

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 5, n.º 2 • març - abril 2007



Generalitat de Catalunya  
Departament  
de Salut

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Risc de fractures en pacients tractats amb rosiglitazona i pioglitazona
- Pergolida: retirada del mercat als Estats Units
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

## Risc de fractures en pacients tractats amb rosiglitazona i pioglitazona ■

En un número anterior del butlletí vam revisar els efectes adversos de les tiazolidindiones (vegeu Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya 2005; 3: 17-19). Recentment s'ha descrit un nou efecte indesitjat associat a l'ús d'aquests antidiabètics. El passat 10 d'abril, l'AEMPS va fer pública una nota informativa alertant sobre un increment del risc de fractures en dones tractades amb rosiglitazona i pioglitazona. Aquesta nova informació s'inclourà a les fitxes tècniques.<sup>1</sup>

### ■ Rosiglitazona

Els resultats d'un estudi publicat recentment han posat de manifest un increment del risc de fractures òssies en dones tractades amb rosiglitazona. Es tracta de l'estudi ADOPT (*A Diabetes Outcome and Progression Trial*), un assaig clínic en el qual es comparava rosiglitazona amb metformina i glibenclàmida en 4.360 pacients amb diabetis de tipus 2. Sorprenentment, es va trobar que en les dones del grup tractat amb rosiglitazona la incidència de fractures òssies d'húmer, mà i peu era de 2,74 per 100 pacients-any, superior a la de les dones que van rebre metformina o glibenclàmida (1,54 i 1,29 per 100 pacients-any, respectivament). No s'hi va registrar un augment del risc en homes.<sup>2</sup> Una anàlisi intermèdia d'un altre assaig clínic en curs ha mostrat resultats similars.<sup>3</sup>

## Pioglitazona

Posteriorment, el mes de març l'FDA va alertar sobre els resultats d'una anàlisi de les dades globals dels assaigs clínics amb pioglitazona que també va mostrar un augment del risc de fractures en dones.<sup>4</sup> La incidència era d'1,9 per 100 pacients-any en les dones tractades amb pioglitazona, en comparació d'1,1 en les dones dels grups control (placebo o un altre fàrmac). No s'hi va registrar un augment del risc en homes. La majoria eren fractures distals d'extremitats superiors (avantbraç, mà, canell) o inferiors (peu, turmell, tíbia, peroné).<sup>1,4</sup> La majoria de les dades provenen de l'estudi PROactive (*Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events*), un assaig clínic comparatiu amb placebo en 5.238 pacients amb diabetis de tipus 2 i malaltia vascular de més de 3 anys de seguiment.<sup>5</sup>

## Hipòtesi sobre el mecanisme de producció

El mecanisme pel qual les dones tractades amb aquests fàrmacs presenten més risc de fractures és desconegut. Tampoc no s'han identificat factors de risc.

Les tiazolidindiones tenen un efecte agonista sobre un receptor nuclear específic [receptor gamma activat per un proliferador de peroxisoma (PPAR gamma)] que es troba en teixits importants en l'acció de la insulina (teixit adipós, músculs i fetge). L'activació del PPAR gamma modula la transcripció de gens que responen a la insulina i que estan implicats en el control del metabolisme de la glucosa i dels lípids. L'efecte farmacològic resultant és una disminució de la resistència a la insulina.<sup>6,7</sup>

S'ha assenyalat que a l'os també s'expressa el receptor nuclear que activen les tiazolidindiones (PPAR gamma), el qual està implicat en la diferenciació dels osteoblasts. S'ha suggerit que l'activació del PPAR gamma conduiria a una reducció de la formació d'os i a una pèrdua de massa òssia com a conseqüència d'una disminució de l'osteoblastogènesi. De fet, en alguns estudis en animals s'ha vist una reducció de la densitat mineral òssia amb tiazolidindiones.<sup>8</sup>

En humans hi ha dos estudis que han avaluat aquest efecte. En el primer d'ells, es va seguir durant 4 anys una cohort de 69 pacients diabètics d'entre 70 i 79 anys d'edat tractats amb tiazolidindiones, i es va evidenciar una disminució progressiva de la densitat mineral òssia en les dones.<sup>9</sup> L'altre estudi és un assaig clínic controlat amb placebo en 50 dones postme-

nopàusiques en el qual es va estudiar l'efecte de la rosiglitazona sobre els marcadors bioquímics d'osteogènesi després de 14 setmanes de tractament. En les dones tractades amb rosiglitazona es va veure una disminució d'aquests marcadors i també una reducció de la densitat mineral òssia que es varen atribuir a una inhibició de la formació d'os.<sup>10</sup>

## Conclusió

Les dades procedents d'assaigs clínics suggereixen que en dones tractades amb pioglitazona o rosiglitazona hi ha un increment del risc de fractures, sobretot d'extremitats. Prèviament, en alguns estudis s'havia trobat una reducció de la densitat mineral òssia i s'havia suggerit que les tiazolidindiones podrien alterar la formació d'os.

Per tant, cal tenir present aquest risc en les dones tractades amb aquests fàrmacs i en les que es consideri iniciar-ne el tractament. La notificació dels casos de sospita d'osteoporosi o de fractura en pacients tractats amb rosiglitazona o pioglitazona ens ajudaran a conèixer millor el perfil de toxicitat d'aquests fàrmacs.

### Especialitats farmacèutiques comercialitzades a Espanya

Rosiglitazona: Avandia®, Avandamet® (combinació amb metformina), Avaglim® (combinació amb glimepirida)  
Pioglitazona: Actos®

### Bibliografia

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa. Rosiglitazona y pioglitazona: incremento de riesgo de fracturas en mujeres. Ref: 2007/05. 10 d'abril de 2007. [http://www.aged.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/NL\\_2007-05.pdf](http://www.aged.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/NL_2007-05.pdf)
2. Kahn SE, Haffner SM, Heise SM, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427-43.
3. Anònim. GSK warns doctors about Avandia fracture risk. *Scrip* 2007; 3236: 16.
4. US Food and Drug Administration. 9 de març de 2007. <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#actos>
5. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-89.
6. European Medicines Agency. Actos. European Public Assessment Report. Scientific discussion. <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Actos/201400en6.pdf>
7. European Medicines Agency. Avandia. European Public Assessment Report. Scientific discussion. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Avandia/104300en6.pdf>
8. Watts NB, D'Alessio DA. Type 2 diabetes, thiazolidinediones: bad to the bone? *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3276-8.
9. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, Palermo L, Lecka-Czernik B, Feingold KR, et al. Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3349-54.
10. Grey A, Bolland M, Gamble G, Wattie D, Horne A, Davidson J, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor- agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1305-10.

# Pergolida: retirada del mercat als Estats Units ■

En el número anterior del butlletí vam revisar les noves dades sobre el risc de valvulopaties cardíques associades a l'ús de pergolida i cabergolina, dos agonistes dopaminèrgics utilitzats en la malaltia de Parkinson (vegeu Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya 2007; 5: 1-3).

A finals del mes de març, l'FDA va anunciar la retirada del mercat nord-americà de la pergolida a causa del

risc d'aquest efecte indesitjat.<sup>1</sup> Cal dir que la cabergolina no està autoritzada als Estats Units per al tractament de la malaltia de Parkinson; només ho està per al tractament de la hiperprolactinèmia.

Davant la sospita de valvulopatia induïda per pergolida o cabergolina, notifiqueu el cas al Centre de Farmacovigilància.

## Bibliografia

1. U.S. Food and Drug Administration. Public Health Advisory. Pergolide (marketed as Permax). 29 de març de 2007. <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/pergolide.htm>

# Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS ■

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a

<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/farmacia/comrismed.htm>

## ■ Ketorolac: restricció a ús hospitalari

El passat mes de febrer, l'AEMPS va anunciar que el ketorolac (Algikey®, Droal®, Tonum®, Toradol®) passaria a tenir qualificació de medicament d'ús hospitalari, seguint les recomanacions del Comitè de Seguretat de Medicaments (CSM).

En el context d'un procediment de revisió dels AINE que el CSM va iniciar l'any 2005, es va dur a terme una reavaluació de la relació benefici-risc d'aquest medicament. Les conclusions van ser que els riscos d'hemorràgia digestiva alta i d'altres formes de gastrotoxicitat greus que s'associen a l'ús de ketorolac són superiors al d'altres AINE, especialment quan s'utilitza fora de les condicions d'ús autoritzades. D'altra banda, a Espanya s'ha objectivat que l'ús fora de les condicions autoritzades està molt estès.

Per tal de minimitzar aquests riscos, l'AEMPS ha restringit la dispensació de ketorolac a l'àmbit hospitalari i recorda que el seu ús s'ha de restringir a les indicacions autoritzades (tractament a curt termini del dolor postoperatori moderat o greu, i tractament del dolor del còlic nefrític només per a

formes parenterals), respectant la dosi màxima diària (90 mg en adults i 60 mg en persones d'edat avançada) i la durada màxima del tractament (2 dies per via oral, o 7 dies per via parenteral o tractaments combinats per via oral i parenteral).

Trobareu més informació a:

[http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2007-02\\_NI\\_ketorolaco-web.htm](http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2007-02_NI_ketorolaco-web.htm)

## ■ Fibrosi sistèmica nefrogènica per contrastos derivats del gadolini

També el passat mes de febrer, l'AEMPS va difondre una nota informativa en relació amb l'administració de contrastos per a ressonància magnètica que contenen gadolini i l'aparició de fibrosi sistèmica nefrogènica (FSN) en pacients amb insuficiència renal greu.

La FSN es va identificar per primera vegada l'any 1997. És una malaltia progressiva que apareix en pacients amb insuficiència renal moderada o greu i que es caracteritza per fibrosi generalitzada de la pell i del teixit connectiu que evoluciona cap a una afectació sistèmica. La seva etiologia és desconeguda. El diagnòstic es fa per biòpsia cutània.

No hi ha hagut notificacions de FSN en pacients amb funció renal normal. La major part dels casos notificats han estat associats a l'ús de gadodiamida, tot i que també se n'han notificat per d'altres quelats de gadolini. No es coneix el mecanisme pel qual alguns d'aquests productes poden afavorir més que d'altres l'aparició de FSN, però s'ha suggerit que podria estar relacionat amb certes propietats fisicoquímiques que facilitarien l'alliberament de gadolini. El dipòsit de gadolini lliure als teixits podria induir fibrosi i el risc

de FSN s'incrementaria en els pacients amb insuficiència renal greu a causa de l'allargament del temps d'eliminació d'aquest metall.

Per aquests motius, es contraindica l'ús de gadodiamida en pacients amb insuficiència renal greu (aclarament de creatinina < 30 ml/min), en trasplantats hepàtics, i en pacients pendents de trasplantament hepàtic. Pel que fa a d'altres quelats de gadolini, en pacients amb insuficiència renal greu només s'han d'utilitzar després d'avaluar la relació benefici-risc en cada cas individual.

Els contrastes amb gadolini comercialitzats a Espanya són gadodiamida (Omniscan®), gadobenat de dimeglumina (Multihance®), gadobutrol (Gadograf®, Gadovist®), gadopentetat de dimeglumina (Magnevist®, Magnograf®), gadoterat de meglumina (Dotarem®), gadoteridol (Prohance®), gadoxetat sòdic (Primovist®), i gadofosveset trisòdic (Vasovist®).

Trobareu més informació a:

[http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2007\\_03\\_NI\\_GADOLINIO\\_Y\\_FSN.htm](http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2007_03_NI_GADOLINIO_Y_FSN.htm)

## Restriccions en l'ús de telitromicina

L'hepatotoxicitat per telitromicina (Ketek®) la vam tractar en un número anterior del butlletí (vegeu Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya 2006; 4: 6-7). Tot i ser una reacció adversa coneguda d'aquest antibiòtic, la descripció de casos extremadament greus va fer que diferents agències reguladores recomanessin precaució en el seu ús. Recordareu que també hem tractat l'empitjorament de miastènia *gravis* induït per aquest medicament (vegeu Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya 2005; 3: 15).

Fins ara, les seves indicacions autoritzades eren el tractament en adults de la pneumònia extrahospitalària lleu o moderada, la sinusitis aguda i la reagudització

de la bronquitis crònica, i el tractament en majors de 12 anys de l'amigdalitis i la faringitis per estreptococs del grup A quan es necessita una alternativa als beta-lactàmics.

Recentment, el Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP) de l'Agència Europea del Medicament ha dut a terme una revisió de l'eficàcia i la seguretat de la telitromicina. Les seves conclusions s'han fet públiques en una nota informativa de l'AEMPS el mes de març.

En síntesi, es considera que l'eficàcia de la telitromicina està demostrada en les indicacions aprovades, però el seu ús es pot associar a empitjorament de miastènia *gravis*, episodis de pèrdua transitòria de consciència, alteracions visuals, i reaccions hepàtiques potencialment greus. Per aquest motiu, es considera necessari modificar les condicions d'ús autoritzades pel que fa referència a sinusitis, exacerbació aguda de la bronquitis crònica, i faringitis/amigdalitis. En aquestes indicacions, només s'ha d'utilitzar telitromicina bé quan se sospiti o estigui provat que són causades per soques resistents a macròlids o beta-lactàmics, o bé en pacients que no puguin ser tractats amb aquests antibiòtics. Es recomana als prescriptors que tinguin en compte les prevalences locals de resistències i les guies sobre ús d'antibiòtics. Val a dir que l'FDA va anunciar recentment que es retirava l'autorització per a l'ús de telitromicina en la sinusitis i l'exacerbació aguda de la bronquitis crònica (<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Ketek>).

D'altra banda, el CHMP ha contraindicat formalment l'ús de telitromicina en pacients amb miastènia *gravis* i ha recomanat que a la fitxa tècnica es reforcin les advertències sobre la possibilitat d'episodis de pèrdua de consciència i d'efectes sobre la visió.

Trobareu més informació a:

<http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/telitromicina-abril07.htm>

© 2006. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

**Director** Rafael Manzanera López. **Subdirector** Joan Serra Manetas.

**Comitè editorial** Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Núria Casamitjana, Joan Costa, Eduard Diogène, Ma José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Consuelo Pedrós, Neus Rams.

**Subscripcions:** Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospitals Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 427 46 46. Fax 93 489 41 09. [www.icf.uab.es](http://www.icf.uab.es), o bé a l'adreça de correu electrònic [farmacovigilancia@ics.scs.es](mailto:farmacovigilancia@ics.scs.es)

ISSN 1696-4136 - Dipòsit Legal B-6420-2003



[www.gencat.net/salut](http://www.gencat.net/salut)