

Informaciones sobre seguridad de medicamentos

Notas Informativas de Farmacovigilanciaⁱ

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.agedmed.es >> *profesionales* >> *farmacovigilancia* >> *consulta alertas*.

Rosiglitazona: suspensión de comercialización (ref: 2010/12 y 18, septiembre y diciembre)

La AEMPS informó con esta nota a los profesionales sanitarios, de la suspensión de comercialización de estos medicamentos, ya que la re-evaluación de la relación beneficio-riesgo realizada en Europa, ha concluido que los potenciales riesgos de tipo cardiovascular de los medicamentos que contienen rosiglitazona superan sus posibles beneficios.

Rosiglitazona es una tiazolidindiona indicada en el tratamiento de segunda línea de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes no controlados con los tratamientos de primera línea o intolerantes a los mismos. Se encuentra disponible como monofármaco (Avandia®) y asociado a metformina (Avandamet®) o a glimepirida (Avaglim®).

Dicha suspensión se hizo efectiva a finales del pasado año.

Sitaxentan: suspensión de comercialización (ref.:2010/15 y 16, diciembre y ref: 2011/02, enero)

El pasado diciembre mediante la nota informativa 2010/15, la AEMPS informó a los profesionales sanitarios, de la suspensión de comercialización de sitaxentan (Thelin®), llevada a cabo de forma voluntaria por el laboratorio titular de la autorización de comercialización (Pfizer) debido a la aparición de dos nuevos casos de

daño hepático agudo con desenlace mortal. Adicionalmente se informaba de la inmediata revisión en Europa de los datos disponibles sobre este asunto.

Posteriormente, el 16 de diciembre, mediante la nota informativa 2010/16, la AEMPS comunicaba las conclusiones de dicha revisión, las cuales indicaban que los datos sobre toxicidad hepática de sitaxentan sugieren que esta no puede prevenirse de forma general y que los casos observados no pudieron detectarse de forma precoz por las determinaciones analíticas o presencia de factores de riesgo.

Sitaxentan es un medicamento huérfano, autorizado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, enfermedad rara cuya prevalencia se estima en 0,187 a 0,26 casos por 100.000 habitantes.

Los pacientes actualmente en tratamiento o que participan en ensayos clínicos no deben suspender el tratamiento sin consultar previamente con el médico, que deberá valorar el cambio de tratamiento a otras alternativas terapéuticas.

Ante la suspensión de comercialización, se recomendaba a los profesionales sanitarios no iniciar nuevos tratamientos y revisar lo antes posible los tratamientos en curso con este medicamento con objeto de suspenderlos y valorar el cambio a otra alternativa terapéutica.

La suspensión de comercialización se hizo efectiva el enero de este año, por lo que:

- *A partir de su retirada no debe administrarse el medicamento a ningún paciente. Las devoluciones de las existencias disponibles se realizará por los canales habituales a partir de dicha fecha.*

Dronedarona: riesgo de alteraciones hepáticas (ref: 2011/01, enero)

La AEMPS informó a los profesionales sanitarios sobre el riesgo de alteraciones hepáticas asociado a dronedarona (Multaq®) y las medidas adoptadas para vigilar la función hepática durante el tratamiento, como son:

- Deben realizarse pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con dronedarona y durante el mismo.
- Si se confirma que los niveles de Alanina aminotransferasa (ALT) están incrementados ≥ 3 veces el límite normal superior, el tratamiento con dronedarona debe interrumpirse.

La AEMPS informa a los profesionales sanitarios Dronedarona (Multaq) es un antiarrítmico de reciente autorización, indicado en pacientes adultos clínicamente estables con historia de fibrilación auricular (FA) o FA

ⁱ 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.agedmed.es/directorio/pdf/dir-serfv.pdf>.

actual no permanente, con el fin de prevenir la recurrencia de la FA o disminuir la frecuencia ventricular.

Multaq® fue autorizado en Europa en noviembre de 2009 y se encuentra comercializado en 16 países de la UE. En España se comercializó en septiembre de 2010. Tomando como base las cifras de ventas del medicamento, se estima que en España se han tratado con Multaq aproximadamente 12.000 pacientes.

Desde su autorización, se han notificado a nivel mundial casos de alteraciones de pruebas de función hepática y daño hepatocelular en pacientes tratados con dronedarona. Recientemente se han notificado dos casos graves de daño hepático que requirieron trasplante. En estos dos casos la lesión hepática se presentó a los 5 y 6 meses del inicio del tratamiento respectivamente.

Hasta este momento, en España, el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano ha recibido un total de 12 notificaciones de sospechas de reacciones adversas con dronedarona. De estas 12 notificaciones, una corresponde al caso de un paciente que presentó alteraciones hepáticas con ictericia. El caso requirió ingreso hospitalario, recuperándose posteriormente el paciente.

Los casos descritos anteriormente han sido analizados en la reunión de enero del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), comité científico de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) constituido por los representantes de todas las agencias nacionales europeas. El CHMP ha concluido que, aunque los pacientes recibían otros tratamientos concomitantes, no puede descartarse la relación causal con dronedarona en los dos casos graves comentados y ha recomendado introducir medidas de monitorización de la función hepática en los pacientes en tratamiento con dronedarona, las cuales se incorporarán a la ficha técnica y el prospecto de Multaq. Adicionalmente se va a proceder a la revisión de todos los datos disponibles sobre alteraciones hepáticas asociadas a dronedarona.

La AEMPS informa a los profesionales sanitarios sobre las medidas de vigilancia y monitorización de la función hepática en pacientes que reciben tratamiento con dronedarona:

- Deben realizarse pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con dronedarona, mensualmente durante los primeros 6 meses, a los 9 y 12 meses, y posteriormente de forma periódica.
- Si se observa un incremento mayor o igual a 3 veces el límite normal superior (LNS) en los niveles de Alanina aminotransferasa (ALT), deberá realizarse una nueva determinación en el plazo de 48 a 72 horas. Si tras la misma se confirma que los niveles de ALT son mayor o igual a 3 veces el LNS, deberá interrumpirse el tratamiento con dronedarona. Hasta la normalización de la ALT, se realizará una monitorización adecuada y una estrecha vigilancia de los pacientes.
- Se aconseja informar a los pacientes que contacten inmediatamente con su médico en el caso de que aparez-

ca cualquier síntoma sugerente de daño hepático (tales como dolor abdominal sostenido, anorexia, náuseas, vómitos, fiebre, malestar general, fatiga, ictericia, orina oscura o prurito).

La AEMPS comunicará cualquier nueva información relevante sobre este asunto. Puede consultarse un documento de preguntas y respuestas sobre este asunto en la página web de la EMA (www.ema.europa.eu)

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente.

Bisfosfonatos: riesgo de fracturas atípicas de fémur (Ref.: 2011/04, abril)

Los bisfosfonatos se asocian con un incremento del riesgo de aparición de fracturas atípicas femorales, por lo que se recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- examinar ambas extremidades en pacientes tratados con bisfosfonatos que puedan presentar una fractura atípica femoral, ya que frecuentemente son bilaterales
- valorar la suspensión del tratamiento con el bisfosfonato en base a la situación clínica del paciente, en caso de que se sospeche la aparición de una fractura atípica
- reevaluar periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento con bisfosfonatos en cada paciente, particularmente después de 5 años de tratamiento

La AEMPS informó a los profesionales sanitarios sobre las conclusiones de la revisión llevada a cabo en Europa sobre la asociación de fracturas atípicas de fémur y el uso de bisfosfonatos.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), comité científico de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) constituido por los representantes de todas las agencias nacionales europeas, tras valorar todos los datos científicos disponibles, ha concluido que las fracturas atípicas de fémur constituyen un efecto de clase de los bisfosfonatos.

Adicionalmente, el CHMP ha concluido que el balance beneficio/riesgo de estos medicamentos en sus indicaciones autorizadas se mantiene favorable, recomendando que se incluyan advertencias sobre este riesgo en sus fichas técnicas y prospectos.

Los estudios epidemiológicos publicados hasta la fecha con confirmación radiográfica de la fractura atípica sugieren una relación causal entre el uso de bisfosfonatos y la aparición de la fractura, que se incrementaría con la duración del tratamiento^(1,2,3,4). En aquellos estudios en los que no existe confirmación radiológica de la fractura, los resultados son heterogéneos^(5,6,7,8), aunque los estudios de más reciente publicación también indican un incremento de riesgo en tratamientos prolongados⁽⁷⁾.

Este tipo de fracturas se presentan con una frecuencia muy baja en pacientes que usan bisfosfonatos, fundamentalmente para el tratamiento de la osteoporosis, habiénd-

dose estimado que por cada 100 fracturas femorales que previenen el tratamiento con bifosfonatos, se produciría 1 fractura atípica de fémur⁽⁸⁾. Estas fracturas atípicas pueden presentarse sin un traumatismo previo o siendo este mínimo y pueden aparecer semanas o meses antes de una fractura completa de fémur. El mecanismo por el que los bifosfonatos producirían este tipo de fracturas no está bien determinado, aunque se postula que estaría relacionado con la supresión del recambio óseo que producen los bifosfonatos.

La información procedente de las notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas indica que, si bien una gran mayoría de los casos se notifican en relación con el uso de alendronato en osteoporosis, también se han notificado casos con otros bifosfonatos utilizados en esta misma indicación. Adicionalmente, aunque en mucha menor medida, se han notificado casos relacionados con el uso de bifosfonatos en indicaciones oncológicas y en enfermedad de Paget. Los datos son muy escasos en cuanto a la aparición de fracturas atípicas en localizaciones diferentes al fémur.

No se han establecido factores de riesgo específicos para este tipo de fracturas, aunque se ha propuesto como principal factor el tratamiento prolongado con bifosfonatos (si bien se han observado algunos casos en tratamientos cortos). Otros posibles factores de riesgo propuestos incluyen tratamientos concomitantes, en particular glucocorticoides o inhibidores de la bomba de protones, presencia de comorbilidad como diabetes mellitus o artritis reumatoide y posibles factores genéticos.

Recomendaciones para los profesionales sanitarios:

- *Las fracturas atípicas de fémur son frecuentemente bilaterales, por lo que se recomienda examinar ambas extremidades en pacientes que puedan presentar este tipo de fracturas.*
- *En aquellos pacientes en los que se sospeche la presencia de una fractura atípica de fémur, se debería considerar la suspensión del tratamiento con el bifosfonato en base a la evaluación beneficio/riesgo en cada paciente individual.*
- *Informar a los pacientes en tratamiento con bifosfonatos de que se pongan en contacto con su médico en el caso de que aparezca dolor en el muslo, cadera o zona*

inguinal para una evaluación de la posible presencia de fractura.

- *No se ha establecido la duración óptima de tratamiento de la osteoporosis con bifosfonatos, por lo que se recomienda a los profesionales sanitarios la reevaluación periódica de la necesidad del tratamiento con bifosfonatos en cada paciente, particularmente después de 5 años de tratamiento.*

Las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos que contienen bifosfonatos serán actualizadas con esta nueva información. Los principios activos incluidos en el grupo de los bifosfonatos comercializados en España son alendronato, clodronato, etidronato, ibandronato, pamidronato, risedronato, tiludronato y zolendronato.

Referencias

1. Dell R et al Retrospective analysis of all atypical femur fractures seen in a large California HMO from the years 2007 to 2009. *J Bone Miner Res* 25 (Suppl 1) 2010; Available at <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=05caf316-b73e-47b8-a011-bf0766b062c0>.
2. Schilcher J et al Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonates. *Acta Orthopaedica* 2009; 80: 413-415.
3. Lenart BA et al Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int* 2009; 20:1353-1362.
4. Isaacs JD et al. Femoral insufficiency fractures associated with prolonged bisphosphonate therapy. *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468:3384-3392.
5. Vestergaard P et al Risk of femoral shaft and subtrochanteric fractures among users of bisphosphonates and raloxifene. *Osteoporos Int* 2010; DOI 10.1007/s00198-010-1512y
6. Abrahamsen B et al Cumulative alendronate dose and the long term absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: a register-based national cohort analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:5258-5265.
7. Park-Wyllie LY et al Bisphosphonate Use and the Risk of Subtrochanteric or Femoral Shaft Fractures in Older Women. *JAMA* 2011; 305:783-789.
8. Wang Z & Bhattacharyya T Trends in Incidence of Subtrochanteric Fragility Fractures and Bisphosphonate Use Among the US Elderly, 1996–2007. *J Bone Miner Res* 2011; DOI 10.1002/jbmr.233.