

## Noticias sobre seguridad de medicamentos

### Pergolida: riesgo de valvulopatía (10 de noviembre de 2004)

3.1.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha procedido a evaluar, en colaboración con otras Agencias europeas, los datos disponibles relativos al riesgo de valvulopatía asociado al uso de pergolida, agonista dopaminérgico de tipo ergótico indicado para el tratamiento de signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson.

Aunque el riesgo de reacciones fibróticas en diversas localizaciones era conocido para pergolida, datos recientes sugieren que la frecuencia de aparición de valvulopatías es mucho mayor de la esperada.

No existen estudios epidemiológicos adecuados que permitan estimar con precisión su incidencia, pero recientemente se han publicado dos estudios que indican que la prevalencia de regurgitación valvular, diagnosticada a través de un ecocardiograma, en pacientes en tratamiento con pergolida, oscilaría entre el 33%<sup>1</sup> y el 50%<sup>2</sup>. Habida cuenta de que la prevalencia basal de este tipo de trastornos en población de edad avanzada también puede ser elevada, se desconoce qué proporción sería realmente atribuible a pergolida, si bien el primer estudio antes citado tomó como referencia a un grupo de pacientes tratados con otros agonistas dopaminérgicos no-ergóticos y no halló ningún caso de lesión valvular de tipo restrictivo en ellos<sup>1</sup>. En el segundo estudio se estimó una prevalencia atribuible a pergolida de un 20%, después de sustraer la prevalencia basal de regurgitación valvular en este grupo de edad proporcionada por el estudio Framingham<sup>3</sup>. En estos estudios, que estiman la prevalencia de regurgitación valvular en

pacientes tratados con pergolida, la mayoría de los casos fueron asintomáticos, si bien un pequeño número requirió el reemplazamiento valvular.

La administración de dosis elevadas y una duración prolongada del tratamiento podrían aumentar el riesgo de valvulopatía. Se desconoce si las alteraciones son totalmente reversibles, aunque se han comunicado casos donde los pacientes mejoraron tras la retirada del medicamento.

Como consecuencia, la AEMPS en coordinación con el resto de agencias europeas, ha procedido a modificar con urgencia la ficha técnica de Pharken®, especialidad farmacéutica que contiene pergolida, siendo los cambios más relevantes los siguientes:

- Pergolida únicamente deberá de utilizarse como **tratamiento de segunda línea**, en caso de que el paciente no tolere o no responda a agonistas dopaminérgicos no ergóticos.
- **En ningún caso la dosis diaria deberá exceder de 5mg.**
- **Antes de comenzar el tratamiento**, deberá de realizarse al paciente un **ecocardiograma** para descartar una valvulopatía.
- Su uso está **contraindicado en pacientes con evidencia anatómica de valvulopatía** (como engrosamiento valvular y/o retracción valvular observados en el ecocardiograma) y en **pacientes con antecedentes de fibrosis de cualquier localización.**
- Durante el tratamiento, se deberán de realizar **ecocardiogramas periódicos**: a los 3-6 meses de iniciado el tratamiento y posteriormente cada

6-12 meses, interrumpiendo el tratamiento si se detecta una valvulopatía o aparición o empeoramiento de regurgitación valvular.

- **El beneficio** del tratamiento continuado **deberá de valorarse periódicamente**, teniendo en cuenta el riesgo de aparición de valvulopatía y lesiones fibróticas

Para aquellos pacientes que estén actualmente en tratamiento con pergolida, se deberá de realizar un ecocardiograma para descartar una lesión valvular, y valorar el beneficio del medicamento frente a los riesgos potenciales.

La ficha técnica y el prospecto actualizados los puede encontrar junto a esta nota informativa en [www.agedmed.es](http://www.agedmed.es).

La Agencia procederá próximamente a evaluar la relación beneficio-riesgo de pergolida en relación con el resto de agonistas dopaminérgicos de tipo ergótico, informando puntualmente en caso de que se requiera alguna medida adicional.

### Bibliografía

- 1.-Van Carnp G, Flamez A, Cosyns B, Weytjens C, Muyldermans L, Van Zandijcke M, De Sutter J, et al. Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet* 2004; 363:1179-83.
- 2.-Baseman Da, O'Suilleabhain PE, Reimold SC et al. Pergolide use in Parkinson disease is associated with cardiac valve regurgitation. *Neurology* 2004; 63:301-4
- 3.-Singh JP, Evans JC, Levy D et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1999; 83:897-902.

## Fallo multi-orgánico y vacuna de fiebre amarilla (28 de Octubre de 2004)

3.2.

En relación con el caso de fallo multi-orgánico asociado a la vacuna STAMARIL PASTEUR® (lote X5424-3) ocurrido en fechas recientes y que tuvo como resultado la muerte de la paciente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), después de haber examinado la información clínica correspondiente, así como la relativa a la calidad del producto, desea informar de lo siguiente:

1. El cuadro de fallo multiorgánico asociado a la vacuna de la fiebre amarilla, actualmente conocido como Enfermedad Viscerotrópica Asociada a la Vacuna de Fiebre Amarilla (en inglés YEL-AVD), es una eventualidad excepcional descrita para dicha vacuna desde hace varios años e incluida en la ficha técnica del producto en los países donde esta vacuna está autorizada. En la literatura científica vienen describiéndose cuadros de este tipo desde 1996. En 2001, la revista Lancet publicó tres artículos en los que los autores describían 4 casos ocurridos en Estados Unidos, 2 casos ocurridos en Brasil y 1 caso ocurrido en Australia, todos los cuales menos uno tuvieron un resultado mortal<sup>1-3</sup>. Los cuadros descritos tenían signos similares, tanto clínicos como histopatológicos, a la fiebre amarilla adquirida de forma natural; en algunos de ellos el virus se pudo aislar de diversos líquidos y muestras de tejidos y se identificó como virus 17D procedente de la vacuna. En todos ellos se descartaron otras posibles causas. En el año 2002 el CDC (*Centres for Disease Control and Prevention*) norteamericano revisó la situación concerniente a la YEL-AVD y declaraba la existencia de 12 casos, entre ellos 6 procedentes de EE.UU., notificados en todo el mundo. Asimismo, indicaba que la evidencia disponible sugería que la YEL-AVD se debería a una "respuesta aberrante del huésped a la cepa de la vacuna más a que a una conversión del virus de la vacuna al tipo salvaje"<sup>4</sup>. En cualquier caso, recomendaba el mantenimiento de la vigilancia y la selección adecuada de los candidatos a recibir la vacuna (solo para aque-

llos que viajen a áreas con actividad en fiebre amarilla o bien con historia de transmisión endémica)<sup>5</sup>. En ningún momento el CDC atribuyó este problema a defectos de fabricación y no consta en la AEMPS que se haya producido inmovilización o retirada de lotes como consecuencia de estos casos. En un estudio reciente se estimaba un riesgo de muerte asociada a la vacuna 17DD en Brasil, donde hay áreas endémicas de fiebre amarilla, de 0,04 a 2,1 casos por millón de dosis administradas<sup>5</sup>.

2. El hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva ha remitido muestras de suero y de diversos tejidos de la paciente al Centro Nacional de Microbiología del ISCIII para tratar de aislar el virus de fiebre amarilla, lo cual confirmaría la relación con la vacuna.
3. El laboratorio Aventis Pasteur MSD, titular de la vacuna STAMARIL PASTEUR, ha informado a la AEMPS que se han distribuido un total de 53.898 dosis del lote X5424, en 15 países. En España se han distribuido 7.200 dosis. Por otra parte, el laboratorio ha indicado, que no tiene conocimiento de que se haya producido ninguna alerta o denuncia de ese lote en ningún otro país. Desde enero del 2002, hasta enero de 2004, en los informes periódicos de seguridad sólo se incluye un único caso de fallo multiorgánico, probablemente asociado a la vacunación, en EEUU. Durante el 2004, se ha comunicado un caso en Colombia con la vacuna 17DD de Brasil (diferente a la distribuida en Europa).
4. La AEMPS ha examinado la información referente al proceso de producción del lote, de la semilla de trabajo, de los cosechados y del bulk final. Todos los datos de producción y control están dentro de las especificaciones. El lote X5424/3 ha sido controlado adicionalmente por el Laboratorio oficial de control de Francia. Este Laboratorio ha emitido un Certificado de Liberación de Lote [EC/EEA *Oficial Control Authority batch release certificate*] lo que garantiza que la calidad del lote se ajusta a las espe-

cificaciones de la Farmacopea Europea y a las establecidas en la Autorización de Comercialización.

5. Se conoce la distribución del lote X5424/3 en varios países, con un nivel de desarrollo suficiente (incluidos varios europeos) que hubieran podido detectar problemas si estos hubieran ocurrido.

Por todo lo anterior, no se observa ninguna evidencia que indique que pueda haber un problema de fabricación en el lote que haga recomendable la adopción de medidas cautelares. La YEL-AVD es un hecho desgraciado que tiene su origen, según los expertos, en una susceptibilidad individual, muy excepcional e imposible de predecir en el momento actual. La utilidad de la vacuna nadie la pone en cuestión y todos los países la siguen recomendando, a pesar de estas reacciones adversas graves pero muy raras, cuando se viaje a áreas de alto riesgo para fiebre amarilla. La información sobre estos riesgos, no obstante, debe ser conocida por los sujetos que vayan a recibir la vacunación

## Bibliografía

1. Martin M et al. Fever and multisystemic organ failure associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of four cases. Lancet 2001; 358: 98-104.
2. Vasconcelos PF, et al. Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. Lancet 2001; 358: 91-97
3. Chan RC et al. Hepatitis and death following vaccination with 17D-204 yellow fever vaccine. Lancet 2001; 358: 121-122.
4. Anónimo. Adverse events associated with 17D-derived yellow fever vaccination - United States, 2001-2002. MMWR 2002; 51(44):989-993.
5. Struchiner CJ et al. Risk of fatal adverse events associated with 17DD yellow fever vaccine. Epidemiol Infect 2004; 132:

## Suspensión de comercialización de rofecoxib (Vioxx® y Ceoxx®) (30 de septiembre de 2004)

3.3.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a solicitud del laboratorio titular, y en coordinación con el resto de agencias de la Unión Europea, ha procedido a suspender la comercialización de las especialidades farmacéuticas VIOXX® y CEOXX®, cuyo principio activo es ROFECOXIB. **Esta decisión ha venido precipitada por los resultados de un ensayo clínico en el que se demuestra que rofecoxib en tratamientos prolongados incrementa el riesgo de accidentes cardiovasculares graves (especialmente infarto agudo de miocardio e ictus) en comparación con placebo.**

## Situación administrativa de VIOXX® y CEOXX®

Rofecoxib estaba autorizado en España por un procedimiento de reconocimiento mutuo europeo, del cual el Reino Unido es el Estado Miembro de Referencia. VIOXX® está indicado para el tratamiento sintomático de la artritis reumatoide y de la artrosis, y CEOXX® para el tratamiento sintomático del dolor agudo a corto plazo. Desde julio de 2002 el Sistema Nacional de Salud requiere un visado de inspección para el uso de VIOXX® y otros

coxibs, lo que ha supuesto que el consumo de este medicamento sea más moderado en España que en otros países. CEOXX® no está financiado por el Sistema Nacional de Salud.

## Antecedentes

La seguridad cardiovascular de rofecoxib y otros coxibs ha sido revisada en repetidas ocasiones por las agencias reguladoras nacionales desde la publicación del ensayo clínico VIGOR, en el que se observó que rofecoxib, a dosis de 50 mg (entre 2 y

4 veces la recomendada) se asociaba a un incremento de riesgo de infarto agudo de miocardio comparado con naproxeno, un anti-inflamatorio no esteroideo no selectivo. Entonces, aunque no pudo resolverse si este resultado se debía a un incremento de riesgo de rofecoxib o a un efecto protector de naproxeno, se procedió a modificar la información del medicamento dirigida a los profesionales y a los pacientes para advertir de estos resultados (ver NOTA INFORMATIVA DE LA AEMPS Ref. 2001/09 de 3 de septiembre de 2.001). Posteriormente se han publicado varios estudios donde se observaba un incremento de riesgo pero solo a dosis superiores a 25 mg.

### Nuevos datos

Los datos que han motivado al laboratorio a solicitar la retirada del mercado de las especialidades conteniendo rofecoxib e interrumpir los ensayos clínicos en marcha, provienen del estudio APPROVe, ensayo clínico multicéntrico aleatorizado frente a placebo y doble-ciego cuyo objetivo era valorar el efecto del tratamiento con rofecoxib durante tres años sobre la recurrencia de pólipos neoplásicos en el intestino grueso en pacientes con antecedentes de adenoma colorrectal. El estudio comenzó en el año 2000 y había reclutado 2.600 pacientes que recibían 25 mg de rofecoxib o placebo.

Los datos obtenidos revelaron que el número de episodios trombóticos graves fue de 25 en el grupo placebo frente a 45 en el grupo de pacientes en tratamiento con rofecoxib. En términos absolutos, esto significa un riesgo de episodios trombóticos de 3 por 400 pacientes-año de observación en el grupo placebo, frente a 6 por 400 pacientes-año de observación en el grupo tratado con Vioxx, es decir, un **aumento de 3 episodios trombóticos por cada 400 pacientes-año de tratamiento**. Este incremento de riesgo solo pudo constatarse a partir de los 18 meses de tratamiento continuado.

Los datos se refieren únicamente al rofecoxib, y por tanto no pueden generalizarse a otros inhibidores selectivos de la COX-2.

## Posible confusión en la dosis de metotrexato administrado por vía oral (27 de julio de 2004)

3.4.

Los errores en los tratamientos farmacológicos, denominados genéricamente 'errores de medicación', pueden ser debidos a fallos en distintos puntos del proceso de prescripción, dispensación y administración de los medicamentos. En diferentes intervenciones llevadas a cabo en nuestro entorno se ha estimado que entre un 4% y un 6% de los ingresos hospitalarios se han provocado por 'errores de medicación' (Rev Esp Salud Pública 2003; 77: 527-540; Med Clin (Barc) 2002; 118: 205-210).

Como resultado de la colaboración de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) con el Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos, de la Universidad de Salamanca (<http://www3.usal.es/~ismp/>), se han recibido varios casos de errores de medicación relacionados con la administración oral de metotrexato, alguno de ellos como reacción adversa grave, en los que la dosis prescrita de 7,5 mg para tomar una vez a la semana se había interpretado como dosis diaria de 7,5 mg y así se administró con resultado de aplasia medular grave o mortal.

El **metotrexato** es un fármaco antimetabolito utilizado como antineoplásico y también como inmunomodulador en el tratamiento de artritis reumatoide, micosis fungoide y psoriasis. En el tratamiento de artritis reumatoide, se suele utilizar en monoterapia o asociado a otros fármacos anti-reumáticos en pacientes con patología severa o en aquellos casos que no han respondido a otros tratamientos. Por vía oral se encuentra comercializado en España como **Metotrexato® Lederle 2,5 mg 50 comprimidos**.

La seguridad de su uso está limitada, entre otras posibles reacciones adversas, por su toxicidad hematológica, hepática y renal. Durante su utilización se recomienda realizar análisis hematológicos completos y pruebas de función renal y hepática, entre otras precauciones. Debido a la posibilidad de depresión de la médula ósea hay que advertir a los pacientes que deben notificar de manera inmediata cualquier signo o síntoma de depresión de la médula ósea, por ejemplo una hemorragia o hematoma, púrpura, infección, dolor de garganta de causa inexplicable.

Se aconseja que el tratamiento sea establecido y supervisado por médicos con experiencia en su manejo y utilización. En el tratamiento de **artritis reumatoide** y de **psoriasis**, la dosis inicial en adultos es de **7,5 mg** por vía oral **una vez a la semana**. La dosis se puede administrar como dosis única en una sola toma, o repartida en 3 tomas de 2,5 mg administradas a intervalos de 12 horas. Según la evolución clínica del paciente, esta dosis se puede incrementar en 2,5 mg cada 4-6 semanas, hasta una dosis máxima de **15 mg** por vía oral **una vez a la semana** (en el caso de psoriasis ocasionalmente se puede llegar a 30 mg una vez a la semana).

Para evitar posibles confusiones similares la AEMPS considera necesario hacer las siguientes recomendaciones:

- aconsejar a los médicos prescriptores que en el nivel hospitalario incluyan en las hojas de tratamiento la indicación para la que se prescribe el metotrexato, de forma que los posibles errores

en la dosis o frecuencia de administración puedan ser detectados en la validación farmacéutica en hospitales.

- para evitar errores de administración en los pacientes ambulatorios, es imprescindible asegurarse de que el paciente reciba información correcta de su tratamiento, de la frecuencia de administración, de los peligros de una potencial sobredosificación y sobre las acciones a tomar en cada caso. Para ello es aconsejable proporcionar por escrito al paciente unas instrucciones de administración, especificando los días concretos de la semana en que debe tomar el medicamento.
- los profesionales sanitarios relacionados con la dispensación y administración de medicamentos deberían de disponer de información sobre las dosis habituales de metotrexato en sus distintas indicaciones y sobre los problemas graves de una sobredosificación por metotrexato, principalmente en los pacientes de riesgo como ancianos o con insuficiencia renal.

**Es IMPORTANTE insistir en que las dosis de metotrexato oral en el tratamiento de artritis reumatoide y psoriasis son semanales y hay que prestar atención para asegurar que se prescribe, se dispensa y se administra la dosis correcta.**

La AEMPS está procediendo a la actualización de la ficha técnica y el prospecto, incluyendo mensajes concretos en los envases respecto a la dosificación semanal de metotrexato de administración oral.

# RAM

## REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

### Reacciones que deben ser notificadas

- **Todas las reacciones a medicamentos introducidos hace menos de cinco años en el mercado.**
- **Para todos los medicamentos:**
  - Reacciones graves, es decir, que determinen fallecimiento o riesgo de fallecimiento del sujeto, incapacidad permanente o significativa y hospitalización o prolongación de ésta.
  - Reacciones adversas que no se hallen descritas en el prospecto del producto en cuanto a su naturaleza, gravedad o frecuencia.
  - Reacciones adversas que den lugar a malformaciones congénitas.

**BOLETÍN INFORMATIVO**  
DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID

SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA  
Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos

Imprime: B.O.C.M. ISSN: 1134-7813 (versión impresa) ISSN: 1697-316X (versión electrónica)  
Dep. Legal: M-17811-1993



Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios  
CONSEJERÍA DE SANIDAD Y CONSUMO

**Comunidad de Madrid**



MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO



Agencia Española de  
Medicamentos y  
Productos sanitarios