



**Unidad de Farmacovigilancia**  
**Departamento de Farmacología y Terapéutica**  
**Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas**

*Dres. Agustina De Santis, Mauricio Castro, Florencia Galarraga, Viviana Domínguez.*

## **Alertas y señales de seguridad de medicamentos utilizados en Reumatología durante el primer semestre del 2019.**

### **Tofacitinib (Xeljanz): Restricción provisional de su uso por motivos de seguridad según posología. Mayo-Julio 2019**

Tanto la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) como la Food and Drug Administration (FDA), emiten un comunicado acerca del riesgo de tromboembolismo pulmonar (EP) y de mortalidad global en pacientes con artritis reumatoide (AR) de 50 años o más, y al menos un factor de riesgo cardiovascular, tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día <sup>1,2</sup>.

Tofacitinib es un inmunosupresor de la familia de las JAK que inhibe JAK1, JAK2, JAK3 y, en menor medida, TyK2. Presenta además selectividad frente a otras quinasas presentes en el genoma humano. Esta inhibición atenúa las señales de transducción activadas por las interleucinas (IL2, -4, -6, -7, -9, -15 y -21) y los interferones de tipo I y II, lo que da lugar a la modulación de la respuesta inmune e inflamatoria <sup>3</sup>.

Se encuentra indicado para el tratamiento de:

- ❑ AR activa de moderada a grave, en adultos que no han respondido o son intolerantes a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad en combinación con metotrexato (MTX), y en monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con éste no sea adecuado. Esta última indicación podría corresponder a un nicho terapéutico en esta patología crónica,
- ❑ Artritis psoriásica activa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada, o han sido intolerantes a un tratamiento previo con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad, en combinación con MTX,
- ❑ Colitis ulcerosa activa de moderada a grave que han tenido una respuesta insuficiente, una pérdida de respuesta, o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico. <sup>3</sup>

En AR y artritis psoriásica, la dosis recomendada de tofacitinib es de 5 mg administrados dos veces al día vía oral. Para colitis ulcerosa la dosis recomendada es de 10 mg administrados dos veces al día por vía oral para la inducción durante 8 semanas, y de 5 mg administrados dos veces al día como terapia de mantenimiento.



Tofacitinib se aprobó en 2012 para el tratamiento de AR en aquellos pacientes que no responden a MTX. En dicha oportunidad la FDA le solicitó al laboratorio *Pfizer* un ensayo clínico postcomercialización en pacientes con AR tratada con MTX para evaluar riesgo de eventos cardiovasculares, cáncer e infección. Este estudio valoró dos dosis diferentes de tofacitinib 5 mg dos veces al día (dosis aprobada para AR), y 10 mg dos veces día en comparación con inhibidores-TNF. En 2017 se aprobó la indicación en artritis psoriásica activa que no responden a MTX u a otros medicamentos, y por último en 2018 para colitis ulcerosa <sup>2</sup>.

En los resultados preliminares de este ensayo clínico solicitado (aún en curso) mostraron un incremento del riesgo de tromboembolismo pulmonar y de mortalidad global en pacientes con AR de 50 años o más y al menos un factor de riesgo cardiovascular, con el uso de tofacitinib 10 mg dos veces al día <sup>2</sup>.

Se identificaron:

- 19 casos de EP en 3884 pacientes/año que recibían 10 mg dos veces al día, en comparación con 3 casos en los 3982 pacientes/año que recibían inhibidores-TNF.
- 45 casos de muerte por todas las causas en 3884 que recibían tofacitinib vs. 25 casos en 3982 pacientes que recibían inhibidores TNF.

Debido a estos resultados, se actualizaron las fichas técnicas de tofacitinib en el marco regulatorio europeo, y la FDA ha agregado una “box warning” en su ficha técnica. Se introdujeron las siguientes restricciones de uso de manera provisional:

*Tofacitinib 10 mg dos veces al día está contraindicado en:*

- insuficiencia cardíaca,
- antecedentes de tromboembolismo venoso, ya sea trombosis venosa profunda o embolia pulmonar,
- trastorno de la coagulación hereditario
- neoplasia
- pacientes sometidos a cirugía mayor.
- uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia de reemplazo hormonal.

Se deberán considerar otros factores de riesgo como obesidad (IMC>30), tabaquismo, edad o que estén inmovilizados para iniciar tratamiento con tofacitinib.

Se recomienda además seleccionar otra alternativa terapéutica en pacientes con dosis de 10mg/12hs con alto riesgo trombótico o antecedentes de EP.



**Denosumab (Prolia, Xvega): posible riesgo de fracturas vertebrales múltiples tras la suspensión del tratamiento. Junio 2019**

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que se une con gran afinidad y especificidad al receptor RANK (receptor activator of nuclear factor kappa B). Éste receptor es necesario para activar una proteína osteoclástica cuya expresión se requiere para la reabsorción ósea. Al unirse denosumab con el RANK impide su activación, en los precursores de los osteoclastos y las células osteoclásticas. Esto inhibe la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, lo cual disminuye la resorción ósea en el hueso trabecular y cortical.<sup>4-6</sup> Se encuentra aprobado en el tratamiento de:

- Osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y varones con riesgo de fracturas.
- Pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata sometidos a supresión hormonal.
- Pérdida ósea asociada al tratamiento sistémico a largo plazo con glucocorticoides en pacientes adultos con riesgo elevado de fracturas.

En junio de 2019 la AEMPS publica una nota informativa sobre el uso de denosumab y el potencial riesgo de fracturas vertebrales múltiples tras la suspensión del tratamiento.<sup>7</sup> El análisis surge a partir de varias notificaciones recibidas en el Sistema Nacional de Farmacovigilancia de este país (64 casos notificados, 44 de ellos con fracturas múltiples). Esto condujo a la revisión del análisis post-Hoc del ensayo clínico aleatorizado FREEDOM<sup>8</sup>, que compara la incidencia de fracturas vertebrales tras la suspensión de denosumab frente a placebo. En este subanálisis se observó que la tasa de fracturas vertebrales fue similar en los pacientes independientemente del producto recibido (7,1/100 pacientes-año [IC 95% [5,2-9,0] con denosumab vs. 8,5/ 100 pacientes-año [IC 95% 5,5-11,5] con placebo). Sin embargo, la tasa de fracturas múltiples tras la suspensión fue superior para denosumab que para placebo (4,2 [IC95% 2,8-5,7] vs 3,2 [IC95% 1,4-5,5]). Adicionalmente, los resultados indican un riesgo de fractura vertebral múltiple cuatro veces mayor (OR 3,9 [IC95% 2,1-7,2]) en las pacientes con fracturas previas al tratamiento respecto a las que no las tenían.

La AEMPS refiere que si bien puede existir un riesgo incrementado tras la suspensión de tratamiento, la información disponible no permite concluir esta afirmación y se requieren estudios clínicos específicos al respecto. Se debe recordar que denosumab se debe utilizar en pacientes con elevado riesgo de fracturas y se recomienda considerar este riesgo antes de iniciar tratamiento, consultando previamente con un especialista en el tratamiento de la osteoporosis. También se recomienda realizar un seguimiento estrecho de los pacientes advertir que no suspendan el tratamiento sin consultar previamente con su médico.



***Febuxostat: Uso no recomendado en pacientes con gota y antecedentes personales de enfermedad cardiovascular. Febrero y Junio 2019***

A partir de un ensayo clínico la AEMPS y la FDA, emiten una alerta de seguridad acerca de un aumento del riesgo de la mortalidad en pacientes tratados con febuxostat y con antecedentes de patología cardiovascular grave, en comparación con pacientes tratados con allopurinol.<sup>9</sup>

Frente a esto, la AEMPS desaconseja el uso de febuxostat en pacientes con patología cardiovascular (salvo en aquellos casos en los que no se pueda utilizar una terapia alternativa), y la FDA agrega una “Box Warning” a la ficha técnica de este medicamento al respecto.<sup>10-11</sup>

Febuxostat inhibe de manera selectiva y potente la xantino-oxidasa, fijándose al centro activo de esta enzima impidiendo su unión con el sustrato natural. Dicha interacción es muy estable lo que determina una larga duración de acción y una posología única diaria. Se encuentra indicado en el tratamiento de:

- Hiperuricemia crónica en situaciones en las que ya se ha producido depósito de urato (incluyendo los antecedentes o la presencia de tofos y/o artritis gotosa) dosis recomendada de 80 mg/día.
- Prevención y tratamiento de la hiperuricemia en pacientes adultos sometidos a quimioterapia para neoplasias hematológicas malignas con un riesgo intermedio a alto de síndrome de lisis tumoral. Dosis recomendada de 120 mg/día.<sup>12</sup>

Sus principales efectos adversos incluyen los accidentes dolorosos de gota en las primeras semanas, alteraciones del funcional y enzimograma hepático, cefaleas y diarrea.

Desde su aprobación en el 2008, se incluyó en la información de este medicamento una advertencia y precaución sobre posibles eventos cardiovasculares, y se exigió al fabricante del medicamento (*Takeda Pharmaceuticals*) la realización de un ensayo clínico de seguridad extenso posterior a su comercialización.

El ensayo clínico CARES<sup>9</sup> incluyó 6.000 pacientes con gota y antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular. El objetivo fue determinar la no inferioridad de febuxostat vs. allopurinol en eventos adversos cardiovasculares, en pacientes con gota y enfermedad cardiovascular. La variable primaria fue una variable combinada que consistió en: muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio, stroke no fatal, angina inestable que requiere revascularización urgente. Las variables secundarias evaluadas incluyeron la muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y el stroke no fatal. Los resultados en la variable principal del estudio no mostraron diferencias entre febuxostat y allopurinol (10,8% vs. 10,4%; HR 1,03; IC 95% 0,87-1,23). Sin embargo, **la mortalidad por todas las causas fue significativamente más alta con febuxostat que con allopurinol (7.8% vs. 6.4%; HR 1.22; IC 95% 1.01-1.47)** debido principalmente a la mayor mortalidad cardiovascular en el grupo de pacientes tratados con febuxostat (4.3% vs. 3.2%; HR 1.34; IC 95% 1.03-1.73). En el resto de acontecimientos cardiovasculares incluidos en la variable principal fue similar en ambos grupos.



Al consultar la base de datos VigiAccess de Uppsala, se notificaron hasta agosto 2019, 346 eventos cardiovasculares relacionados con el uso de febuxostat. De estos, 55 corresponden a infarto agudo de miocardio, 5 a paro cardiorespiratorio, y 40 a falla cardíaca (tabla 1).<sup>13</sup>

Tabla 1. Principales eventos cardiovasculares notificados hasta agosto 2019 con febuxostat.

Evento notificado	Número de reportes recibidos n (%)
Infarto agudo de miocardio	55 (15)
Falla cardíaca	40 (11)
Paro cardiorespiratorio	5 (1,4)

Si bien las recomendaciones de las agencias reguladoras son claras, será la práctica clínica individual la que determine la selección de estos uricosúricos en nuestros pacientes.

***Tocilizumab (Actemra): Riesgo de daño hepático grave, incluyendo fallo hepático agudo que requiere trasplante en algunos pacientes. Junio 2019.***

Frente a la notificación de casos graves poco frecuentes de daño hepático incluyendo fallo hepático agudo, hepatitis e ictericia (algunos de ellos requirió trasplante) en pacientes tratados con tocilizumab, el laboratorio titular de la autorización a través de la AEMPS realizó una serie de recomendaciones al respecto.

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal de la inmunoglobulina G1 (IgG1) recombinante humanizado, dirigido contra los receptores de interleucina 6 solubles y de membrana. Se encuentra indicado para el tratamiento de:

- AR
- Artritis Idiopática Juvenil poliarticular en pacientes de 2 años de edad y mayores
- Artritis Idiopática Juvenil Sistémica
- Arteritis Células Gigantes en pacientes adultos (sólo formulación subcutánea)<sup>14</sup>.

Es conocida la elevación transitoria o intermitente de leve a moderada de las transaminasas hepática con el uso de tocilizumab, más frecuente aún cuando se utiliza con otros medicamentos hepatotóxicos como el MTX.

A raíz de 8 casos de daño hepático grave asociados al uso de Tocilizumab (incluyendo fallo hepático agudo, hepatitis e ictericia; y dos casos de fallo hepático agudo que requirieron trasplante) Roche emitió un comunicado a los profesionales sanitarios<sup>15</sup> con las siguientes recomendaciones:



Monitorizar los niveles de alanino-aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) cada 4 a 8 semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento y cada 12 semanas a partir de entonces,

- ❑ Precaución si se considera iniciar tratamiento con tocilizumab en pacientes con valores de ALT o AST > 1,5 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN). No se recomienda el tratamiento con tocilizumab en pacientes con ALT o AST > 5 veces por encima del LSN.
- ❑ Valorar cambios de dosis (reducción, interrupción o discontinuación) ante la detección de valores anormales en los niveles de enzimas hepáticas.

En suma, hemos analizado potenciales riesgos de 4 de los fármacos utilizados en el tratamiento de enfermedades reumatológicas alertados por las principales agencias reguladoras de medicamentos durante el primer semestre del año 2019. Cabe recordar la necesidad de continuar realizando una farmacovigilancia estrecha durante el uso de estos medicamentos, y una vez más realizar una selección adecuada del medicamento basada en el paciente, inclinando siempre la balanza hacia el beneficio de éste.

#### Referencias:

<sup>1</sup> Alerta AEMPS. Mayo 2019. Tofacitinib (Xeljanz): restricciones provisionales de uso por motivos de seguridad. Se contraindica el uso de 10 mg 2 veces al día en pacientes con alto riesgo de embolia pulmonar. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/NI\\_MUH\\_FV-7-2019-tofacitinib.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/NI_MUH_FV-7-2019-tofacitinib.htm)

<sup>2</sup> Alerta FDA. Julio 2019. Safety trial finds risk of blood clots in the lungs and death with higher dose of tofacitinib (Xeljanz, Xeljanz XR) in rheumatoid arthritis patients; FDA to investigate. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/safety-trial-finds-risk-blood-clots-lungs-and-death-higher-dose-tofacitinib-xeljanz-xeljanz-xr>

<sup>3</sup> Ficha técnica Xeljanz. AEMPS. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html?multiple=tofacitinib>

<sup>4</sup> Friedman, P. Fármacos que modifican la homeostasis de iones, minerales y el recambio óseo. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Goodman & Gilman. 12va edición.

<sup>5</sup> Ficha técnica denosumab, Prolia. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001120/human\\_med\\_001324.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001120/human_med_001324.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

<sup>6</sup> Ficha técnica denosumab, Xgeva. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002173/human\\_med\\_001463.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002173/human_med_001463.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

<sup>7</sup> Alerta AEMPS. Junio 2019. Prolia® (denosumab): Posible riesgo de fracturas múltiples tras la suspensión del tratamiento. Posible riesgo de fracturas vertebrales. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/NI\\_MUH\\_FV-9-2019-denosumab.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/NI_MUH_FV-9-2019-denosumab.htm)

<sup>8</sup> Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM Trial and its Extension. J Bone Miner Res 2018;33: 190-198.

<sup>9</sup> White W, Saag K, Becker M, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. New Engl J Med. 2018;378:1200-1210.

<sup>10</sup> Alerta AEMPS. Febuxostat: no recomendado en pacientes con gota y antecedentes de enfermedad cardiovascular. Junio 2019. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/docs/NI\\_MUH\\_FV-10-2019-febuxostat.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/docs/NI_MUH_FV-10-2019-febuxostat.pdf)

<sup>11</sup> Alerta FDA. La FDA agrega un Recuadro de advertencia por el aumento en el riesgo de muerte con el medicamento para la gota Uloric (febuxostat). Febrero 2019. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-agrega-un-recuadro-de-advertencia-por-el-aumento-en-el-riesgo-de-muerte-con-el-medicamento>

<sup>12</sup> Ficha técnica AEMPS. Febuxostat Aristo. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/83576/FT\\_83576.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/83576/FT_83576.html.pdf)

<sup>13</sup> Uppsala Monitoring Centre. Agosto 2019. Febuxostat. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>



<sup>14</sup> Ficha Técnica. RoActemra. EMA. Disponible en:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_es.pdf)

<sup>15</sup> Comunicado dirigido a profesionales sanitarios. Roche. AEMPS. RoActemra (Tocilizumab): riesgo (poco frecuente) de daño hepático grave, incluyendo fallo hepático agudo que requiere trasplante . Disponible en:  
[https://www.ser.es/wp-content/uploads/2019/06/DHPC\\_Tocilizumab\\_27062019\\_firmada.pdf](https://www.ser.es/wp-content/uploads/2019/06/DHPC_Tocilizumab_27062019_firmada.pdf)