



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano



COMUNICACIÓN SOBRE RIESGOS DE MEDICAMENTOS PARA PROFESIONALES SANITARIOS

Ref: 2007/05
10 de abril de 2007

NOTA INFORMATIVA

ROSIGLITAZONA Y PIOGLITAZONA: INCREMENTO DE RIESGO DE FRACTURAS EN MUJERES

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) desea informar a los profesionales sanitarios sobre nuevos datos de seguridad en relación con rosiglitazona y pioglitazona respecto al riesgo de fracturas óseas en mujeres.

Rosiglitazona (Avandia®) y pioglitazona (Actos®) son dos antidiabéticos orales del grupo de las tiazolidindionas, autorizados para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2, tanto en monoterapia, como asociada a metformina o a una sulfonilurea, así como en triple terapia asociada a ambas (metformina y sulfonilurea) (ver ficha técnica de los medicamentos). Rosiglitazona también se comercializa en combinación a dosis fijas con metformina (Avandamet®) y glimepirida (Avaglim®).

La revisión de los datos de seguridad procedentes de ensayos clínicos controlados indica un aumento de la incidencia de fracturas óseas en mujeres tratadas con estos antidiabéticos en comparación con aquellas que recibieron otros tratamientos o placebo. A continuación se resumen los datos disponibles:

Rosiglitazona

La revisión de los datos de seguridad del estudio ADOPT (*A Diabetes Outcome and Progression Trial*)^{1,2} indican un aumento de la incidencia de fracturas óseas en mujeres tratadas con rosiglitazona en comparación con aquellas que recibieron metformina o glibenclamida (también denominada gliburida; ver tabla 1)

El estudio ADOPT es un ensayo clínico doble ciego y aleatorizado de 4 a 6 años de seguimiento en el que 4.630 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 fueron asignados al tratamiento con rosiglitazona, metformina o glibenclamida en monoterapia. Su objetivo principal fue evaluar el control glucémico con cada uno de estos tres antidiabéticos orales. El laboratorio titular de la autorización de comercialización ha informado que datos preliminares de otro estudio actualmente en marcha con rosiglitazona, son consistentes con los observados respecto al riesgo de fracturas en el estudio ADOPT.

Tabla 1. Principales resultados del estudio ADOPT sobre las fracturas óseas.

Pacientes con fracturas en el estudio ADOPT						
	Rosiglitazona		Metformina		Glibenclamida	
Hombres	811 Hombres (2766,7 PA)		864 Hombres (2957,6 PA)		836 Hombres (2612,8 PA)	
Tuvieron alguna fractura	n (%)	Tasa/100 PA	n (%)	Tasa/100 PA	n (%)	Tasa/100 PA
	32 (3,95)	1,16	29 (3,36)	0,98	28 (3,35)	1,07
Mujeres	645 Mujeres (2187,2 PA)		590 Mujeres (1948,0 PA)		605 Mujeres (1630,8 PA)	
Tuvieron alguna fractura	n (%)	Tasa/100 PA	n (%)	Tasa/100 PA	n (%)	Tasa/100 PA
	60 (9,30)	2,74	30 (5,09)	1,54	21 (3,47)	1,29

n = número de pacientes. PA: pacientes-año. Tasa/100 PA = Pacientes con acontecimientos por cada 100 pacientes-año de tratamiento

Pioglitazona

El análisis de los datos globales procedentes de los ensayos clínicos desarrollados con pioglitazona indica un aumento del riesgo de fracturas en mujeres tratadas con pioglitazona en relación con aquellas tratadas con un comparador (placebo o tratamiento activo). Los datos de seguridad proceden fundamentalmente del estudio PROactive.

El estudio PROactive (*PROspective pioglitAzone Clinical Trial in macroVascular Events*)^{3,4} es un ensayo clínico controlado frente a placebo de más de 3 años de seguimiento, en el que 5.238 pacientes con diabetes tipo 2 y evidencia de enfermedad vascular se asignaron a pioglitazona o a placebo. El objetivo principal del estudio fue conocer el efecto de pioglitazona sobre la morbi-mortalidad cardiovascular.

Los datos de la incidencia de fracturas procedentes del conjunto de todos los ensayos clínicos y específicamente del estudio PROactive se describen en la tabla 2.

Tabla 2. Datos globales del conjunto de ensayos clínicos y del estudio PROactive sobre fracturas óseas

Conjunto de todos los ensayos clínicos				
	PIOGLITAZONA		COMPARADOR*	
	% de pacientes con fracturas (n)	Fracturas/100 pacientes-año	% de pacientes con fracturas (n)	Fracturas/100 pacientes-año
Mujeres	2,6	1,9	1,7	1,1
Hombres	1,3	--	1,5	--
Estudio PROactive				
	PIOGLITAZONA (870)		PLACEBO (905)	
Mujeres	5,1 (44)	--	2,5 (23)	--

* placebo o tratamiento activo, excepto tiazolidindionas

El incremento en el número de fracturas asociado al tratamiento con pioglitazona o rosiglitazona solo afectó a las mujeres, sin que se observasen estas diferencias entre los hombres respecto a



placebo o a otros tratamientos. La mayoría de las fracturas observadas se produjeron extremidades superior e inferior.

Se desconoce si existen factores de riesgo asociados al tratamiento que puedan contribuir al incremento de la frecuencia de fracturas. Tampoco se conoce el mecanismo que pudiera explicar este hecho en mujeres tratadas con estos antidiabéticos. Actualmente se está realizando una evaluación adicional de los todos los datos disponibles. Debe tenerse en cuenta que los ensayos clínicos no se desarrollaron con objeto de conocer el efecto sobre las fracturas óseas.

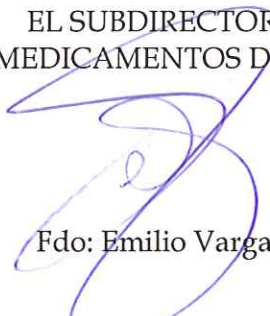
La AEMPS comunicará cualquier nueva información relevante, procedente de la evaluación de nuevos datos o de estudios actualmente en marcha. Mientras tanto, considera necesario remarcar y recomendar a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- **Los datos procedentes de ensayos clínicos controlados indican que existe un riesgo incrementado de fracturas óseas en mujeres tratadas con pioglitazona o rosiglitazona.**
- **La mayoría de estas fracturas se presentaron en extremidades, desconociéndose el mecanismo involucrado en este efecto.**
- **El incremento de riesgo de fracturas debe tenerse en cuenta en la atención sanitaria prestada a las mujeres en tratamiento con rosiglitazona y pioglitazona, y en aquellas en las que el inicio del mismo se esté considerando.**

La ficha técnica y el prospecto de los medicamentos con pioglitazona y rosiglitazona están siendo actualizados con esta nueva información de seguridad y podrán consultarse en la página web de la AEMPS: www.agemed.es .

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

EL SUBDIRECTOR GENERAL
DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO


Fdo: Emilio Vargas Castrillón

- 1.Kahn SE, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006; 355: 2427-2443
- 2.Nathan DM. Thiazolidindiones for initial treatment of type 2 diabetes?. N Engl J Med 2006; 355: 2477-2480
- 3.Dormandy JA et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial in macroVascular Events). Lancet 2005; 366: 1279-1289
- 4.Yki-Järvinen H. The PROactive study: some answers, many questions. Lancet 2005; 366: 1241-1242