

- Sapropterina (Kuvan® comprimidos) de Uso hospitalario.- su indicación autorizada es en el “tratamiento de hiperfenilalaninemia (HPA) en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 4 años de edad con: fenilcetonuria (PKU) o con deficiencia de tetrahidrobiopterina (BH4) que

han mostrado responder a este tipo de tratamiento”.

Haciendo un pequeño análisis en la evolución en los 5 últimos años de los nuevos principios activos autorizados y calificados como medicamentos huérfanos (tabla IV):

Tabla IV

	2005		2006		2007		2008		2009	
	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%
Mtos huérfanos	6	30	6	28,57	11	40,74	3	15	5	26,08
Total del año	20		21		27		20		23	

Informaciones sobre seguridad de medicamentos

Notas Informativas de Farmacovigilanciaⁱ

Seguidamente se relacionan algunas de las actuaciones relacionadas con la seguridad de medicamentos, tanto por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) como de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA).

Se transcribe casi de forma textual algunas de las notas informativas publicadas recientemente por la AEMPS. La nota informativa original se puede encontrar en [www.aged.es >profesionales >farmacovigilancia >consulta alertas](http://www.aged.es/profesionales/farmacovigilancia/consulta_alertas).

Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis del maxilar asociada al tratamiento con bisfosfonatos (ref.: 2009/10, septiembre)

Los bisfosfonatos son un grupo de medicamentos, análogos sintéticos de la hidroxiapatita, que reducen la velocidad de recambio óseo, inhibiendo la resorción, principalmente mediante la inhibición de la acción de los osteoclastos. Se utilizan en pacientes con enfermedades oncológicas (hipercalcemia tumoral, metástasis óseas osteolíticas) y en patología reumatológica (osteoporosis posmenopáusica o inducida por corticoides, enfermedad ósea de Paget).

En España están disponibles los principios activos: alendronato, clodronato, etidronato, ibandronato, pamidronato, risedronato, tiludronato y zoledronato. Los medicamentos que contienen estos principios activos difieren en indicaciones, posología y vías de administración.

La osteonecrosis del maxilar (ONM) se asoció primeramente al tratamiento con bisfosfonatos en 2003, en relación sobre todo con la utilización de zoledronato y pamidronato por vía intravenosa en indicaciones oncológicas. Como consecuencia, la AEMPS emitió en noviembre de 2005 una Nota Informativa, en la que se realizaban recomendaciones específicas de prevención, y se procedió a la actualización de las fichas técnicas correspondientes.

La experiencia acumulada desde entonces ha permitido establecer una definición más clara de la ONM y confirmar que se trata de una reacción adversa grave y potencialmente incapacitante, que puede afectar de manera muy relevante a la calidad de vida de los pacientes. Por otra parte, requiere un tratamiento que debe ser realizado por profesionales con experiencia.

Además, se han comunicado casos de ONM asociados al tratamiento con bisfosfonatos orales prescritos para el tratamiento de osteoporosis, enfermedad de Paget y otros usos no oncológicos. Así mismo, se han publicado diferentes estudios epidemiológicos y recomendaciones, aunque persisten importantes incertidumbres y muchas de las recomendaciones siguen estando basadas en experiencias y opiniones de grupos de expertos.

El Comité de Seguridad de Medicamentos de uso humano (CSMH) de la AEMPS y, en el ámbito europeo, el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia (CHMP Pharmacovigilance Working Party: PhVWP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) han evaluado los datos disponibles con el fin de establecer recomendaciones actualizadas para la prevención de la ONM asociada a bisfosfonatos. Como resultado de la evaluación europea, el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA (CHMP), del que forma parte la AEMPS, ha publicado, tras su reunión del

i. Se recuerda a los profesionales sanitarios que deben notificar **todas las sospechas de reacciones adversas** a los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, cuyo directorio se puede consultar en <http://www.aged.es/directorio/pdf/dir-serfv.pdf>.

mes de septiembre de 2009 un informe de evaluación, que podrá ser consultado en la Web de la EMA (www.ema.europa.eu). Para la realización de este informe, el CHMP ha consultado a un grupo de expertos europeos reunido "ad hoc" sobre esta materia. Las conclusiones principales de esta evaluación se refieren a continuación.

Definición de osteonecrosis del maxilar asociada a bisfosfonatos:

Un paciente tiene ONM asociada a bisfosfonatos si tiene las siguientes tres características:

- Hueso expuesto o necrótico en la región máxilofacial que ha persistido durante más de ocho semanas.
- Ausencia de historia de irradiación en la región maxilar.
- Tratamiento actual o previo con un bisfosfonato.

A su vez se definen tres estadios en la ONM establecida: estadio 1 (asintomático), estadio 2 (dolor y pruebas clínicas de infección), estadio 3 (además, presencia de complicaciones). Cada uno de estos estadios implica un manejo clínico diferente de la enfermedad. Estas definiciones están basadas en las publicadas por la American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)¹

Incidencia:

La incidencia acumulada de ONM en la población de pacientes oncológicos, en la que se utilizan los bisfosfonatos más potentes a altas dosis por vía intravenosa, se ha estimado en un 0,8-12% según los estudios¹.

En relación con la frecuencia de ONM en pacientes que utilizan bisfosfonatos (orales o parenterales) en indicación de osteoporosis, apenas hay datos procedentes de estudios epidemiológicos adecuados que permitan realizar una estimación fiable. No obstante, se estima que la incidencia es mucho menor que en los tratamientos en oncología, y, en todo caso, sería menor de 1 caso por 1000 pacientes en tratamiento². Puesto que el riesgo de ONM está relacionado con la dosis acumulada, la incidencia puede ser mayor en un futuro al aumentar la población con osteoporosis y con exposiciones prolongadas a bisfosfonatos.

Factores de riesgo:

Aunque los factores de riesgo pueden ser múltiples y en muchos casos no están bien esclarecidos, los siguientes se reconocen como los más importantes:

- *Mayor potencia del bisfosfonato.* Zoledronato es el bisfosfonato más potente, seguido por el pamidronato. Ambos se usan por vía intravenosa. Respecto al resto, los nitrogenados (alendronato, ibandronato y risedronato) son más potentes que los no nitrogenados (etidronato, clodronato y tiludronato).
- *Vía de administración intravenosa,* que es la utilizada en las indicaciones oncológicas. En indicación de osteoporosis se encuentra disponible una presentación de zoledronato i.v. en dosis más bajas (se administra una vez al año), que tendría un riesgo menor que la utilizada en indicaciones oncológicas. A este respecto, en un ensayo clínico

en osteoporosis con un seguimiento máximo de 3 años, se observó 1 caso de ONM entre los 3.862 pacientes tratados con zoledronato y 1 caso entre los 3.852 que recibieron placebo³.

- *Dosis acumulada de exposición a bisfosfonatos.* Hay que tener en cuenta que los bisfosfonatos se acumulan en el hueso y permanecen en él durante un tiempo prolongado, incluso años, después de dejar de administrarse. En este sentido, no existen pruebas de que la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos durante un tiempo antes y después de las intervenciones odontológicas tenga algún efecto para prevenir la ONM.
- *Intervenciones dentales* de diferentes tipos están presentes como antecedente en la mayoría de los casos de ONM. Aunque se consideran, en general, como un factor precipitante de la ONM, en algunos casos la intervención puede en realidad realizarse como consecuencia de una ONM preexistente.

Recomendaciones para la prevención de la ONM asociada a bisfosfonatos:

En concordancia con la evaluación realizada en el CSMH y en el CHMP, la AEMPS realiza las siguientes recomendaciones para la prevención de la ONM en pacientes en tratamiento con bisfosfonatos:

- La indicación de los bisfosfonatos en osteoporosis debe estar guiada por el riesgo de fracturas en cada paciente⁴, y la necesidad de su prevención farmacológica. Por ello:
 - Es importante que la decisión de iniciar tratamiento con bisfosfonatos se realice una vez evaluados los beneficios y riesgos para el paciente individual, teniendo en cuenta que normalmente el tratamiento debe mantenerse a largo plazo, situación que puede ser un factor de riesgo para la ONM.
 - Deben tenerse en cuenta las recomendaciones de las guías clínicas actuales publicadas por los respectivos Servicios de Salud de las CCAA y por sociedades científicas.
- Una vez decidida la necesidad de tratamiento con bisfosfonatos, se deberán llevar a cabo las medidas preventivas dentales correspondientes.
- Los pacientes que desarrollen una ONM, deberán recibir el tratamiento apropiado por profesionales con experiencia en esta patología.

Bibliografía

1. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS). *J Oral Maxillofac Surg* 65:369-376, 2007. and AAOMS position paper on bisphosphonate-related ONJ – 2009 update. www.aaoms.org/docs/position_papers/bronj_update.pdf
2. Mavrokokki A, Cheng A, Stein B, Goss AN. The nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:415-423.
3. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-1822.
4. FRAX (Herramienta de evaluación del riesgo de fractura desarrollada por la Organización Mundial de la Salud). http://www.shef.ac.uk/FRAX/index_SP.htm