

► En este número:

p 9/I: Notas informativas de la Agencia Española del Medicamento (AEM).

## ► Notas informativas de la Agencia Española del Medicamento (AEM)

### ► Restricción de las indicaciones terapéuticas de la terapia hormonal de sustitución en la menopausia (23 de enero de 2004)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, siguiendo las recomendaciones del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, ha decidido modificar las condiciones de autorización de todas las especialidades farmacéuticas que contienen terapia hormonal de sustitución (THS) sobre la base de las siguientes conclusiones:

- El balance beneficio/riesgo de la THS es favorable para el tratamiento de los síntomas climatéricos que afecten negativamente a la calidad de vida, siempre que se utilice la dosis mínima efectiva durante el tiempo de tratamiento más corto posible.
- El balance beneficio/riesgo de la THS se considera desfavorable para la prevención de osteoporosis como tratamiento de primera línea a largo plazo.
- En mujeres sin sintomatología, no está justificado el tratamiento con THS.

La información de todos los medicamentos de terapia hormonal de sustitución se está modificando para reflejar estas recomendaciones, similares a las adoptadas en el resto de países europeos.

### Fundamento científico

El Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia del Comité de Especialidades Farmacéuticas (Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos) y otros grupos europeos donde están representados todos los países de la Unión, han revisado en varias ocasiones los datos de seguridad de la THS, acordando a finales de 2002 la información mínima que debían

de contener todas las fichas técnicas de productos de THS, donde se incluía información sobre el riesgo de cáncer de mama, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y cáncer de ovario.

Recientemente, y a raíz de los nuevos estudios publicados acerca de la seguridad de la terapia hormonal de sustitución, se han analizado nuevamente los riesgos y beneficios a largo plazo de la THS en sus indicaciones autorizadas. Esta revisión ha contemplado los resultados obtenidos recientemente en los estudios *Women's Health Initiative Trial (WHI)* (1-6) y *Million Women Study (MWS)* (7).

### Cáncer de mama y endometrio

Los resultados del WHI confirman un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres tratadas con terapia hormonal combinada continua (estrógenos y progestágenos). Este incremento de riesgo es mayor conforme aumenta la duración de tratamiento, pudiendo estar su diagnóstico dificultado por el aumento de la densidad mamaria que produce el tratamiento hormonal.

El estudio observacional *Million Women Study* (7) ha examinado los efectos de distintos tipos de THS y tibolona sobre la incidencia de cáncer de mama en aproximadamente un millón de mujeres postmenopáusicas en el Reino Unido. Este estudio confirma el incremento en el riesgo de cáncer de mama asociado a los estrógenos en monoterapia (RR=1,30 vs no uso) descrito previamente e indica que el incremento de riesgo asociado con el uso de THS combinada estrógeno + progestágeno (tanto en régimen continuo como secuencial) es sustancialmente superior (RR=2,00 vs no uso). Tibolona también incrementa significativamente el riesgo de cáncer de mama, pero en menor magnitud que la THS combinada (RR=1,45 vs no uso).

Para todas las preparaciones, el incremento del riesgo depende de la duración del tratamiento y

comienza a disminuir cuando la THS se retira, siendo evidente al primer año, llegando al nivel de riesgo de mujeres que nunca han utilizado THS a los 5 años de suspender el tratamiento. Los datos actualmente disponibles no sugieren diferencias en el riesgo de cáncer de mama entre diferentes regímenes o vías de administración.

El número estimado de casos adicionales de cáncer de mama después de 5 o 10 años de uso de THS combinada (estrógenos y progestágenos) se muestra en la tabla 1. La estimación resultó casi idéntica en el MWS y en el WHI.

Los estudios disponibles aportan suficiente evidencia sobre el incremento del riesgo de cáncer de mama y, para estrógenos solos, también de cáncer de endometrio. Este incremento de riesgo es dependiente de la duración de tratamiento. Para la THS combinada, el MWS ha mostrado que el incremento del riesgo de cáncer de mama es superior al observado para productos que contienen únicamente estrógenos, aunque la THS combinada reduce y puede evitar el aumento del riesgo de cáncer de endometrio asociado a la THS con estrógenos solos. Se desconoce si tibolona aumenta el riesgo de cáncer de endometrio, ya que no se dispone de datos.

### Otros riesgos

No se dispone de datos que apoyen un efecto beneficioso de la THS sobre la enfermedad cardiovascular, habiéndose observado por el contrario un incremento del riesgo de infarto agudo de miocardio (para la terapia combinada), tromboembolismo venoso (TEV), especialmente en el primer año de uso, y de infarto cerebral isquémico. El riesgo absoluto de embolismo pulmonar estimado, es de 2 casos adicionales para mujeres de 50-59 años que usan THS durante cinco años y de 4 casos adicionales para mujeres de 60 a 69 años de edad. Los casos adicionales estimados de accidente cere-

LA ALERTA DE FARMACOVIGILANCIA es una publicación gratuita destinada a los profesionales sanitarios de Andalucía con el fin de informar sobre las actividades del Centro Andaluz de Farmacovigilancia y los resultados obtenidos en el Programa de Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a los Medicamentos en la Comunidad Autónoma Andaluza. La alerta de Farmacovigilancia es una publicación gratuita destinada a los profesionales sanitarios. Toda la correspondencia relativa a la publicación ALERTA DE FARMACOVIGILANCIA se dirigirá al Centro Andaluz de Farmacovigilancia, Avda. M. Siurot, s/n H.U. "Virgen del Rocío", 41013, Sevilla. Tfno. y Fax: 955 013 176. Email: cafv.hvr.sspa@juntadeandalucia.es.

Los artículos y las notas publicadas en el boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.



brovascular de tipo isquémico es de 1 caso para mujeres de 50-59 años que usan THS durante cinco años y de 4 casos adicionales para mujeres de 60 a 69 años de edad. Para la mayoría de estas condiciones el riesgo basal aumenta con la edad, aumentando por lo tanto el riesgo de forma global con la duración del tratamiento. Además, la THS no ha mostrado un efecto beneficioso sobre la función cognitiva y la terapia combinada podría incrementar el riesgo de demencia en la senectud.

## Beneficios

Los beneficios de la THS incluyen el alivio efectivo de los síntomas de la menopausia (sofocos, sequedad vaginal, sudores nocturnos, entre otros) y la prevención de la osteoporosis y las fracturas. Las estimaciones procedentes del estudio WHI indican que después de 5 años de tratamiento con THS, se puede evitar 1 fractura de cadera por cada 1000 mujeres menores de 70 años y 8 fracturas en el caso de mujeres de edades comprendidas entre 70 y 79 años. También se ha observado que la THS reduce el riesgo de cáncer colorrectal.

## Relación beneficio-riesgo

A pesar de la efectividad de la THS en la prevención de osteoporosis, el riesgo para su uso a largo plazo hace que la THS no deba contemplarse como terapia de primera línea en la prevención de osteoporosis.

En relación con el tratamiento de los síntomas climatéricos que afectan negativamente la calidad de vida de las pacientes, el beneficio supera a los riesgos, siempre que el tratamiento se mantenga el menor tiempo posible y se administre a las dosis más bajas con las que se obtenga eficacia.

Los ensayos clínicos no han demostrado ningún beneficio sobre la prevención de la enfermedad coronaria ni sobre la capacidad cognitiva.

## ¿A que productos afecta esta información?

Esta información afecta a todos los productos de terapia hormonal de sustitución, es decir, aquellos que contienen solo estrógenos o estrógenos y progestágenos, y también a tibolona, independientemente de la forma y vía de administración.

## Recomendaciones para los médicos prescriptores

Con los datos disponibles, no existen argumentos para recomendar un tipo específico de THS. La elección del preparado deberá de realizarse de forma individual para cada paciente.

## Efecto de la THS combinada y con estrógenos solos en la incidencia acumulada de cáncer de mama y de endometrio (aproximación obtenida a partir de los datos del estudio MWS y datos externos)

Número de casos esperados de cáncer por 1000 mujeres sin THS*	Cáncer de mama	Cáncer de endometrio
	32	5
Número de casos adicionales estimados por 1.000 mujeres con THS, según duración de tratamiento*	Cáncer de mama	Cáncer de endometrio
<b>Estrógenos solos</b>		
≤ 5 años	1,5	4
5-10 años	5	10
<b>Estrógenos + progestágenos</b>		
≤ 5 años	6	0
5-10 años	19	<2**

(\*) entre 50 y 65 años

(\*\*) Pueden existir diferencias en el riesgo de cáncer de endometrio entre la pauta de administración secuencial o continua.

Tabla 1

## Tratamiento a corto plazo de los síntomas climatéricos

El resultado de esta revisión no tiene ninguna implicación para las mujeres que están utilizando la THS para el tratamiento a corto plazo de los síntomas climatéricos ya que se considera que, para la mayoría de las mujeres, los beneficios superan los riesgos. Se aconseja utilizar la dosis mínima efectiva durante el tiempo más corto posible. La decisión de iniciar el tratamiento con THS deberá de realizarse de forma individualizada, habiendo informado adecuadamente a las mujeres. El tratamiento deberá de ser revisado al menos anualmente, teniendo en consideración los nuevos conocimientos científicos y cualquier cambio en el estado de salud de la mujer, especialmente aquellos que puedan predisponer a la paciente a la aparición de cáncer de mama, endometrio u ovario, tromboembolismo venoso, enfermedad coronaria, accidente cerebral isquémico o deterioro de la capacidad cognitiva.

## Prevención de la osteoporosis

La THS no se debe de considerar como terapia de primera línea a largo plazo para la prevención de fracturas asociadas a osteoporosis. La THS se mantiene como una opción para mujeres postmenopáusicas con elevado riesgo de fracturas que no respondan o no toleren otros tratamientos alternativos para la prevención de osteoporosis o en las que los tratamientos alternativos no estén indicados. En estos casos, deben de valorarse minuciosamente los posibles beneficios frente a los riesgos potenciales antes de comenzar el tratamiento.

Esta nueva información no implica ningún cambio urgente del tratamiento, pero en las mujeres que reciben tratamiento a largo plazo con THS, éste deberá revisarse en su próxima consulta médica y el médico deberá valorar un tratamiento alternativo.

## Otras indicaciones terapéuticas

La THS no se deberá utilizar para otras indicaciones.

## Referencias bibliográficas

1. WHI. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
2. WHI.MS. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. *JAMA* 2003; 289: 2651-62.
3. WHI.MS. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women. *JAMA* 2003; 289: 2663-72.
4. WHI. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2003; 289: 3243-53.
5. WHI. Effects of estrogen plus progestin on risk fracture and bone mineral density. *JAMA* 2003; 290: 1729-38.
6. WHI. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures. *JAMA* 2003; 290: 1739-48.

7. *MWS Breast cancer and hormone-replacement therapy in the million women study. Lancet 2003; 362: 419-27.*

### ► **Restricción del uso de benzbromarona (Urinorm®) y suspensión de comercialización de benziodarona (Dilafurane®) y de las asociaciones de benzbromarona-alopurinol (Acifugan®, Facilit®) (10 de febrero de 2004)**

Benzbromarona (Urinorm®) y benziodarona (Dilafurane®) son dos fármacos autorizados en España para el tratamiento de la hiperuricemia. Benzbromarona también se encuentra autorizado en asociación con alopurinol (Acifugan®, Facilit®).

Desde el año 1994 a nivel internacional se han notificado casos de reacciones hepáticas graves asociadas a la administración de benzbromarona, algunos con desenlace mortal, lo que ha motivado diversos cambios en la información del producto (ficha técnica y prospecto). A pesar de las advertencias que se incluyeron en la ficha técnica y prospecto de la especialidad en toda Europa, han seguido apareciendo casos de hepatitis con desenlace mortal o que requirieron trasplante, lo que ha motivado al laboratorio farmacéutico a solicitar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) la retirada del mercado de este medicamento y, como consecuencia, que el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS, haya procedido a re-evaluar su relación beneficio-riesgo.

El análisis detallado de los casos de reacciones hepáticas graves notificados muestra un patrón citolítico, que aparece tras varios meses de tratamiento. Con la información disponible no se han podido identificar factores de riesgo ni subgrupos de población que tengan un mayor riesgo de presentar trastornos hepáticos graves. Los datos disponibles tampoco indican que sea una reacción dependiente de la dosis.

En relación con benziodarona, la información es muy reducida al ser España el único país europeo donde está actualmente comercializada. No obstante, su similitud estructural con benzbromarona (con idéntica estructura química excepto en dos radicales de yodo que en el caso de benzbromarona son de bromo), hace que no pueda descartarse que presente el mismo perfil hepatotóxico de benzbromarona. A ello se suma el que la presencia de yodo en su molécula puede dar lugar a la aparición de trastornos tiroideos.

Dado que benzbromarona y benziodarona son los únicos agentes uricosúricos disponibles en

España, y tras consultar con expertos de la Sociedad Española de Reumatología (SER) y la Sociedad Española de Nefrología (SENEFRO), el CSMH ha considerado que, a pesar de su perfil de seguridad, es necesario mantener la disponibilidad de benzbromarona para un grupo reducido de pacientes en los que es estrictamente necesario el tratamiento y no es posible utilizar el alopurinol.

Como consecuencia, la AEMPS, teniendo en cuenta el dictamen del CSMH y considerando la opinión de la SER, la SENEFRO y los laboratorios farmacéuticos involucrados, ha resuelto lo siguiente:

1. Suspender la comercialización tanto de benziodarona como de las asociaciones a dosis fijas de benzbromarona y alopurinol por presentar un balance beneficio/riesgo desfavorable
2. Mantener comercializada benzbromarona como monofármaco bajo estrictas condiciones de uso:

Su utilización está indicada únicamente en pacientes que no respondan o no toleren el tratamiento con alopurinol en alguna de las siguientes situaciones (ver ficha técnica y prospecto) actualizados de Urinorm®:

- Pacientes con gota severa (gota poliarticular o gota tofácea) en los que es imprescindible el control de la hiperuricemia.
  - Hiperuricemia en pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina superior a 20 ml/min.
  - Hiperuricemia en pacientes con trasplante renal.
- La especialidad farmacéutica pasa a catalogarse como especialidad de Diagnóstico Hospitalario, debiendo realizar la primera prescripción un médico especialista en reumatología o nefrología, estableciéndose la indicación mediante el correspondiente informe clínico.
- Es necesario que el médico vigile estrechamente la función hepática del paciente durante el tratamiento, realizando controles periódicos de transaminasas y advirtiéndolo al paciente que, ante la aparición de cualquier síntoma o signo clínico sugerente de daño hepático, interrumpa la medicación y acuda a la consulta.
- Se aconseja solicitar el consentimiento informado del paciente antes de comenzar el tratamiento con benzbromarona.

### ► **Notas informativas sobre falta de respuesta virológica prematura en pacientes con infección por VIH tratados con determinadas combinaciones de fármacos antiretrovirales**

#### **1. TENOFOVIR EN COMBINACIÓN CON LAMIVUDINA Y ABACAVIR (31-7-03)**

Lamivudina (Epivir®), abacavir (Ziagen®) y tenofovir (Viread®) son tres inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa, autorizados en la Unión Europea desde 1996, 1999 y 2002 respectivamente, indicados en la infección por el VIH en combinación con otros fármacos antirretrovirales.

El Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP)- órgano científico de asesoramiento de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA)- ha sido informado sobre los resultados preliminares de un ensayo clínico desarrollado por GlaxoSmithKline, denominado ESS30009, en el que se ha observado falta de respuesta prematura en pacientes tratados con estos tres fármacos.

El ensayo ESS30009 es un estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto para evaluar la seguridad y eficacia de tenofovir (TDF) 300 mg/día frente a efavirenz (EFV) 600 mg/día cuando se combinan con una asociación a dosis fijas de 600/300 mg de abacavir (ABC)/lamivudina (3TC) (no comercializada), administrados en dosis única diaria a pacientes con infección por el VIH-1 sin tratamiento previo.

En este estudio se han observado casos de falta de eficacia virológica prematura en pacientes que recibían la asociación tenofovir + lamivudina + abacavir (TDF + 3TC + ABC). Se ha realizado un análisis intermedio de los resultados, en el cual se ha definido la falta de respuesta virológica según los siguientes criterios en relación con la carga viral:

- Cuando a las 8 semanas de tratamiento no se obtiene una reducción de 2 log<sub>10</sub> en los valores basales, o bien
- Cuando existe un incremento de 1 log<sub>10</sub> sobre los valores más elevados en análisis posteriores a éstos.

Los resultados observados en este estudio respecto a estos criterios, han sido los siguientes:

Resultados similares se han observado en otro estudio, comunicado por Farthing y cols. en 20<sup>th</sup> annual meeting of the International Society of AIDS. París, julio 2003).

Nº (%) de pacientes que cumplen con la definición de falta de respuesta virológica

	TDF + 3TC + ABC	EFV + 3TC + ABC
Pacientes con, al menos, 8 semanas de tratamiento	50/102 (49%)	5/92 (5%)
Pacientes con, al menos, 12 semanas de tratamiento	30/63 (48%)	3/62 (5%)

Se desconocen actualmente las causas de esta falta de respuesta en los pacientes pertenecientes al grupo de tratamiento con TDF + 3TC + ABC.

Como consecuencia de esta nueva información, se han adoptado las siguientes medidas:

- Se ha interrumpido el brazo del ensayo clínico correspondiente al tratamiento con TDF + 3TC + ABC en el estudio ESS30009.
- El CPMP ha solicitado a los laboratorios titulares de autorización de estos tres antivirales que investiguen la naturaleza de estos resultados mediante nuevos estudios.
- Se ha solicitado un informe final de este análisis intermedio del estudio ESS30009 y de otros estudios relevantes que se estén realizando.

De acuerdo con las conclusiones del CPMP, la Agencia Española del Medicamento considera necesario realizar las siguientes recomendaciones:

- Nuevos tratamientos (pacientes con o sin tratamiento previo): La combinación de abacavir + lamivudina + tenofovir no se debe utilizar como triple terapia, especialmente como dosificación única diaria, ya sea en pacientes con o sin tratamiento previo.
- Pacientes con un control adecuado bajo la triple terapia con abacavir + lamivudina + tenofovir: La situación clínica de los pacientes en estas condiciones terapéuticas debe de ser revisada con frecuencia con un test de carga viral suficientemente sensible (límite de cuantificación: < 50 copias/ml) y considerarse la modificación del régimen terapéutico tras el primer signo de incremento de la carga viral
- Información para los pacientes: Los pacientes actualmente en tratamiento con lamivudina (Epivir®), abacavir (Ziagen®) y tenofovir (Viread®) deben de ponerse en contacto con su médico inmediatamente.

Para obtener más información de estas especialidades, se puede consultar: ficha técnica y prospecto de Epivir®, Viread® y Ziagen®, existiendo también información adicional en la página web de la EMEA <http://www.emea.eu.int/>.

## 2. TENOFOVIR EN COMBINACIÓN CON DIDANOSINA Y LAMIVUDINA (22-10-2003)

Didanosina (Videx®), lamivudina (Epivir®) y tenofovir (Viread®), son tres inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa, indicados en el tratamiento de la infección por el VIH en combinación con otros fármacos antirretrovirales. Estos medicamentos se autorizaron en la Unión Europea en 1992, 1996 y 2002 respectivamente.

Recientemente, el Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP)- órgano científico de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA)- ha tenido conocimiento de los resultados de un ensayo clínico comunicado por Jensen *et al* (1), en el que se ha observado una falta de respuesta prematura en pacientes tratados con la combinación de estos tres antirretrovirales.

El ensayo clínico comunicado por Jensen *et al* es un estudio piloto de 24 semanas de duración realizado con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de la triple terapia con tenofovir (TDF) 300 mg, didanosina (DDI) 250 mg y lamivudina (3TC) 300 mg, administrados en una dosis única diaria a 24 pacientes con infección por el VIH que no habían recibido ningún tratamiento antirretroviral previo.

En este estudio se ha observado una frecuencia elevada (91%) de falta de eficacia virológica prematura en pacientes que recibían la asociación tenofovir + didanosina + lamivudina (TDF + DDI + 3TC), considerándose falta de respuesta virológica cuando a las 12 semanas de tratamiento no se obtiene una reducción de 2 log<sub>10</sub> de los valores basales del RNA viral en plasma. Se desconocen actualmente las causas de esta falta de respuesta prematura.

Como consecuencia de esta nueva información el ensayo clínico se ha interrumpido y el CPMP ha solicitado información detallada del estudio antes mencionado y de otros que se encuentren actualmente en desarrollo. Asimismo se ha solicitado al laboratorio titular de la autorización de comercialización que realice una investigación sobre la naturaleza de estos resultados. De acuerdo con las conclusiones del CPMP, la Agencia Española del Medicamento y

Productos Sanitarios considera necesario realizar las siguientes recomendaciones:

- **No debe iniciarse ningún tratamiento** con la combinación de tenofovir + didanosina + lamivudina ya sea en pacientes con o sin tratamiento previo.
- **En los pacientes actualmente en tratamiento y con un control adecuado bajo la triple terapia con tenofovir + didanosina + lamivudina:** la situación clínica de los pacientes en estas condiciones terapéuticas debe de ser revisada con frecuencia con un test de carga viral suficientemente sensible (límite de cuantificación: < 50 copias/ml) y valorar la necesidad de modificar el régimen terapéutico tras el primer signo de incremento de la carga viral.

Información para los pacientes: Los pacientes actualmente en tratamiento con tenofovir (Viread®), didanosina (Videx®) y lamivudina (Epivir®) deben ponerse en contacto con su médico inmediatamente.

Estas recomendaciones coinciden con las publicadas en la Nota Informativa de la Agencia Española del Medicamento de julio de 2003 en relación con otra triple terapia diferente (tenofovir + lamivudina + abacavir) basadas en los resultados de otros dos ensayos clínicos (2,3) (ver nota informativa 2003/09 de la AEM).

Para obtener más información de estas especialidades, se puede consultar: ficha técnica y prospecto de Epivir®, Videx® y Viread®, existiendo también información adicional en la página web de la EMEA <http://www.emea.eu.int/>.

## ► Referencias bibliográficas

1. Jensen *et al*. Comunicación oral, septiembre de 2003.
2. Farthing C, Khanlou H, Yeh V, *et al*. Early virologic failure in a pilot study evaluating the efficacy of once daily abacavir (ABC), lamivudine (3TC), y tenofovir DF (TDF) in treatment naïve HIV-infected patients (oral presentation). Presented at the 2<sup>nd</sup> International AIDS Society Meeting, Paris, France, July 13-16, 2003.
3. Gallant JE, Rodríguez A, Weinberg W, *et al*. Early non-response to tenofovir DF (TDF) + abacavir (ABC) and lamivudine (3TC) in a randomized trial compared to efavirenz (EFV) + ABC and 3TC: ESS30009 unplanned interim analysis (oral presentation H-1722a). Presented at the 43<sup>rd</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, September 14-17, 2003.