



COMUNICACIÓN SOBRE RIESGOS DE MEDICAMENTOS PARA PROFESIONALES SANITARIOS

Ref: 2006/ 10
26 de octubre de 2006

NOTA INFORMATIVA



ACTUALIZACIÓN SOBRE LOS RIESGOS DE TIPO ATEROTROMBÓTICO DE LOS COXIBS Y AINE TRADICIONALES.

En la Nota Informativa 2006/07 de 27 de septiembre de 2006, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informaba de la existencia de nuevos datos sobre los riesgos cardiovasculares de tipo aterotrombótico de los anti-inflamatorios no esteroideos tradicionales (AINE-t) y de que el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMEA (CHMP) emitiría su informe al respecto durante el mes de octubre de 2006. El 24 de octubre de 2006, la EMEA ha hecho públicas las conclusiones científicas del CHMP¹.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 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 AINE, que la AEMPS considera que deben conocer los profesionales sanitarios, son las siguientes:



m

- **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 tratamiento. 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, 10, 11, 12}.
- **Otros AINE:** Para el resto de AINE 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 AINE 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 AINE 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 AINE 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 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 AINE, junto con los disponibles sobre otros riesgos, en particular los gastrointestinales, hacen necesaria la actualización y armonización de la información de estos productos.

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 en marcha para los principios activos piroxicam y ketorolaco (ver [Nota Informativa 2006/07](#)).

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autónomo de Farmacovigilancia correspondiente.

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**:

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 consultar a su médico.

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 consulte con su farmacéutico.

EL SUBDIRECTOR GENERAL
DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO



Fdo: Emilio Vargas Castrillón

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/human/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: 1302-05.
- 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: 266-74.
- 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: 873-84.
- 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: 885-95.
- ⁷ Lagakos SW. Time-to-event analyses for long-term treatments—the APPROVe trial. *N Engl J Med* 2006; 355: 113-17.
- 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. *Archives of Internal Medicine* 2000;160(14):2093-9.
- ¹⁰ Henry D, McGettigan P. Epidemiology overview of gastrointestinal and renal toxicity of NSAIDs. *Int J Clin Pract Suppl* 2003(135):43-9.
- ¹¹ Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, León R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Safety* 2004;27(6):411-20.
- ¹² Lanás 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.