

Boletín informativo

CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE ARAGON

El consumo de productos de herboristería o de preparados de plantas medicinales ha aumentado mucho en los últimos años. En un estudio recientemente publicado en JAMA, se constata que el 18.4 % de los pacientes utiliza de forma concomitante a su tratamiento habitual al menos un producto de hierbas y que de estos pacientes, el 61.5% no lo comunica a su médico. Los pacientes no tienen clara conciencia de que las hierbas pueden presentar interacciones con los medicamentos que toman habitualmente ni del hecho de que un producto por ser natural no garantiza su seguridad.

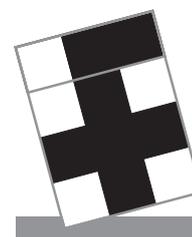
Presentación

Se han descrito un número sustancial de reacciones adversas debidas a dicho tipo de interacciones como por ejemplo, el riesgo de hemorragia cuando la warfarina se consume junto a Ginkgo Biloba o ajo; la disminución de la biodisponibilidad de digoxina, teofilina o ciclosporina cuando se toman junto a hipérico o la potenciación de los efectos de los corticoides orales y tópicos por el regaliz. Sin embargo, los datos experimentales son limitados y los artículos sobre casos o series de casos son pocos, por no hablar de la práctica inexistencia de ensayos clínicos. Debemos señalar además, la potencial gravedad de algunas de ellas, no sólo por su intensidad sino por que pueden inducir a sustituciones o cambios innecesarios en la medicación si se ignora el consumo conjunto y se atribuyen al fármaco las manifestaciones propias de la interacción. Sería el caso de, por exponer otros ejemplos, la inducción de manía en pacientes que mezclan los antidepresivos con Panax Ginseng o la exacerbación de efectos extrapiramidales con neurolepticos y nuez de betel. Creemos que se ha de preguntar cuidadosamente al paciente sobre el consumo de hierbas cuando se realiza la anamnesis farmacológica y así evitar las reacciones adversas que dichas interacciones pueden producir. Desde aquí llamamos la atención sobre la necesidad de detectar y comunicar dichas reacciones adversas con el fin de contribuir al mejor conocimiento de las mismas

M. Bartolomé
Director

Número 16. Diciembre, 2002

- **Anamnesis Farmacológica**
Interacciones entre los fármacos y los productos de herboristería.
- **Notas informativas**
Nimesulida, suspensión cautelar de la comercialización.
Tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos asociados a progestágenos, nuevos datos sobre riesgos y beneficios.
Epoetina alfa, administración por vía intravenosa a pacientes con insuficiencia renal crónica.
Agentes flebotónicos, re-evaluación de la relación beneficio riesgo para administración por vía oral.
- **Uso de fármacos durante la lactancia**



CENTRO DE
FARMACOVIGILANCIA
DE ARAGON

Notas informativas

NIMESULIDA, SUSPENSIÓN CAUTELAR DE LA COMERCIALIZACIÓN.

Nimesulida- un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) e inhibidor preferente de la isoenzima COX-2, es el principio activo de las especialidades farmacéuticas Antifloxil® y Guaxan®; ambas se autorizaron en nuestro país en 1996 para las indicaciones de tratamiento sintomático de la artropatía degenerativa (artrosis), tratamiento de procesos inflamatorios y dolorosos agudos de diversas etiologías, tales como postoperatorio y traumatismos musculoesqueléticos. dismenorrea primaria y como antipirético.

En 1999, a raíz de la descripción de los primeros casos de hepatotoxicidad asociados a nimesulida, se modificó la ficha técnica del producto para advertir del riesgo detectado y de la necesidad de suspender el tratamiento si las pruebas de laboratorio revelaban una alteración hepática.

En marzo de este año un Estado Miembro de la Unión Europea- Finlandia- ha suspendido la comercialización de nimesulida debido a los casos graves de hepatotoxicidad comunicados hasta la fecha con el uso del producto; de forma simultánea, ha solicitado un arbitraje del Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP) de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos, donde están representados todos los Estados Miembros. Ello significa que en un futuro se dispondrá de una decisión- vinculante para todo el territorio de la Unión- sobre si el balance beneficio-riesgo del medicamento justifica su permanencia en el mercado y, en su caso, en qué condiciones.

A raíz de la decisión de Finlandia, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano- órgano consultivo de la Agencia Española del Medicamento - ha reevaluado el perfil de seguridad de nimesulida. La conclusión del Comité es que el uso de nimesulida se asocia a un mayor riesgo (en términos de frecuencia y gravedad) de inducir lesiones hepáticas, en comparación con otros AINE; el mecanismo de producción de estas reacciones parece ser de tipo idiosincrásico, no ligado a la dosis, y por tanto difícilmente predecible; por otra parte, la evidencia científica disponible no muestra que nimesulida pueda ser considerado un AINE con un menor potencial de producir hemorragias y perforaciones gastrointestinales. Basándose en todo lo

anterior, el Comité ha recomendado a la Agencia que suspenda de forma temporal la autorización de comercialización de las especialidades farmacéuticas autorizadas en España que incluyen en su composición a la nimesulida, hasta que el CPMP se pronuncie al respecto.

Atendiendo a esta recomendación, la Agencia Española del Medicamento ha hecho efectiva, con fecha de hoy, la suspensión cautelar de la comercialización de las especialidades farmacéuticas Antifloxil® y Guaxan®.

Con objeto de llevar a cabo la presente medida, se dictan las siguientes instrucciones:

- Los tratamientos con Antifloxil®/Guaxan® actualmente en curso deberán ser interrumpidos.
- El médico al cargo del paciente decidirá si es necesaria su sustitución por otro tratamiento.
- Las oficinas de farmacia procederán a devolver las unidades de producto sobrante al Laboratorio titular a través de los canales habituales.

TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO CON ESTRÓGENOS ASOCIADOS A PROGESTÁGENOS, NUEVOS DATOS SOBRE RIESGOS Y BENEFICIOS.

La Agencia Española del Medicamento, de forma coordinada con el resto de Agencias Europeas, ha revisado la evidencia científica derivada del ensayo clínico Iniciativa por la Salud de las Mujeres (*Women Health Initiative (WHI)*) y considera necesario hacer publicas las siguientes consideraciones al respecto.

Resumen de los datos publicados

El pasado nueve de julio de 2002, y a través de la versión electrónica de la revista JAMA, se han dado a conocer los primeros resultados de un ensayo clínico llevado a cabo en el marco de un proyecto de investigación norteamericano conocido como Iniciativa por la Salud de las Mujeres (*Women Health Initiative (WHI)*). El objetivo del ensayo- randomizado y controlado- era examinar el beneficio y riesgos del tratamiento hormonal substitutivo en una población de aproximadamente 17.0000 mujeres postmenopáusicas sanas en Estados Unidos

- El ensayo tuvo que ser suspendido de forma prematura, tras un tiempo de seguimiento medio de 5.2 años, al constatarse que el grupo de pacientes tratadas con un preparado conte-

niendo estrógenos conjugados (0.625 mg) y acetato de medroxiprogesterona (2.5 mg), presentaba un riesgo global incrementado de experimentar efectos adversos y en particular de cáncer de mama invasivo, en comparación con el grupo tratado con placebo.

- Las dos principales variables de medida en el ensayo fueron la enfermedad coronaria y el cáncer de mama invasivo. El riesgo de enfermedad coronaria se incrementaba durante el primer año de uso en las mujeres tratadas con tratamiento hormonal sustitutorio, frente a las mujeres tratadas con placebo. De igual forma, el riesgo de cáncer de mama se incrementaba a lo largo de los años de uso.
- Además, el ensayo evaluó varias variables secundarias. Así, el riesgo de accidente cerebrovascular y embolismo pulmonar eran mayores en el grupo tratado con tratamiento hormonal sustitutorio. Por el contrario, este grupo presentó un riesgo menor de aparición de cáncer colorectal, cáncer de endometrio o de sufrir una fractura de cadera que el grupo tratado con placebo, lo que indica un efecto protector del tratamiento hormonal.
- Las estimaciones de riesgo relativo que proporciona el estudio, representan un cambio muy pequeño cuando se expresan como riesgos absolutos. Así, de 10.000 mujeres tratadas con estrógenos y progestágenos, el número adicional de mujeres por año que podrían desarrollar las enfermedades en cuestión sería de 7 para enfermedad coronaria, 8 para embolismo pulmonar, 8 para infarto cerebral y 8 para cáncer de mama. De igual forma, el número de mujeres en que se evitaría la aparición de enfermedad sería de 6 en el caso de cáncer colorectal y de 5 para la fractura de cadera. Evaluando todos los desenlaces de forma global, el grupo tratado con tratamiento hormonal sustitutorio presentó un exceso de riesgo de sufrir 19 eventos adversos (de cualquier tipo) por 10.000 mujeres tratadas durante un año.

Interpretación

Estos resultados- que confirman los obtenidos de estudios epidemiológicos previos y proporcionan nueva evidencia científica sobre el riesgo de aparición a corto plazo de enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular- son los primeros que se obtienen mediante la realización de un ensayo clínico randomizado en mujeres sanas. Los resultados sólo son aplicables al uso de estrógenos en combinación con un proges-

tágeno administrado de forma continua. Todavía no están disponibles los resultados del ensayo clínico en marcha que evalúa la eficacia y riesgo de los estrógenos sólo en mujeres histerectomizadas. Es posible que otros tipos de compuestos hormonales, otras dosis y otras pautas de administración de los estrógenos combinados con progestágenos produzcan efectos distintos de los observados en este estudio.

Recomendaciones

- Esta nueva información implica que el tratamiento a largo plazo con estrógenos y progestágenos combinados no debe recomendarse para la prevención de enfermedad cardiovascular.
- Por el contrario, el tratamiento a corto plazo de los síntomas climatéricos conlleva un beneficio probado para la mayoría de las mujeres que supera a los riesgos potenciales.
- Las pacientes que estén preocupadas por la seguridad de su tratamiento hormonal sustitutorio, deben consultar a su médico para que éste las aconseje y resuelva cualquier duda que puedan tener al respecto. Los resultados del estudio no sugieren que exista ninguna necesidad de que las pacientes interrumpan el tratamiento.

EPOETINA ALFA, ADMINISTRACIÓN POR VÍA INTRAVENOSA A PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA.

La Agencia Española del Medicamento, en el marco de un procedimiento coordinado con el resto de Autoridades Reguladoras de los Estados Miembros de la Unión Europea- ha procedido a modificar de forma urgente la información incluida en la ficha técnica y prospecto de las especialidades farmacéuticas formuladas con epoetina alfa.

Estos cambios, que vienen a sumarse a los ya dispuestos en noviembre de 2001 (véase nota informativa Ref: 2001/13 sobre Epoetina alfa: Modificación urgente de ficha técnica y prospecto), obedecen a los nuevos datos disponibles sobre los casos de aplasia pura de células rojas (eritroblastopenia) notificados en pacientes tratados con epoetina alfa.

El análisis pormenorizado de los casos comunicados a escala mundial hasta el 31 de mayo de 2002, muestra que la mayoría de ellos se relacionan con la administración de EPREX®/EPOPEN® por vía subcutánea en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica (IRC); por ello, y a la espera de concluir la investigación que actualmente lleva a cabo el Titular de la autorización de comercialización sobre los factores que pueden con-

tribuir a la formación de anticuerpos en pacientes con aplasia pura de células rojas, se ha acordado recomendar que el producto sea administrado por vía intravenosa en los pacientes con IRC, siempre que sea posible. En caso de que no fuera posible, se deberá evaluar en cada paciente el balance beneficio/riesgo de la administración por vía subcutánea o bien recurrir a otras alternativas terapéuticas.

Hasta el 31 de mayo de 2002, se habían notificado en todo el mundo 141 casos de sospecha de aplasia pura de células rojas en pacientes con IRC, 114 de los cuales fueron confirmados mediante examen de médula ósea. Se detectaron anticuerpos frente a eritropoyetina en 66 casos diagnosticados de aplasia pura de células rojas tratados con EPREX®/EPOPEN®, de un total de 80 en los que se disponía de los resultados analíticos. Todos los casos fueron comunicados en pacientes con insuficiencia renal crónica (pre-dialisis, diálisis peritoneal y hemodiálisis).

El tiempo medio de aparición de los casos de aplasia pura de células rojas a partir del inicio del tratamiento es de 10 meses, con un intervalo de variación de entre 1 y 92 meses. Hasta la fecha, sólo se ha descrito un fallecimiento atribuible a la terapia inmunosupresora que se administró para tratar la aplasia.

La mayoría de los casos comunicados se asocian a la administración por vía subcutánea. Desde mediados de los años noventa, la administración de EPREX®/EPOPEN® en pacientes con IRC ha pasado de utilizar predominantemente la vía intravenosa, a realizarse por vía subcutánea. De acuerdo a la limitada información existente, la incidencia de casos de sospecha de aplasia pura de células rojas comunicados en el período entre 1998 a 2002, se ha estimado en 0,67/100.000 años-paciente para la vía intravenosa, y 20,06/100.000 años-paciente para la vía subcutánea.

En pacientes en los que se desarrolle una repentina falta de eficacia terapéutica deben investigarse las causas habituales de falta de respuesta (por ej.: déficit de hierro, folato y vitamina B12, intoxicación por aluminio, infección o inflamación, pérdida de sangre y hemólisis). Si no se identifica ninguna causa, deberá realizarse un estudio de médula ósea. Si se diagnostica aplasia pura de células rojas, debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con EPREX®/EPOPEN® y deberá considerarse la determinación de anticuerpos frente a eritropoyetina. Los pacientes no deberán cambiar a

otra eritropoyetina ya que existe reactividad cruzada con otras eritropoyetinas. Se deberán excluir otras causas de aplasia pura de células rojas e instaurar el tratamiento apropiado.

Se recuerda a los profesionales sanitarios la necesidad de utilizar de forma adecuada estas especialidades, tal y como se indica en la ficha técnica (ver sección 6.4), almacenando el producto entre 2-8°C en su caja original y no congelándolo. También es aconsejable que los pacientes sean instruidos en el manejo y condiciones de almacenamiento adecuados, tal y como se describen en el prospecto. Esta nueva información de seguridad ha sido ya incorporada a la ficha técnica (ver apartados 4.2, 4.3 y 4.4) y prospecto autorizados. Se recomienda a los médicos prescriptores que consulten la nueva ficha técnica en vigor de las especialidades, Epopen, Epopen 40.000 UI/ml, Eprex y Eprex 40.000 UI/ml. Los Laboratorios Titulares han enviado a los médicos prescriptores y farmacéuticos de hospital una carta informativa sobre este tema.

Si se considera necesaria la realización de una prueba de detección de anticuerpos, deberá contactarse con los Laboratorios Titulares de la autorización de comercialización, JANSSEN-CILAG, S.A. y PENSA en los teléfonos 91 7228046 y 93 4466000, respectivamente.

AGENTES FLEBOTÓNICOS; RE-EVALUACIÓN DE LA RELACIÓN BENEFICIO-RIESGO PARA ADMINISTRACIÓN POR VÍA ORAL

El Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano -órgano consultivo de la Agencia Española del Medicamento (AEM)- ha procedido a re-evaluar el balance beneficio-riesgo de las especialidades farmacéuticas incluidas en el grupo de los medicamentos flebotónicos de administración por vía oral. Para ello, una comisión asesora constituida para tal fin e integrada por un grupo de expertos, ha revisado todos los datos disponibles sobre eficacia (evaluándolos con los criterios actuales demostrativos de eficacia) y seguridad.

Una vez valorados los informes elaborados por la comisión asesora, la Agencia Española del Medicamento ha resuelto lo siguiente:

- Suspender la autorización de comercialización de aquellas especialidades farmacéuticas cuya relación beneficio-riesgo se ha considerado desfavorable debido a la falta de estudios adecuados demostrativos de eficacia. Dichas especialidades farmacéuti-

cas aparecen reflejadas en el anexo 1.

- Restringir las indicaciones terapéuticas de la especialidad farmacéutica Doxium fuerte, cuyo principio activo es dobesilato de calcio, al tratamiento de la retinopatía diabética (ver anexo 2.1). Dado que el balance beneficio riesgo se considera desfavorable en la indicación de insuficiencia venosa crónica.

- Limitar las indicaciones del resto de los agentes flebotónicos de administración por vía oral al "alivio

a corto plazo (de 2 a 3 meses) del edema y síntomas relacionados con la insuficiencia venosa crónica". En el anexo 2.2 se muestra la lista de especialidades farmacéuticas afectadas.

La Agencia Española del Medicamento está procediendo a la actualización de la información de las especialidades farmacéuticas que se mantienen autorizadas, de manera que en el menor periodo de tiempo estos cambios se encuentren incluidos en la ficha técnica y prospecto.

ANEXO 1

ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS DE LAS QUE SE SUSPENDE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Especialidad Farmacéutica	Principio Activo	Nº registro	Laboratorio Titular
Activadone 200 mg (60 cápsulas)	Cromocarbo	55.252	Thea
Daflon 150 mg (60 grageas)	Diosmina	54.695	Servier
Difrel 100 mg (30 y 60 comprimidos recubiertos)	Antocianósidos de vaccinium myrtillus	41.804	Sigma Tau España
Difrel E 40 comprimidos	Antocianósidos de vaccinium myrtillus <CLASS="MSONORMAL" Tocoferol	44.134	Sigma Tau España
Diosminil 300 mg (60 cápsulas)	Diosmina	52.742	Teofarma Iberica
Doxium 250 mg (30 y 60 comprimidos)	Dobesilato de calcio	47.032	Dr. Esteve
Fepalitan 20 mg (50 grageas)	Escina	40.695	Madaus
Insuven 300 mg (60 cápsulas)	Diosmina	53.462	Almirall-Prodesfarma
Intercyton 100 mg (30 y 60 cápsulas)	Flavodato disodio	48.008	Sanofi-Synthelabo S.A
Largitor 80 mg (30 y 60 cápsulas)	Vaccinium myrtillus	52.848	Italfarmaco S.A
Metorene 5 mg (30 y 60 comprimidos)	Naftazona	53.686	Sanofi-Synthelabo S.A
Rutice Fuerte 30 comprimidos	Acido ascórbico Rutósidos	13.622	Teofarma Iberica
Veinobiase 30 comprimidos efervescentes	Acido ascórbico, Ruscus aculeatus Ribes nigrum	56.074	Quimifar
Venoruton 300 mg (30 y 60 cápsulas)	Troxerutina	48.909	Novartis Consumer Health
Venosan 40 grageas	Foledrina, sulfato Nicotinato de inositol Troxerutina	49.357	Binesa-Pfizer

ANEXO 2.1

ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS CUYA INDICACION SE RESTRINGE AL TRATAMIENTO DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA

Especialidad farmacéutica	Principio Activo	Nº Registro	Laboratorio Titular
Doxium Fuerte 500 mg cápsulas	Dobesilato de calcio	54.553	Dr. Esteve

ANEXO 2.2

ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS QUE SE MANTIENEN AUTORIZADAS ÚNICAMENTE PARA EL ALIVIO A CORTO PLAZO (2 a 3 MESES) DEL EDEMA Y SINTOMAS RELACIONADOS CON LA INSUFICIENCIA VENOSA CRÓNICA

Especialidad farmacéutica	Principio Activo	Nº Registro	Laboratorio Titular
Capilarema 75 mg (30 cápsulas)	Aminaftona	50.997	Zambon
Daflon 500 mg (30 y 60 comprimidos)	Diosmina	59.080	Servier
Esberiven 200 ml solución	Troxerutina Melilotus officinalis (1)	53.004	Iquinoso
Fabroven 60 cápsulas	Acido ascórbico Hesperidina metilchalcona Ruscus aculeatus	59.471	Pierre Fabre Iberica
Flebostasin Retard 300 mg (60 cápsulas)	Castaño de indias	60.194	Sankyo Pharma España
Pentovena 200 mg (60 cápsulas)	Hidrosmiina	57.087	Iquinoso
Plantivenol 50 comprimidos	Castaño de indias	62.454	Dr. Willmar Schwabe GmbH
Provenen 50 mg (50 comprimidos)	Castaño de indias	62.455	Dr. Willmar Schwabe GmbH
Venolep 200 mg (60 cápsulas)	Hidrosmiina	57.089	Farma-Lepori
Venoruton 1000 mg (14 y 30 sobres) (2)	Troxerutina	64.262	Novartis Consumer Health
Venoruton 500 mg (30 sobres) (2)	Troxerutina	64.261	Novartis Consumer Health
Venosmil 200 mg (20 y 60 cápsulas)	Hidrosmiina	56.707	Faes

(1) El laboratorio deberá proceder a modificar la composición, eliminando el Melilotus officinalis

(2) Esta especialidad farmacéutica se encuentra ya autorizada únicamente con esta indicación terapéutica

USO DE FÁRMACOS DURANTE LA LACTANCIA MATERNA

Con el fin de ayudar a pediatras, ginecólogos y médicos de familia y fomentar la lactancia materna, la Academia Americana de Pediatría ha revisado y recopilado todos los datos conocidos sobre los agentes que se excretan por leche materna, elaborando unas listas donde se describen los posibles efectos en el niño, si los hay, dando además, referencias bibliográficas. Si un fármaco o agente químico no aparece en las tablas no significa que no se transfiera a leche materna o que no tenga efectos en el niño, sólo indica que no se han encontrado informes publicados.

Las tablas incluyen:

- Fármacos citotóxicos que pueden interferir con el metabolismo celular del niño.
- Drogas de abuso de las cuales se han publicado efectos adversos en el niño durante la lactancia materna.
- Compuestos radioactivos que requieren la

interrupción temporal de la lactancia materna.

- Fármacos cuyo efecto sobre los niños es desconocido pero debe preocupar.
- Fármacos que han sido asociados con efectos significativos en algunos niños y deben ser dados a las madres con precaución.
- Medicación materna usualmente compatible con la lactancia materna
- Alimentos y agentes ambientales: efectos en la lactancia materna.

El artículo nos parece de gran interés y utilidad práctica por lo que recomendamos su lectura.

American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 2001; 108(3):776-789

ANUNCIO

¡NOTIFIQUE POR TELÉFONO!

Si no dispone de tarjetas o no tiene tiempo para rellenarlas, notifique las sospechas de reacciones adversas al teléfono 976 - 76 16 94.

También puede contactar con el Centro en la dirección de E-mail: fvigilan@posta.unizar.es

No deje de comunicar porque no esté seguro o porque falte parte de la información.

Este boletín y números anteriores están disponibles en <http://wzar.unizar.es/cfva>