SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

Notas sobre Farmacovigilancia

H. MARTÍNEZ SANZ¹, M. MADURGA SANZ²

¹Centro de Documentación Técnica. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Madrid.

²Servicio de Coordinación del Sistema Español de Farmacovigilancia.
Agencia Española del Medicamento. Madrid.

► Riesgo cardiovascular asociado a los inhibidores selectivos de la COX-2

Medicamentos: Rofecoxib (Vioxx[®]) y celecoxib (Celebrex[®])

Reacción adversa: Eventos trombóticos cardiovasculares.

Fuentes: Agencia Española del Medicamento (AEM) y *Journal of the American Medical Association (JAMA)*.

Fecha: 23 de agosto de 2001.

Los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), también denominados "coxibs", se han introducido recientemente en el mercado bajo las indicaciones de alivio sintomático en el tratamiento de la artrosis (rofecoxib y celecoxib) y de la artritis reumatoide (celecoxib).

En un artículo publicado en el *JAMA* (1) en el que se hace una revisión bibliográfica para determinar hacia dónde se inclina el balance protrombótico/antitrombótico de los inhibidores de la COX-2, se detecta un ligero aumento del riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares frente a los controles (naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco). Los autores concluyen que se necesitan estudios prospectivos para determinar la magnitud del riesgo.

Dado que los resultados de este trabajo se filtraron rápidamente a la prensa, la AEM elaboró una nota informativa (2), comunicando que la información relativa al estudio VIGOR ya se ha incluido en la ficha técnica de los productos con rofecoxib, y recuerda la necesidad de seguir las orientaciones autorizadas en ficha técnica en lo referente a:

• **Dosis máximas autorizadas:** 25 mg/día para rofecoxib y 400 mg/día para celecoxib. En uno de los ensayos clínicos en que se observa un aumento de riesgo cardiovascular (VIGOR) se utilizaron dosis de 50 mg diarios

de rofecoxib y para una indicación no autorizada actualmente que es la artritis reumatoide. Por ello, las fichas técnicas actuales incluyen información sobre que estos inhibidores de la COX-2 no sustituyen el efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico, al no tener efecto sobre las plaquetas.

• **Contraindicaciones:** El uso de celecoxib y rofecoxib está contraindicado en insuficiencia cardíaca congestiva grave, por riesgo de retención de líquidos y edemas.

• **Precauciones:** Pueden agravar o descontrolar la hipertensión arterial.

• **Interacciones:** Pueden interaccionar con los anticoagulantes orales, por su potencial para elevar el tiempo de protrombina (INR). En pacientes anticoagulados, es necesario controlar el INR al inicio del tratamiento con "coxibs" y al aumentar la dosis de éstos.

• **Efectos adversos:** Posibles, aunque poco frecuentes: hipertensión arterial (0,1-1%), palpitaciones (0,1-1%), edemas ($\geq 1\%$), insuficiencia cardíaca (muy raramente), insuficiencia ventricular izquierda (casos aislados), infarto de miocardio (casos aislados).

En resumen, se reitera la necesidad de seguir las orientaciones de las fichas técnicas, como textos que son evaluados por las autoridades reguladoras que, como en estos fármacos de registro europeo de tipo de reconocimiento mutuo, se actualizan de forma coordinada entre todos los países de la Unión Europea.

En conclusión, estos fármacos denominados "coxibs" no tienen efecto antiagregante plaquetario, por lo que no son sustitutos del ácido acetilsalicílico. Por lo tanto, la diferencia entre la actividad antiagregante entre algunos antiinflamatorios inhibidores de la COX-1 y estos inhibidores selectivos de la COX-2 puede tener significación clínica en pacientes con riesgo de acontecimientos tromboembólicos. Lo que quiere decir que, por ahora, se deben administrar con precaución en pacientes con riesgo de morbilidad cardiovascular.

Referencias

1. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286: 954-959.
2. Subdirección General de Seguridad de Medicamentos. Agencia Española del Medicamento: Riesgos cardiovasculares de celecoxib y rofecoxib. Ref 2001/8. Madrid, 23 agosto 2001.

• Cerivastatina y casos de rabdomiolisis

Medicamento: Cerivastatina (LIPOBAY[®], LIPOSTEROL[®], VASLIP[®], ZENAS MICRO[®]).

Reacción adversa: Rabdomiolisis.

Fuentes: Agencia Española del Medicamento (AEM).

Fecha: 30 de mayo y 2 de julio de 2001.

Desde su comercialización, se han detectado en nuestro país 34 casos de rabdomiolisis asociados al uso de cerivastatina, un hipocolesteremiante inhibidor de la HMG-CoA reductasa. En el 65% de los casos notificados se usaba en combinación con gemfibrozilo, fármaco utilizado para reducir los niveles de triglicéridos en sangre.

A pesar de que esta reacción adversa es bien conocida para las estatinas, el número de casos notificados es superior al recogido para otras estatinas. La reacción es dosis-dependiente y guarda relación con los niveles plasmáticos del fármaco.

Debido a la gravedad de estas reacciones, la AEM inicialmente emitió una nota informativa recordando una serie de recomendaciones, que posteriormente fueron incluidas urgentemente en ficha técnica y prospecto en el ámbito europeo desde el inicio del mes de julio (1,2):

- La asociación de cerivastatina con gemfibrozilo está contraindicada, ya que aumenta el riesgo de aparición de rabdomiolisis.

- Respetar la dosis inicial (0,1 mg/día), el aumento gradual de la dosis (a razón de 0,1 mg/mes) y no superar la dosis máxima (0,4 mg/día).

- Tener especial cuidado cuando se administre junto con fármacos que aumentan sus niveles plasmáticos (ciclosporina, macrólidos, antifúngicos imidazólicos), así como con inhibidores del CYP3A4 (nefazodona, valproico, ritonavir, etc.).

- Informar al paciente para que acuda al médico en caso de dolor o debilidad muscular sin causa aparente.

- Interrumpir el tratamiento en caso de detectar una elevación de la CPK o sospechar una miopatía.

A pesar de estas medidas, el Sistema Español de Farmacovigilancia y el Grupo farmacéutico Bayer (laboratorio fabricante de Lipobay[®]) continuaron recibiendo notificaciones relativas a casos de miopatía y rabdomiolisis asociadas al uso concomitante de cerivastatina y gemfi-

brozilo, como en aquellos países donde esta asociación es más habitual. Por ello, el 8 de agosto Bayer decidió de forma voluntaria suspender cautelar y temporalmente la comercialización de cerivastatina en el mercado mundial, excepto Japón, donde no estaba disponible gemfibrozilo (3). Así lo solicitó a la Agencia Española del Medicamento, que comunicó la decisión de suspensión de comercialización el mismo 8 de agosto mediante nota informativa (4). Como recomendación terapéutica se indicaba en la Nota que los pacientes en tratamiento con cerivastatina se deben dirigir a su médico para que éste lo sustituya por otro medicamento.

Posteriormente, el 23 de agosto, se suspendió la comercialización también en Japón, ya que las autoridades sanitarias japonesas decidieron autorizar la comercialización de gemfibrozilo en ese país (5).

Referencias:

1. Subdirección General de Seguridad de Medicamentos. Agencia Española del Medicamento: Cerivastatina y casos de rabdomiolisis. Ref. 2001/03. Madrid, 30 mayo 2001. <<http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/cerivastatina.asp>>
2. 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>>
3. Bayer. Noticias: Bayer suspende cautelar y temporalmente del mercado la comercialización de especialidades que contienen cerivastatina. <http://www.bayer.es/noticias/34-01_lipobay.html>
4. Subdirección General de Seguridad de Medicamentos. Agencia Española del Medicamento: Cerivastatina: suspensión temporal de la comercialización. Ref. 2001/07. Madrid, 8 agosto 2001.
5. Bayer. Noticias: Bayer withdraws cholesterol-lowering drug in Japan too. <<http://www.news.bayer.com/news/news.nsfID/01-8233>>

• Mitoxantrona y aumento del riesgo de leucemia aguda

Medicamento: Mitoxantrona (NOVANTRONE[®], PRA-LIFAN[®]).

Reacciones adversas: Aumento del riesgo de leucemia aguda.

Fuente: Agencia Española del Medicamento (AEM) y *Journal of Clinical Oncology*.

Fecha: 29 de junio de 2001.

Mitoxantrona es un agente citostático indicado para el tratamiento de distintas neoplasias, entre ellas el cáncer de mama.

Un estudio epidemiológico realizado en Francia (1) mostró un aumento dosis-dependiente del riesgo de leucemia aguda en pacientes con cáncer de mama localizado en tratamiento con mitoxantrona y radioterapia. La incidencia de este cuadro fue mayor que la esperada en la

población general femenina y que la estimada en mujeres con cáncer de mama localizado en tratamiento con otros agentes antineoplásicos en combinación con radioterapia. El riesgo de leucemia fue significativamente menor con antraciclinas que con mitoxantrona a dosis acumuladas $\geq 13 \text{ mg/m}^2$.

Como consecuencia de este hallazgo, la AEM reevaluó la relación beneficio/riesgo de mitoxantrona para el tratamiento de cáncer de mama, concluyendo que únicamente se mantiene favorable en aquellas pacientes con carcinoma de mama metastásico.

En este sentido, la AEM emitió una nota informativa informando de esta restricción de indicaciones, recomendando al médico reevaluar la relación beneficio-riesgo en las pacientes con carcinoma de mama no metastásico actualmente en tratamiento con mitoxantrona (2).

Referencias

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, 18: 2836-2842.
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.

► Trastuzumab y riesgo de toxicidad cardiaca

Medicamento: Trastuzumab (HERCEPTIN®).

Reacción adversa: Riesgo de toxicidad cardiaca.

Fuentes: Agencia Europea del Medicamento (EMA).

Fecha: 3 de junio de 2001.

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal que se une a una proteína de membrana relacionada con el receptor del factor de crecimiento epidérmico (HER2). En agosto de 2000 fue autorizado en la Unión Europea bajo el nombre comercial de Herceptin® para el tratamiento del cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2.

Uno de los efectos ya conocidos de trastuzumab es el aumento del riesgo de cardiotoxicidad cuando se utiliza en tratamiento combinado con antraciclinas. Un análisis preliminar de un estudio clínico que está en marcha, ha mostrado que la vida media de trastuzumab es más larga que la observada inicialmente: se estima una semivida de unos 25 días (previamente 5-6 días). Por tanto, trastuzumab puede persistir en sangre durante 18 semanas (rango: 15-22 semanas) tras la interrupción del tratamiento.

A la luz de esta nueva información, la EMA emitió una nota informativa (1), destacando lo siguiente:

- El uso de antraciclinas tras la retirada de trastuzumab puede conducir a un mayor riesgo de toxicidad cardiaca.
- Si es posible, la terapia con antraciclinas debería evitarse hasta después de 22 semanas tras suspender el tratamiento con trastuzumab.
- Si es imprescindible el uso de antraciclinas, debe monitorizarse estrechamente la función cardiaca del paciente.

Referencias

1. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: EMA Public Statement on trastuzumab (Herceptin) - new pharmacokinetic data. EMA/CPMP/1696/01. Londres, 13 junio 2001. <<http://www.emea.eu.int/pdfs/humarl/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) y en la Agencia Española del Medicamento (c/e: fvigilancia@agemed.es).