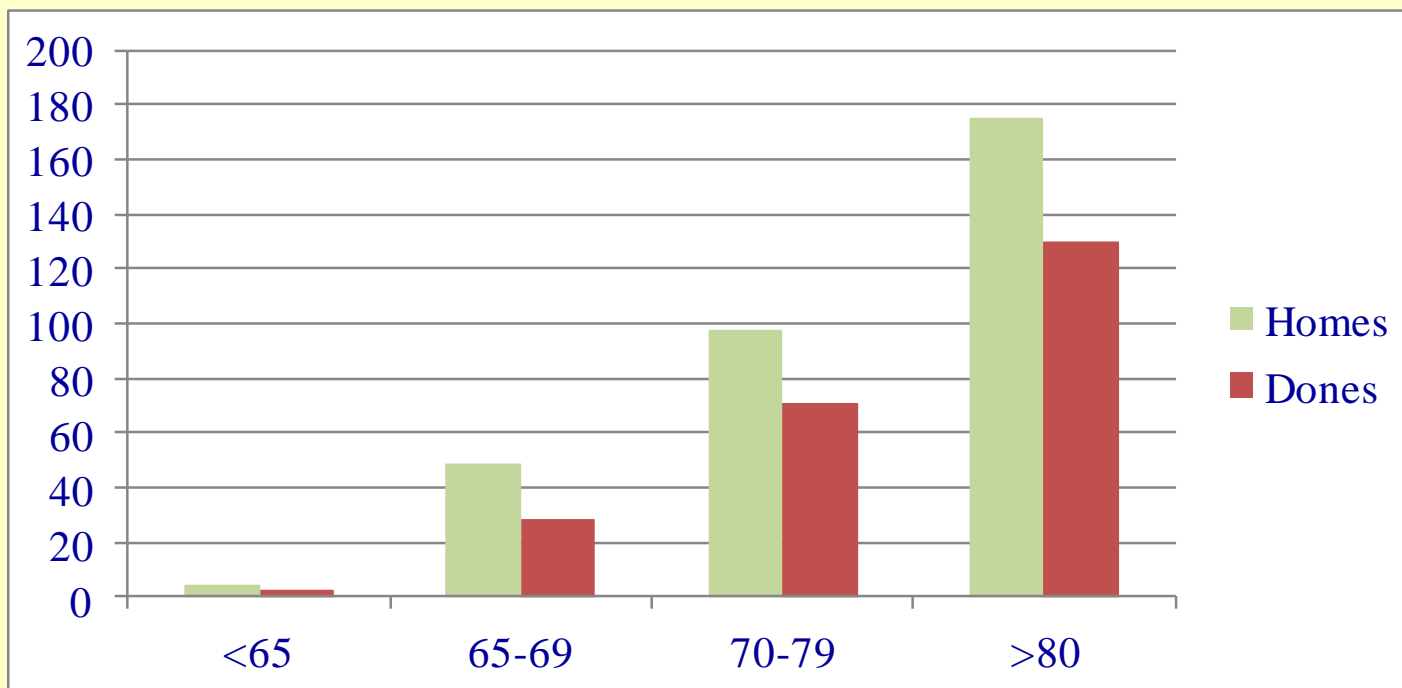


Tractament anticoagulant oral (ACO)

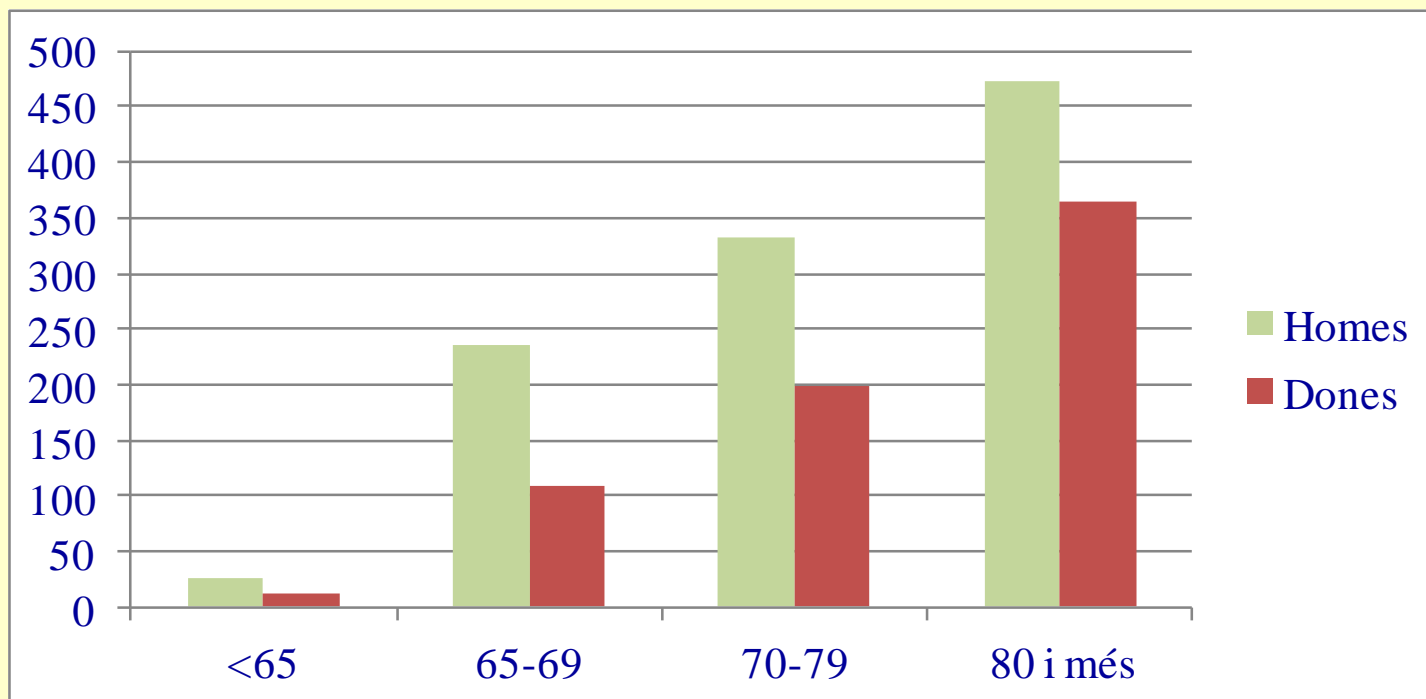
- 138.304 pacients tractats (juliol 2013 a juny 2014)



Pacients en tractament ACO, Des 2014 (‰)



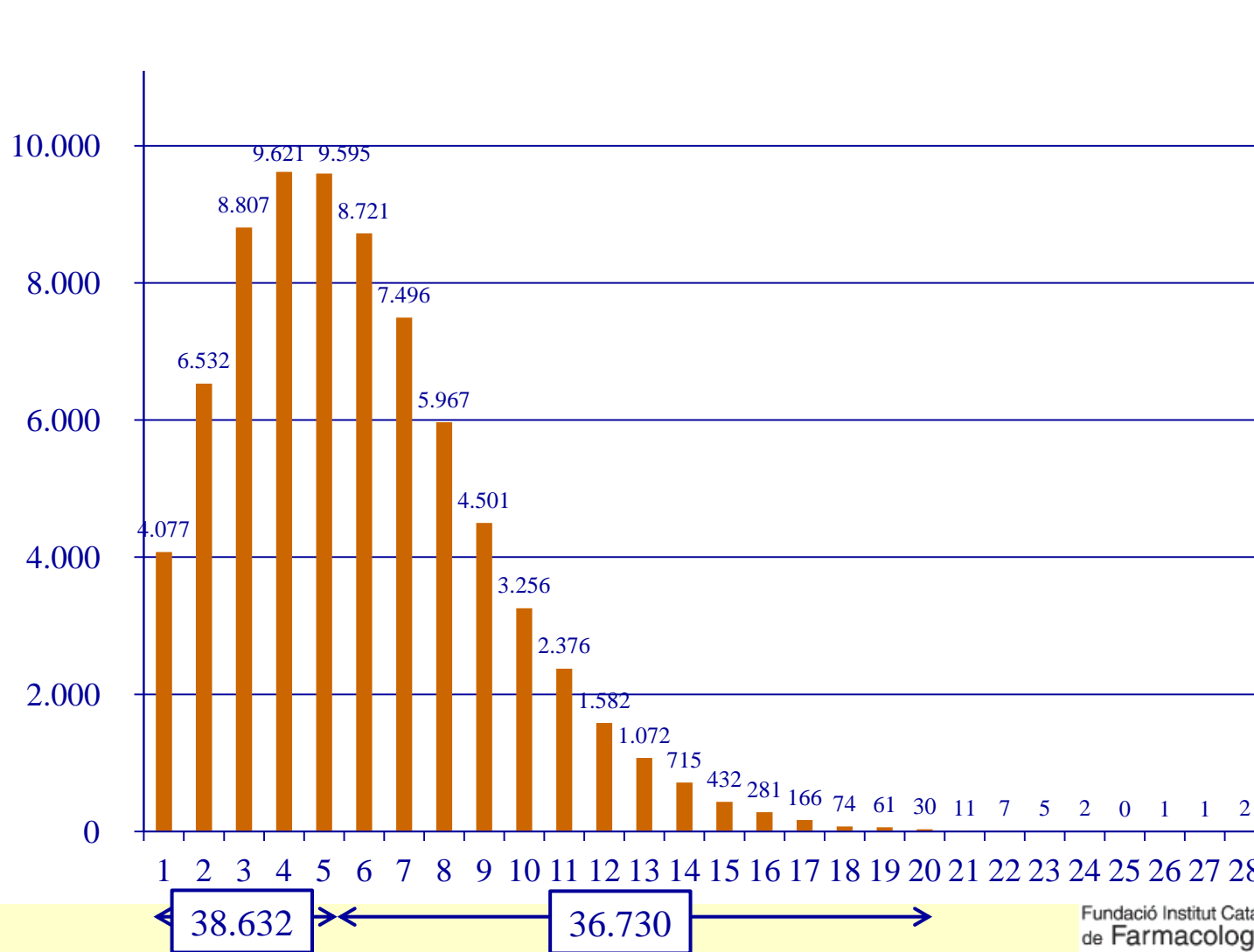
Pacients en tractament AAP, Des 2014 (‰)



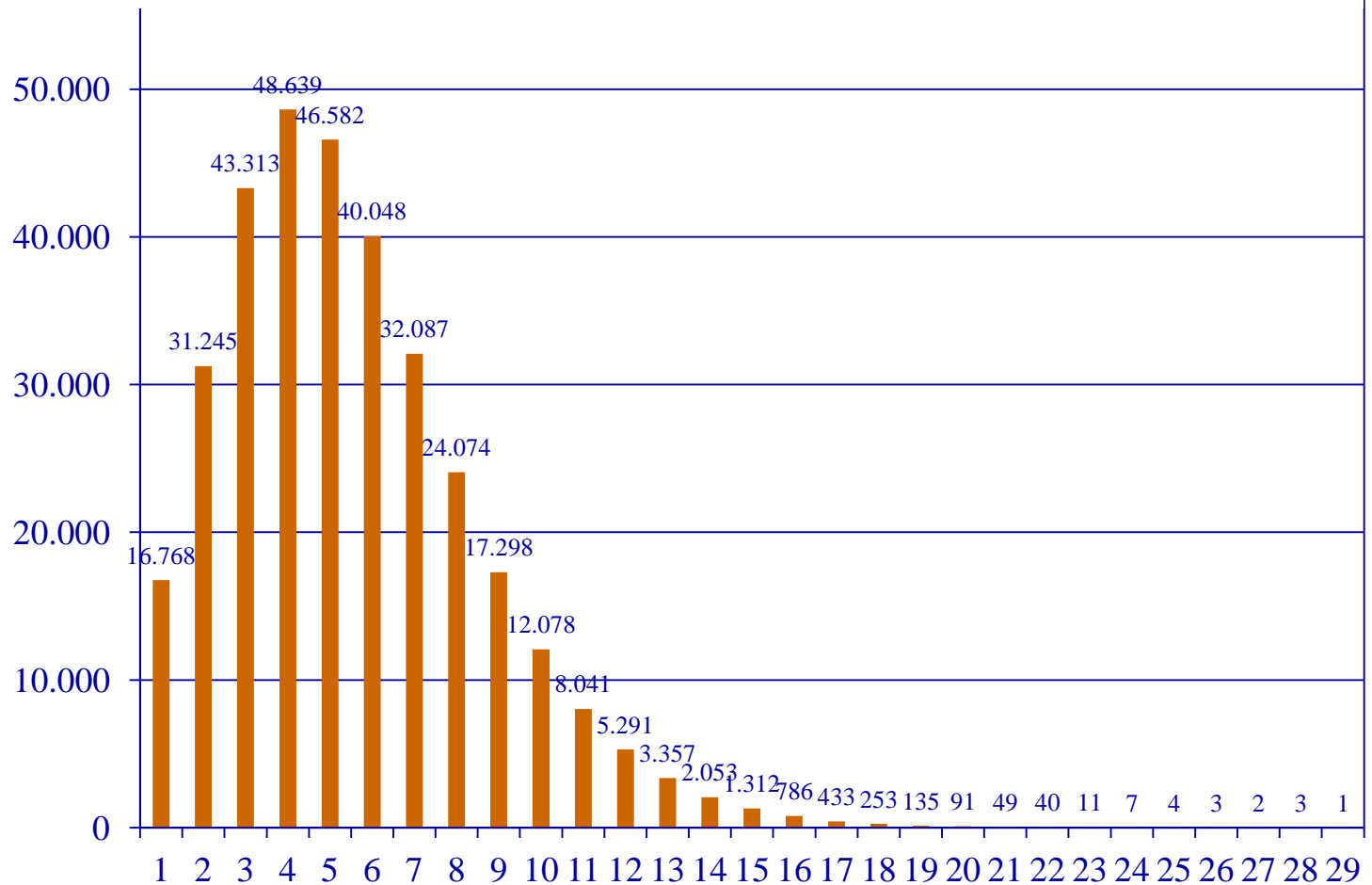
Tractament anticoagulant oral (ACO)

- 138.304 pacients tractats (juliol 2013 a juny 2014)
- 62.800 pacients (45,5%) més grans de 80 anys
- 89% cumarínics (82% acenocumarol; 7% warfarina)
- Uns 15.000 pacients tractats amb NACO
- Elevada comedicació entre els tractats amb ACO i AAP

Comedicació en pacients ACO, Des 2014



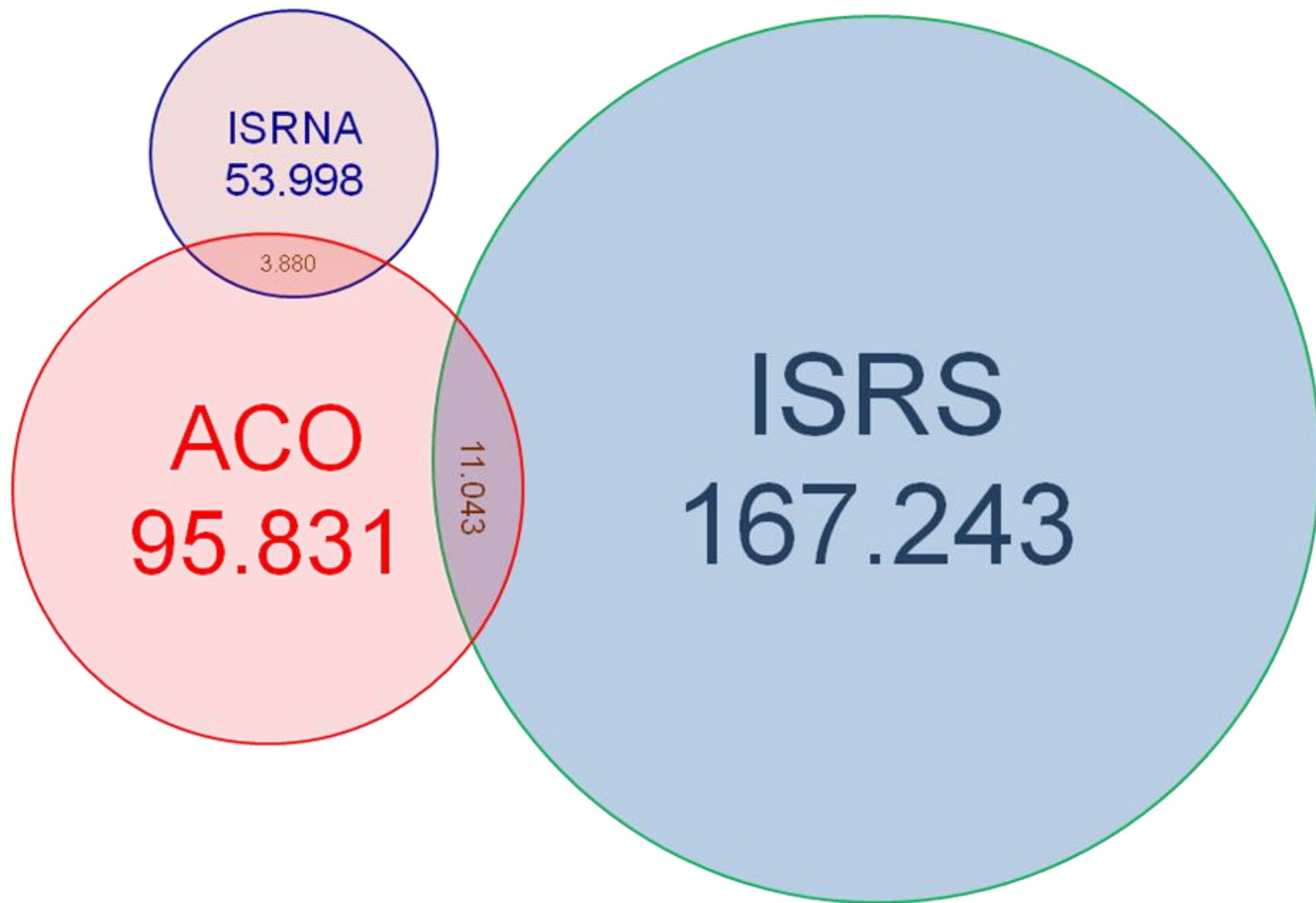
Comedicació en pacients AAP, Des 2014

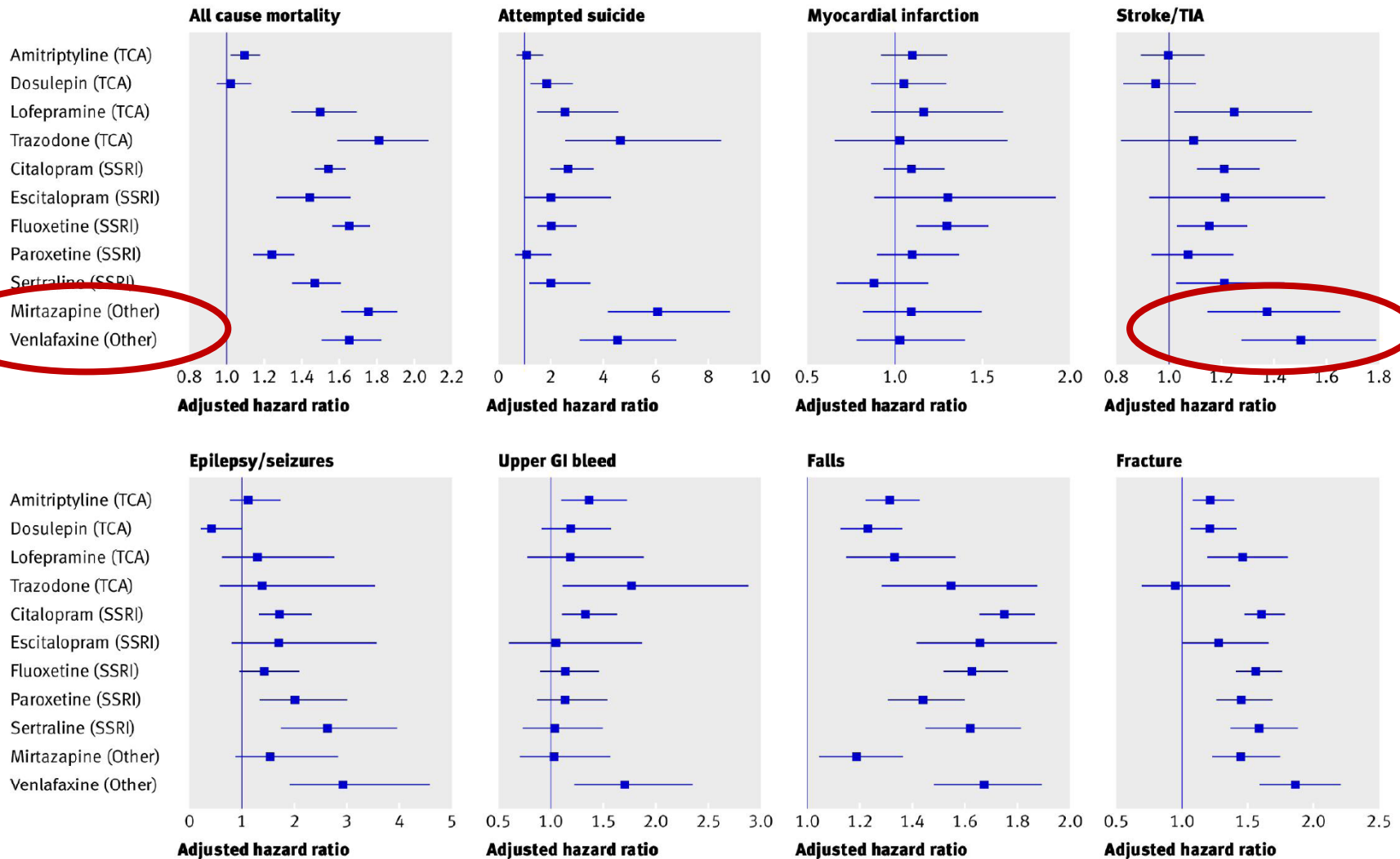


186.547 ← 147.337 →

Tractament anticoagulant oral (ACO)

- 138.304 pacients tractats (juliol 2013 a juny 2014)
- 62.800 pacients (45,5%) més grans de 80 anys
- 89% cumarínics (82% acenocumarol; 7% warfarina)
- Uns 15.000 pacients tractats amb NACO
- Elevada comedicació entre els tractats amb ACO i AAP
- 11,5% >65 anys prenia també un antidepressiu ISRS
- Un 4% dels usuaris >65 anys prenia també un ISRNA (venlafaxina)







MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Nota informativa

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS

DICLOFENACO Y RIESGO CARDIOVASCULAR: RESTRICCIONES DE USO

Fecha de publicación: 17 de junio de 2013

Categoría: MEDICAMENTOS DE USO HUMANO, SEGURIDAD.

Referencia: MUH (FV), 16/2013

Después de la revisión de todos los datos disponibles sobre el riesgo cardiovascular asociado al uso de diclofenaco se recomienda:

- ***No utilizar diclofenaco en pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (clasificación II-IV de New York Heart Association-NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular.***

• ***En caso necesario, utilizarlo con especial precaución en pacientes***





**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AEMPS**

**ACECLOFENACO Y RIESGO CARDIOVASCULAR:
NUEVAS RESTRICCIONES DE USO**

Información para profesionales sanitarios

Fecha de publicación: 29 de septiembre de 2014

Categoría: MEDICAMENTOS DE USO HUMANO, SEGURIDAD.

Referencia: MUH (FV), 15/2014

Después de la revisión de todos los datos disponibles sobre el riesgo cardiovascular asociado al uso de aceclofenaco de administración sistémica se recomienda:

- ***No administrar aceclofenaco en pacientes con insuficiencia cardíaca [clasificación II-IV de New York Heart Association (NYHA)], cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular.***





Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AEMPS

**RIESGO CARDIOVASCULAR DE DOSIS ALTAS DE
IBUPROFENO O DEXIBUPROFENO:
RECOMENDACIONES DE USO**

**Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en
Farmacovigilancia europeo (PRAC)**

Fecha de publicación: 13 de abril de 2015

Categoría: MEDICAMENTOS DE USO HUMANO, SEGURIDAD.
Referencia: MUH (FV), 4/2015

Tras la revisión europea que se ha realizado acerca del riesgo cardiovascular de ibuprofeno y dexibuprofeno, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

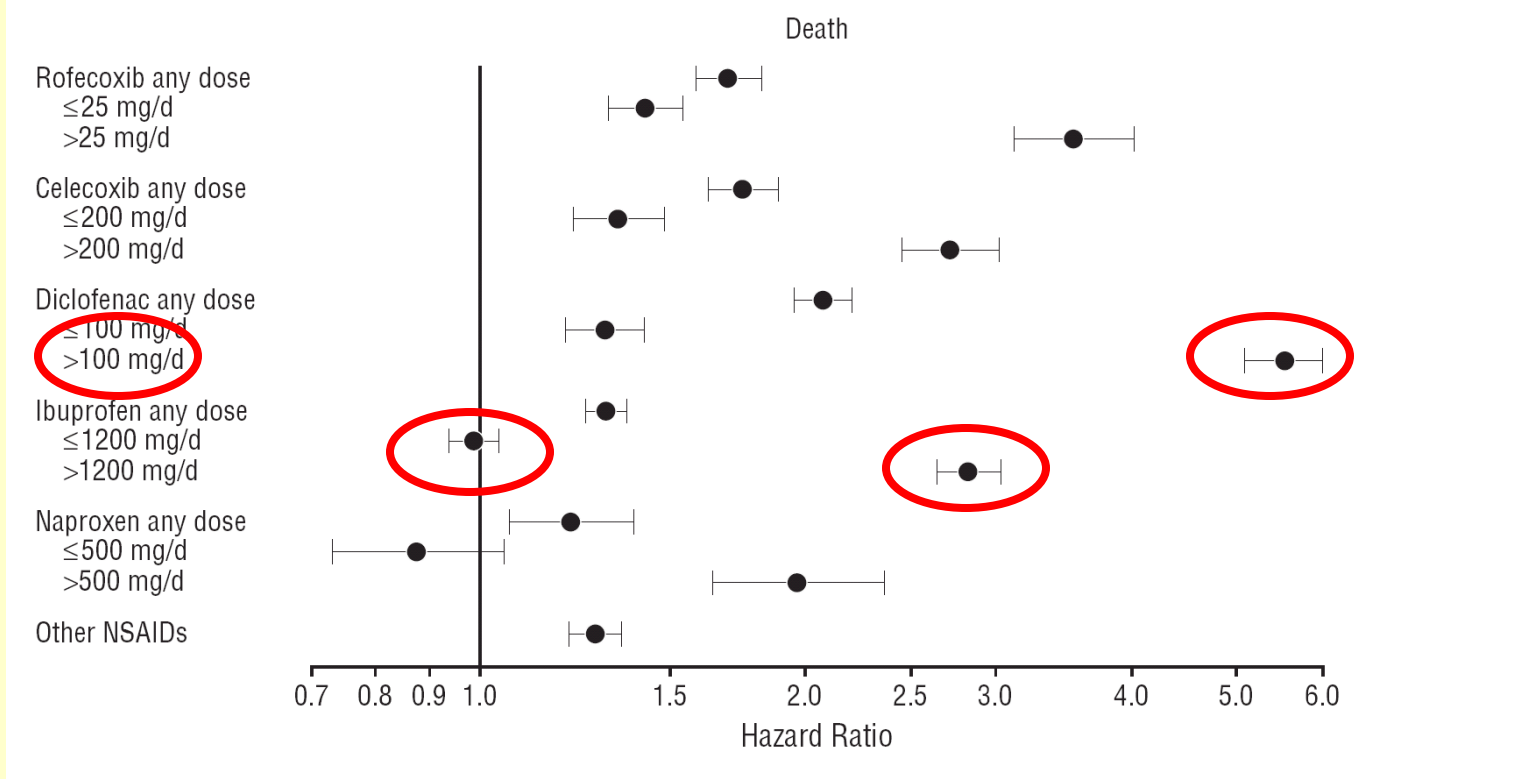
- ***No administrar dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno a***

ORIGINAL INVESTIGATION

Increased Mortality and Cardiovascular Morbidity Associated With Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Chronic Heart Failure

Gunnar H. Gislason, MD, PhD; Jeppe N. Rasmussen, MD, PhD; Steen Z. Abildstrom, MD, PhD; Tina K. Schramm, MD; Morten L. Hansen, MD; Emil L. Fosbøl, MB; Rikke Sørensen, MD; Fredrik Folke, MD; Pernille Buch, MD, PhD; Niels Gadsbøll, MD, DMSc; Søren Rasmussen, MSc, PhD; Henrik E. Poulsen, MD, DMSc; Lars Køber, MD, DMSc; Mette Madsen, MSc; Christian Torp-Pedersen, MD, DMSc

Arch Intern Med. 2009;169(2):141-149



Risc d'HGI en pacients tractats amb ACO

| Tractament concomitant | < 65 anys (%) | ≥65 anys (%) |
|--------------------------------|---------------|--------------|
| Incrementen el risc: | | |
| Antiagregants plaquetaris | 6,9 | 7,7 |
| AINE | 16,4 | 10,9 |
| Corticoides | 2,6 | 4,2 |
| Algun dels tres | 24,0 | 20,8 |
| Disminueixen el risc | | |
| IBP | 48,0 | 64,7 |
| Antihistamínics H ₂ | 0,7 | 2,0 |

Núm 6 · Hemorràgia intracerebral i hemorràgia gastrointestinal per medicaments. Com minimitzar-ne el risc
Octubre de 2013

Hemorràgia intracerebral i hemorràgia gastrointestinal per medicaments. Com minimitzar-ne el risc

Introducció

Situació a l'ICS

Risc de patir una hemorràgia greu

Hemorràgia intracerebral

Hemorràgia gastrointestinal

Conclusions

Recomanacions

Bibliografia

Un dels objectius de la CFT de l'ICS és promoure la seguretat en l'ús de medicaments. A tal fi, ha identificat alguns efectes indesitjats amb un important impacte sanitari, que es poden prevenir o se'n pot reduir el risc si s'adopten determinades precaucions. Els que han estat considerats prioritaris són les hemorràgies greus (sobretot la intracerebral i la gastrointestinal).

En aquest número es revisen l'**hemorràgia intracerebral** i l'**hemorràgia gastrointestinal** en relació amb l'ús de fàrmacs: **anticoagulants orals (ACO)**, **antiagregants plaquetaris (AAP)**, **antiinflamatoris no esteroïdals (AINE)** i **antidepressius**, així com les combinacions d'aquests fàrmacs. També s'hi revisen altres factors de risc no farmacològics i les precaucions que cal prendre per minimitzar-ne el risc.

[Donar-se d'alta](#) | [Enviar a un amic](#) | [Nota legal](#) |

Actualització sobre seguretat

Risc cardiovascular, estatines, diabetis, miopatia, hepatitis

Tractaments antitrombòtics:

Durada de la doble antiagregació plaquetària

Ús d'AINE

→ Efectes indesitjats cardiovasculars dels gabapentinoides

Hipnosedants: una causa important de malaltia i de mort



camfic
societat catalana de
medicina familiar i
comunitària

Gabapentinoides, FA i ICC

- En reben unes 100.000 persones cada any
- La meitat de >65 anys
- Risc de FA i d'ICC en notificació espontània
- La fitxa tècnica recomana “precaució en edat avançada i patologia cardiovascular”
- Un 52% dels que reben pregabalina també prenen fàrmacs d'acció cardiovascular

Gabapentinoides, FA i ICC

| | Tractats en el 1T 2014 (n) | Inicien tractament C-V en 3 mesos següents | % |
|-------------|-------------------------------|---|-----|
| Pregabalina | 5.780 | 368 | 6,4 |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

Gabapentinoides, FA i ICC

| | Tractats en el 1T 2014 (n) | Inicien tractament C-V en 3 mesos següents | % |
|-------------|-------------------------------|---|-----|
| Pregabalina | 5.780 | 368 | 6,4 |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| Diazepam | 26.383 | 1.354 | 5,1 |

Gabapentinoides, FA i ICC

| | Tractats en el 1T 2014 (n) | Inicien tractament C-V en 3 mesos següents | % |
|-------------|-------------------------------|---|-----|
| Pregabalina | 5.780 | 368 | 6,4 |
| | | | |
| | | | |
| Gabapentina | 4.188 | 319 | 7,6 |
| Diazepam | 26.383 | 1.354 | 5,1 |

Gabapentinoides, FA i ICC

| | Tractats en el 1T 2014 (n) | Inicien tractament C-V en 3 mesos següents | % |
|----------------|-------------------------------|---|-----|
| Pregabalina | 5.780 | 368 | 6,4 |
| <300 mg al dia | 5.638 | 354 | 6,3 |
| | | | |
| | | | |
| Gabapentina | 4.188 | 319 | 7,6 |
| Diazepam | 26.383 | 1.354 | 5,1 |

Gabapentinoides, FA i ICC

| | Tractats en el 1T 2014 (n) | Inicien tractament C-V en 3 mesos següents | % |
|-------------------|-------------------------------|---|-----|
| Pregabalina | 5.780 | 368 | 6,4 |
| <300 mg al dia | 5.638 | 354 | 6,3 |
| 300-600 mg al dia | 118 | 10 | 8,5 |
| | | | |
| Gabapentina | 4.188 | 319 | 7,6 |
| Diazepam | 26.383 | 1.354 | 5,1 |

Gabapentinoides, FA i ICC

| | Tractats en el 1T 2014 (n) | Inicien tractament C-V en 3 mesos següents | % |
|-------------------|-------------------------------|---|------|
| Pregabalina | 5.780 | 368 | 6,4 |
| <300 mg al dia | 5.638 | 354 | 6,3 |
| 300-600 mg al dia | 118 | 10 | 8,5 |
| >600 mg al dia | 24 | 4 | 16,7 |
| Gabapentina | 4.188 | 319 | 7,6 |
| Diazepam | 26.383 | 1.354 | 5,1 |

Gabapentinoides, FA i ICC

| | Tractats en el 1T 2014 (n) | Inicien tractament C-V en 3 mesos següents | % |
|-------------------|-------------------------------|---|------|
| Pregabalina | 5.780 | 368 | 6,4 |
| <300 mg al dia | 5.638 | 354 | 6,3 |
| 300-600 mg al dia | 118 | 10 | 8,5 |
| >600 mg al dia | 24 | 4 | 16,7 |
| Gabapentina | 4.188 | 319 | 7,6 |
| Diazepam | 26.383 | 1.354 | 5,1 |

Actualització sobre seguretat

Risc cardiovascular, estatines, diabetis, miopatia, hepatitis

Tractaments antitrombòtics:

Durada de la doble antiagregació plaquetària

Ús d'AINE

Efectes indesitjats cardiovasculars dels gabapentinoides

→ Hipnosedants: una causa important de malaltia i de mort



camfic
societat catalana de
medicina familiar i
comunitària

Fundació Institut Català
de Farmacologia



octubre - desembre 2012

butlletí groc

Fundació Institut Català
de Farmacologia



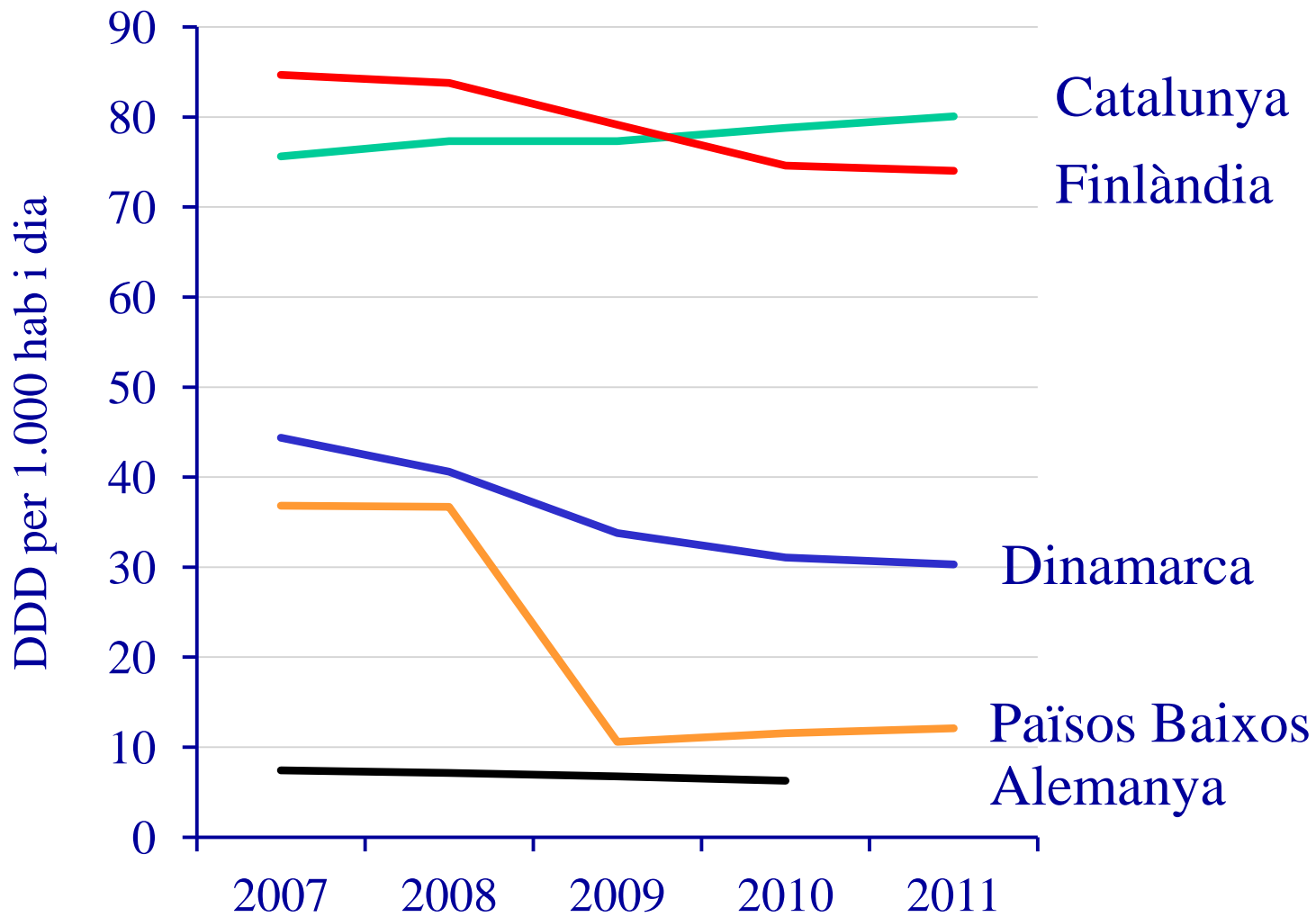
Vol. 25, n.º 4

bg

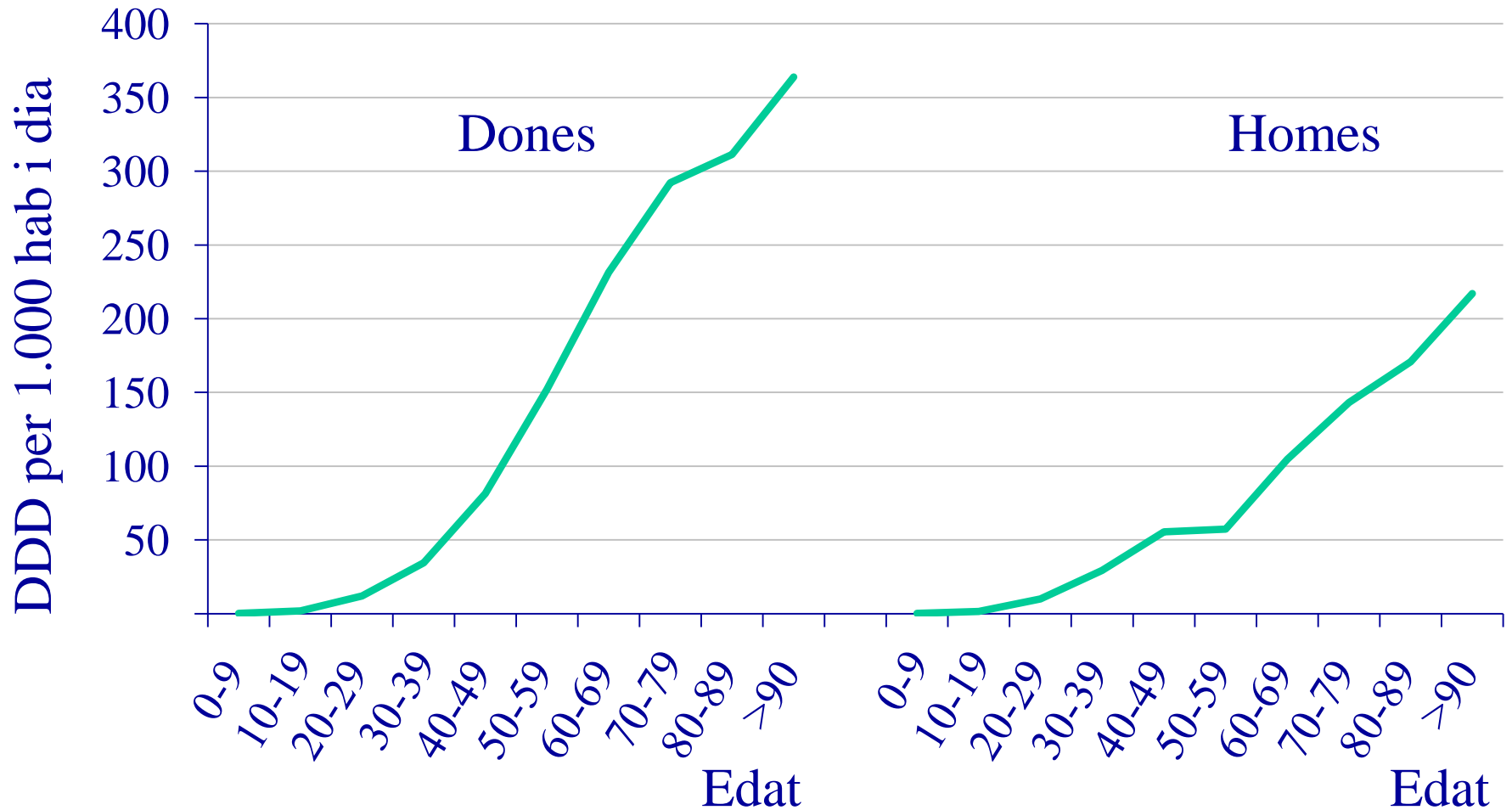
Els perills de l'ús d'hipnòtics i sedants

Fundació Institut Català
de Farmacologia





Catalunya, tots els hipnosedants



Hipnosedants: sis grans problemes

Tolerància i dependència

Caigudes i fractures

Accidents de trànsit

Pneumònia

Demència

Possible increment de la mortalitat (càncer?)

Hipnosedants: sis grans problemes

Tolerància i dependència

Caigudes i fractures

Accidents de trànsit

Pneumònia

Demència

Possible increment de la mortalitat (càncer?)

Hipnosedants: sis grans problemes

Tolerància i dependència

Caigudes i fractures

Accidents de trànsit

Pneumònia

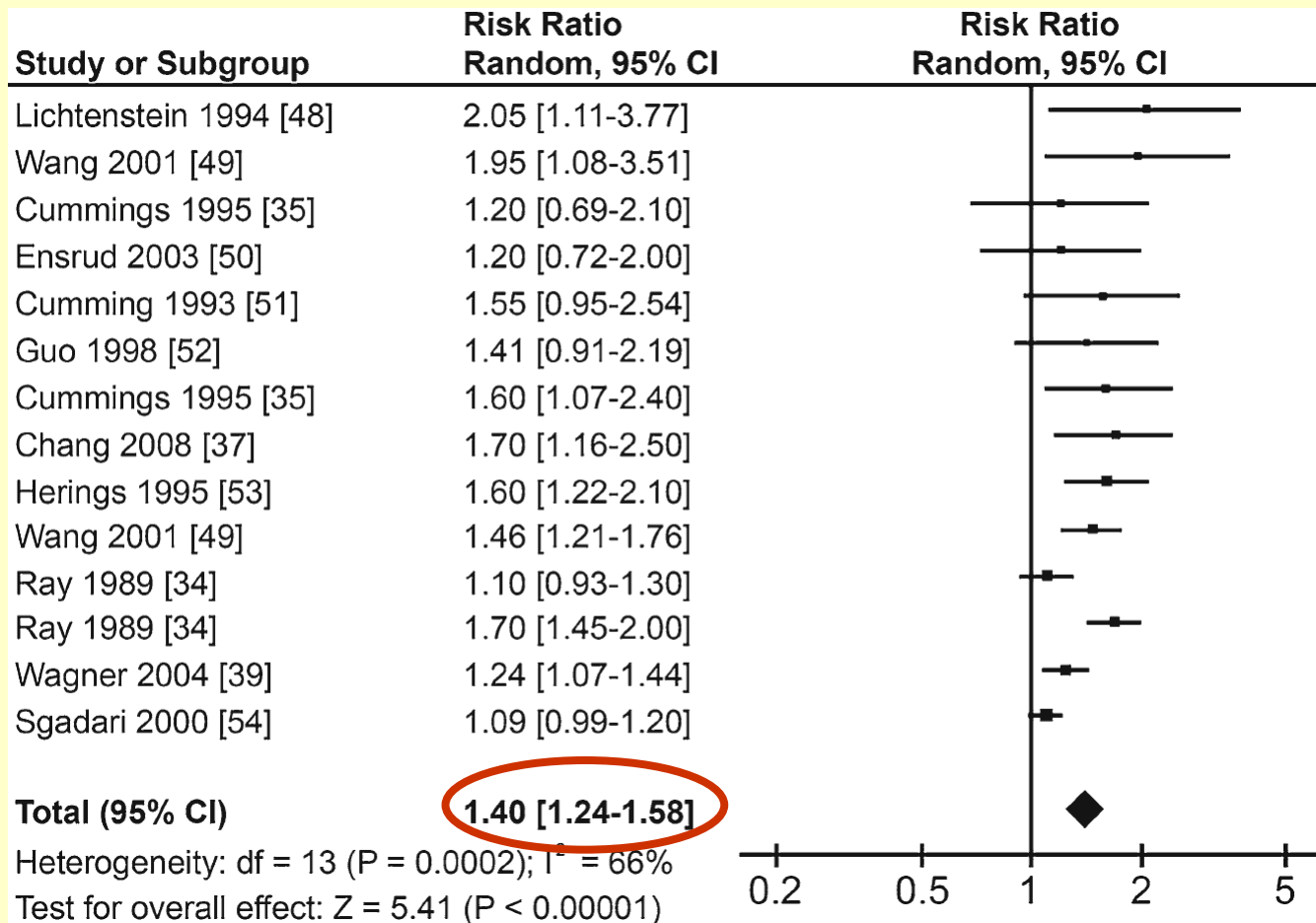
Demència

Possible increment de la mortalitat (càncer?)

Potential Impact of Benzodiazepine Use on the Rate of Hip Fractures in Five Large European Countries and the United States

T. P. Khong · F. de Vries · J. S. B. Goldenberg ·
O. H. Klungel · N. J. Robinson · Luisa Ibáñez ·
H. Petri

Hipnosedantes y fractura de cuello de fémur



Hipnosedantes y fractura de cuello de fémur

Consumo de hipnosedantes, DDD/1.000 habitantes y día, 2009

| Country | DDD | SAB | LAB |
|---------|------|------|------|
| France | 76.0 | 64.1 | 11.9 |
| Germany | 18.0 | 14.0 | 3.91 |
| Italy | 52.4 | 42.4 | 10.0 |
| Spain | 85.5 | 67.9 | 17.6 |
| UK | 19.3 | 11.6 | 7.63 |
| US | 82.9 | 75.9 | 6.96 |

DDD WHO's defined daily dose, *SAB* short-acting benzodiazepine, *LAB* long-acting benzodiazepine

Hipnosedants i fractura de coll de fèmur

Risc atribuïble (% de tots les fractures)

Anualment a Catalunya 746 fractures de fèmur atribuïbles a hipnosedants

France

Germany

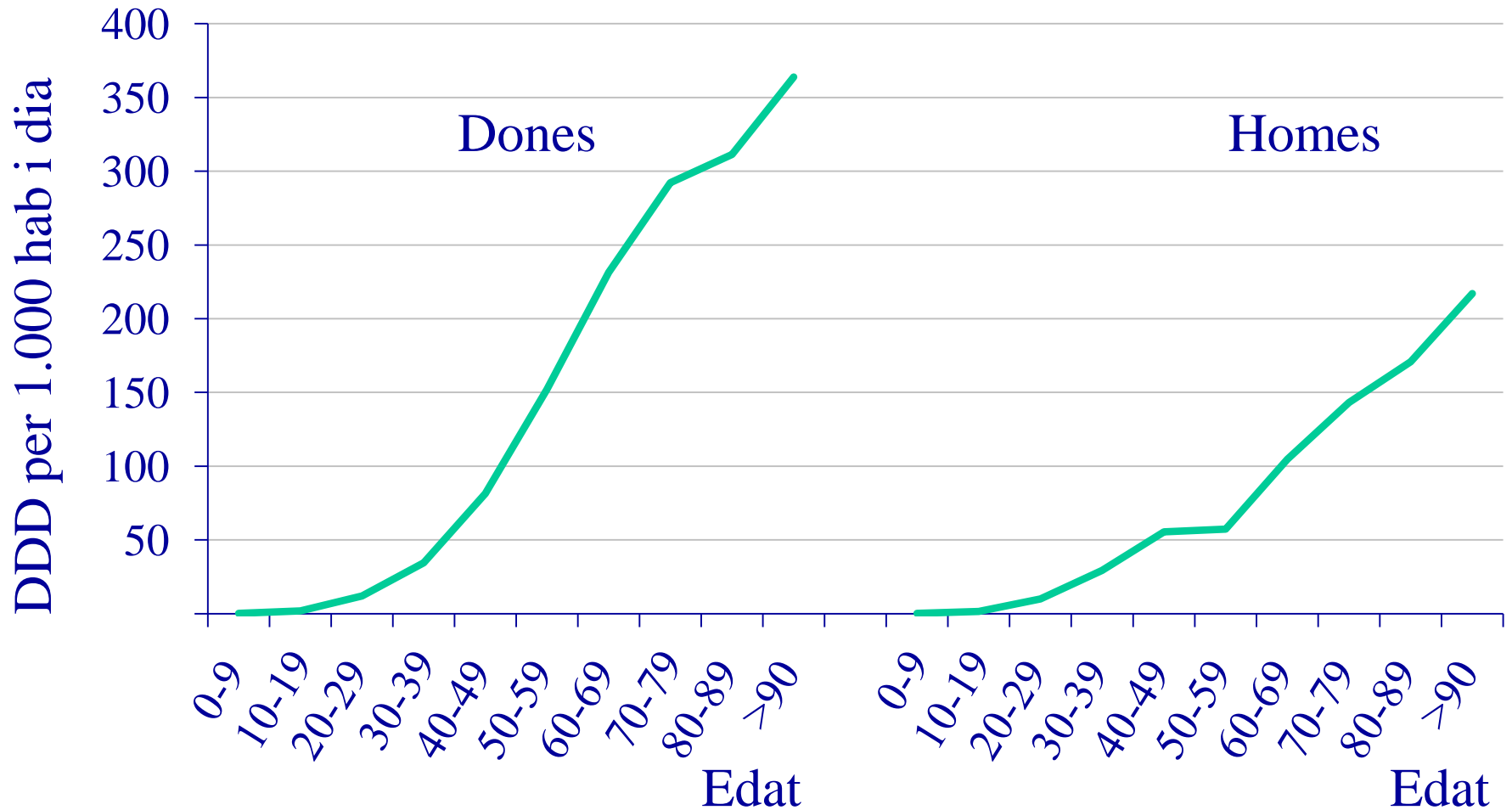
Italy

6.2 (5.1–12)

2.0 (1.2–2.8)

8.0 (4.9–11)

Catalunya, tots els hipnosedants



ORIGINAL RESEARCH

Zolpidem Is Independently Associated With Increased Risk of Inpatient Falls

Rohan Prakash Kelle, MD, MChD¹, Jesse K. Levick, PharmD, PhD, BCPS², Madhu B. Manjunathani, MD³

TABLE 3. Multivariate Analysis of Potential Risk Factors for Falls

¹Center for Services, /

medicine

| Characteristic | Adjusted Odds Ratio of Falling | Lower Confidence Interval* | Upper Confidence Interval* | P Value |
|---|--------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------|
| Zolpidem administration | 6.39 | 3.07 | 14.49 | <0.001 |
| Male sex | 1.24 | 0.93 | 1.67 | 0.14 |
| Insomnia | 1.60 | 1.17 | 2.17 | 0.003 |
| Delirium | 2.62 | 1.73 | 3.88 | <0.001 |
| Cognitive impairment | 1.47 | 0.33 | 4.53 | 0.56 |
| Age [†] | 1.04 | 1.03 | 1.05 | <0.001 |
| Hendrich's fall risk score [‡] | 1.30 | 1.23 | 1.36 | <0.001 |
| Charlson index [§] | 1.33 | 1.29 | 1.36 | <0.001 |
| Dose | 0.94 | 0.82 | 1.06 | 0.37 |



Safety

[Home](#) | [Safety](#) | [MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program](#) | [Safety Information](#)



MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program

Safety Information

Safety Alerts for Human Medical Products

2013 Safety Alerts for Human Medical Products

2012 Safety Alerts for Human Medical Products

2011 Safety Alerts for Human Medical Products

2010 Safety Alerts for Human Medical Products

2009 Safety Alerts for Human Medical Products

2008 Safety Alerts for Human Medical Products

2007 Safety Alerts for Human Medical Products

2006 Safety Alerts for Human Medical Products

2005 Safety Alerts for Human Medical Products

2004 Safety Alerts for Human Medical Products

2003 Safety Alerts for Human Medical Products

2002 Safety Alerts for Human Medical Products

2001 Safety Alerts for Human Medical Products

2000 Safety Alerts for Human Medical Products

Zolpidem Containing Products: Drug Safety Communication - FDA Requires Lower Recommended Doses

Including Ambien, Ambien CR, Edluar, and Zolpimist

[Posted 01/10/2013]

AUDIENCE: Family Practice, Health Professional, Patient

ISSUE: FDA is notifying the public of new information about zolpidem, a widely prescribed insomnia drug. FDA recommends that the bedtime dose be lowered because new data show that blood levels in some patients may be high enough the morning after use to impair activities that require alertness, including driving. This announcement focuses on zolpidem products approved for bedtime use, which are marketed as generics and under the brand names Ambien, Ambien CR, Edluar, and Zolpimist.

FDA is also reminding the public that all drugs taken for insomnia can impair driving and activities that require alertness the morning after use. Drowsiness is already listed as a common side effect in the drug labels of all insomnia drugs, along with warnings that patients may still feel drowsy the day after taking these products. Patients who take insomnia drugs can experience impairment of mental alertness the morning after use, even if they feel fully awake.

For zolpidem products, data show the risk for next-morning impairment is highest for patients taking the extended-release forms of these drugs (Ambien CR and generics). Women appear to be more susceptible to this risk because they eliminate zolpidem from their bodies more slowly than men.

Because use of lower doses of zolpidem will result in lower blood levels in the morning, FDA is requiring the manufacturers of Ambien, Ambien CR, Edluar, and Zolpimist to lower the recommended dose.

FDA is continuing to evaluate the risk of impaired mental alertness with other insomnia drugs, including over-the-counter (OTC) drugs available without a prescription.

FDA prepared a list of questions and answers to provide an additional overview of this safety issue. See the FDA Drug Safety Communication for a Data Summary.

BACKGROUND: Zolpidem is a sedative-hypnotic (sleep) medicine used in adults for the treatment of insomnia. It is marketed as generics and under the brand-names Ambien, Ambien CR, Edluar, Zolpimist, and Intermezzo.

RECOMMENDATION: FDA urges health care professionals to caution all patients (men and women) who use these products about the risks of next-morning impairment for activities that require complete mental alertness, including driving.

- The recommended dose of zolpidem for women should be lowered from 10 mg to 5 mg for immediate-release products (Ambien, Edluar, and Zolpimist) and from 12.5 mg to 6.25 mg for extended-release products (Ambien CR).
- For zolpidem and other insomnia drugs, prescribe the lowest dose that treats the patient's symptoms.
- Inform patients that impairment from sleep drugs can be present despite feeling fully awake.
- The recommended doses of Intermezzo, a lower dose zolpidem product approved for middle-of-the-night awakenings, are not changing. At the time of Intermezzo's approval in November 2011, the label already recommended a lower dosage for women than for men.

Healthcare professionals and patients are encouraged to report adverse events or side effects related to the use of these products to the FDA's MedWatch Safety Information and Adverse Event Reporting Program:

- Complete and submit the report Online: www.fda.gov/MedWatch/report.htm
- Download form or call 1-800-332-1088 to request a reporting form, then complete and return to the address on the pre-addressed form, or submit by fax to 1-800-FDA-0178



Hipnosedants: sis grans problemes

Tolerància i dependència

Caigudes i fractures

Accidents de trànsit

Pneumònia

Demència

Possible increment de la mortalitat (càncer?)

Psychot
of moto
populat
case-co

Chia-Ming Chang,
Kuan-Yi Wu,¹ Hsin-
Keh-Ming Lin⁵ & H

| | 1 month | |
|-----------------|-------------|------------------|
| | OR | 95%CI |
| Antidepressants | 1.73 | 1.34,2.22 |
| SSRI | 1.72 | 1.20,2.47 |
| TCA | 1.77 | 1.27,2.48 |
| Others | 1.17 | 0.64,2.15 |
| Antipsychotics | 1.09 | 0.83,1.43 |
| Atypical | 0.91 | 0.52,1.59 |
| Typical | 1.19 | 0.90,1.58 |
| BZDs | 1.56 | 1.38,1.75 |
| Half-life | | |
| Long acting | 1.72 | 1.43,2.07 |
| Short acting | 1.56 | 1.37,1.78 |
| Subgroup | | |
| Anxiolytics | 1.60 | 1.41,1.80 |
| Hypnotics | 1.51 | 1.19,1.94 |
| Z-drugs | 1.42 | 1.14,1.76 |

dence
MPH PhD, Division of
nd Bioinformatics, Institute
Health Sciences, National
ch Institutes, 35, Keyan
Town, Miaoli County 350,
4 6166 ext 36150
8 6467
nhri.org.tw;
western.edu

ts, antipsychotics,
nes, motor vehicle accidents,
drugs, Z-drugs



Hipnosedants: sis grans problemes

Tolerància i dependència

Caigudes i fractures

Accidents de trànsit

Pneumònia

Demència

Possible increment de la mortalitat (càncer?)

ORIGINAL ARTICLE

The impact of benzodiazepines on occurrence of pneumonia and mortality from pneumonia: a nested case-control and survival analysis in a population-based cohort

Eneanya Obiora,¹ Richard Hubbard,¹ Robert D Sanders,^{2,3} Puja R Myles¹

Thorax 2012;**0**:1–8. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-202374

- Base de dades THIN a Gran Bretanya
- 4.964 casos de pneumònia i 29.697 controls
- Variable secundària: mortalitat a 30 i a 90 dies

The impact of benzodiazepines on occurrence of pneumonia and mortality from pneumonia: a nested case-control and survival analysis in a population-based cohort

Eneanya Obiora,¹ Richard Hubbard,¹ Robert D Sanders,^{2,3} Puja R Myles¹

Thorax 2012;**0**:1–8. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-202374

Pneumònia: HR=1,54 (IC95%, 1,42-1,67)

Mortalitat a 30 dies: HR=1,22 (IC95%, 1,06-1,39)

Mortalitat a 90 dies: HR=1,32 (IC95%, 1,19-1,47)

Hipnosedants: sis grans problemes

Tolerància i dependència

Caigudes i fractures

Accidents de trànsit

Pneumònia

Demència

Possible increment de la mortalitat (càncer?)

RESEARCH

Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study

 OPEN ACCESS

Sophie Billioti de Gage *PhD student*¹², Bernard Bégaud *professor*¹²³, Fabienne Bazin *researcher*¹²,
Hélène Verdoux *professor*¹²⁴, Jean-François Dartigues *professor*¹⁵³, Karine Pérès *researcher*¹⁵,
Tobias Kurth *director of research*¹⁶⁷, Antoine Pariente *associate professor*¹²³

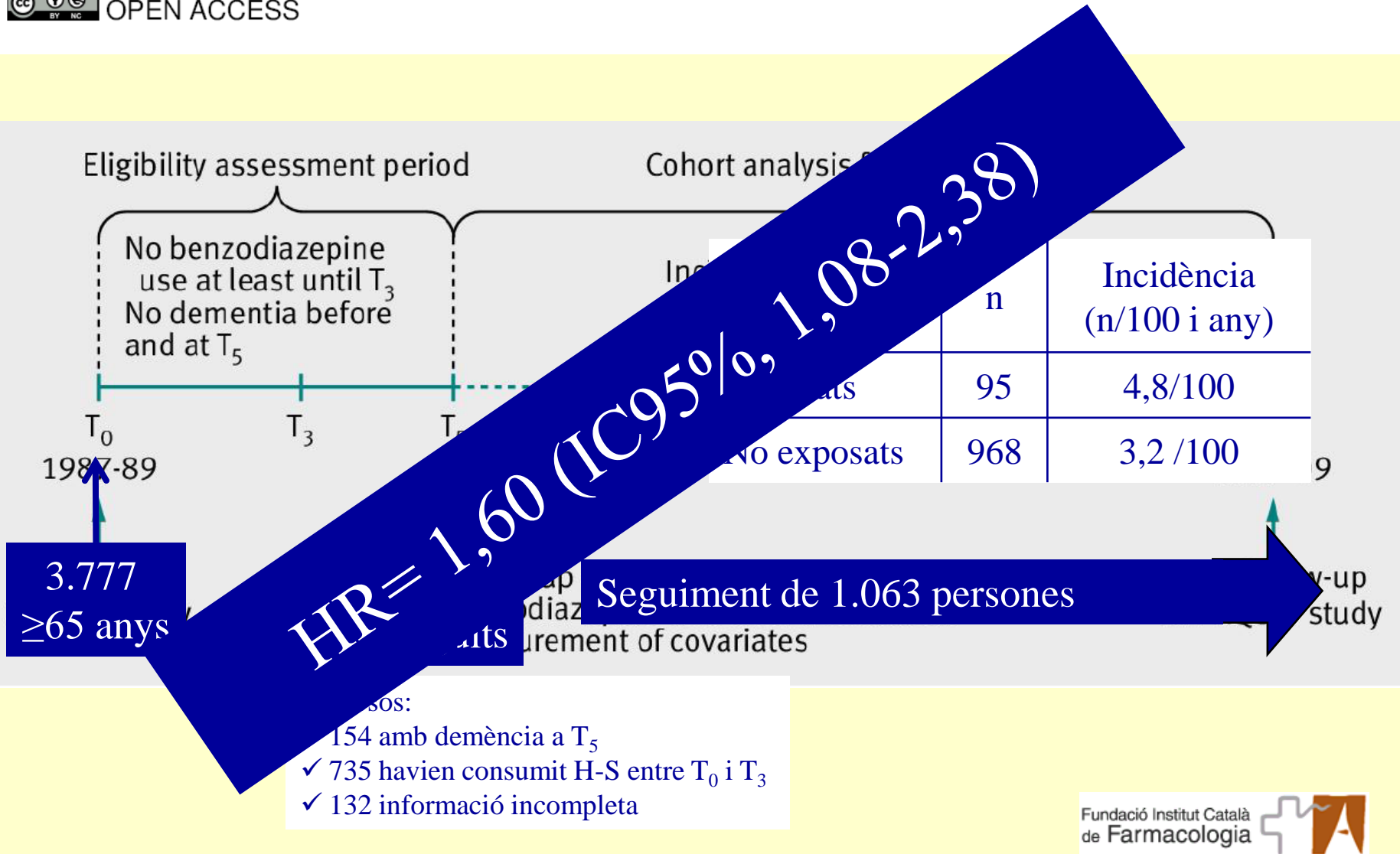
¹Université Bordeaux Segalen, F-33000 Bordeaux, France; ²INSERM, U657, F-33000 Bordeaux; ³CHU de Bordeaux. F-33000 Bordeaux; ⁴Centre Hospitalier Charles Perrens, F-33000 Bordeaux; ⁵INSERM, U897, F-33000 Bordeaux; ⁶Division of Preventive Medicine, Harvard Medical School, Brigham Young Hospital, Boston, MA, USA; ⁷INSERM, U708-Neuroepidemiology, F-33000 Bordeaux,

Fundació Institut Català
de Farmacologia



Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study

CC BY NC OPEN ACCESS

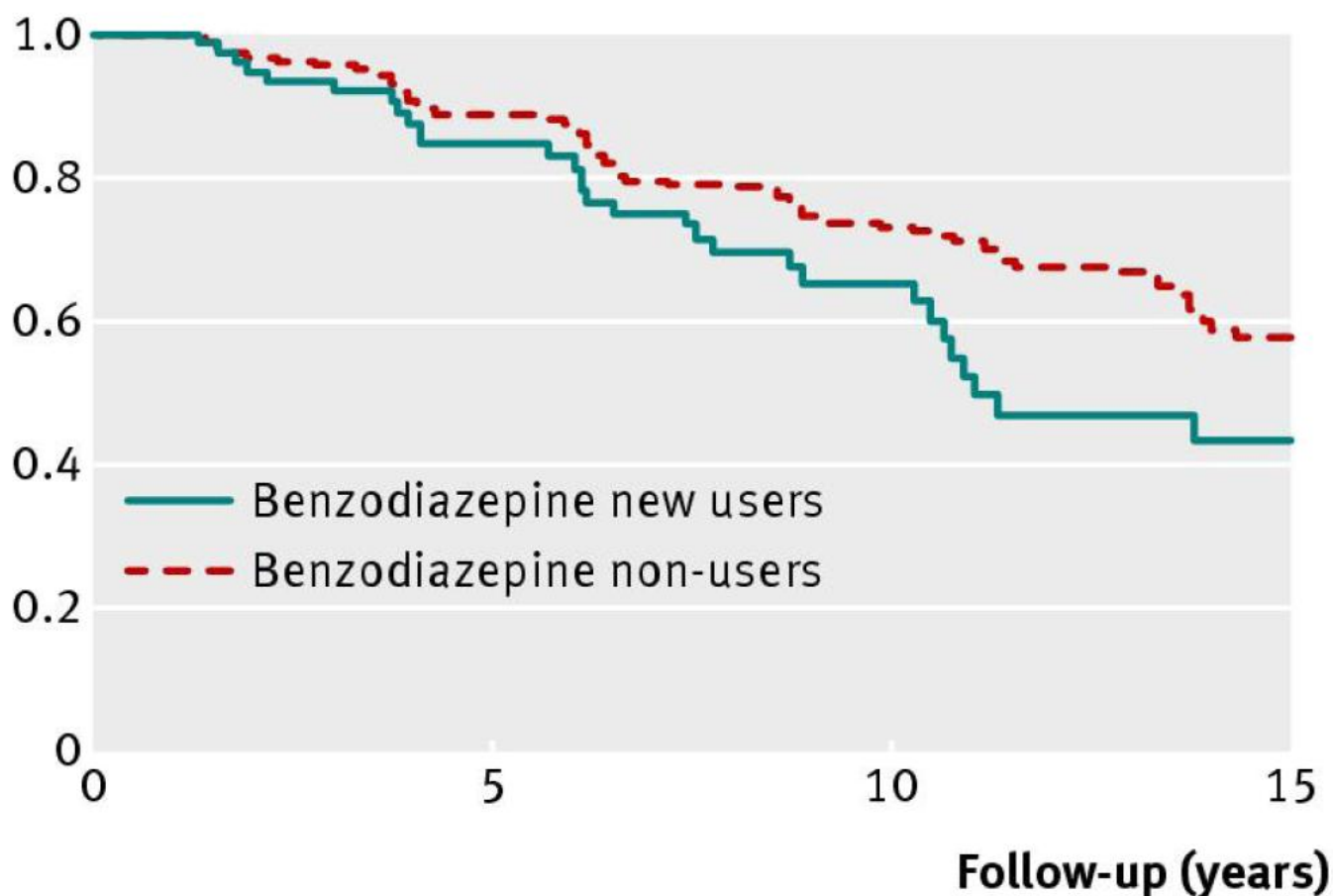


Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective

popl



Probability of participants not having dementia



Benzodiazepine new users

95

54

26

10

Benzodiazepine non-users

968

535

319



RESEARCH

Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study

 OPEN ACCESS

Sophie Billioti de Gage *PhD student*¹, Yola Moride *professor*^{2,3}, Thierry Ducruet *researcher*², Tobias Kurth *director of research*^{4,5}, H el ene Verdoux *professor*^{1,6}, Marie Tournier *associate professor*^{1,6}, Antoine Pariente *associate professor*¹, Bernard B egaud *professor*¹

¹INSERM, U657-Pharmacoepidemiology, Universit  de Bordeaux, F-33000 Bordeaux, France; ²Research Center, University of Montreal Hospital Center, Montreal, Canada; ³Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Montreal, Canada; ⁴Inserm Research Center for Epidemiology and Biostatistics, U897-Team Neuroepidemiology, F-33000 Bordeaux, France; ⁵University of Bordeaux, College of Health Sciences, F-33000 Bordeaux, France; ⁶Centre Hospitalier Charles Perrens, F-33000 Bordeaux, France

| $t^{1/2}$ | OR (IC95%) |
|-------------|------------------|
| < 20 h | 1,43 (1,27-1,61) |
| \geq 20 h | 1,70 (1,46-1,98) |

Hipnosedants: sis grans problemes

Tolerància i dependència

Caigudes i fractures

Accidents de trànsit

Pneumònia

Demència

Possible increment de la mortalitat (càncer?)



Hypnotics' association with mortality or

Hypnotic use and age: effects on survival

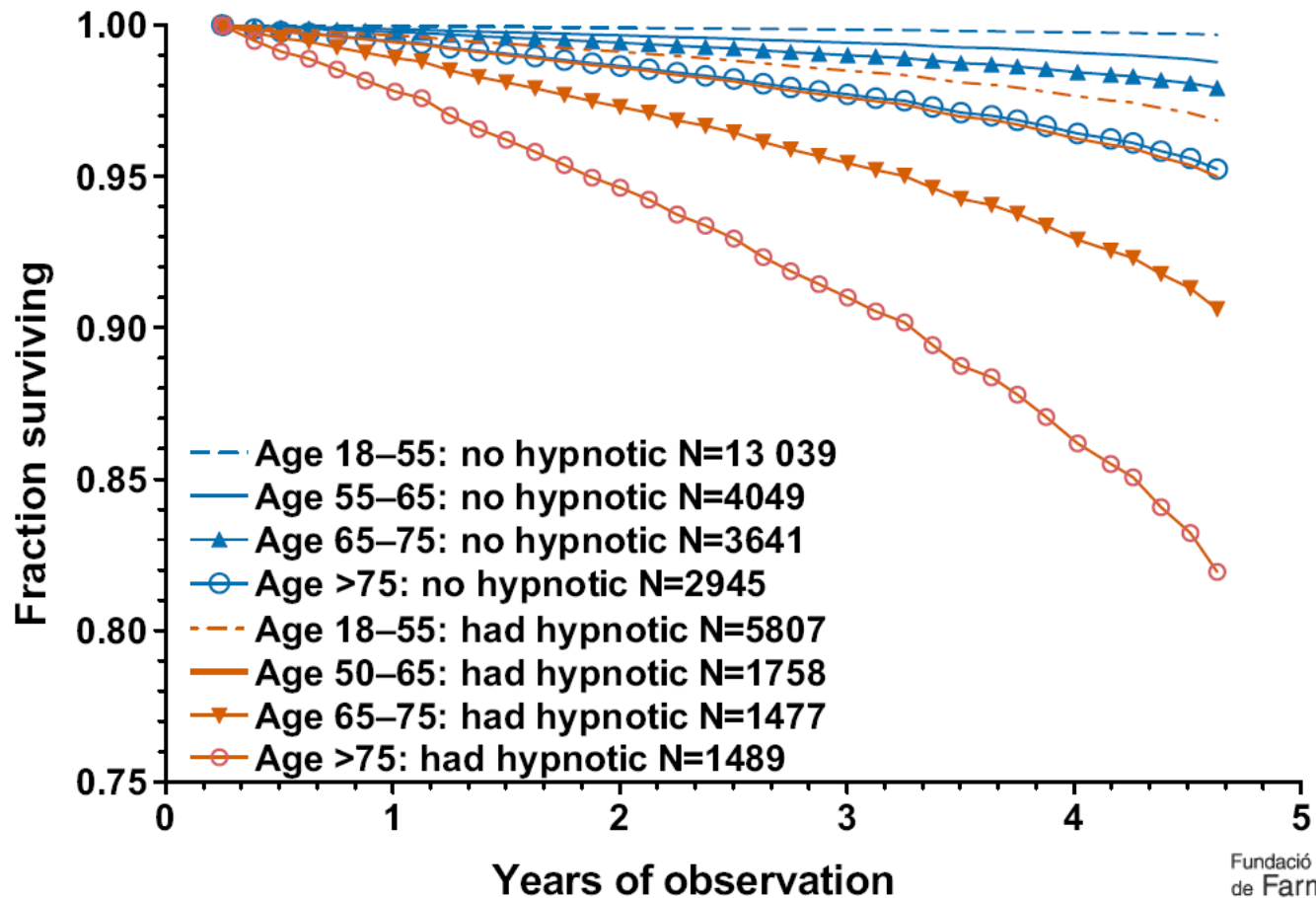


Table 3 HRs for deaths and for cancers with dose–response analyses

| Hypnotic | Deaths | | Cancers | |
|---|-----------|---------------------|-----------|---------------------|
| | p Value | HR (95% CI) | p Value | HR (95% CI) |
| Any hypnotic: doses/year | <0.001 | | <0.001 | |
| No hypnotics, N=23 676 | Reference | | Reference | |
| 0.4–18 pills/year, mean 8, N=3491 | <0.001 | 3.60 (2.92 to 4.44) | 0.086 | 0.86 (0.72 to 1.02) |
| 18–132 pills/year, mean 57, N=3548 | <0.001 | 4.43 (3.67 to 5.36) | 0.022 | 1.20 (1.03 to 1.40) |
| >132 pills/year, mean 469, N=3490 | <0.001 | 5.32 (4.50 to 6.30) | <0.001 | 1.35 (1.18 to 1.55) |
| Zolpidem only: mg/year | <0.001 | | 0.035 | |
| No zolpidem or other hypnotics, N=23 671 | Reference | | Reference | |
| Zolpidem 5–130 mg/year, mean 60, N=1453 | <0.001 | 3.93 (2.98 to 5.17) | 0.095 | 0.79 (0.60 to 1.04) |
| Zolpidem 130–800 mg/year, mean 360, N=1456 | <0.001 | 4.54 (3.46 to 5.95) | 0.585 | 1.07 (0.83 to 1.39) |
| Zolpidem >800 mg/year, mean 3600, N=1427 | <0.001 | 5.69 (4.58 to 7.07) | 0.023 | 1.28 (1.03 to 1.59) |
| Temazepam only: mg/year | <0.001 | | <0.001 | |
| No temazepam or other hypnotics, N=23 674 | Reference | | Reference | |
| Temazepam 1–240 mg/year, mean 98, N=798 | <0.001 | 3.71 (2.55 to 5.38) | 0.003 | 0.48 (0.30 to 0.77) |
| Temazepam 240–1640 mg/year, mean 683, N=613 | <0.001 | 4.15 (2.88 to 5.99) | 0.024 | 1.44 (1.05 to 1.98) |
| Temazepam >1640 mg/year, mean 7777, N=665 | <0.001 | 6.56 (5.03 to 8.55) | <0.001 | 1.99 (1.57 to 2.52) |

HRs associated with levels of hypnotic consumption from Cox proportional hazards survival analyses, controlled for age, gender, ethnicity, smoking status, body mass index, marital status and alcohol use and stratified by diagnoses in 12 classes of comorbidity. N: number of patients in each dose group for deaths. Restrictions of stratification produced small differences in N for the cancer analyses. p: probability that HR=1 from Cox proportional hazards models. For each drug, the top p level is for the overall contrast among dosage categories (including the no medication or reference category), and the lower p values are for the significance of each HR referenced to no hypnotic use. HR: hazard ratio for death or cancer (95% CI). Models for zolpidem and temazepam excluded patients receiving other hypnotics. See the supplemental files for additional HRs.

Núm 8 · Com ajudar els pacients a deixar de prendre fàrmacs hipnòtics i sedants
Setembre de 2014

Com ajudar els pacients a deixar de prendre fàrmacs hipnòtics i sedants

[Introducció](#)

[Mesures no farmacològiques](#)

[Eficàcia dels hipnòtics](#)

[Altres fàrmacs i mesures no farmacològiques](#)

[Estratègies de retirada](#)

[Conclusions](#)

[Recomanacions](#)

[Bibliografia](#)

El consum de fàrmacs hipnosedants és molt elevat, i es concentra en la gent gran, sovint en associació amb altres depressors de sistema nerviós central. Els fàrmacs hipnòtics i sedants augmenten el risc de caiguda i fractura, el risc d'accidents de trànsit, la incidència de pneumònia i la mortalitat. També sembla que incrementen el risc de demència.

En aquest número hi tractem la retirada de fàrmacs hipnosedants en gent gran que en pren de manera crònica.

[Donar-se d'alta](#) | [Enviar a un amic](#) | [Nota legal](#) |

Núm 8 · Com ajudar els pacients a deixar de prendre fàrmacs hipnòtics i sedants
Setembre de 2014

| | Dilluns | Dimarts | Dimecres | Dijous | Divendres | Dissabte | Diumenge | Fet S/N | Data dd/mm/aa |
|-------------------|---------|---------|----------|--------|-----------|----------|----------|------------|------------------|
| Setmanes 1-2 | ● | ◐ | ● | ◐ | ● | ◐ | ● | | |
| Setmanes 3-4 | ◐ | ◐ | ◐ | ◐ | ◐ | ◐ | ◐ | | |
| Setmanes 5-6 | ◐ | ◐ | ◐ | ◐ | ◐ | ◐ | ◐ | | |
| Setmanes 7-8 | ◐ | ◐ | ◐ | ◐ | ◐ | ◐ | ◐ | | |
| Setmanes 9-10 | ◐ | ◑ | ◐ | ◑ | ◐ | ◑ | ◐ | | |
| Setmanes 11-12 | ◑ | ◑ | ◐ | ◑ | ◑ | ◑ | ◐ | | |
| Setmanes 13-14 | ◑ | ◑ | ◑ | ◑ | ◑ | ◑ | ◑ | | |
| Setmanes 15-16 | ◑ | ○ | ◑ | ◑ | ○ | ◑ | ◑ | | |
| Setmanes 17-18 | ◑ | ○ | ○ | ◑ | ○ | ○ | ◑ | | |
| Setmanes 19-20 | ○ | ○ | ○ | ◑ | ○ | ○ | ◑ | | |
| Setmanes 21-22 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ◑ | | |
| Setmanes 23-24 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | |



Sencera



Tres quarts



Meitat



Un quart



No prendre'n



Research

JAMA Intern Med. 2015;175(3):401-407. doi:10.1001/jamainternmed.2014.7663
Published online January 26, 2015.

Original Investigation

Cumulative Use of Strong Anticholinergics and Incident Dementia A Prospective Cohort Study

Shelly L. Gray, PharmD, MS; Melissa L. Anderson, MS; Sascha Dublin, MD, PhD; Joseph T. Hanlon, PharmD, MS; Rebecca Hubbard, PhD; Rod Walker, MS; Onchee Yu, MS; Paul K. Crane, MD, MPH; Eric B. Larson, MD, MPH

Original Investigation

Table 3. Association of Incident Dementia and AD With 10-Year Cumulative Anticholinergic Use^a

| Diagnosis, TSDD ^b | Follow-up Time, Person-years | No. of Events | HR (95% CI) | |
|------------------------------|---------------------------------|---------------|---------------------------|-------------------------|
| | | | Unadjusted ^{c,d} | Adjusted ^{d,e} |
| Dementia | | | | |
| 0 | 5618 | 136 | 1 [Reference] | 1 [Reference] |
| 1-90 | 7704 | 203 | 0.96 (0.77-1.20) | 0.92 (0.74-1.16) |
| 91-365 | 5051 | 172 | 1.31 (1.04-1.65) | 1.19 (0.94-1.51) |
| 366-1095 | 2626 | 102 | 1.39 (1.07-1.82) | 1.23 (0.94-1.62) |
| >1095 | 4022 | 184 | 1.77 (1.40-2.23) | 1.54 (1.21-1.96) |
| AD | | | | |
| 0 | 5618 | 112 | 1 [Reference] | 1 [Reference] |
| 1-90 | 7704 | 168 | 0.96 (0.75-1.24) | 0.95 (0.74-1.23) |
| 91-365 | 5051 | 128 | 1.21 (0.93-1.58) | 1.15 (0.88-1.51) |
| 366-1095 | 2626 | 83 | 1.38 (1.03-1.85) | 1.30 (0.96-1.76) |
| >1095 | 4022 | 146 | 1.73 (1.34-2.24) | 1.63 (1.24-2.14) |

Abbreviations: AD, Alzheimer disease; HR, hazard ratio; TSDD, total standardized daily dose.

^a Observations with missing adjustment variables are excluded from the model (115 observations [3.3%]).

^b Calculation of the TSDD is described in Table 1.

^c Adjusted for age via the time axis.

^d $P < .001$, test for trend, for an association between exposure categories and each outcome.

^e Adjusted for Adult Changes in Thought (ACT) study cohort, age (via the time axis), age at entry into the ACT study, sex, educational level, body mass index, current smoking, regular exercise, self-rated health, hypertension, diabetes mellitus, stroke, coronary heart disease, Parkinson disease, history of depressive symptoms, and current benzodiazepine use.

Research

JAMA Intern Med. 2015;175(3):401-407. doi:10.1001/jamainternmed.2014.7663
Published online January 26, 2015.

Original Investigation

Table 3. Association of Incident Dementia and AD With 10-Year Cumulative Anticholinergic Use^a

| Diagnosis, TSDD ^b | Follow-up Time, Person-years | No. of Events | HR (95% CI) | |
|------------------------------|------------------------------|---------------|---------------------------|-------------------------|
| | | | Unadjusted ^{c,d} | Adjusted ^{d,e} |
| Dementia | | | | |
| 0 | 5618 | 136 | 1 [Reference] | 1 [Reference] |
| 1-90 | 7704 | 203 | 0.96 (0.77-1.20) | 0.92 (0.74-1.16) |
| 91-365 | 5051 | 172 | 1.31 (1.04-1.65) | 1.19 (0.94-1.51) |
| 366-1095 | 2626 | 102 | 1.39 (1.07-1.82) | 1.23 (0.94-1.62) |
| >1095 | 4022 | 184 | 1.77 (1.40-2.23) | 1.54 (1.21-1.96) |
| AD | | | | |
| 0 | 5618 | 112 | 1 [Reference] | 1 [Reference] |
| 1-90 | 7704 | 168 | 0.96 (0.75-1.24) | 0.95 (0.74-1.23) |
| 91-365 | 5051 | 128 | 1.21 (0.93-1.58) | 1.15 (0.88-1.51) |
| 366-1095 | 2626 | 83 | 1.38 (1.03-1.85) | 1.30 (0.96-1.76) |
| >1095 | 4022 | 146 | 1.73 (1.34-2.24) | 1.63 (1.24-2.14) |

Abbreviations: AD, Alzheimer disease; HR, hazard ratio; TSDD, total standardized daily dose.

^a Observations with missing adjustment variables are excluded from the model (115 observations [3.3%]).

^b Calculation of the TSDD is described in Table 1.

^c Adjusted for age via the time axis.

^d $P < .001$, test for trend, for an association between exposure categories and each outcome.

^e Adjusted for Adult Changes in Thought (ACT) study cohort, age (via the time axis), age at entry into the ACT study, sex, educational level, body mass index, current smoking, regular exercise, self-rated health, hypertension, diabetes mellitus, stroke, coronary heart disease, Parkinson disease, history of depressive symptoms, and current benzodiazepine use.

Taula 1. Hi ha fàrmacs de diversos grups terapèutics que tenen efectes anticolinèrgics. Alguns estan continguts en nombrosos medicaments, que són combinacions a dosis fixes. Tot seguit els classifiquem segons la càrrega anticolinèrgica cognitiva que produeixen.^a

| Grup farmacològic | Efecte anticolinèrgic cognitiu demostrat | Possible efecte anticolinèrgic cognitiu |
|--|---|--|
| Antihistamínics H₁ | bromfeniramina, carbinoxamina*, ciproheptadina, clemastina*, clorfenamina, difenhidramina, dimenhidrinat, hidroxizina, mepiramina | alimemazina, dexclorfeniramina, dimetindè, doxilamina, triprolidina |
| Antidepressius | amitriptilina, amoxapina*, clomipramina, desipramina*, doxepina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, trimipramina | bupropió, fluvoxamina, trazodona |
| Antiespasmòdics urinaris | darifenacina*, flavoxat, oxibutinina, propantelina*, tolterodina | fesoterodina, trospi, solifenacina |
| Antiespasmòdics gastrointestinals | atropina, belladonna, dicitlomina (dicitloverina), escopolamina, hiosciamina* | alverina* |
| Antivertiginosos | meclizina, prometazina | buclizina, cinnarizina, flunarizina |
| Neurolèptics | clorpromazina, clozapina, loxapina, olanzapina, perfenazina, pimozida, quetiapina, tioridazina*, trifluoperazina* | haloperidol, levomepromazina, risperidona |
| Fàrmacs per al Parkinson | amantadina, benzotropina*, biperidèn, prociclidina, trihexifenidil | |
| Relaxants musculars | ciclobenzaprina, metocarbamol, orfenadrina* | |
| Opiacis | petidina | codeïna, fentanil, loperamida, morfina |
| Antiarítmics | | disopiramida, quinidina* |
| Antiepilèptics | carbamazepina, oxcarbazepina | |
| Benzodiazepines | | alprazolam, clorazepat, diazepam |
| Diürètics | | clortalidona, furosemida, triamterè |
| Altres | | cimetidina, ranitidina, memantina, atenolol, metoprolol, digoxina, captopril, nifedipina, colquicina, bronc (ipratropi, tiotropi, aclidini, unpironi), teofil·lina, hidrocortisona, dipiridamol, hidralazina, isosorbida |

gener

Fundació Ins
de Farma

bg



Conclusions

Augment del consum – Augmenta la iatrogènia

Medicaments innecessaris – Per ineficaços

Medicaments innecessaris – Perquè han perdut eficàcia

Medicaments innecessaris – Perquè ja no calen

Tractaments duradors – Efectes indesitjats a llarg termini

Infac

20 LIBURUKIA • 8 Zk • 2012
VOLUMEN 20 • Nº 8 • 2012

ESKUALDEKO FARMAKOTERAPI INFORMAZIOA
INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA DE LA COMARCA

<http://www.osakidetza.euskadi.net/cevime>
Intranet Osakidetza · <http://www.osakidetza.net>

DEPRESCRIPCIÓN



Moltes gràcies

jrl@icf.uab.cat

www.icf.uab.cat