

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 3, n.º 3 • maig - juny 2005



Generalitat de Catalunya
Departament de Sanitat
i Seguretat Social

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Bifosfonats: trastorns oculars i osteonecrosi maxil·lar
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris

Bifosfonats: trastorns oculars i osteonecrosi maxil·lar ■

Els bifosfonats inhibeixen la resorció òssia; estan indicats per a la prevenció i el tractament de l'osteoporosi, la malaltia de Paget, la hipercalcèmia d'origen tumoral, i les metàstasis osteolítiques de tumors sòlids o de mieloma múltiple. A la taula s'hi pot observar els bifosfonats comercialitzats a Espanya i les seves indicacions.

Els efectes adversos més freqüents dels bifosfonats són els gastrointestinals, com nàusea, dispèpsia, dolor abdominal i trastorns esofàgics, i els osteoarticulars, com l'artràlgia i la miàlgia.¹ Dades procedents de sistemes de notificació espontània i diverses publicacions suggereixen que el seu ús es pot associar de manera ocasional a efectes adversos oculars greus. D'altra banda, recentment s'han descrit casos d'osteonecrosi maxil·lar.

Trastorns oculars

L'afectació ocular inflamatòria és un efecte advers rar dels bifosfonats; s'han descrit conjuntivitis, uveïtis, iritis, escleritis i epiescleritis. La majoria dels casos publicats estan relacionats amb l'administració de pamidronat^{2,3} i alendronat,^{4,5} però també s'han descrit amb risedronat,^{6,7} clodronat⁸ i ibandronat.⁹ Altres reaccions com visió borrosa o anormal, o conjuntivitis també s'han descrit amb etidronat i tiludronat.

El sistema **australià** de farmacovigilància ha rebut fins a 2004 un total de 28 notificacions d'alteracions oculars inflamatòries associades a un bifosfonat: 13 uveïtis, 6 iritis, 7 escleritis o epiescleritis i 2 neuritis òptiques.¹⁰ El període mitjà d'aparició després de l'inici del tractament amb un bifosfonat va ser de 3 setmanes. D'entre els 21 pacients dels quals es coneixia l'evolució, 15 es van recuperar sense seqüeles. Quatre dels sis que no s'havien recuperat van millorar, tot i que un va necessitar una trabeculectomia. Els fàrmacs implicats amb més freqüència van ser el pamidronat i l'alendronat, i més rarament el risedronat i el zoledronat. Un cas d'uveïtis per risedronat va recidivar després de la seva reintroducció, i va tornar a aparèixer amb alendronat. Fins a febrer de 2003, a **Canadà** s'han rebut 27 notificacions de sospites d'alteracions oculars relacionades amb l'ús de bifosfonats des de la seva comercialització.¹¹

Al Centre de Farmacovigilància de Catalunya s'han rebut tres notificacions de reaccions oculars per alendronat (conjuntivitis, alteració de la visió i dolor ocular) i dues per risedronat (dolor ocular amb alteració de la visió i escleritis).

El mecanisme pel qual els bifosfonats poden produir aquests trastorns oculars no és del tot conegut. Inicialment les reaccions adverses oculars per bifosfonats es van relacionar amb l'estructura química, perquè es van descriure amb els aminofosfonats, com alendronat, pamidronat, i risedronat.^{6,12} Aquests fàrmacs poden estimular l'alliberació de citocines proinflamatòries, com el factor de necrosi tumoral α i les interleucines 1 i 6, que podrien contribuir a una reacció immunològica, en la qual

Taula. Bifosfonats comercialitzats a Espanya i indicacions autoritzades

Indicacions	Alendronat oral	Clodronat oral	Etidronat ¹ oral	Ibandronat i.v.	Pamidronat i.v.	Risedronat oral	Tiludronat oral	Zoledronat i.v.
	Fosamax [®] Fosamax semanal [®]	Bonefos [®]	Difosfen [®] Osteum [®]	Bondronat [®]	Aredia [®] Linoten [®] Xinsidona [®]	Actonel [®] Actonel semanal [®] Acrel [®]	Skelid [®]	Zometa [®]
Osteoporosi postmenopàusica	✓	-	✓	-	-	✓	-	-
Osteoporosi induïda per corticoides	-	-	-	-	-	✓	-	-
Malaltia de Paget	-	-	✓	-	✓	✓	✓	-
Hipercalcèmia induïda per tumors	-	✓	-	✓	✓	-	-	✓
Metàstasis òssies osteolítiques	-	-	-	✓ ²	✓ ³	-	-	✓ ⁴

¹ També està autoritzat en la prevenció i el tractament d'ossificacions heterotòpiques degudes a lesió de la medul·la espinal o per reemplaçament quirúrgic del maluc.

² Metàstasis de càncer de mama.

³ Metàstasis de càncer de mama i mieloma múltiple.

⁴ Metàstasis de processos malignes en general.

l'úvea seria l'òrgan diana. Això no obstant, els bifosfonats no nitrogenats, com clodronat i etidronat, també hi han estat implicats. En el cas del clodronat, les reaccions oculars podrien estar relacionades amb una reacció idiosincràtica, més que amb un procés mediat per citocines.⁸

S'han proposat algunes recomanacions per al maneig dels pacients tractats amb bifosfonats que presenten efectes adversos oculars:¹³

- Els pacients amb pèrdua visual o dolor ocular han de ser enviats a un oftalmòleg.
- Una conjuntivitis inespecífica rarament requereix tractament i se sol alleujar o desapareix tot i continuar el tractament amb el bifosfonat. Només en alguns casos pot ser necessari l'administració d'un AINE en col·liri.
- Els casos d'uveïtis anterior o posterior poden ser greus. Requereixen tractament tòpic i, en alguns casos, sistèmic. Pot ser necessari retirar el bifosfonat per tal de resoldre la inflamació.
- En cas d'epiescleritis pot ser necessari tractament tòpic però no cal suspendre l'administració del bifosfonat.
- Davant d'una escleritis, s'ha d'iniciar tractament i retirar el bifosfonat.

Osteonecrosi maxil·lar

Recentment s'han publicat diverses sèries de casos d'osteonecrosi maxil·lar associada a l'ús de bifosfonats. La majoria són pacients amb càncer tractats amb bifosfonats per via intravenosa (pamidronat i zoledronat) i exposats també a quimioteràpics i corticoides.¹⁴⁻¹⁸ Això no obstant, aquesta patologia també s'ha descrit en pacients amb osteoporosi tractats amb bifosfonats orals (alendronat i risedronat).^{15,17,19}

Apareix entre 4 mesos i 6 anys després de l'inici del bifosfonat.¹⁵⁻¹⁷ La forma típica de presentació consisteix en

una manca de cicatrització després d'una extracció dental o bé una exposició òssia amb inflamació i infecció associades després d'un procediment odontològic.^{14-16,18} No obstant això, s'han descrit casos que es presenten espontàniament, sense procediments odontològics previs.^{14,15,18}

Són lesions molt resistents al tractament antibiòtic i al desbridament quirúrgic; l'oxigen hiperbàric no limita la progressió^{15,16} i la suspensió del bifosfonat no sembla millorar l'evolució de les lesions.^{15,17} En la majoria dels casos s'afecta la mandíbula, però també és freqüent l'afectació del maxil·lar superior (a diferència de l'osteonecrosi, en què l'afectació del maxil·lar superior és rara).^{14,15,18} En la sèrie de casos més nombrosa, cap dels pacients no havia estat exposat a radioteràpia en la zona afectada.¹⁵

En el mecanisme de producció d'aquesta reacció adversa s'hi ha implicat l'acció antiangiogènica dels bifosfonats, que sobre els vasos del territori maxil·lar induiria un compromís vascular que dificultaria la cicatrització.^{15,17} La selectivitat d'aquest efecte indesitjat pels maxil·lars s'atribueix a les característiques de l'entorn, la cavitat oral, i a què les artèries mandibulars són terminals. En aquestes circumstàncies, una ferida òssia oberta (com la que es produeix com a conseqüència d'una exodòncia) que a més d'estar exposada a la flora de la cavitat oral afecta un maxil·lar amb la irrigació compromesa té dificultats per cicatritzar i pot evolucionar a osteonecrosi i osteomielitis.¹⁵ Una altra hipòtesi relaciona aquest efecte indesitjat amb el contingut en fòsfor d'aquests medicaments, atesa la seva similitud amb una malaltia ocupacional descrita a finals del segle XIX en treballadors de fàbriques de llumins, els quals desenvolupaven una fosfonecrosi maxil·lar com a conseqüència de la inhalació crònica de fòsfor.²⁰

Es consideren factors de risc el diagnòstic de càncer, el tractament concomitant amb quimioteràpia, radioteràpia i corticoides, la infecció o la patologia oral preexistent, i la presència d'anèmia o de coagulopaties.¹⁷

Al Centre de Farmacovigilància de Catalunya només s'ha rebut la notificació d'un cas. Es tracta d'un pacient amb mieloma múltiple tractat amb zoledronat durant 2 anys que va desenvolupar una osteonecrosi maxil·lar una setmana després de ser sotmès a una exodòncia.

El mes de maig, l'FDA va anunciar la modificació de les fitxes tècniques de les especialitats farmacèutiques que contenen pamidronat i zoledronat advertint de la possibilitat d'osteonecrosi maxil·lar en pacients amb càncer. Per a la seva prevenció es recomana que abans d'iniciar l'administració de bifosfonats es faci una revisió dental i que en el decurs del tractament s'evitin els procediments odontològics.²¹ S'està a l'espera que altres agències reguladores, inclosa l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, prenguin mesures semblants.

Conclusió

Els bifosfonats s'han relacionat amb un risc d'efectes adversos inflamatoris oculars, com conjuntivitis, iritis, uveïtis, escleritis i epiescleritis. Els més implicats són el pamidronat i l'alendronat, però també s'ha descrit amb altres. Tot i que aquests efectes són rars, l'aparició de dolor ocular, enrogiment, o un trastorn visual en un pacient tractat amb un bifosfonat pot ser un signe d'alerta que ha de fer pensar en una possible inflamació ocular associada a aquest tractament.

L'osteonecrosi maxil·lar s'ha descrit sobretot en pacients amb càncer tractats amb bifosfonats per via intravenosa, però també hi ha hagut casos associats a l'ús de bifosfonats orals. Es consideren factors de risc el càncer, la infecció o la patologia oral preexistent, l'anèmia o les coagulopaties, la quimioteràpia, la radioteràpia, i el tractament amb corticoides. És una reacció greu amb mala resposta al tractament, per la qual cosa cal insistir en la seva prevenció, fent una revisió dental prèvia a l'inici del tractament i evitant els procediments odontològics en el decurs del mateix.

Davant la sospita d'una reacció adversa a un bifosfonat cal notificar el cas al Centre de Farmacovigilància.

Bibliografia

- 1 Kherani RB, Papaioannou A, Adachi JD. Long-term tolerability of the bisphosphonates in postmenopausal osteoporosis. *Drug Saf* 2002; 25: 781-90.
- 2 Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Jensvold B. Scleritis and other ocular side effects associated with pamidronate disodium. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 219-22.
- 3 Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Adverse ocular drug reactions recently identified by the National Registry of drug-induced ocular side effects. *Ophthalmology* 2004; 111: 1275-9.
- 4 Mbekeani JN, Slamovits TL, Schwartz BH, Sauer HL. Ocular inflammation associated with alendronate therapy. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 837-8.
- 5 Malik AR, Campbell SH, Toma NMG. Bilateral acute anterior uveitis after alendronate. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 1443.
- 6 Siris ES. Bisphosphonates and iritis. *Lancet* 1993; 341: 436-7.
- 7 Viñas G, Olivé A, Holgado S, Costa J. Epiescleritis secundaria a risedronato. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 598-9.
- 8 Fietta P, Manganelli P, Lodigiani L. Clodronate induced uveitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 378.
- 9 Anònim. Ibandronate (Boniva): a new oral bisphosphonate. *Med Lett Drugs Ther* 2005; 47: 35.
- 10 Anònim. Bisphosphonates and ocular inflammation. *Aust Adv Drug Reactions Bull* 2004; 23: 7-8.
- 11 Anònim. Bisphosphonates and ocular disorders. *Can Adv React Newsletter* 2003; 13: 1-2.
- 12 Adami S, Zamberlan N. Adverse effects of bisphosphonates. *Drug Saf* 1996; 14: 158-70.
- 13 Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Bisphosphonates and ocular inflammation. *N Engl J Med* 2003; 348: 1187-8.
- 14 Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115-8.
- 15 Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527-34.
- 16 Carter G, Goss AN, Doecke C. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: a possible association. *Med J Aust* 2005; 182: 413-5.
- 17 Purcell PM, Boyd IW. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Med J Aust* 2005; 182: 417-8.
- 18 Bagan JV, Murillo J, Jiménez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchis JM et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 120-3.
- 19 Chustecka Z. More than 50 cases of jaw osteonecrosis with alendronate. *Musculoskeletal diseases online. Rheumawire*. 17 de juny de 2005. http://newsletter.jointandbone.org/newsletter/20050617_biweekly_world/index.html.
- 20 Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonate osteochemonecrosis (bis-phossy jaw): is this phossy jaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 682-9.
- 21 FDA Medwatch. <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#zometaz>. 18 de maig de 2005.

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/farmacologia/comrismed.htm>

Pimecròlim i tacròlim: risc de tumors

El passat mes d'abril l'AEMPS va publicar una nota informativa sobre el risc de tumors associats a l'ús de pimecròlim i tacròlim en el tractament de la dermatitis atòpica. El mes de març, l'FDA ja havia alertat sobre aquest problema, i va anunciar que s'inclouria una advertència a les fitxes tècniques d'aquests medicaments. Fins al desembre de 2004, als Estats Units s'havien rebut 19 notificacions de casos de tumors en pacients tractats amb tacròlim tòpic i 10 en pacients tractats amb pimecròlim.

Mentre s'espera la decisió de l'Agència Europea del Medicament, l'AEMPS ha informat que els casos notificats són principalment de tumors cutanis i limfàtics tant en pacients adults com en nens, i ha recordat quines són les indicacions autoritzades. Protopic® (tacròlim) està autoritzat per al tractament de la dermatitis atòpica moderada o greu en adults i en nens a partir dels 2 anys d'edat que no responen adequadament o no toleren els corticoides tòpics. Elidel® (pimecròlim) està autoritzat en la dermatitis atòpica lleu o moderada en adults i en nens a partir dels 2 anys d'edat, tant en el tractament a curt termini dels signes i símptomes com en el tractament intermitent a llarg termini per a prevenir l'aparició de brots. L'AEMPS recorda que no s'han d'utilitzar en pacients immunocompromesos ni en menors de 2 anys i que s'han d'administrar durant períodes curts i de forma intermitent, emprant les dosis mínimes necessàries per al control de la simptomatologia.

Trobareu més informació a

http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/cont_elidel-protopic.htm

<http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#Elidel>

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

Comitè editorial Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Núria Casamitjana, Joan Costa, Eduard Diogène, M^a 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, o bé a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@ics.scs.es

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

Necrosi avascular de coll de fèmur per Inzitan® i Neurodavur plus®

L'AEMPS ha anunciat la modificació de les condicions d'autorització d'Inzitan® i Neurodavur plus® (combinacions a dosis fixes d'administració parenteral de corticoides i vitamines del grup B). Els casos notificats de necrosi avascular del coll del fèmur associada a l'ús prolongat d'aquests productes han motivat que es modifiquin les fitxes tècniques, recomanant que només s'han d'utilitzar en el tractament de processos aguts i durant períodes curts.

Trobareu més informació a

http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/cont_corticosteroides-vitB.htm

Retirada del mercat de la veraliprida (Agreal®)

El passat 20 de maig, l'AEMPS va anunciar la retirada del mercat de la veraliprida (Agreal®), un antidopaminèrgic autoritzat per al tractament de les crisis vasomotores i les manifestacions psicofuncionals de la menopausa. Les notificacions de reaccions extrapiramidals i psiquiàtriques (fonamentalment depressió, ansietat i síndrome de retirada) rebudes pel Sistema Espanyol de Farmacovigilància van motivar que el Comitè de Seguretat de Medicaments d'Ús Humà reavalués la seva relació benefici-risc. La conclusió va ser que aquesta era desfavorable.

Val a dir que l'alerta sobre reaccions psiquiàtriques associades a l'ús de veraliprida es va detectar al Centre de Farmacovigilància de Catalunya. Un cop més es demostra la utilitat del sistema de notificació espontània per a la detecció de riscos associats a l'ús de medicaments quan els professionals sanitaris col·laboren amb el programa de la Targeta Groga i notifiquen sospites de reaccions adverses.

Trobareu més informació a

http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/cont_veraliprida.htm