



REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

BOLETÍN INFORMATIVO

DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID

Volumen 14 / Nº2/ septiembre 2007

Índice

1. <https://www.seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org>
2. Noticias sobre seguridad de medicamentos
 - 2.1. Nota informativa sobre la retirada de Viracept (nelfinavir) (6/6/2007) y (22/7/2007)
 - 2.2. Riesgo cardiaco asociado a rosiglitazona: comunicación de la AEMPS sobre datos recientemente publicados (24/5/2007)
 - 2.3. Linezolid (Zyvoxid®): restricción de indicaciones en infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (26/4/2007)
 - 2.4. Cabergolina y riesgo de valvulopatía cardiaca (20/4/2007)
 - 2.5. Rosiglitazona y pioglitazona: incremento de riesgo de fracturas en mujeres (10/4/2007)

<https://www.seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org>

1

Como se anunció en el número anterior del Boletín RAM, ya está disponible la página web de Uso Seguro de Medicamentos y Productos Sanitarios (Figura 1). Se pretende así hacer más accesible la información sobre seguridad, tanto de medicamentos como de productos sanitarios, y facilitar que desde el mismo entorno se puedan **comunicar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM)**, los **incidentes relacionados con productos sanitarios**, y los **errores de medicación** que detecten los profesionales sanitarios que ejercen en la Comunidad de Madrid.

profesionales sanitarios, emitidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

En la pestaña de **Documentos de Seguridad de medicamentos** están disponibles todos los números del boletín RAM en pdf, desde el histórico 0.0, y las últimas memorias del Centro de Farmacovigilancia, que recogen los resultados del programa de notificación espontánea de sospechas de RAM en nuestra comunidad.

La nueva información que se vaya produciendo sobre aspectos relacionados con la seguridad de los medicamentos, que se considere que pueda ser de interés, se irá añadiendo en los apartados que mejor se adapten a su contenido, es decir, en Alertas, en Documentos o en el apartado de **Novedades**, que se irá actualizando periódicamente.

INFORMACIÓN SOBRE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS Y SOBRE REACCIONES ADVERSAS

Desde la pestaña de **Alertas** (ver figura 1) se puede acceder a las Notas informativas sobre riesgos de medicamentos para

Figura 1.

Página de inicio de <https://www.seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org>

The screenshot shows the homepage of the 'Uso Seguro de Medicamentos y Productos Sanitarios' website. At the top, there are logos for 'SaludMadrid' and 'Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios'. The main navigation bar includes 'Sugerencias', 'Enlaces de interés', 'Ayuda', and 'Cerrar sesión'. A sidebar on the left contains a menu with categories like 'Errores de medicación', 'Reacciones adversas a medicamentos (RAM)', 'Vigilancia de productos sanitarios', 'Alertas', 'Documentos de seguridad de medicamentos', and 'Estadísticas'. The main content area features a 'Bienvenida' message, a 'Acceso usuarios' section with a login form, and a 'RETIRADA DEL MERCADO DE VIRACEPT (NELFINAVIR)' warning. The footer includes copyright information and links for 'Aviso Legal', 'Privacidad', 'Contacto', and 'Accesibilidad'.

Este Boletín es una publicación destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia. Los artículos y notas publicadas en el Boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

Comité de Redacción:

Carmen Esteban Calvo. Amparo Gil López-Oliva.
Carmen Ibáñez Ruiz

En [Enlaces de Interés](#) están los accesos a aquellas páginas que se ha considerado pueden ser útiles.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE RAM

Toda la información sobre qué se debe notificar, y cómo realizarlo, en papel, por vía electrónica o mediante OMI-AP, figura en la pestaña de [Reacciones Adversas a Medicamentos \(RAM\)](#), en información general.

La notificación de sospechas de RAM mediante **formulario de Tarjeta Amarilla (TA) electrónico** está disponible en [Notificar](#), debajo de la pestaña de RAM y puede enviarse desde cualquier ordenador con acceso a internet, sin necesidad de claves.

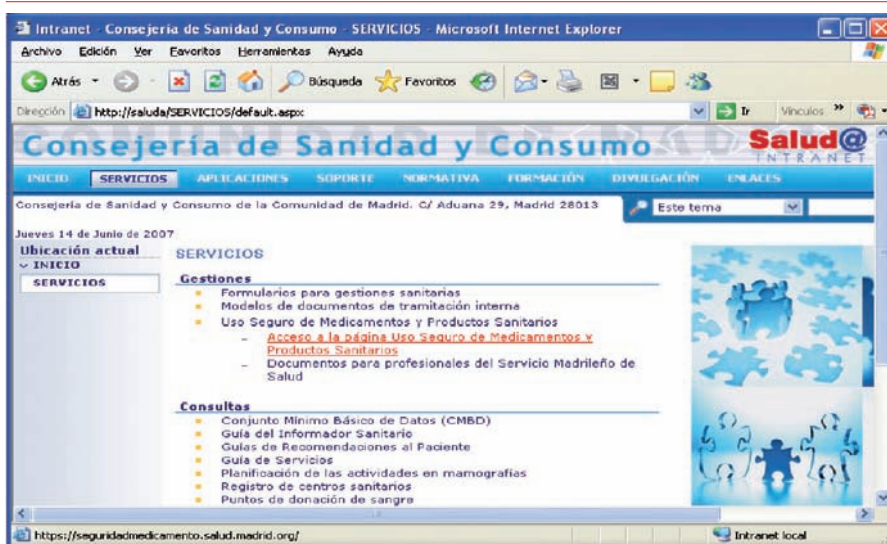
Para los ordenadores de centros sanitarios del Servicio Madrileño de Salud que no tienen salida a internet se ha habilitado un acceso desde la intranet de la Consejería de Sanidad y Consumo (Figura 2) y en general se ha solicitado a todos los Centros su colaboración para facilitar el acceso desde su propia intranet a <https://www.seguridadmedicamento.salud.madrid.org/adversas.aspx>.

La transmisión de los datos es segura (viaja **cifrada** a un **servidor seguro**) y, como en la TA convencional, la información que contiene es **confidencial** (figura 3). Una vez recibida la TA por vía electrónica, se imprime y custodia en el Centro de Farmacovigilancia. Por motivos de seguridad la aplicación no permite la impresión desde el ordenador del emisor.

La información clínica contenida en las notificaciones de sospechas de reacciones adversas recibidas por cualquier vía,

Figura 2.

Acceso desde la intranet Salud



junto con la evaluación del caso realizada por los técnicos del centro, se introduce en una base de datos nacional (FEDRA). En FEDRA no se incluyen datos de identificación del paciente ni del notificador.

Las **SEÑALES** o indicios de problemas de seguridad con un medicamento se detectan y evalúan a partir del conjunto de información que contiene **FEDRA**.

La información que se solicita en el formulario electrónico es la misma que en la Tarjeta Amarilla tradicional, aunque en este caso existen unos **campos mínimos obligatorios**, marcados con un asterisco, que son imprescindibles para la evaluación clínica, no permitiéndose el envío de notificaciones incompletas.

Son campos mínimos la edad y sexo del paciente, al menos un medicamento sospechoso, una fecha de inicio (puede ser dd/mm/aa o mes y año o sólo año),

la acción adoptada (retirado, continúa o desconocido) y la indicación (se puede escribir desconocido), todo ello para al menos el primer medicamento. Son campos mínimos al menos una RAM, la fecha de inicio de cada signo, síntoma o enfermedad que se cumplimente (puede ser dd/mm/aa o mes y año o sólo año) y el desenlace (incluido desconocido).

El campo de observaciones tiene limitado el contenido a 250 caracteres y admite que se pegue información procedente de otra aplicación.

La aplicación no permite enviar la notificación sin la información referente al notificador, en este caso para proceder a su validación, ya que en España sólo se admite la notificación por parte de profesionales sanitarios.

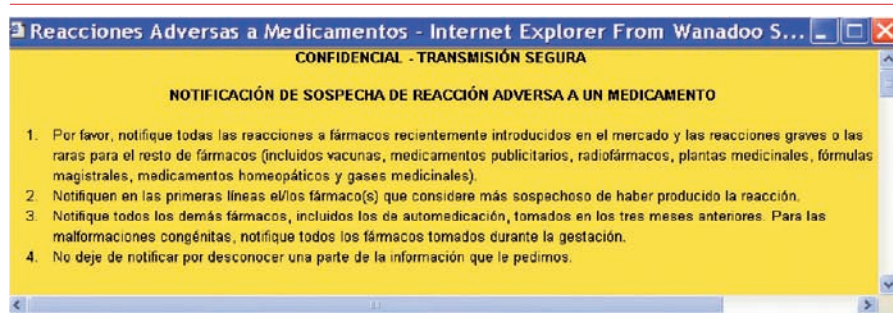
Llegará un **acuse de recibo** de cada notificación electrónica, similar al que se recibe cuando se notifica por correo ordinario, por correo electrónico si se hace constar una dirección.

Si se desea información adicional sobre la RAM que se ha notificado se puede solicitar marcando la cruz de **informe**.

Esperamos que esta nueva herramienta os resulte útil y sencilla. Si tenéis cualquier sugerencia podéis enviárnosla a la dirección de correo electrónico del Centro de Farmacovigilancia, pues pretendemos que el portal se vaya adaptando en lo posible a vuestras expectativas y necesidades.

Figura 3.

Formulario de Notificación electrónica



Noticias sobre seguridad de medicamentos

Nota informativa sobre la retirada de Viracept® (nelfinavir) (6/6/2007) y (22/7/2007)

2.1.

Las Agencias Europeas de Medicamentos han sido informadas por Roche Registration Limited, en la noche del 5 de Junio de 2007, de la contaminación con una sustancia perjudicial del principio activo del medicamento Viracept® (nelfinavir). Viracept® es un medicamento antirretroviral utilizado en el tratamiento de pacientes adultos, adolescentes y niños de edad superior a 3 años con infección por VIH-1. Como consecuencia, el medicamento está siendo retirado del mercado en toda la Unión Europea, con efecto inmediato.

Roche ha identificado recientemente dicho contaminante inesperado como mesilato de etilo (también conocido como ácido metansulfónico etiléster). El mesilato de etilo es una sustancia con actividad genotóxica conocida (dañina para el ADN). Con los datos disponibles actualmente es difícil valorar el riesgo derivado de este contaminante para los pacientes, y se están llevando a cabo investigaciones adicionales a tal efecto.

Puesto que la contaminación puede haber afectado a todas las dosis y presentaciones de Viracept®, la compañía está procediendo a una retirada completa del medicamento. Todos los envases de Viracept® actualmente disponibles en el mercado deben ser devueltos a Roche Farma, incluyendo aquellos que los pacientes puedan tener en su casa que se devolverán a través de los servicios de Farmacia Hospitalaria.

Los pacientes en tratamiento con Viracept® deben acudir de manera inmediata a su médico dado que es imprescindible un cambio del tratamiento. Éste ha de basarse en los patrones individuales de resistencia y puede diferir paciente a paciente.

Después de la retirada de Viracept® (nelfinavir) del mercado, la Agencia Europea del Medicamento ha informado sobre nuevas medidas en Europa, consistentes fundamentalmente en suspender la autorización de comercialización de Viracept® e iniciar un plan de acción con objeto de llevar a cabo el adecuado seguimiento de los pacientes que potencialmente hayan estado expuestos al medicamento contaminado con mesilato de etilo.

Riesgo cardiaco asociado a rosiglitazona: comunicación de la AEMPS sobre datos recientemente publicados (24/5/2007)

2.2.

La rosiglitazona es un medicamento para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (no insulino dependiente), que pertenece al grupo de las tiazolidindionas ('glitazonas'). La rosiglitazona está autorizada mediante un procedimiento centralizado europeo como monofármaco (Avandia®) y asociado a metformina (Avandamet®) o a glimepirida (Avaglim®).

Un artículo publicado el pasado 21 de mayo en el *New England Journal of Medicine (NEJM)*¹ ha analizado 42 ensayos clínicos que incluyeron 15.500 pacientes con diabetes tipo 2. Los resultados muestran un incremento de casos de infarto de miocardio y de muerte cardiovascular en los pacientes en tratamiento con rosiglitazona. Sin embargo, no se observó

un incremento significativo de la tasa de mortalidad por todas las causas.

Los pacientes diabéticos presentan ya un riesgo de problemas cardiovasculares, como insuficiencia cardiaca y cardiopatía isquémica, debido a la enfermedad de base, la diabetes. Por otra parte, las tiazolidindionas pueden causar retención de líquidos, lo que puede originar un empeoramiento de problemas cardiacos u ocasionar insuficiencia cardiaca.

Respecto al riesgo cardiaco asociado al uso de rosiglitazona, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) desea informar a los profesionales sanitarios sobre los siguientes aspectos:

Cuando se autorizó en la Unión Europea en el año 2000, la ficha técnica de los medicamentos con rosiglitazona incluía la contraindicación en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca.

Desde entonces, el Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha llevado a cabo un seguimiento de la seguridad cardiovascular (insuficiencia cardiaca y otras alteraciones cardiacas, incluyendo infarto agudo de miocardio). La mayoría de los estudios incluidos en la revisión del NEJM ya se habían evaluado previamente por parte del CHMP.

La ficha técnica de este medicamento en la Unión Europea se actualizó en el pasado mes de septiembre de 2006, con nueva

información relativa al riesgo de acontecimientos isquémicos cardíacos.

Algunos de los ensayos clínicos de la revisión del NEJM incluían pacientes que se trataron sin seguir las condiciones de uso de rosiglitazona aprobadas en la Unión Europea. Se recomienda a los médicos prescriptores que sigan las restricciones de uso en pacientes con enfermedades cardíacas descritas en la ficha técnica de los medicamentos con rosiglitazona.

Se puede consultar la nota pública de la EMEA² con estas consideraciones en su página web (www.emea.europa.eu), así como los informes públicos de evaluación (EPAR)³ de estos medicamentos.

La AEMPS considera necesario recordar a los profesionales sanitarios que sigan estrictamente las condiciones de uso autorizadas en las fichas técnicas de los medicamentos con rosiglitazona. De forma resumida, respecto a la seguridad cardíaca, la ficha técnica de Avandia® indica las siguientes contraindicaciones y precauciones de uso:

Contraindicaciones: Insuficiencia cardíaca o historia de insuficiencia cardíaca (clases I a IV NYHA).

Advertencia y precauciones de uso: Las tiazolidindionas pueden causar retención de líquidos lo que podría exacerbar o desencadenar signos o síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva. La rosiglitazona puede causar retención de líquidos dosis-dependiente. Deben controlarse los signos y síntomas de reacciones adversas relacionadas con la retención de líquidos, incluidos el aumento de peso y la insuficiencia cardíaca en todos los pacientes, particularmente en aquellos que reciben terapia en combinación con sulfonilurea, aquellos con riesgo de insuficiencia cardíaca y aquellos con reserva cardíaca reducida. El tratamiento con rosiglitazona debe interrumpirse si se produce un deterioro de la función cardíaca.

Reacciones adversas: En un análisis retrospectivo de datos agrupados de ensayos clínicos, la incidencia global de eventos que se asocian típicamente con isquemia cardíaca fue superior en los

tratamientos que incluían rosiglitazona, (1,99%) respecto de los comparadores, (1,51%) [Hazard ratio 1.31 (95% intervalo de confianza 1,01-1,70)].

Para una información más detallada, pueden consultar las fichas técnicas y los prospectos de Avandia®, Avandamet® y Avaglim® en la página web de la AEMPS (www.agemed.es).

BIBLIOGRAFIA

1. Nissen SE., Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. (10.1056/NEJMoa072761) se ha publicado en www.nejm.org el 21 de mayo de 2007. <http://content.nejm.org/cgi/reprint/NEJMoa072761v1.pdf>
2. EMEA statement on recent publication on cardiac safety of rosiglitazone (Avandia, Avandamet, Avaglim) <http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/23005707en.pdf>
3. European Public Assessment Reports (EPAR): Avandia, Avandamet, Avaglim. <http://www.emea.europa.eu/htmls/human/epar/eparintro.htm>

Linezolid (Zyvoxid®): restricción de indicaciones en infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (26/4/2007)

2.3.

Nuevos datos de seguridad en relación con linezolid (Zyvoxid®) que han dado lugar a la restricción en su indicación para el tratamiento de infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos.

El linezolid (Zyvoxid®) es un antibiótico de tipo oxazolidinona activo exclusivamente frente a microorganismos gram-positivos, indicado en el tratamiento de neumonía nosocomial, neumonía adquirida en la comunidad e infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos, cuando se conoce o se sospecha que están causadas por bacterias gram-positivas. Se encuentra comercializado como solución para perfusión, comprimidos y granulado para suspensión oral, para uso exclusivamente hospitalario.

Los datos de seguridad proceden de un ensayo clínico (no publicado hasta la fecha)

abierto, aleatorizado, en el que se comparaba la eficacia y seguridad de linezolid frente a vancomicina / dicloxacilina / oxacilina en 726 pacientes graves con infección relacionada con catéter intravascular. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a 600 mg de linezolid administrado por vía intravenosa u oral cada 12 h, o a 1 g de vancomicina administrada por vía intravenosa cada 12 h. En aquellos pacientes tratados con vancomicina en los que se identificó posteriormente un microorganismo gram-positivo sensible a meticilina se cambió el tratamiento a oxacilina (2 g por vía intravenosa cada 6 h), o dicloxacilina (500 mg por vía oral cada 6 h). La duración del tratamiento fue de 7-28 días. Aproximadamente, el 50% de los pacientes estaban siendo tratados en una Unidad de Cuidados Intensivos y el 25% estaban asistidos mediante ventilación mecánica.

Los resultados de este estudio mostraron un incremento de la mortalidad entre los pacientes tratados con linezolid (78/363; 21,5%) respecto a los que recibieron el antibiótico comparador (58/363; 16%). El incremento de mortalidad se observó fundamentalmente durante el tratamiento y hasta 7 días después de la suspensión del mismo. A partir del 8º día desde la suspensión del tratamiento la mortalidad fue similar en ambos grupos.

Este incremento de mortalidad se relacionó con el tipo de microorganismo causante de la infección: los pacientes con infección exclusivamente por gram-positivos no mostraron diferencias en la mortalidad respecto al tipo de antibiótico utilizado, sin embargo la mortalidad se incrementó en aquellos pacientes tratados con linezolid con infección por gram

negativos, con infecciones mixtas (gram-negativos y gram-positivos) o en aquellos que no tenían infección basal. Las tasas de mortalidad fueron mayores en el brazo de linezolid incluso si los pacientes recibieron tratamiento antibiótico frente a patógenos gram-negativos.

En consecuencia, tomando como base estos resultados, la AEMPS, de forma coordinada con otras autoridades sanitarias europeas, **ha restringido las condiciones de uso de linezolid a las siguientes situaciones** (sección 4.1 de la ficha técnica):

1. Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos:

Zyvoxid® está indicado para el tratamiento de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos sólo cuando las pruebas microbiológicas muestren

que la infección está originada por bacterias gram-positivas sensibles a linezolid. Linezolid no es activo frente a infecciones causadas por microorganismos gram-negativos. Linezolid sólo debe ser usado en pacientes con infecciones complicadas de piel y tejidos blandos en los que se sospeche o se tenga la certeza de que tienen una co-infección por microorganismos gram-positivos y gram-negativos si no hay otras alternativas terapéuticas disponibles. En estas circunstancias, debe iniciarse concomitantemente tratamiento frente a microorganismos gram-negativos.

2. Neumonía nosocomial y neumonía adquirida en la comunidad:

Zyvoxid® está indicado para el tratamiento de la neumonía nosocomial

y la neumonía adquirida en la comunidad, cuando se tenga la certeza o se sospeche que estén causadas por bacterias gram-positivas sensibles a linezolid. Si se sospecha o se documenta un patógeno gram-negativo se debe iniciar concomitantemente un tratamiento específico frente a dichos microorganismos gram-negativos.

Se puede obtener información más detallada a este respecto en la ficha técnica actualizada de Zyvoxid®, la cual puede consultarse junto a esta nota informativa en la página web de la AEMPS.

Se están desarrollando nuevos estudios con objeto de conocer el posible mecanismo que pueda explicar estos resultados. En el caso de que nuevos datos así lo aconsejaran, la AEMPS comunicará cualquier nueva información relevante.

Cabergolina y riesgo de valvulopatía cardíaca (20/4/2007)

2.4.

Nuevos datos de seguridad de cabergolina respecto al riesgo de valvulopatía cardíaca.

La cabergolina es un derivado ergótico que actúa como agonista dopaminérgico, autorizado para el tratamiento de los signos y síntomas asociados a la enfermedad de Parkinson (Sogilen®) y para tratamiento de la hiperprolactinemia e inhibición de la lactancia (Dostinex®).

La AEMPS emitió en Noviembre de 2004 una nota informativa sobre pergolida (Ref 2004/12), otro derivado ergótico también utilizado para el tratamiento de signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson, en relación con riesgos similares a los encontrados para cabergolina.

Tanto para pergolida como para cabergolina, las valvulopatías observadas se producen como consecuencia de una reacción fibrótica que produce una restricción en el movimiento normal de las válvulas, generando regurgitación que en algunos casos requiere el recambio valvular. Esta reacción fibrótica se podría producir

como respuesta a la afinidad que presentan estos fármacos por los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2b}.

En dos estudios publicados recientemente se ha estimado la prevalencia¹ e incidencia² de valvulopatía cardíaca asociada al tratamiento con pergolida y cabergolina, así como de otros agonistas dopaminérgicos, comparándose con la obtenida en un grupo control.

Zanetini et al¹, en un estudio observacional en pacientes con enfermedad de Parkinson, concluyeron que la prevalencia de regurgitación valvular clínicamente relevante, en comparación con un grupo control, aumentaba de manera significativa en aquellos pacientes en tratamiento con pergolida o cabergolina, pero no en aquellos en tratamiento con otros agonistas dopaminérgicos no ergóticos. La prevalencia obtenida en este estudio para pergolida y cabergolina fue de 23,4% y 28,6% respectivamente. Estos resultados son coherentes con los obtenidos en estudios anteriores para pergolida.

En el estudio de Schade et al², utilizando la información procedente de una base de datos de atención primaria, se estimó un exceso de riesgo de regurgitación valvular cardíaca de nuevo diagnóstico para pergolida y cabergolina de 33 y 21 casos por cada 10.000 personas expuestas al año, respectivamente. Para los agonistas dopaminérgicos no ergóticos incluidos en el estudio no se observó incremento de riesgo en comparación con el grupo control. Así mismo se observó que cabergolina no se asociaba con un aumento del riesgo estadísticamente significativo si se administraba a dosis de 3 mg al día o inferiores, o durante menos de 6 meses independientemente de la dosis.

La información disponible es limitada sobre la reversibilidad de las valvulopatías tras la interrupción del tratamiento con cabergolina, así como sobre la asociación de este riesgo con el uso de cabergolina para el tratamiento de la hiperprolactinemia e inhibición de la lactancia.

En consecuencia, mientras se aportan nuevos resultados, la AEMPS ha adoptado las medidas descritas a continuación y considera necesario indicar a los profesionales sanitarios que sigan estrictamente **estas recomendaciones respecto al uso de la cabergolina en pacientes diagnosticados de enfermedad de Parkinson:**

- Se restringe la indicación de cabergolina en el manejo de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson, a terapia de segunda línea en pacientes que no toleren o no respondan al tratamiento con un derivado no ergótico, tanto en monoterapia como en combinación con levodopa y un inhibidor de la dopa-decarboxilasa.
- Su uso está contraindicado en pacientes con evidencia anatómica de valvulopatía cardíaca de cualquiera de las válvulas y/o con antecedentes de trastornos fibróticos pulmonares, pericárdicos y retroperitoneales.

- Se debe realizar un ecocardiograma al inicio del tratamiento para descartar cualquier evidencia anatómica de valvulopatía cardíaca.

Respecto a los **requisitos para el seguimiento del paciente:**

- Se debe realizar un ecocardiograma entre el 3º y 6º mes tras el inicio del tratamiento, y posteriormente cada 6-12 meses en función de una valoración clínica individual.
- Se debe interrumpir dicho tratamiento si se detecta comienzo o empeoramiento de una regurgitación, retracción o engrosamiento valvular.

En los pacientes que se encuentren actualmente en tratamiento con cabergolina para la enfermedad de Parkinson se debe realizar un ecocardiograma para evaluar la conveniencia de la continuación de dicho tratamiento.

La AEMPS está procediendo a incorporar esta información en la Ficha Técnica y Prospecto de Sogilen®. Una vez terminado dicho proceso, podrán consultar la Ficha Técnica actualizadas en la página web de la AEMPS.

BIBLIOGRAFIA

1. Zanettini R, Antonini A, Gatto G et al. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007; 356 (1): 39-46.
 2. Schade R, Anderson F, Suissa S et al. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007; 356 (1): 29-38.
- Comunicado de la Sociedad Española de Neurología (SEN), en http://www.sen.es/pdf/2007/comunicado_valvulopatia.pdf

Rosiglitazona y pioglitazona: incremento de riesgo de fracturas en mujeres (10/4/2007)

2.5.

Nuevos datos de seguridad en relación con rosiglitazona y pioglitazona respecto al riesgo de fracturas óseas en mujeres.

La rosiglitazona (Avandia®) y la pioglitazona (Actos®) son dos antidiabéticos orales del grupo de las tiazolidindionas, autorizados para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2, tanto en monoterapia, como asociadas a metformina o a una sulfonilurea, así como en triple terapia asociada a ambas (metformina y sulfonilurea) (ver ficha técnica de los medicamentos). La rosiglitazona también se comercializa en combinación a dosis fijas con metformina (Avandamet®) y glimepirida (Avaglim®).

La revisión de los datos de seguridad procedentes de ensayos clínicos controlados indica un aumento de la incidencia de fracturas óseas en mujeres tratadas con estos antidiabéticos en comparación con aquellas que recibieron otros tratamien-

tos o placebo. A continuación se resumen los datos disponibles:

Rosiglitazona

La revisión de los datos de seguridad del estudio ADOPT (A Diabetes Outcome and Progression Trial)^{1,2} indican un aumento de la incidencia de fracturas óseas en mujeres tratadas con rosiglitazona en comparación con aquellas que recibieron metformina o glibenclamida (también denominada gliburida; ver tabla 1)

El estudio ADOPT es un ensayo clínico doble ciego y aleatorizado de 4 a 6 años de seguimiento en el que 4.630 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 fueron asignados al tratamiento con rosiglitazona, metformina o glibenclamida en monoterapia. Su objetivo principal fue evaluar el control glucémico con cada uno de estos tres antidiabéticos orales. El laboratorio titular de la autorización de

comercialización ha informado que datos preliminares de otro estudio actualmente en marcha con rosiglitazona, son consistentes con los observados respecto al riesgo de fracturas en el estudio ADOPT.

Pioglitazona

El análisis de los datos globales procedentes de los ensayos clínicos desarrollados con pioglitazona indica un aumento del riesgo de fracturas en mujeres tratadas con pioglitazona en relación con aquellas tratadas con un comparador (placebo o tratamiento activo). Los datos de seguridad proceden fundamentalmente del estudio PROactive.

El estudio PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial in macroVascular Events)^{3,4} es un ensayo clínico controlado frente a placebo de más de 3 años de seguimiento, en el que 5.238 pacientes con diabetes tipo 2 y evidencia de enfer-

medad vascular se asignaron a pioglitazona o a placebo. El objetivo principal del estudio fue conocer el efecto de la pioglitazona sobre la morbi-mortalidad cardiovascular.

Los datos de la incidencia de fracturas procedentes del conjunto de todos los ensayos clínicos y específicamente del estudio PROactive se describen en la tabla 2.

El incremento en el número de fracturas asociado al tratamiento con pioglitazona o rosiglitazona sólo afectó a las mujeres, sin que se observasen estas diferencias entre los hombres, respecto a placebo o a otros tratamientos. La mayoría de las fracturas observadas se produjeron en extremidades superior e inferior.

Se desconoce si existen factores de riesgo asociados al tratamiento que puedan contribuir al incremento de la frecuencia de fracturas. Tampoco se conoce el mecanismo que pudiera explicar este hecho en mujeres tratadas con estos antidiabéticos. Actualmente se está realizando una evaluación adicional de todos los datos disponibles. Debe tenerse en cuenta que los ensayos clínicos no se desarrollaron con objeto de conocer el efecto sobre las fracturas óseas.

La AEMPS comunicará cualquier nueva información relevante, procedente de la evaluación de nuevos datos o de estudios actualmente en marcha. Mientras tanto, **se considera necesario remarcar y recomendar a los profesionales sanitarios lo siguiente:**

- Los datos procedentes de ensayos clínicos controlados indican que existe un riesgo incrementado de fracturas óseas en mujeres tratadas con pioglitazona o rosiglitazona.
- La mayoría de estas fracturas se presentaron en extremidades, desconociéndose el mecanismo involucrado en este efecto.

Tabla 1.

Principales resultados del estudio ADOPT sobre las fracturas óseas

Pacientes con fracturas en el estudio ADOPT

	Rosiglitazona		Metformina		Glibenclamida	
	n (%)	Tasa/100 PA	n (%)	Tasa/100 PA	n (%)	Tasa/100 PA
Hombres	811 (2.766,7 PA)		864 (2.957,6 PA)		836 (2.612,8 PA)	
Tuvieron alguna fractura	32 (3,95)	1,16	29 (3,36)	0,98	28 (3,35)	1,07
Mujeres	645 (2.187,2 PA)		590 (1.948,0 PA)		605 (1.630,8 PA)	
Tuvieron alguna fractura	60 (9,30)	2,74	30 (5,09)	1,54	21 (3,47)	1,29

n = número de pacientes. PA: pacientes-año. Tasa/100 PA = Pacientes con acontecimientos por cada 100 pacientes-año de tratamiento

- **El incremento de riesgo de fracturas debe tenerse en cuenta en la atención sanitaria prestada a las mujeres en tratamiento con rosiglitazona y pioglitazona, y en aquellas en las que el inicio del mismo se esté considerando.**
- La ficha técnica y el prospecto de los medicamentos con pioglitazona y rosiglitazona están siendo actualizados con esta nueva información de seguridad y podrán consultarse en la página web de la AEMPS: www.agemed.es.

BIBLIOGRAFIA

1. Kahn SE, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006; 355: 2427-2443
2. Nathan DM. Thiazolidindiones for initial treatment of type 2 diabetes?. N Engl J Med 2006; 355: 2477-2480
3. Dormandy JA et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial in macroVascular Events). Lancet 2005; 366: 1279-1289
4. Yki-Järvinen H. The PROactive study: some answers, many questions. Lancet 2005; 366: 1241-1242

Tabla 2.

Datos globales del conjunto de ensayos clínicos y del estudio PROactive sobre fracturas óseas

Conjunto de todos los ensayos clínicos

	Pioglitazona		Comparador*	
	% de pacientes con fracturas	Fracturas/100 pacientes-año	% de pacientes con fracturas (n)	Fracturas/100 pacientes-año
Mujeres	2,6	1,9	1,7	1,1
Hombres	1,3	-	1,5	-

Estudio PROactive

	Pioglitazona (870)		Placebo (905)	
	% (n)		% (n)	
Mujeres	5,1 (44)	-	2,5 (23)	-

* placebo o tratamiento activo, excepto tiazolidindiones

Estas notas informativas están disponibles en www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/home.htm

RAM

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Reacciones que deben ser notificadas

- **Todas las reacciones a medicamentos introducidos hace menos de cinco años en el mercado.**
- **Para todos los medicamentos:**
 - Reacciones graves, es decir, que determinen fallecimiento o riesgo de fallecimiento del sujeto, incapacidad permanente o significativa y hospitalización o prolongación de ésta.
 - Reacciones adversas que no se hallen descritas en el prospecto del producto en cuanto a su naturaleza, gravedad o frecuencia.
 - Reacciones adversas que den lugar a malformaciones congénitas.

BOLETÍN INFORMATIVO

DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID

SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA

Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos

Dirigir la correspondencia a

Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid
Sub. Gral. de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios.
Dirección General de Farmacia y P.S.

P.º Recoletos, 14 - 2ª Planta - 28001 MADRID - Tfno. 91 426 92 31/17 - Fax 91 426 92 18
Correo Electrónico cfv.cm@salud.madrid.org
<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org>

Este Boletín es una publicación destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia.

Los artículos y notas publicadas en el Boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

Comité de Redacción:

Carmen Esteban Calvo. Amparo Gil López-Oliva. Carmen Ibáñez Ruiz

Imprime: B.O.C.M. ISSN: 1134-7813 (versión impresa) ISSN: 1697-316X (versión electrónica)
Dep. Legal: M-17811-1993



Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios
CONSEJERÍA DE SANIDAD

Comunidad de Madrid



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



Agencia Española de
Medicamentos y
Productos sanitarios