

Medidas específicas aplicables a determinados AINEs: riesgo gastrointestinal

En el contexto de la evaluación global de los AINEs, el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia ha realizado una evaluación específica de tres principios activos, *ketoprofeno*, *ketorolaco* y *piroxicam*. Como resultado de dicha evaluación, ha decidido proponer a las autoridades competentes nacionales acciones específicas que permitan garantizar un balance beneficio-riesgo favorable, en relación sobre todo a los riesgos de efectos adversos gastrointestinales graves^{6,7}.

En España, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH), de acuerdo con las referidas conclusiones, ha recomendado las correspondientes medidas de gestión de riesgos, para su aplicación en nuestro ámbito.

Las conclusiones para cada uno de ellos son las siguientes:

- ***Ketoprofeno***: El balance beneficio-riesgo se considera favorable siempre que no se supere una dosis máxima diaria de 200 mg. En España, esto se traducirá en un refuerzo de la información sobre los aspectos de seguridad gastrointestinal en la ficha técnica y prospecto, incluyendo la limitación de la dosis máxima diaria.
- ***Ketorolaco***: El balance beneficio-riesgo se considera favorable siempre que se cumplan estrictamente las condiciones de uso autorizadas, y en particular sus indicaciones (fundamentalmente dolor post-quirúrgico), dosis, y duración del tratamiento (siempre a corto plazo). En España, la AEMPS, de acuerdo con las recomendaciones del CSMH, ha iniciado los trámites necesarios para garantizar que la utilización de *ketorolaco* se limite exclusivamente a las condiciones de uso autorizadas, así como la adecuación de las fichas técnicas y prospectos correspondientes. La AEMPS informará próximamente con detalle a los profesionales sanitarios del contenido y alcance de las medidas.
- ***Piroxicam***: El Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia ha concluido que *piroxicam* puede tener un perfil de reacciones adversas gastrointestinales y cutáneas graves desfavorable en comparación con los otros AINE-t. A requerimiento de la Comisión Europea, el CHMP ha iniciado una revisión formal del balance beneficio-riesgo global de este medicamento, cuyas conclusiones serán vinculantes para todos los Estados Miembros. Entre tanto se resuelve este procedimiento de arbitraje, la AEMPS, de acuerdo con las recomendaciones del CSMH, ha iniciado los trámites necesarios para adecuar las condiciones de autorización de *piroxicam* a los

datos disponibles. La AEMPS informará próximamente con detalle del contenido y alcance de las medidas.

Recomendaciones:

Los AINEs se deben utilizar a las dosis eficaces más bajas posibles y durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido.

La prescripción de AINE debe seguir realizándose sobre la base de los perfiles globales de seguridad de cada uno de los medicamentos, de acuerdo con la información proporcionada en las Fichas Técnicas, y en función de los factores de riesgo cardiovasculares y gastrointestinales de cada paciente.

Referencias:

1. EMEA/378695/2006: EMEA Press Release: update on review of non-selective NSAIDs. 26 Sept 2006.
2. EMEA/298964/05 Press release - European Medicines Agency update on non-selective NSAID. 17 Oct 2005.
3. Kearney PM, Baigent C, Godwin J et al. Do selective cyclo-oxygenase inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332: 1302-1305.
4. Hernandez-Diaz S, Varas-Lorenzo, Garcia Rodriguez LA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 93: 266-274.
5. McGettigan P and Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006 0: 296.13.jrv60011 (Published online: September 12, 2006).
6. EMEA/377567/2006: A question and answer document on ketoprofen, ketorolac and piroxicam. 26 Sept 2006.
7. EMEA/CHMP/381615/2006: Key elements for the summaries of product characteristics of the non-selective NSAIDs piroxicam, ketoprofen and ketorolac adopted by the CHMP. 26 Sept 2006.

Actualización sobre los riesgos de tipo aterotrombótico de los Coxibs y AINEs tradicionales (ref: 2006/10).-

El pasado mes de octubre de 2006 el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMEA (CHMP) emitió un informe respecto a la existencia de nuevos datos sobre los riesgos cardiovasculares de tipo aterotrombótico de los anti-inflamatorios no esteroideos tradi-

cionales (AINE-t) tal y como se especifica en la anterior Nota Informativa (2006/07); posteriormente la EMEA ha hecho públicas las conclusiones científicas del citado informe¹.

La AEMPS considera necesario informar a los profesionales sanitarios de las conclusiones científicas sobre estos nuevos datos, que se añaden a las informaciones previas, reflejadas en diferentes notas informativas de la AEMPS (Notas 2005/05 y 2005/12).

Origen de los nuevos datos

La nueva información tiene su origen en las siguientes fuentes:

- Meta-análisis publicado² de ensayos clínicos realizados que han comparado inhibidores selectivos de la COX-2 (Coxibs) con placebo o con AINE-t.
- Meta-análisis publicados^{3,4}, de estudios epidemiológicos observacionales, que han analizado el riesgo de problemas cardiovasculares graves en pacientes a los que se les han prescrito AINE, en comparación con pacientes no tratados, en la práctica clínica real.
- Datos proporcionados a las autoridades reguladoras europeas por las compañías titulares de diferentes Coxibs, procedentes del análisis de los resultados de ensayos clínicos recién finalizados, o bien de nuevos análisis de ensayos clínicos ya conocidos:
 - Con celecoxib comparado con placebo: APC – Adenoma Prevention with Celecoxib⁵, PreSAP – Prevention of Spontaneous Adenoma Polyps⁶ (ver Nota Informativa 2004/15)
 - Con rofecoxib comparado con placebo: estudio APPROVE⁷ (ver Nota Informativa 2004/10)
 - Con etoricoxib comparado con diclofenaco: programa de ensayos clínicos MEDAL (nuevo estudio recientemente finalizado, próximo a publicarse).

Conclusiones científicas

Las conclusiones que se extraen para diferentes AINEs, que la AEMPS considera que deben conocer los profesionales sanitarios, son las siguientes:

- *Coxibs*: los datos actualizados continúan indicando un mayor riesgo aterotrombótico (principalmente de infarto de miocardio, e incluyendo ictus y problemas vasculares arteriales periféricos en algunos estudios) en comparación con pacientes no tratados. Este riesgo puede suponer, para la mayoría de los pacientes, unos 3 casos extra de episodios aterotrombóticos por cada 1000 años-paciente en trata-

miento. Para la población de pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular, aunque en términos relativos el riesgo es similar (un riesgo relativo cercano a 2), en términos absolutos el riesgo es mayor⁸.

- *Diclofenaco*: la administración de dosis de 150 mg/día se ha asociado con un aumento del riesgo de episodios aterotrombóticos equiparable al de algunos Coxibs y, en particular, de acuerdo con los resultados del programa de ensayos clínicos MEDAL, al de etoricoxib. Los datos definitivos de este estudio están aún pendientes de su publicación.
- *Ibuprofeno*: la administración de dosis de 2400 mg/día (es la dosis máxima autorizada actualmente, y sólo en procesos inflamatorios) puede asociarse con un aumento del riesgo de episodios aterotrombóticos. Por otra parte, para dosis de 1200 mg /día (o inferiores), que son las dosis analgésicas generalmente prescritas y la dosis máxima para los medicamentos con ibuprofeno que no requieren prescripción médica, los estudios epidemiológicos no han demostrado un incremento de riesgo^{3,4}.
- *Naproxeno*: los datos actuales sugieren que la administración de 1.000 mg /día implica menor riesgo de episodios aterotrombóticos en comparación con los Coxibs. Sin embargo, de ello no puede deducirse un efecto protector. Debe tenerse en cuenta, por otra parte, que en estudios epidemiológicos, naproxeno se ha asociado con un mayor riesgo gastrointestinal que diclofenaco e ibuprofeno^{9,12}.
- *Otros AINEs*: Para el resto de AINEs comercializados en España los datos son muy limitados o inexistentes. Ello se debe a su menor utilización a nivel mundial y a que no han sido elegidos como grupo de comparación en los ensayos clínicos realizados con los Coxibs. Por tanto, no puede excluirse en ningún caso un incremento de riesgo aterotrombótico. Así pues, los datos ahora disponibles sugieren que los AINE-t, en diversa medida, podrían asociarse a un incremento moderado del riesgo de problemas aterotrombóticos (principalmente infarto de miocardio), en especial cuando se utilizan con dosis altas y de forma continuada.

Recomendaciones:

- Los AINEs son medicamentos con un valor relevante para el alivio sintomático de los pacientes, y en particular de aquellos con procesos reumatológicos inflamatorios crónicos.
- *El balance global entre los beneficios terapéuticos de los AINEs y sus riesgos continúa siendo positivo, siempre y cuando se utilicen en las condiciones de*

uso autorizadas. Los nuevos datos sobre los riesgos de tipo aterotrombótico, no modifican esta conclusión general.

- Los AINEs se deben utilizar a las *dosis eficaces más bajas posibles y durante el menor tiempo posible* para controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido.
- *La prescripción de AINEs debe seguir realizándose sobre la base de los perfiles globales de seguridad de cada uno de los medicamentos, de acuerdo con la información proporcionada en las Fichas Técnicas, y en función de los factores de riesgo cardiovascular y gastrointestinal de cada paciente.* La elección de un determinado AINE debe seguir también este principio. *No se recomiendan cambios de un AINE por otro sin que el médico prescriptor considere detalladamente estos elementos, así como las preferencias del paciente.*

Los nuevos datos sobre la seguridad cardiovascular de los AINEs, junto con los ya disponibles sobre otros riesgos, en particular los gastrointestinales, hacen necesaria la actualización y armonización de la información de estos medicamentos.

Con este fin, la AEMPS, con el apoyo de un grupo de expertos designados “ad hoc” por el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, está recopilando y analizando toda la información necesaria para *adaptar las condiciones de uso, reflejadas en las Fichas Técnicas y Prospectos* de cada uno de los medicamentos que contienen *AINE-t por vía sistémica* autorizados en España, *a los datos y conclusiones científicas actualmente disponibles.* Ello, independientemente de medidas reguladoras más estrictas que están ya en marcha para los principios activos piroxicam y ketorolaco (ver Nota Informativa 2006/07).

Recomendaciones para los pacientes

Las autoridades sanitarias han revisado los datos disponibles respecto a los posibles efectos adversos cardiovasculares de los medicamentos antiinflamatorios administrados por vía oral o inyectable y han concluido que los beneficios que estos medicamentos aportan superan a sus posibles riesgos cuando se utilizan en las condiciones de uso autorizadas.

La AEMPS considera necesario hacer las siguientes recomendaciones:

1. Los pacientes que estén tomando estos medicamentos por indicación de su médico *no deben suspender ni cambiar el medicamento por su cuenta y deben seguir las instrucciones recibidas.* En caso de duda se aconseja a los pacientes consulten con su médico.

2. *En el caso de analgésicos - antiinflamatorios autorizados para ser dispensados sin receta médica, se deben seguir las pautas y recomendaciones ya incluidas en el prospecto del medicamento, ya que no se han asociado efectos adversos cardiovasculares a las dosis y pautas autorizadas para estos medicamentos.* En caso de duda se aconseja a los pacientes consulten con su farmacéutico.

Referencias:

1. EMEA Press Release: European Medicines Agency review concludes positive benefit-risk balance for non-selective NSAIDs. CHMP 24 oct 2006 (<http://www.emea.eu.int/hums/opiniongen/nsaids06.htm>)
2. Kearney PM, Baigent C, Godwin J et al. Do selective cyclo-oxygenase inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332: 1302–1305.
3. Hernandez-Diaz S, Varas-Lorenzo, Garcia Rodriguez LA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 93: 266–274.
4. McGettigan P and Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006 0: 296.13.jrv60011 (Published online: September 12, 2006)
5. Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG et al, for the APC Study Investigators. Celecoxib for the prevention of sporadic colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2006; 355: 873–884.
6. Arber N, Eagle CJ, Spicak J et al, for the PreSAP Trial Investigators. Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. *N Engl J Med* 2006; 355: 885–895.
7. Lagakos SW. Time-to-event analyses for long-term treatments—the APPROVE trial. *N Engl J Med* 2006; 355: 113–117.
8. Solomon SD, Pfeffer MA, John J.V et al. Effect of celecoxib on cardiovascular events and blood pressure in two trials for the prevention of colorectal adenomas. *Circulation* 2006; 114: 1028-1035.
9. Hernández-Díaz S, García Rodríguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med* 2000;160(14):2093-2099.
10. Henry D, McGettigan P. Epidemiology overview of gastrointestinal and renal toxicity of NSAIDs. *Int J Clin Pract Suppl* 2003(135):43-49.
11. Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Safety* 2004;27(6):411-420.

12. Lanas A, García Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González Pérez A, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective

COX-2 inhibitors, traditional non-aspirin NSAIDs, aspirin, and combinations. *Gut* 2006: on line first: gut.2005.080754.

Consumo medicamentos

Este es un nuevo apartado dentro la sección de “Informaciones sobre seguridad de medicamentos” que se ha creado con el fin de analizar el impacto/evolución en el consumo de aquellos medicamentos afectados por las Notas Informativas de Farmacovigilancia (FV) incluidas en esta sección.

Dado que es la primera vez que publicamos esta apartado, por el momento no es posible analizar la evolución del consumo de los medicamentos afectados por notas informativas de FV publicadas duran-

te el presente año 2006. Por ello y, dado que las notas que incluimos en este número se refieren a AINEs y Coxibs, seguidamente se relacionan los consumos de estos fármacos en los años 2000 al 2005, viendo la evolución de los diferentes subgrupos ATC en los que están incluidos: M01AA, M01AB, M01AC, M01AE, M01AG Y M01AH (tabla I y gráfica 1) así como la evolución de los principios activos involucrados en las notas informativas : AINEs (diclofenaco, ketorolaco, piroxicam, ibuprofeno, naproxeno) y los Cox-2 (celecoxib, rofecoxib y etoricoxib)- tabla II y gráfica 2.

Tabla I

Consumo en envases del subgrupo M01 (2000-2005)

Subgrupo ATC	Nombre Subgrupo ATC	2.000	2.001	2.002	2.003	2.004	2.005
M01AA	Butilpirazolidinas	33.196	28.447	23.462	17.353	16.266	15.624
M01AB	Derivados del ácido acético y sustancias relacionadas	11.755.850	10.716.390	10.678.774	10.986.396	11.830.459	11.219.983
M01AC	Oxicams	4.863.352	4.317.313	4.284.418	4.081.338	4.227.853	4.128.151
M01AE	Derivados del ácido propiónico	12.106.724	13.712.101	16.695.349	19.270.810	21.974.221	24.362.434
M01AG	Fenamatos	132.054	113.557	110.815	113.345	89.307	71.860
M01AH	Coxibs	1.681.307	1.948.965	1.060.019	685.423	1.223.842	402.786

Gráfica 1

Evolución del consumo en envases del subgrupo M01 (2000-2005)

