

# SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

## Notas sobre Farmacovigilancia

P. MORENO ÁLVAREZ, M. MADURGA SANZ

*Agencia Española del Medicamento. Madrid*

### ► Riesgo cardiovascular de los inhibidores de la COX-2: celecoxib y rofecoxib

**Medicamentos:** Celecoxib (Artilog® y Celebrex®) y rofecoxib (Recox® y Vioxx®).

**Reacción adversa:** Riesgo cardiovascular.

**Fuente:** Agencia Española del Medicamento.

**Fecha:** 3 de septiembre de 2001.

Celecoxib y rofecoxib son dos fármacos que pertenecen a una nueva generación de AINEs denominada inhibidores selectivos de la COX-2. Su mecanismo de acción se diferencia del resto de los AINEs en que inhiben fundamentalmente a la ciclooxigenasa 2. La ciclooxigenasa es la enzima responsable de la formación de prostanoïdes y presenta dos isoformas denominadas COX-1 y COX-2. Ambas isoformas se diferencian en el patrón de regulación y en su expresión tisular. La COX-2 es inducida por estímulos proinflamatorios y se considera principal responsable de la síntesis de prostanoïdes responsables de la inflamación, el dolor y la fiebre.

El celecoxib y el rofecoxib fueron aprobados para el tratamiento sintomático de la inflamación y el dolor en la artrosis (rofecoxib y celecoxib) y de la artritis reumatoide (sólo celecoxib).

A finales de agosto se publica un artículo en la revista JAMA(1) en el que se plantea la hipótesis de que los inhibidores de la COX-2 al disminuir la producción de prostaciclina, con actividad vasodilatadora y antiagregante, podrían tener actividad protrombótica. En la revisión de estudios que hacen los autores concluyen que el riesgo de sufrir un evento trombótico con rofecoxib era 2,38 veces superior que con naproxeno, no encontrándose diferencias entre celecoxib y otros AINEs.

A raíz de esta información la Agencia recordó que las fichas técnicas de rofecoxib recogían esta información. Sin embargo se revisaron y se incorporaron los apartados siguientes, a partir de las conclusiones del estudio VIGOR:

—Advertencias y precauciones especiales de empleo: "Vioxx no es sustituto del ácido acetilsalicílico en la profilaxis cardiovascular debido a su falta de efecto sobre las plaquetas."

—Propiedades farmacodinámicas: "Un gran estudio clínico (aproximadamente 8.000 pacientes) en pacientes con artritis reumatoide (indicación sin autorizar) ha comparado la seguridad a largo plazo de 50 mg de rofecoxib una vez al día (dos veces la dosis máxima recomendada) y de 500 mg de naproxeno dos veces al día. El índice de acontecimientos adversos tromboembólicos cardiovasculares graves fue significativamente menor en los pacientes que recibían naproxeno que en los pacientes tratados con rofecoxib: 0,70 acontecimientos por 100 pacientes-años, comparado con 1,67 acontecimientos por 100 pacientes-años. La diferencia en la actividad antiplaquetaria entre algunos AINEs que inhiben la COX-1 e inhibidores selectivos de la COX-2 puede tener importancia clínica en los pacientes con riesgo de episodios tromboembólicos."

Por otra parte, la Agencia recordó que tanto rofecoxib como celecoxib están contraindicados en pacientes que presenten insuficiencia cardiaca congestiva grave, así como su utilización con precaución en pacientes que tengan hipertensión arterial. También, en ambas fichas técnicas se incluye la información relativa a que estos inhibidores de la COX-2 no sustituyen el efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico, al no tener efecto sobre las plaquetas.

### Bibliografía

1. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. JAMA 2001; 286 (8): 954-9. (<http://jama.ama-assn.org/issues/v286n8/abs/jsc10193.html>).
2. Subdirección General de Seguridad de Medicamentos, Agencia Española del Medicamento. Riesgos cardiovasculares de celecoxib y rofecoxib. Ref 2001/9, Madrid, 3 septiembre 2001. (<http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/coxibs.asp>).

## ► Rbdomiolisis y cerivastatina

**Medicamento:** Cerivastatina (Lipobay®, Liposterol®, Vaslip® y Zenas®).

**Reacción adversa:** Rbdomiolisis.

**Fuente:** Agencia Española del Medicamento.

**Fecha:** 30 de mayo (Nota informativa), 2 de julio de 2001 (Modificación de ficha técnica), 8 de agosto de 2001 (suspensión temporal de comercialización).

La cerivastatina es un fármaco hipolipemiente que reduce los niveles plasmáticos de colesterol total, colesterol LDL y de triglicéridos, e incrementa los de colesterol HDL. Actúa inhibiendo la síntesis hepática de colesterol, al bloquear el enzima hidroximetilglutaril-Coenzima A reductasa (HMG-CoA-reductasa) implicada en la síntesis del ácido mevalónico, precursor metabólico del colesterol.

En España estaba autorizada para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria tipos IIa y IIb, junto con medidas no farmacológicas en pacientes que no responden adecuadamente a una dieta apropiada.

En mayo la AEM anuncia que el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) ha registrado 34 casos de rbdomiolisis asociados a cerivastatina. En el 65% de los casos, el paciente estaba en tratamiento concomitante con gemfibrozilo, derivado del ácido fibrico utilizado para reducir los niveles plasmáticos altos de triglicéridos.

La rbdomiolisis es un cuadro que puede tener diferente etiología, pero que siempre produce daño en el tejido muscular. El aumento agudo de la concentración de calcio en el citosol y en la mitocondria conduce a una necrosis muscular y esta lesión del tejido muscular libera a la circulación sanguínea el contenido de las células dañadas. Las complicaciones de este cuadro son mioglobinuria, hiperpotasemia, fallo cardiaco o coagulación intravascular diseminada e insuficiencia renal aguda que pueden originar la muerte del paciente, aunque generalmente es un cuadro autolimitado.

Es bien conocido que la rbdomiolisis es una reacción adversa asociada al uso de las estatinas (1), sin embargo el número de casos recogidos en España a través de la notificación espontánea para cerivastatina es superior al recogido para otras estatinas. Por tanto la AEM, en una primera nota informativa (2), recordó los siguientes puntos:

1. No debe utilizarse en combinación con gemfibrozilo, ya que esta asociación aumenta el riesgo de rbdomiolisis.

2. La rbdomiolisis es una reacción dosis-dependiente, por lo que se deberá tener especial cuidado cuando se administre junto con inhibidores del citocromo P450 tales como antibióticos macrólidos, antifúngicos imidazólicos o ciclosporina, así como con inhibidores del CYP3A4 (nefazodona, ácido valproico, ritonavir, etc.).

3. La dosificación de cerivastatina debe realizarse aumentando gradualmente la dosis diaria (iniciar con 0,1mg diarios, seguido de incrementos de 0,1 mg, a intervalos no menores de 4 semanas) en función de la respuesta obtenida y no sobrepasando en ningún caso la dosis máxima diaria (0,4 mg).

4. Debe siempre informarse a los pacientes tratados con cerivastatina o con cualquier otra estatina, que acudan inmediatamente al médico en caso de aparición de dolor o debilidad muscular.

5. En caso de que se detecte una elevación marcada de la creatinfosfoquinasa o se sospeche una miopatía, el tratamiento deberá interrumpirse inmediatamente.

Posteriormente, la AEM de forma coordinada con el resto de las Autoridades Reguladoras de los Estados Miembros de la Unión Europea decide modificar la ficha técnica de la cerivastatina introduciendo las recomendaciones anteriores e incluyendo como contraindicación absoluta la administración concomitante de cerivastatina y gemfibrozilo (3). El motivo se debió a que tanto el SEFV como el laboratorio Bayer siguieron recibiendo notificaciones con sospechas de casos de rbdomiolisis asociados al uso concomitante de cerivastatina y gemfibrozilo.

Por último, el 8 de agosto la Agencia Española del Medicamento, a solicitud del laboratorio farmacéutico fabricante, suspende temporalmente la comercialización de las especialidades farmacéuticas que contienen el principio activo cerivastatina (4). El laboratorio Bayer retira de todo el mundo la cerivastatina, cuando a finales del mes de agosto de 2001 también decide suspender su comercialización en Japón (5).

El motivo de esta suspensión radica en que, a pesar de las precauciones adoptadas por las autoridades sanitarias de los diferentes países en que se comercializa cerivastatina, se sigue detectando el uso asociado de cerivastatina y gemfibrozilo.

## Bibliografía

1. Fuentes I, Aguilera C. Myopathy secondary to the treatment with inhibitors of HMG-CoA reductase. *Med Clin (Barc)* 1998 Nov 28; 111(18): 700.
2. Subdirección General de Seguridad de Medicamentos. Agencia Española del Medicamento: Cerivastatina y casos de rbdomiolisis. Ref. 2001/03. Madrid, 30 mayo 2001. (<http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/cerivastatina.asp>).
3. Subdirección General de Seguridad de Medicamentos. Agencia Española del Medicamento: Cerivastatina: modificación urgente de ficha técnica y prospecto. Ref. 2001/06. Madrid, 2 julio 2001. ([http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/cerivastatina\\_new.asp](http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/cerivastatina_new.asp)).
4. Subdirección General de Seguridad de Medicamentos. Agencia Española del Medicamento: Cerivastatina: suspensión temporal de la comercialización. Ref. 2001/07. Madrid, 8 agosto 2001. ([http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/cerivastatina\\_new.asp](http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/cerivastatina_new.asp)).
5. Bayer. Noticias: Bayer withdraws cholesterol-lowering drug in Japan too. (<http://www.news.bayer.com/news/news.nsf/ID/01-8233>).

## ▀ Leucemia aguda y mitoxantrona

*Medicamento:* Mitoxantrona (Novantrone® y Pralifan®).

*Reacción adversa:* Leucemia aguda.

*Fuente:* Agencia Española del Medicamento.

*Fecha:* 29 de junio de 2001 (Restricción de indicaciones).

La mitoxantrona es un antineoplásico que pertenece al grupo de los antineoplásicos-antibióticos. Actúa intercalándose entre las parejas de bases de la doble hélice de ADN, promoviendo la deformación de la cadena, además de otros cambios químicos importantes, que impiden la progresión de la ARN-polimerasa-ADN dependiente.

Su utilización está indicada como agente único o combinado a otros quimioterápicos en el tratamiento de:

- Carcinoma de mama metastásico.
- Linfomas no hodgkinianos.
- Leucemia no linfocítica aguda en adultos.
- Leucemia mieloide crónica en crisis blástica.
- Carcinoma hepatocelular.

—*Carcinoma de próstata:* en combinación con corticosteroides, como quimioterapia inicial para el tratamiento de pacientes con dolor causado por cáncer de próstata avanzado resistente al tratamiento hormonal.

En junio de 2000 se publica un estudio epidemiológico realizado en Francia que incluyó más de 3.000 pacientes (1) que muestra un aumento del riesgo de leucemia aguda en pacientes con cáncer de mama localizado, en tratamiento con mitoxantrona y radioterapia. La tasa de incidencia de este cuadro es mayor que la esperada en la población general y que la estimada en mujeres con cáncer de mama localizado en tratamiento con otros agentes antineoplásicos en combinación con radioterapia (unas 28 veces superior), además de ser un efecto dosis-dependiente.

Como consecuencia de este hallazgo, la Agencia Española del Medicamento consideró que la relación beneficio-riesgo de mitoxantrona para el tratamiento de cáncer de mama únicamente se mantenía favorable en aquellas pacientes con carcinoma de mama metastásico y procedió a modificar la ficha técnica del medicamento (2).

En aquellos pacientes con cáncer de mama no metastásico y que estuvieran en tratamiento con mitoxantrona, se recomendó la reevaluación de la relación beneficio-riesgo, a la luz de esta nueva información.

## Bibliografía

1. Chaplain G, Milan C, Sgro C, Carli PM, Bonithon-Kopp C. Increased risk of acute leukemia after adjuvant chemotherapy for breast cancer: a population-based study. *J Clin Oncol* 2000 Aug; 18(15): 2836-42.
2. Subdirección General de Seguridad de Medicamentos. Agencia Española del Medicamento: mitoxantrona en el tratamiento adyuvante de cáncer de mama—restricción de indicaciones. Ref. 2001/05. Madrid, 29 junio 2001. (<http://www.sefh.es/alertas/mitoxantrona.htm>)

## ▀ Cardiotoxicidad y trastuzumab

*Medicamento:* Trastuzumab (Herceptin®).

*Reacción adversa:* Cardiotoxicidad.

*Fuente:* Agencia Europea para la Evaluación del Medicamento (EMA).

*Fecha:* 13 de junio de 2001 (nota informativa).

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado con afinidad por el receptor 2 del factor de crecimiento epitelial humano (HER2). La sobre-expresión de HER2 se observa en el 20-30% de los cánceres de mama primarios. Los estudios indican que los pacientes cuyos tumores sobreexpresan HER2 tienen una supervivencia más corta que si se compara con los pacientes cuyos tumores no sobreexpresan HER2. Trastuzumab ha demostrado que inhibe la proliferación de células humanas tumorales que sobreexpresan HER2.

Desde agosto de 2000 está autorizado en la Unión Europea como Herceptin®. Está indicado para el tratamiento del cáncer de mama metastático con sobreexpresión de HER2:

1. En monoterapia cuando se haya recibido al menos dos regímenes quimioterápicos previos, para la enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano a menos que estos tratamientos no estén indicados en los pacientes. Los pacientes con receptores hormonales positivos también deben haber fracasado al tratamiento hormonal a menos que éste no esté indicado.

2. En combinación con paclitaxel cuando no se haya recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica y no esté indicado un tratamiento con antraciclinas.

La EMA tuvo conocimiento de nuevos datos sobre la farmacocinética del trastuzumab a raíz de un estudio que se estaba llevando a cabo y en el que los primeros resultados indicaban que la vida media del trastuzumab era más prolongada de lo que se había calculado hasta entonces, aumentando de unos 5-6 días hasta 25 días. Por tanto el trastuzumab puede permanecer en sangre durante unas 18 semanas (rango de 15 a 22 semanas) una vez interrumpida su administración.

La cardiotoxicidad de la asociación antraciclinas-trastuzumab era ya conocida (1) y se reflejaba en la ficha técnica. Sin embargo a la luz de esta información, la administración de antraciclinas tras la suspensión del tratamiento con trastuzumab implicaba un aumento del riesgo de cardiotoxicidad. Por tanto, la EMA emite una nota informativa (2) destacando que en la administración de antraciclinas tras la administración de trastuzumab, deben tenerse en cuenta los siguientes aspectos:

—Se incrementa el riesgo de cardiotoxicidad.

—Debe evitarse durante 22 semanas tras el tratamiento con trastuzumab.

—Si es necesario administrar la antraciclina antes de ese periodo, debe monitorizarse la función cardiaca del paciente muy estrechamente.

—La prescripción de trastuzumab debe continuarse como se ha venido realizando hasta ahora.

## Bibliografía

---

1. Sparano JA. Cardiac toxicity of trastuzumab (Herceptin): implications for the design of adjuvant trials. *Semin Oncol* 2001 Feb; 28(1 Suppl 3): 20-7.
2. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: EMEA Public Statement on trastuzumab (Herceptin) – new pharmacokinetic data. EMEA/CPMP/1696/01. Londres, 13 junio 2001. (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/169601en.pdf>).

Si sospechas de una reacción adversa asociada al uso de un medicamento, no dudes en notificarla a través de la tarjeta amarilla a tu Centro Autonómico del Sistema Español de Farmacovigilancia y a la Unidad de Farmacovigilancia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Más información en la sede de la sociedad (c/e: [sefh@sefh.es](mailto:sefh@sefh.es)) y en la Agencia Española del Medicamento (c/e: [fvigilancia@agemed.es](mailto:fvigilancia@agemed.es)). El directorio con los Centros Autonómicos del Sistema de Farmacovigilancia se puede consultar en: <http://www.msc.es/agemed/docs/DirSEFV.doc>.