



Nº 8154 SS/DIGEMID/DAS/ERPF

RESOLUCION DIRECTORAL

Lima, ..07...de07..... del 2009

VISTO: el MEMORANDO Nº 206-2008-DIGEMID-DAUM-FCEPI y FCVG-MINSA que adjunta el INFORME TECNICO Nº 031-2008 sobre la seguridad de BIFOSFONATOS;

CONSIDERANDO:

Que, el 7 de enero del 2008 la FDA publicó una Información de alerta sobre Bifosfonatos (comercializados con los nombres: Actonel, Actonel+Ca, Aredia, Boniva, Didronel, Fosamax, Fosamax+D, Reclast, Skelid, y Zometa). La FDA ha advertido que los pacientes que están en tratamiento con bifosfonatos para osteoporosis pueden desarrollar dolor óseo, articular o muscular severo. Además, la agencia ha detectado que "la asociación entre bifosfonatos y dolores músculo esqueléticos severos no ha sido controlada de forma eficaz por los profesionales sanitarios, retrasando el diagnóstico, prolongando el dolor y/o la discapacidad y la necesidad del uso de analgésicos". El dolor puede aparecer días o meses después de iniciar el tratamiento. en pacientes que toman bifosfonatos, un fármaco para tratar la osteoporosis;

Que, después de discontinuar el bifosfonato algunos pacientes han experimentado un total alivio de los síntomas, mientras otros han experimentado una resolución incompleta o lenta, observó la agencia, añadiendo que los factores de riesgo para daño músculo-esquelético severo asociado con bifosfonatos y su incidencia son desconocidos;

Que, el dolor músculo esquelético severo está en contraste con la respuesta de fase aguda caracterizada por fiebre, frialdad, dolor óseo, mialgias, y artralgiyas que acompaña la administración inicial de bifosfonatos intravenosos y puede a veces ocurrir con la exposición inicial a las dosis semanales o mensuales de bifosfonatos orales. Los síntomas se relacionan con la respuesta de fase aguda, que tienden a resolverse dentro de varios días con uso continuado de la droga;

Que, los profesionales de la salud deben considerar si el uso del bifosfonato pudo ser responsable de dolor músculo esquelético severo en los pacientes que presentan estos síntomas y consideran la discontinuación temporal o permanente de la droga;

Que, la FDA ha revisado ciertos datos de seguridad y ha solicitado datos adicionales para evaluar más profundamente el riesgo de fibrilación atrial en los pacientes que toman bifosfonatos;

Que, la FDA revisó rápidamente los reportes espontáneos post-comercialización sobre fibrilación atrial reportados, asociados a bifosfonatos orales y endovenosos y no identificó riesgo creciente de fibrilación atrial. Esta comunicación





R.D. Nº 8154 SS/DIGEMID/DAS/ERPF

precoz está en concordancia con la comisión de la FDA para informar al público sobre sus revisiones de seguridad de drogas en curso. Los datos adicionales solicitados por la FDA para la evaluación de fibrilación atrial para todos los bifosfonatos, puede tomar hasta 12 meses para ser culminada, cuyos resultados comunicarán oportunamente. Por otra parte, la FDA continua supervisando los reportes espontáneos post-comercialización de fibrilación atrial reportados en los pacientes que han tomado bifosfonatos;

Que, los Bifosfonatos son usados sobre todo para aumentar la masa ósea y reducir el riesgo de fractura en pacientes con osteoporosis. Los Bifosfonatos también se utilizan para retardar volumen óseo en pacientes con la enfermedad de Paget y para tratar las metástasis óseas y la hipercalcemia en pacientes con cáncer;

Que, los Bifosfonatos son pequeñas moléculas inorgánicas que se ligan a una sustancia denominada hidroxiapatita en la superficie del hueso dañado. Los osteoclastos sufren un proceso de inhibición y destrucción en los mismos sitios de daño óseo puesto que el daño óseo es provocado por un aumento en el número y en la actividad de las células osteoclásticas, los bifosfonatos reducen el daño óseo y ofrecen una oportunidad de reformar el hueso. Los bifosfonatos pueden producir una serie importante de efectos positivos, entre los cuales señalamos: Prevención de daños óseos ulteriores, Reducción del dolor óseo y de la necesidad de medicamentos para prevenir los dolores, Corrección y prevención de la hipercalcemia (concentración de calcio en la sangre por encima de los valores normales), Disminución de la necesidad de radioterapia, Reducción de las fracturas patológicas debidas al mieloma (por ejemplo, fractura en un punto debilitado por el mieloma), Mejoramiento de la calidad de la vida, Aumento de la posibilidad de cura y recuperación del hueso;

Que, muchos pacientes enfermos de mieloma desarrollan patologías óseas que pueden reducir y debilitar los huesos (osteoporosis*), o provocar la aparición de orificios (lesiones líticas). El hueso, así debilitado, puede fracturarse o lesionarse incluso ante presiones mínimas (fractura patológica). Los huesos que mayormente sufren estas patologías son los del esqueleto axial (columna, pelvis, costillas y cráneo) asimismo la parte final de los huesos largos de brazos y piernas. Las células del mieloma provocan las patologías óseas enviando señales a determinadas células llamadas osteoclastos, induciéndola a romper el hueso. Además de provocar las patologías óseas tal proceso también estimula la liberación de calcio; si esto se produce rápidamente, puede terminar en hipercalcemia. Tanto las patologías óseas asociados a mieloma como la hipercalcemia pueden ser mejoradas por los bifosfonatos;

Que, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en noviembre del 2005 publicó una información de seguridad relacionada con el uso de bifosfonatos administrados por vía intravenosa y la aparición de casos de osteonecrosis del maxilar (ONM) en pacientes oncológicos;

Que, mediante los sistemas de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas, y a través de literatura biomédica de casos y series de casos se han comunicado casos de ONM en pacientes tratados con bifosfonatos, asociados fundamentalmente al uso de pamidronato (Aredia®, Pamidronato Mayne®)





R.D. Nº 8154 SS/DIGEMID/DAS/ERPF

y ácido zoledrónico (Zometa®) en pacientes oncológicos. Los casos notificados presentan características comunes como son:

- La especificidad por la zona del maxilar frente a otras localizaciones de osteonecrosis, que están prácticamente ausentes (por ej. cadera o fémur).
- Los casos incluyen pacientes oncológicos con afectación ósea.
- En un elevado porcentaje de los casos existen antecedentes de procedimientos dentales (fundamentalmente extracciones dentarias) durante el tratamiento con bifosfonatos;

Que, de acuerdo a los consejos específicos de prevención basados en opiniones de expertos, la AEMPS hizo las siguientes recomendaciones:

A los pacientes con cáncer que vayan a comenzar un tratamiento con bifosfonatos por vía intravenosa deben:

- Antes de iniciar el tratamiento, someterse a una revisión dental.
- Mientras estén recibiendo tratamiento con bifosfonatos por vía intravenosa, evitar intervenciones dentales invasivas, ya que si el paciente desarrolla una ONM durante el tratamiento con bifosfonatos, la cirugía dental puede exacerbar el cuadro clínico.
- En el caso de pacientes que requieran intervenciones dentales, se recomienda interrumpir el tratamiento durante un tiempo como medida de precaución, teniendo en cuenta la situación clínica individual de cada paciente;

Que, la osteonecrosis es un efecto adverso de la terapia con bifosfonatos. Los pacientes con enfermedades oncológicas como carcinoma metastásico en huesos o mieloma múltiple que reciben bifosfonatos por vía endovenosa tienen el riesgo de creciente de sufrir osteonecrosis de mandíbula, representan el 94% de los casos publicados de necrosis de mandíbula. La mandíbula se afecta con mayor frecuencia que el maxilar (2:1), y en el 60% de los casos han tenido un procedimiento quirúrgico dental precedente. Probablemente el mecanismo se deba a la sobre supresión del recambio óseo, asimismo se suponen otros factores contribuyentes. Si se va a iniciar un tratamiento con bifosfonatos se deben eliminar todos los factores que pudieran favorecer una infección mandibular, principalmente tratamientos dentales, lo que evitará una cirugía dentoalveolar;

Que, cuando se produce esta complicación (osteonecrosis mandibular) primero se debe hacer un desbridamiento conservador del hueso necrótico antes de utilizar medidas quirúrgicas agresivas, además debe hacerse un buen control del dolor, manejo adecuado de la infección, realizar enjuagues orales con antimicrobianos y detener el tratamiento con bifosfonatos;

Que, en los pacientes que toman bifosfonatos orales como alendronato, no se puede predecir la magnitud del riesgo de osteonecrosis, para lo cual debe hacerse un seguimiento minucioso;





R.D. N° 8154 SS/DIGEMID/DAS/ERPF

Que la Constitución Política del Perú y la Ley General de Salud establecen que toda persona tiene derecho a la vida y a la protección de la salud; esto con la finalidad de evitar eventos serios o graves en nuestra población;

Estando a lo informado por la Dirección de Acceso y Uso de Medicamentos de ésta Institución;

Con la visación del Equipo de Registro de Productos Farmacéuticos y el Área Legal de la Dirección de Autorizaciones Sanitarias; y,

De conformidad con lo dispuesto en el Decreto Supremo N° 013-2002-SA, Decreto Supremo N° 023-2005-SA, Ley N° 27657 Ley del Ministerio de Salud, Ley N° 26842 Ley General de Salud y Constitución Política del Perú;

SE RESUELVE:

Artículo 1°.- Disponer que todos los Titulares de Registros Sanitarios de los medicamentos registrados vigentes con BIFOSFONATOS (**ACIDO ALENDRONICO, CLODRONATO SODICO, ETIDRONATO, IBANDRONATO, RISEDRONATO, PAMIDRONATO, ACIDO ZOLEDRONICO**) deben modificar los insertos según los ítems siguientes:

ADVERTENCIAS:

Sistema Cardiovascular

- En estudios postcomercialización se ha observado una posible asociación entre bifosfonatos y fibrilación auricular. Es necesario realizar evaluaciones cardiovasculares, en los pacientes en terapia con bifosfonatos. El mecanismo por el cual los bifosfonatos podrían causar arritmia o fibrilación atrial es confuso.

Sistema músculo esquelético:

- Se ha reportado casos de osteonecrosis de mandíbula en pacientes que usaron bifosfonatos. La mayoría de los reportes han sido en pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos intravenosos y que recibían también quimioterapia y corticoesteroides. Sin embargo también se ha reportado osteonecrosis de mandíbula en pacientes que recibieron bifosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis o para la enfermedad de Paget. La mayoría de los casos han estado asociados a procedimientos dentales como extracción dental, y muchos pacientes tenían infección local incluyendo osteomielitis. Las características son variadas, como trastorno sensitivo local, dolor máxilo facial, dolor dental, dientes flojos, exposición de hueso o deterioro de la curación, infección recurrente leve de los tejidos finos de la cavidad bucal, mal olor bucal. El problema puede ser exacerbado en pacientes con historia de problemas dentales subyacentes como infección, extracción dental, o cirugía máxilo facial. El mecanismo por el cual los bifosfonatos inducen osteonecrosis no se ha aclarado completamente. Se ha reportado necrosis avascular de cadera; es posible que la osteonecrosis pudiera ser una enfermedad sistémica del hueso





R.D. Nº 8154 SS/DIGEMID/DAS/ERPF

con manifestación inicial en la mandíbula. No se conoce ningún tratamiento eficaz y no hay consenso en el manejo de la osteonecrosis. La recuperación ósea puede ser gradual, sin embargo, ha habido informes de resolución curativa y completa de lesiones, varios meses después de la cesación del tratamiento.

- Los pacientes que están en tratamiento con bifosfonatos para osteoporosis pueden desarrollar dolor óseo, articular o muscular severo. El dolor puede aparecer días o meses después de iniciar el tratamiento. en pacientes que toman bifosfonatos La asociación entre bifosfonatos y dolores músculo esqueléticos severos no ha sido registrada de forma eficaz por los profesionales sanitarios, retrasando el diagnóstico, prolongando el dolor y/o la discapacidad y la necesidad del uso de analgésicos.

Asimismo después de discontinuar el bifosfonato algunos pacientes han experimentado un total alivio de los síntomas, mientras otros han experimentado una resolución incompleta o lenta, los factores de riesgo para daño músculo-esquelético severo asociado con bifosfonatos y su incidencia son desconocidos.

Este dolor músculo esquelético severo está en contraste con la respuesta de fase aguda caracterizada por fiebre, frialdad, dolor óseo, mialgias, y artralgias que acompaña la administración inicial de bifosfonatos intravenosos y puede a veces ocurrir con la exposición inicial a las dosis semanales o mensuales de bifosfonatos orales. Los síntomas relacionados con la respuesta de fase aguda tienden a resolverse dentro de varios días con uso continuado de la droga.

Los profesionales de la salud deben considerar si el uso del bisfosfonato puede ser responsable de dolor músculo esquelético severo en los pacientes que presentan estos síntomas y deben considerar la discontinuación temporal o permanente del medicamento.

PRECAUCIONES:

- Se ha observado en estudios de post comercialización de bifosfonatos, que los pacientes que reciben tratamiento por vía endovenosa, hay un incremento de osteonecrosis de mandíbula, principalmente en aquellos pacientes que reciben tratamiento de curaciones dentales. Por tal motivo los pacientes que van a iniciar una terapia con estos medicamentos, deben realizar con anticipación cualquier tratamiento dental, para evitar este tipo de complicaciones.
- También se han observado arritmias auriculares en pacientes que reciben tratamiento con bifosfonatos, razón por la cual se debe realizar un control cardiovascular adecuado en los pacientes en terapia con bifosfonatos.
- Los pacientes que están en tratamiento con bifosfonatos para osteoporosis pueden desarrollar dolor óseo, articular o muscular severo. El dolor puede aparecer días o meses después de iniciar el tratamiento en pacientes que toman bifosfonatos.





R.D. N° 8154 SS/DIGEMID/DAS/ERPF

Artículo 2º.- Disponer que en un plazo no mayor de treinta (30) días hábiles contados a partir del día siguiente de la publicación de la presente Resolución Directoral en la dirección electrónica <http://www.digemid.minsa.gob.pe> del portal de Internet de DIGEMID, los Titulares de los Registros Sanitarios efectúen las modificaciones señaladas en el Artículo 1º. El inserto remitido deberá ser modificado solo con la información requerida, considerando el resto de la información según lo último autorizado.

REGISTRESE, COMUNIQUESE Y PUBLIQUESE

MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE MEDICAMENTOS, INSUMOS Y DROGAS
Q.F. FERNANDO ELVIS GUZMAN CORAL
Director Ejecutivo
Dirección de Autorizaciones Sanitarias

FEGC/RPCH/AMR/SGA