

- Sapropterina (Kuvan® comprimidos) de Uso hospitalario.- su indicación autorizada es en el “tratamiento de hiperfenilalaninemia (HPA) en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 4 años de edad con: fenilcetonuria (PKU) o con deficiencia de tetrahidrobiopterina (BH4) que

han mostrado responder a este tipo de tratamiento”.

Haciendo un pequeño análisis en la evolución en los 5 últimos años de los nuevos principios activos autorizados y calificados como medicamentos huérfanos (tabla IV):

Tabla IV

	2005		2006		2007		2008		2009	
	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%
Mtos huérfanos	6	30	6	28,57	11	40,74	3	15	5	26,08
Total del año	20		21		27		20		23	

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 casi de forma textual algunas de las notas informativas publicadas recientemente por la AEMPS. La nota informativa original se puede encontrar en www.aged.med.es >profesionales >farmacovigilancia >consulta alertas.

Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis del maxilar asociada al tratamiento con bisfosfonatos (ref.: 2009/10, septiembre)

Los bisfosfonatos son un grupo de medicamentos, análogos sintéticos de la hidroxiapatita, que reducen la velocidad de recambio óseo, inhibiendo la resorción, principalmente mediante la inhibición de la acción de los osteoclastos. Se utilizan en pacientes con enfermedades oncológicas (hipercalcemia tumoral, metástasis óseas osteolíticas) y en patología reumatológica (osteoporosis posmenopáusica o inducida por corticoides, enfermedad ósea de Paget).

En España están disponibles los principios activos: alendronato, clodronato, etidronato, ibandronato, pamidronato, risedronato, tiludronato y zoledronato. Los medicamentos que contienen estos principios activos difieren en indicaciones, posología y vías de administración.

La osteonecrosis del maxilar (ONM) se asoció primeramente al tratamiento con bisfosfonatos en 2003, en relación sobre todo con la utilización de zoledronato y pamidronato por vía intravenosa en indicaciones oncológicas. Como consecuencia, la AEMPS emitió en noviembre de 2005 una Nota Informativa, en la que se realizaban recomendaciones específicas de prevención, y se procedió a la actualización de las fichas técnicas correspondientes.

La experiencia acumulada desde entonces ha permitido establecer una definición más clara de la ONM y confirmar que se trata de una reacción adversa grave y potencialmente incapacitante, que puede afectar de manera muy relevante a la calidad de vida de los pacientes. Por otra parte, requiere un tratamiento que debe ser realizado por profesionales con experiencia.

Además, se han comunicado casos de ONM asociados al tratamiento con bisfosfonatos orales prescritos para el tratamiento de osteoporosis, enfermedad de Paget y otros usos no oncológicos. Así mismo, se han publicado diferentes estudios epidemiológicos y recomendaciones, aunque persisten importantes incertidumbres y muchas de las recomendaciones siguen estando basadas en experiencias y opiniones de grupos de expertos.

El Comité de Seguridad de Medicamentos de uso humano (CSMH) de la AEMPS y, en el ámbito europeo, el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia (CHMP Pharmacovigilance Working Party: PhVWP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) han evaluado los datos disponibles con el fin de establecer recomendaciones actualizadas para la prevención de la ONM asociada a bisfosfonatos. Como resultado de la evaluación europea, el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA (CHMP), del que forma parte la AEMPS, ha publicado, tras su reunión del

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.aged.med.es/directorio/pdf/dir-serfv.pdf>.

mes de septiembre de 2009 un informe de evaluación, que podrá ser consultado en la Web de la EMA (www.ema.europa.eu). Para la realización de este informe, el CHMP ha consultado a un grupo de expertos europeos reunido "ad hoc" sobre esta materia. Las conclusiones principales de esta evaluación se refieren a continuación.

Definición de osteonecrosis del maxilar asociada a bisfosfonatos:

Un paciente tiene ONM asociada a bisfosfonatos si tiene las siguientes tres características:

- Hueso expuesto o necrótico en la región máxilofacial que ha persistido durante más de ocho semanas.
- Ausencia de historia de irradiación en la región maxilar.
- Tratamiento actual o previo con un bisfosfonato.

A su vez se definen tres estadios en la ONM establecida: estadio 1 (asintomático), estadio 2 (dolor y pruebas clínicas de infección), estadio 3 (además, presencia de complicaciones). Cada uno de estos estadios implica un manejo clínico diferente de la enfermedad. Estas definiciones están basadas en las publicadas por la American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)¹

Incidencia:

La incidencia acumulada de ONM en la población de pacientes oncológicos, en la que se utilizan los bisfosfonatos más potentes a altas dosis por vía intravenosa, se ha estimado en un 0,8-12% según los estudios¹.

En relación con la frecuencia de ONM en pacientes que utilizan bisfosfonatos (orales o parenterales) en indicación de osteoporosis, apenas hay datos procedentes de estudios epidemiológicos adecuados que permitan realizar una estimación fiable. No obstante, se estima que la incidencia es mucho menor que en los tratamientos en oncología, y, en todo caso, sería menor de 1 caso por 1000 pacientes en tratamiento². Puesto que el riesgo de ONM está relacionado con la dosis acumulada, la incidencia puede ser mayor en un futuro al aumentar la población con osteoporosis y con exposiciones prolongadas a bisfosfonatos.

Factores de riesgo:

Aunque los factores de riesgo pueden ser múltiples y en muchos casos no están bien esclarecidos, los siguientes se reconocen como los más importantes:

- *Mayor potencia del bisfosfonato.* Zoledronato es el bisfosfonato más potente, seguido por el pamidronato. Ambos se usan por vía intravenosa. Respecto al resto, los nitrogenados (alendronato, ibandronato y risedronato) son más potentes que los no nitrogenados (etidronato, clodronato y tiludronato).
- *Vía de administración intravenosa,* que es la utilizada en las indicaciones oncológicas. En indicación de osteoporosis se encuentra disponible una presentación de zoledronato i.v. en dosis más bajas (se administra una vez al año), que tendría un riesgo menor que la utilizada en indicaciones oncológicas. A este respecto, en un ensayo clínico

en osteoporosis con un seguimiento máximo de 3 años, se observó 1 caso de ONM entre los 3.862 pacientes tratados con zoledronato y 1 caso entre los 3.852 que recibieron placebo³.

- *Dosis acumulada de exposición a bisfosfonatos.* Hay que tener en cuenta que los bisfosfonatos se acumulan en el hueso y permanecen en él durante un tiempo prolongado, incluso años, después de dejar de administrarse. En este sentido, no existen pruebas de que la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos durante un tiempo antes y después de las intervenciones odontológicas tenga algún efecto para prevenir la ONM.
- *Intervenciones dentales* de diferentes tipos están presentes como antecedente en la mayoría de los casos de ONM. Aunque se consideran, en general, como un factor precipitante de la ONM, en algunos casos la intervención puede en realidad realizarse como consecuencia de una ONM preexistente.

Recomendaciones para la prevención de la ONM asociada a bisfosfonatos:

En concordancia con la evaluación realizada en el CSMH y en el CHMP, la AEMPS realiza las siguientes recomendaciones para la prevención de la ONM en pacientes en tratamiento con bisfosfonatos:

- La indicación de los bisfosfonatos en osteoporosis debe estar guiada por el riesgo de fracturas en cada paciente⁴, y la necesidad de su prevención farmacológica. Por ello:
 - Es importante que la decisión de iniciar tratamiento con bisfosfonatos se realice una vez evaluados los beneficios y riesgos para el paciente individual, teniendo en cuenta que normalmente el tratamiento debe mantenerse a largo plazo, situación que puede ser un factor de riesgo para la ONM.
 - Deben tenerse en cuenta las recomendaciones de las guías clínicas actuales publicadas por los respectivos Servicios de Salud de las CCAA y por sociedades científicas.
- Una vez decidida la necesidad de tratamiento con bisfosfonatos, se deberán llevar a cabo las medidas preventivas dentales correspondientes.
- Los pacientes que desarrollen una ONM, deberán recibir el tratamiento apropiado por profesionales con experiencia en esta patología.

Bibliografía

1. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS). *J Oral Maxillofac Surg* 65:369-376, 2007. and AAOMS position paper on bisphosphonate-related ONJ – 2009 update. www.aaoms.org/docs/position_papers/bronj_update.pdf
2. Mavrokokki A, Cheng A, Stein B, Goss AN. The nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:415-423.
3. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-1822.
4. FRAX (Herramienta de evaluación del riesgo de fractura desarrollada por la Organización Mundial de la Salud). http://www.shef.ac.uk/FRAX/index_SP.htm

Etravirina y reacciones cutáneas y de hipersensibilidad graves (ref.: 2009/11, octubre)

La AEMPS informa a los profesionales sanitarios sobre la notificación de algunos casos de reacciones cutáneas y de hipersensibilidad graves, asociados al uso del medicamento Intelence® (etravirina).

Etravirina es un principio activo antirretroviral, perteneciente al grupo de los inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósido, autorizado en Europa en agosto de 2008. Está indicado, administrado conjuntamente con un inhibidor de la proteasa potenciado y con otros medicamentos antirretrovirales, en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1), en pacientes adultos previamente tratados con antirretrovirales.

Recientemente se han notificado, asociados al uso de etravirina, casos de síndrome de hipersensibilidad grave, incluyendo síndrome DRESS y casos de necrólisis epidérmica tóxica, algunos de ellos mortales. También se han observado algunos casos de síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme.

El síndrome de exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) se caracteriza por exantema, fiebre, eosinofilia y afectación sistémica (incluyendo, pero no únicamente, erupción grave o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, mialgias o artralgias, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, hepatitis, eosinofilia). Suele aparecer en las 3-6 primeras semanas y en la mayoría de los casos se resuelve favorablemente tras la interrupción del tratamiento y después del comienzo del tratamiento con corticoides.

En España el Sistema Español de Farmacovigilancia ha recibido 25 notificaciones de sospechas de reacciones adversas, de las cuales 15 incluían reacciones cutáneas o de hipersensibilidad (8 se consideraron graves); ninguno de estos casos incluía necrólisis epidérmica tóxica o DRESS.

Las reacciones cutáneas constituyen uno de los tipos de reacción adversa observado con más frecuencia en los ensayos clínicos con etravirina (ver apartado de reacciones adversas de la ficha técnica). No obstante, la mayoría de ellas fueron leves o moderadas, ocurriendo principalmente a lo largo de la segunda semana de tratamiento.

Considerando la importancia clínica de estas reacciones adversas, se ha actualizado la ficha técnica de este medicamento. La AEMPS **recomienda** a los profesionales sanitarios seguir estrictamente las recomendaciones de la ficha técnica y en particular recuerda lo siguiente:

- Ante la sospecha de un cuadro grave de exantema o de reacción de hipersensibilidad se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con el medicamento.
- El retraso en la interrupción del tratamiento tras la aparición de erupción grave puede provocar una reacción que ponga en riesgo la vida.
- Los pacientes que han suspendido el tratamiento debido a reacciones de hipersensibilidad no deben reiniciar el tratamiento.

- Se debe advertir a los pacientes que acudan al médico en el caso de aparición de erupción grave o reacciones de hipersensibilidad.

Sibutramina e incremento de riesgo cardiovascular (ref.: 2009/13, diciembre)

La AEMPS informa a los profesionales sanitarios sobre la revisión del perfil de seguridad de sibutramina, que está llevando a cabo el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos.

Sibutramina está comercializada en nuestro país con el nombre Reductil®, en cápsulas de 10 y 15 mg. Su uso está indicado como terapia complementaria dentro de un programa integral de control de peso en pacientes con obesidad, o pacientes con sobrepeso que presenten otros factores de riesgo como diabetes tipo 2 o dislipidemia.

En dicha revisión se están analizando los datos obtenidos en el ensayo clínico SCOUT (Sibutramine Cardiovascular OUTcome trial). El objetivo principal de este estudio fue determinar el impacto del tratamiento a largo plazo con sibutramina sobre el riesgo cardiovascular. Dicho estudio ha incluido aproximadamente 10.000 pacientes obesos o con sobrepeso, con enfermedad cardiovascular y/o diagnóstico de diabetes tipo 2 con al menos un factor de riesgo adicional para enfermedad cardiovascular. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir tratamiento con sibutramina 10 mg/día o placebo durante un período de 5 años.

De acuerdo con las condiciones de uso autorizadas actualmente para el medicamento, el tratamiento con sibutramina estaría contraindicado en la mayoría de los pacientes incluidos en el ensayo clínico.

Entre los resultados principales obtenidos en el estudio, se observa un incremento de riesgo de acontecimientos cardiovasculares graves (como infarto de miocardio o ictus) en los pacientes tratados con sibutramina. Actualmente, se están valorando las implicaciones que estos datos pudieran tener sobre el uso de sibutramina en la práctica clínica habitual, y se espera que dicha evaluación concluya a finales de enero.

Mientras tanto, la AEMPS considera necesario emitir las siguientes **recomendaciones** sobre el uso de sibutramina:

- El tratamiento con sibutramina se debe ajustar estrictamente a las condiciones de uso autorizadas.
- Se recuerda que:
 - El uso de sibutramina está contraindicado, entre otros, en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia, enfermedad oclusiva arterial periférica, arritmia o enfermedad cerebrovascular (ictus o accidente isquémico transitorio).
 - En aquellos pacientes en los que no se obtenga respuesta adecuada en 3 meses (pérdida de al menos un 5% de su peso corporal), se deberá suspender el tratamiento.
 - El tiempo de tratamiento no deberá ser superior a un año.