

R. A. M.

Reacciones Adversas a Mediamentos

Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid

Volumen 6 Nº 2

Septiembre 1999

Indice

1.- REACCIONES ADVERSAS PULMONARES GRAVES NOTIFICADAS AL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA (SEFV).

2.- FÁRMACOS GENÉRICOS Y BIOEQUIVALENCIA

3.- NOTICIAS BREVES:

- Grepafloxacino,
- Pramipexol,
- Trovafloxacino.

1.- REACCIONES ADVERSAS PULMONARES GRAVES NOTIFICADAS AL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA (SEFV).

INTRODUCCIÓN

Las manifestaciones patológicas asociadas a medicamentos son indistinguibles de las producidas por otras causas porque, aunque el número de agentes etiológicos es casi ilimitado la forma de enfermar no lo es. Es poco frecuente la afectación pulmonar como única manifestación de una reacción adversa, siendo habitual que las reacciones adversas pulmonares a fármacos (RAP) se acompañen de manifestaciones clínicas en otros órganos. En la Comunidad de Madrid el pulmón es el órgano afectado

en el 5 a 9% de las reacciones notificadas, sin embargo constituyen el 15% de las notificaciones consideradas graves.

La retirada de medicamentos como consecuencia de RAP es poco frecuente, en el Reino Unido, los Estados Unidos y España entre 1974 y 1993 las causas más frecuentes fueron las alteraciones hematológicas, hepáticas y las dermatológicas (Bakke 1995). Sin embargo, la gravedad, la

Dirigir la correspondencia a:
Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid.
Departamento de Farmacología y Terapéutica.
Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma.
C/ Arzobispo Morcillo, s/n. 28029 MADRID
Fax: 91/397-53-74
Tlfn: 91/397-53-34
E-Mail: cfv.cam@uam.es

Este Boletín es una publicación gratuita destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del Programa de Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia.

Los artículos y notas publicados en el Boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad y otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

irreversibilidad y el largo periodo de latencia de algunas de estas reacciones, junto a razones epidemiológicas, baja fracción etiológica y baja frecuencia basal de estas enfermedades en la población general, las convierte en un tipo de eventos que prácticamente sólo son detectables mediante sistemas de notificación espontánea. Por lo tanto es muy importante tener presente los medicamentos en el diagnóstico diferencial de estas patologías y por supuesto comunicar cualquier sospecha de reacción adversa grave pulmonar.

Las manifestaciones clínicas, las alteraciones radiológicas y analíticas de las RAP no son específicas y no es infrecuente que durante algún tiempo al menos, se confundan con exacerbaciones de una enfermedad subyacente (Cannon 1990). Las alteraciones patológicas pueden producirse a cualquier nivel, con mayor frecuencia en parénquima pulmonar y bronquios y menos frecuentemente en vasos pulmonares, pleura y mediastino (Pannier 1983). En no pocas ocasiones un solo fármaco puede dar lugar a diferentes cuadros clínicos que pueden o no coexistir en el tiempo como es el caso de la neumonitis intersticial y la fibrosis pulmonar (Davies 1991).

Nos hemos propuesto revisar la información disponible de RAP graves del tipo neumonitis por hipersensibilidad, fibrosis pulmonar, edema pulmonar, hemorragia pulmonar e hipertensión pulmonar. Hemos excluido las relativas a fenómenos de hiperreactividad bronquial ya que prácticamente todos los fármacos pueden producirlas. No hemos encontrado publicado ningún estudio epidemiológico encaminado a estimar el riesgo de este tipo de reacciones adversas, aunque sí se conoce el riesgo de alguna con algún fármaco en concreto. Los libros especializados y las revisiones publicadas acumulan información de casos o series de casos publicados en revistas biomédicas. Por ello nos ha parecido interesante analizar la notificación espontánea al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) de este tipo de reacciones adversas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han analizado los casos recogidos en la base de datos de efectos adversos a fármacos (FEDRA) del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV), tanto los procedentes de notificaciones espontáneas, enviados mediante tarjeta amarilla, como los recogidos en la base mediante revisión sistemática de casos españoles publicados en revistas médicas. La búsqueda se ha realizado incluyendo los siguientes términos preferentes del WHO adverse drug reaction dictionary:

- Neumonitis por hipersensibilidad:** neumonitis, alveolitis alérgica, eosinofilia pulmonar, infiltración pulmonar.
- Fibrosis pulmonar:** fibrosis pulmonar, esclerosis pulmonar, alveolitis fibrosante.
- Síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA):** SDRA, edema pulmonar.

- Hemorragia pulmonar:** hemorragia pulmonar, hemoptisis.
- Hipertensión pulmonar:** hipertensión pulmonar.

En cada notificación de un único paciente, éste puede presentar más de un proceso patológico en el transcurso del mismo tratamiento, se ha analizado cada uno de los cuadros clínicos. De igual forma más de un medicamento puede haber sido considerado como sospechoso de haber producido el cuadro clínico por lo que el número de asociaciones entre fármaco y reacción adversa es mayor que el de notificaciones. Se ha realizado una revisión individualizada de cada notificación excluyéndose aquéllas en las que la indicación para el tratamiento u otros eventos adversos de la misma sugirieran una causa alternativa del tipo neumonía o insuficiencia cardiaca.

NEUMONITIS AGUDA POR HIPERSENSIBILIDAD

Existe un número importante de fármacos que han sido asociados a este cuadro, como parte de una reacción general de hipersensibilidad o de forma aislada. Puede cursar con o sin eosinofilia pulmonar, se caracteriza por alteraciones radiológicas que consisten en infiltrados difusos alveolo-intersticiales generalmente de localización periférica y en ocasiones puede presentar una imagen multinodular. Clínicamente cursa con disnea y sibilancias ya que se produce alteración de la difusión de oxígeno e incluso obstrucción bronquial. En general el pronóstico de este cuadro suele ser bueno produciéndose mejoría al retirar el fármaco, responde bien a corticosteroides y presenta una mortalidad menor del 1% (Cooper 1997).

En FEDRA existen 45 notificaciones con alguno de los términos preferentes incluidos en la búsqueda para neumonitis, se han excluido 2 por considerar que correspondían a casos clínicos compatibles con insuficiencia cardiaca y edema agudo de pulmón. De los 43 casos analizados aproximadamente la mitad correspondían a notificaciones espontáneas al SEFV mediante tarjeta amarilla, el 72% de las notificaciones tienen un origen hospitalario. La proporción de hombres y mujeres es similar y la mediana para la edad es de 60 años (Rango 1-94). En el momento de la notificación el 40% de los pacientes se había recuperado del cuadro clínico (un 3% de los casos con secuelas). Un paciente falleció, considerándose la muerte relacionada directamente con el fármaco. Es importante destacar que el 42% de los casos fueron considerados graves, definido por el SEFV como situación que amenaza la vida del paciente.

Veintitrés fármacos diferentes han sido considerados sospechosos de causar neumonitis en las 43 notificaciones, amiodarona en 11 casos, aurotiomalato sódico en 8, nitrofurantoina en 5 y carbamazepina en 3. El periodo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de la reacción (latencia) y entre la retirada del fármaco y la desaparición de la reacción (retirada) se ha podido calcular

en 26 de las asociaciones fármaco-reacción adversa, cuando los datos relativos a las fechas de inicio o final de la toma del fármaco o del inicio o final de la reacción adversa estaban completos. La mediana del periodo de latencia es de 18,5 días (Rango 0-151). La mediana del tiempo de retirada es de 21 días (Rango 0-110).

FIBROSIS PULMONAR

El cuadro es prácticamente indistinguible de la fibrosis pulmonar idiopática. Clínicamente se caracteriza por la aparición de forma lenta y progresiva de tos y disnea, acompañada frecuentemente de pérdida de peso. En la radiología de tórax se observa habitualmente un infiltrado reticular que comienza en la región subpleural de las bases y se extiende progresivamente; también existen presentaciones atípicas que incluyen nódulos pequeños o de gran tamaño e incluso puede no existir ninguna alteración. Es un cuadro grave, la mayoría de las veces irreversible y con una mortalidad elevada (Cooper 1986).

En FEDRA están recogidas 26 notificaciones de las cuales un 87% corresponden a casos publicados en la literatura y en el 60% de las ocasiones son de origen hospitalario. Un 60% de los pacientes son mujeres. En el momento de la notificación no se habían recuperado el 27% de los casos, un 34,6% se recuperaron (23% con secuelas y 11,5% sin secuelas). El desenlace fue fatal en un 34,5% de

los casos, en el 19,2% se consideró directamente relacionado con el fármaco, en un 11,5% se consideró que el fármaco podía haber contribuido y en un 3,8% la muerte no se consideró relacionada con el fármaco. La mitad de los casos fueron considerados graves.

Un total de 14 fármacos diferentes fueron asociados a la reacción en las 26 notificaciones, amiodarona en 20 de ellas. Los fármacos antineoplásicos ocupaban el segundo lugar. El cálculo de periodo de latencia y retirada no se pudo realizar debido a que la fibrosis pulmonar posee un periodo de latencia tan prolongado que la mayoría de las veces se desconocía la fecha exacta de comienzo del tratamiento. Además, en muchos casos, el cuadro clínico no se había solucionado en el momento de la notificación ya que la mayoría de las veces la fibrosis pulmonar es irreversible.

HEMORRAGIA PULMONAR

La causa más frecuente descrita en la literatura de sangrado intraparenquimatoso secundario a fármacos es el tratamiento con anticoagulantes orales (Davies 1991).

En FEDRA existen 11 notificaciones en las que aparece hemorragia pulmonar como reacción adversa. El 73% procedían de tarjetas amarillas y en el 73% de los casos se trataba de pacientes del sexo masculino. El 82% de los pacientes se recuperó del cuadro, pero en un caso se

Tabla.- Fármacos considerados sospechosos de haber producido la RAP en las notificaciones recogidas en FEDRA

NEUMONITIS		FIBROSIS		HEMORRAGIA PULMONAR		SDRA	
	n		n		n		n
Aceclofenaco	1	Amiodarona	20	Aceclofenaco	1	Acetazolamida	2
Alprazolam	1	Aurotiomalato Sódico	1	Acenocumarol	2	Anfotericina B	1
Amiodarona	11	Bleomicina	1	Ac. Acetilsalicílico*	2	Amiodarona Clorhidrato	1
Bleomicina	1	Bromazepam	1	Alteplasa	4	Anistreplasa	1
Calcitonina	1	Carmustina	1	Clorfenamina Maleato	1	Clorazepato Dipotasio	1
Carbamazepina	3	Cisplatino	1	Gglobulina humana polivalente	1	Clortalidona	1
Clomipramina	2	Clorambucilo	1	Heparina	2	Glicina	1
Doxazosina	1	Etoposido	1	Nifedipino	1	Hidroclorotiazida	4
Glibenclamida	1	Fenitoina	1	Ticarcilina Disódica	1	Iohexol	1
Imipramina	1	Fenobarbital	1	Verapamilo Clorhidrato	1	Isoflurano	1
Mesalazina	3	Flecainida	1			Lacidipino	1
Nifedipino	1	Fluoxetina	1			Metamizol	1
Nitrofurantoína	4	Flurazepam	1			Naproxeno	1
Nitritos	2	Ifosfamida	1			Nifedipino	1
Oro	9					Ritodrina	1
Propranolol Clorhidrato	1					Tetracosactida	1
Quinidina Fenobarbiturato	1					Verapamilo Clorhidrato	1
Ranitidina Clorhidrato	1					Muromonab-CD3	1
Sertralina	1						
Sulfasalizina	1						
Torasemida	1						

* Las dos notificaciones con Heparina y Alteplasa.

n = Número de notificaciones

produjeron secuelas. En dos notificaciones el desenlace fue mortal, ambas muertes fueron consideradas directamente relacionadas con el fármaco. De los 11 casos, 9 (64%) se consideraron graves.

Un total de 10 fármacos diferentes fueron considerados sospechosos, en la mayoría de las ocasiones se trataba de anticoagulantes, fibrinolíticos y antiagregantes; alteplasa fue el fármaco sospechoso en 4 ocasiones, acenocumarol, heparina, ácido acetilsalicílico y un calcioantagonista (verapamil y nifedipino) en 2 cada uno de ellos. Se pudo calcular el periodo de latencia y de retirada en 6 casos, la mediana para latencia es de 0 días (Rango 0-1410) y para la retirada es de 2 días (Rango 0-93).

HIPERTENSIÓN PULMONAR (HTP)

La primera vez que se describió esta reacción adversa fue con un anorexígeno, el fumarato de aminorex. Entre 1967 y 1969 se observó un aumento importante de la incidencia de HTP coincidiendo con la comercialización de dicho fármaco. Posteriormente se ha relacionado con otros anorexígenos, incluso con las anfetaminas. Este cuadro se caracteriza clínicamente por la aparición de disnea progresiva, fallo cardiaco, síncope y en ocasiones muerte súbita (Follath 1971).

Sólo hay dos casos en FEDRA de hipertensión pulmonar, ambos proceden de publicaciones en la literatura y son de origen hospitalario. En los dos casos se trataba de pacientes varones. Los fármacos sospechosos fueron en un caso metamizol y en otro metamizol y diazepam, en este último el desenlace fue mortal, considerándose que el fármaco podía haber contribuido a la muerte del paciente. El otro paciente se recuperó sin secuelas.

En el primer caso la latencia fue inferior a un mes y en el segundo no se puede calcular debido a que los datos relativos a las fechas de inicio y final de la reacción así como de inicio y final del fármaco están incompletos. En el primer caso tampoco se puede calcular el periodo de retirada por el mismo motivo.

SÍNDROME DEL DISTRESS RESPIRATORIO DEL ADULTO (SDRA)

La causa de este síndrome es la alteración de la membrana alveolocapilar, produciéndose una extravasación de un exudado rico en proteínas dentro del alvéolo, dando lugar a una disminución de la compliance pulmonar y dificultad para el intercambio de gases. La consecuencia final es una hipoxemia severa y fracaso multiorgánico (Cooper 1986).

Al revisar la literatura médica se encuentran como fármacos más frecuentemente implicados en relación con este síndrome los opiáceos, la aspirina, los agonistas β -2 (tocolíticos), la hidroclorotiazida y el verapamil.

En FEDRA están recogidas 38 notificaciones de SDRA y edema pulmonar. Se excluyeron 16 por considerarlas compatibles con edema pulmonar de origen cardiogénico o renal.

De las 22 notificaciones 73% correspondía a tarjetas amarillas y el 73% procedía del medio hospitalario. El porcentaje de pacientes varones y mujeres fue similar. Un 89% de los pacientes se recuperó del cuadro (73% sin secuelas) y dos pacientes fallecieron, considerándose la muerte directamente relacionada con el fármaco.

Un total de 19 fármacos diferentes fueron considerados sospechosos en las 22 notificaciones, en 6 de los casos se trataba de fármacos diuréticos, la hidroclorotiazida en 4 y la acetazolamida en 2. La mediana de la latencia es de 0 días (Rango 0-21) y para la retirada es de 2,5 días (Rango 0-10), en dos de los casos el cuadro clínico cedió antes de retirar el fármaco.

CONCLUSIONES:

Los fármacos asociados a neumonitis por hipersensibilidad, fibrosis pulmonar, SDRA, hemorragia pulmonar e hipertensión pulmonar en las notificaciones espontáneas recogidas en FEDRA coinciden en su mayoría con los referidos en la literatura médica. Hay tarjetas amarillas que incluyen fármacos con los que previamente no se había descrito ninguna RAP como la neumonitis por imipramina o clomipramina; la fibrosis pulmonar por fenitoina, fenobarbital, flecainida y fluoxetina; la hemorragia pulmonar por nifedipino, verapamil y ticarcilina; el SDRA por amoxicilina o la hipertensión pulmonar por metamizol. Asimismo, al revisar la literatura médica, hemos encontrado fármacos asociados a estas reacciones adversas que no han sido motivo de notificación al SEFV.

El porcentaje de notificaciones procedentes de la revisión de la literatura constituye en FEDRA sólo un 5% del total, a diferencia de lo que ocurre en las RAP, que suponen más de un 30%, siendo incluso la vía casi exclusiva de conocimiento en el caso de hipertensión pulmonar y de la fibrosis pulmonar. Este hecho nos sugiere que los notificadores consideran este tipo de reacción adversa lo suficientemente relevante como para ponerla en conocimiento de los demás profesionales sanitarios, pero no la comunican a un sistema de notificación espontánea.

La incidencia en la población general de la mayor parte de las enfermedades que hemos analizado es muy baja, por ejemplo inferior a 1 por millón de habitantes y año en el caso de la fibrosis pulmonar idiopática, por lo que la probabilidad de que el azar asocie estas enfermedades a un tratamiento es también baja. Para fármacos con riesgo elevado de producirlas la sola observación clínica podría bastar para detectar la asociación y tanto un estudio de cohorte como un estudio caso control serían los métodos adecuados para demostrarla. Por el contrario, si la tasa de enfermedad por el

fármaco fuera baja, como probablemente ocurre en la mayoría de los fármacos incluidos en este artículo, sólo los sistemas formales del tipo de notificación espontánea suelen detectar la asociación y se requieren estrategias de casos y controles para demostrarla.

Existen grupos de trabajo que llevan a cabo vigilancia de casos de varias patologías graves de incidencia baja en la población general como la anemia aplásica, el síndrome de Stevens Johnson y la pancreatitis. En la revisión que hemos realizado en MEDLINE, Idis (Iowa Drug Information Service) y Excerpta Medica Drugs and Pharmacology no hemos encontrado publicado ningún estudio con este tipo de abordaje, por lo que hasta la fecha la única herramienta que poseemos para estudiar y conocer dichas asociaciones es la información procedente de la literatura médica y de los sistemas de notificación espontánea.

Algunos de los procesos que hemos revisado en este artículo pueden ser irreversibles, dado que su periodo de latencia es en ocasiones prolongado, los medicamentos deben ser incluidos siempre en el diagnóstico diferencial de

estas patologías ya que la retirada precoz de los mismos puede conducir a una mejoría o al estacionamiento de la misma.

BIBLIOGRAFIA

- Bakke OM, Manocchia M et al. Drug safety discontinuations in the United Kingdom, the United States, and Spain from 1974 through 1993: A regulatory perspective. *Clin Pharmacol & Therapeutics*. 1995;58(1):108-117.
- Cannon GW. Pulmonary complications of antirheumatic drug therapy. *Semin Arthritis Rheum* 1990;19:353-364.
- Cooper JAD. Drug-Induced lung disease. *Advanc Intern Med* 1997;42:231-260.
- Cooper JASD, White DA, Matthay RA. State of the art: Drug-induced pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:321-340, 488-505.
- Davies D.M. Textbook of adverse drug reactions. Oxford University Press. 4ª Edic. 1.991.
- Follath F, Burkhart F and Schweitzer W. Drug induced pulmonary hypertension?. *Br Med J* 1971;:265.
- Pannier R. Drug induced Lung Disease. *Eur J Respir Dis* 1983;54(Suppl 126):151-156.

2.- FÁRMACOS GENÉRICOS Y BIOEQUIVALENCIA

La legislación española (artículo 8 de la Ley 25/1990 del Medicamento, modificada por el artículo 169 de la ley 13/1996 de Medidas Fiscales, Administrativas y de Orden Social) define a las especialidades farmacéuticas genéricas como aquéllas con la misma forma farmacéutica e igual composición cuantitativa y cualitativa en principios activos que otra especialidad de referencia, cuyo perfil de eficacia y seguridad esté suficientemente establecido por su continuado uso clínico.

Además, el fármaco genérico debe demostrar su bioequivalencia terapéutica con el fármaco de referencia mediante los estudios de bioequivalencia adecuados.

La aparición de fármacos genéricos comenzó en Estados Unidos como consecuencia de la decisión de la FDA de permitir a las compañías farmacéuticas la comercialización de fármacos cuyos derechos de patente habían expirado, sin la obligatoriedad de repetir los ensayos clínicos y los estudios toxicológicos y farmacológicos que fueron requeridos en su día para las formulaciones de referencia, siempre y cuando se pudiera demostrar la bioequivalencia entre el presunto fármaco genérico y su fármaco de referencia, en términos de biodisponibilidad.

La biodisponibilidad de un fármaco determinado se define como la velocidad y magnitud a la que es absorbido su principio activo a partir de la formulación que lo contiene

y se hace disponible en su lugar de acción. En la práctica, la biodisponibilidad de un fármaco se evalúa mediante el análisis de sus características farmacocinéticas, fundamentalmente del área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas frente al tiempo (AUC), concentración máxima que alcanza el fármaco en sangre (Cmax), y tiempo que tarda en alcanzar la concentración máxima tras su administración (Tmax).

Estas propiedades farmacocinéticas serán la base sobre la que se establecerá la comparación de la biodisponibilidad y por tanto, la bioequivalencia entre un fármaco de referencia y su correspondiente genérico, aceptándose universalmente que la demostración de la bioequivalencia entre la formulación genérica y la formulación de referencia garantizará de forma suficiente su equivalencia terapéutica, un perfil de acontecimientos adversos similar y por último, su intercambiabilidad.

De forma análoga a como se plantea la demostración de la eficacia terapéutica de un medicamento, mediante la realización de ensayos clínicos controlados y con distribución aleatoria del tratamiento, la comprobación de la bioequivalencia de dos formulaciones del mismo principio activo se establece a través de la realización de ensayos clínicos, cuyo objetivo será comparar las características farmacocinéticas de ambas formulaciones y establecer su comparabilidad (equivalencia).

Estos ensayos clínicos presentan una serie de características peculiares. En primer lugar, se realizan habitualmente sobre voluntarios sanos, es decir, metodológicamente se trata de ensayos clínicos en fase I, con diseño cruzado, en los cuales los sujetos participantes reciben, con arreglo a una clave de distribución aleatoria preestablecida, las dos formulaciones cuyas características farmacocinéticas se pretenden estudiar, separadas por un periodo de tiempo suficiente para asegurar la completa eliminación del fármaco administrado en primer lugar (periodo de lavado) y con la administración de dosis únicas, similares o no a las terapéuticas, de cada uno de los preparados estudiados. El orden en que los participantes en estos ensayos reciben los fármacos, en primer lugar la formulación de referencia seguida de la formulación genérica (Referencia-Test) o en primer lugar la formulación genérica, seguida de la de referencia (Test-Referencia), se denomina secuencia. La asignación de la secuencia de tratamiento se realiza de forma aleatoria y balanceada, de tal modo que en cada día que se produce la administración de los fármacos estudiados, el mismo número de voluntarios reciba la formulación de referencia o la formulación genérica.

Como en todos los ensayos clínicos, uno de los puntos cruciales de su diseño, que le proporcionará la validez suficiente para que sus resultados y conclusiones sean aceptados por las autoridades reguladoras, será el cálculo del tamaño muestral. Este tamaño muestral se establece en función de los requerimientos legales para demostrar la hipótesis de bioequivalencia y de la variabilidad intra e interindividual de los parámetros farmacocinéticos que definen las características de biodisponibilidad de los fármacos estudiados.

En nuestro país y de acuerdo a las normas internacionales, dos productos se consideran bioequivalentes si son equivalentes farmacéuticos y si sus biodisponibilidades, en magnitud y velocidad después de la administración de la misma dosis, son en tal grado similares que permiten suponer que sus efectos en cuanto a eficacia y seguridad serán los mismos. Este requerimiento se traduce en el establecimiento previo de una diferencia entre ambos preparados, en términos de AUC, T_{max} y C_{max} que pueda asumirse como clínicamente irrelevante. Por consenso, se ha aceptado esta diferencia como inferior a un 20% para el AUC, es decir que la proporción entre el AUC de la formulación genérica y el AUC de la formulación de referencia no sea inferior al 80% ni superior al 120%, analizada para un nivel de significación alfa del 0,05 y un poder del 80%. El test estadístico utilizado habitualmente para la comparación de los parámetros farmacocinéticos continuos (AUC y C_{max}), es el análisis de varianza multivariante (MANOVA), en el que se consideran como factores de variación el fármaco, los individuos, la secuencia y el periodo de tratamiento. En el caso del análisis de la T_{max}, que según los diseños experimentales utilizados en los ensayos de bioequivalencia, presenta el carácter de una variable discreta, se utilizan test estadísticos no paramétricos análogos al ANOVA. Sin embargo, y dado de que este test estadístico sólo establece las diferencias entre

las medias de los parámetros estudiados, se exige utilizar como criterio de bioequivalencia los intervalos de confianza de las diferencias entre las medias de los parámetros cinéticos evaluados, de tal manera que hay una probabilidad del 90% de que se encuentren comprendidas entre el 80 y el 120 % o el 125% cuando los datos se normalizan mediante una transformación logarítmica.

Tanto el diseño cruzado como la asignación aleatoria de las secuencias de tratamiento de forma "equilibrada", como el método matemático de análisis de los resultados son herramientas metodológicas que permiten un relativo control de la variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos y por tanto un tamaño muestral razonable.

El ensayo clínico de biodisponibilidad, aleatorizado, con diseño cruzado clásico, con administración de dosis única de los fármacos (Referencia y Genérico) y el análisis estadístico de AUC, C_{max} y T_{max}, mediante análisis multivariante e intervalos de confianza estándar, constituye el estudio tipo para la demostración de bioequivalencia entre dos formulaciones de un mismo principio activo. Sin embargo, en determinadas circunstancias, deben realizarse aproximaciones experimentales diferentes, adaptadas a cada caso concreto.

El complejo mecanismo de acción de algunos fármacos y su interacción con mecanismos farmacocinéticos, la elevada variabilidad interindividual de otros, la existencia de otros fármacos con farmacocinética dosis-dependiente o el estudio de bioequivalencia de fármacos con formulaciones de liberación sostenida, son ejemplos de estas circunstancias peculiares en las que la aproximación experimental clásica puede no ser suficiente.

Para el caso de los fármacos con formulaciones de liberación sostenida, las autoridades reguladoras europeas y la FDA recomiendan, aunque no imponen en todos los casos, la realización de al menos un ensayo con diseño cruzado clásico y con administración de dosis única de las dos formulaciones, de un diseño cruzado en equilibrio estacionario para ambas formulaciones (administración de dosis múltiples) y de un estudio cruzado en el que además se evalúe la interacción con la ingesta de alimentos. Para estos estudios realizados tras la administración de dosis múltiples en equilibrio estacionario, los parámetros farmacocinéticos para la evaluación de la bioequivalencia serán el AUC tras la administración de la primera dosis, el AUC en equilibrio estacionario y el análisis de las diferencias entre las concentraciones pico y valle (máxima y mínima)

En otros casos, en los que no sea posible la determinación de los parámetros farmacocinéticos y sí lo sea la determinación de parámetros farmacodinámicos, como en el caso de algunos medicamentos administrados por vía inhalatoria (corticoides, β -agonistas), la hipótesis de bioequivalencia puede establecerse en función de la equivalencia de variables farmacodinámicas que reflejen el efecto farmacológico de las dos formulaciones y con

parámetros superponibles a los farmacocinéticos (Area bajo el efecto -AUE-, obtenida a partir de la curva Efecto-Tiempo, Efecto Máximo -Emax- y Tiempo hasta el efecto máximo -TEmax-).

En resumen, las autoridades reguladoras de nuestro ámbito exigen, para considerar como fármaco genérico a un preparado farmacéutico y poder establecer su intercambiabilidad terapéutica, que la formulación genérica sea elaborada con las adecuadas garantías de composición y pureza, utilizando procedimientos de fabricación reconocidos y autorizados. Será necesario disponer también de estudios in vitro que demuestren que el producto genérico presenta características semejantes de disolución y liberación in vitro del principio activo a la formulación de referencia, según las normas de la farmacopea internacional y, sobre todo que el fármaco genérico haya podido demostrar, mediante la realización de los ensayos clínicos de bioequivalencia que fueran pertinentes, que sus características farmacocinéticas son equivalentes a las de la formulación de referencia.

3.- NOTICIAS BREVES:

Grepafoxacino (Retirada).

Quinolona comercializada en EEUU desde agosto de 1997 y en España en septiembre de 1998 por procedimiento de reconocimiento mutuo. En la monitorización de la seguridad del medicamento después de su comercialización se han recogido eventos cardiovasculares graves, aunque infrecuentes. La evaluación del balance beneficio-riesgo a la luz de esta nueva información y la disponibilidad de otras alternativas terapéuticas han sido la causa de la medida de retirada del mercado en España, al igual que otros países de la Unión Europea, decisión adoptada en noviembre de 1999.

Especialidades comercializadas en España: **Vaxar®**, **Grepax®**.

Pramipexol (Precauciones).

Agonista dopaminérgico con selectividad sobre receptores D₂, en la Unión Europea está autorizada su utilización, asociado a levodopa, en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada. Aunque se conocía que podía producir sedación las notificaciones de casos de aparición brusca de sueño sin signos que lo hagan prever y en situaciones en las que no sería esperable que sucediera, ha llevado al cambio de la ficha técnica, del prospecto y a la difusión de este efecto mediante carta informativa. Los pacientes tratados con pramipexol han de ser informados que no deben conducir o participar en actividades en las que una disminución del estado de alerta suponga un riesgo para ellos o para otras personas de lesiones o muerte (p.ej.: manejar máquinas).

Especialidades comercializadas en España: **Mirapexin®**.

BIBLIOGRAFIA

- Chow SCh, Liu JP. Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies. Marcel Dekker Inc. NY (USA), 1992.
- Chow SCh, Liu JP. Current issues in bioequivalence trials. Drug Inf J 1995;29:795-804.
- CPMP Working Party on Efficacy of Medicinal Products. "Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. 12th Draft. October 1991. Commission of the European Communities.
- FDA Guidelines for bioavailability and bioequivalence studies, 1988.
- Hauschke D, Steinijans VW, Diletti E. A distribution-free procedure for the statistical analysis of bioequivalence studies. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1990;28:72-78
- Ley 25/1990 del Medicamento.
- Ley 13/1996 de Medidas Fiscales, Administrativas y de Orden Social.
- Steinijans VW, Diletti E. Generalization of distribution-free confidence intervals for bioavailability ratios. Eur J Clin Pharmacol 1985;28:85-88.
- Wijnand HP. On the assesment of bioequivalence in a two period cross over design. Comput Methods Programs Biomed, 1992;37:151-157.

Trovafoxacino (Retirada)

El trovafoxacino / alatrofoxacino es una quinolona comercializada en Estados Unidos en diciembre de 1997 y en Europa en julio de 1998, disponible en España desde enero de 1999. En mayo de 1999 se habían notificado casos de lesiones hepáticas graves e impredecibles, por lo que se procede a informar a los profesionales sanitarios de la aparición de este evento adverso. Se inicia un análisis de la relación beneficio-riesgo con los nuevos datos disponibles así como la posibilidad de alguna indicación o situación en la que no hubiera otros antibióticos alternativos. En junio de 1999 como resultado de esta evaluación se decide que no es posible identificar ninguna indicación en la que el beneficio terapéutico sobrepase el riesgo de lesiones hepáticas graves e impredecibles asociadas al uso de trovafoxacino / alatrofoxacino y se procede a retirarla del mercado en España, al igual que en los otros países de la Unión Europea.

Especialidades comercializadas en España: **Turvel®**, **Turvel IV®**.

Más información sobre estos temas en las direcciones:

<http://www.eudra.org/emea.html>

<http://www.fda.gov/cder/news>

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/1999>

<http://www.glaxowellcome.co.uk/news/press-release>

Reacciones adversas que deben notificarse.

*** Todas las reacciones a medicamentos introducidos hace menos de tres años en el mercado.**

*** Para todos los medicamentos:**

- Reacciones graves, es decir, que determinen el 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

Comité Editorial:

Dr. Francisco Abad Santos, Dr. Antonio J. Carcas Sansuán, Dra. Carmen Esteban Calvo,
Dr. Jesús Frías Iniesta, Dra. Angeles Gálvez Múgica, Dr. Antonio García García, Dr. Pedro Guerra López,
Dra. Carmen Ibáñez Ruiz, Dra. Belén Ruiz Antorán, Dr. Pedro Sánchez García, Dr. Arturo Soto Matos-Pita.
Secretaría de Redacción: Dña. Amelia Baeza Picazo.

Comité Técnico del Centro de Farmacovigilancia de Madrid:

A.J. Carcas Sansuán (Farmacólogo Clínico. Hospital La Paz).	C. Martínez Garrido (Jefa de Sección. Servicio de Farmacia. Hospital Ramón y Cajal).
E. Cruz Martos (Farmacéutica de Área. Comunidad de Madrid).	A. Gil Aguado (Jefe de Sección. Servicio de Medicina Interna. Hospital La Paz).
C. Esteban Calvo (Farmacóloga Clínica. Centro de Farmacovigilancia).	I. Lobato Casado (Jefe del Servicio de Ordenación Farmacéutica. Comunidad de Madrid).
J. Frías Iniesta (Director del Centro de Farmacovigilancia).	E. Vargas Castrillón (Farmacólogo Clínico. Hospital Clínico San Carlos).
I. Galende Domínguez (Farmacóloga Clínica. Servicio de Ordenación Farmacéutica. Comunidad de Madrid).	

Comunidad de Madrid



CONSEJERÍA DE SANIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES



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

SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA
Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos