

2. NOTICIAS SOBRE SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

2.1. Vigabatrina (Sabrilex®) y defectos del campo visual (06/06/2000)

El antiepiléptico vigabatrina (nombre comercial SABRILEX) se autorizó en España en julio de 1992. Su perfil de seguridad se vio profundamente alterado a raíz de la publicación de los tres primeros casos documentados de defectos del campo visual (DCV) (*British Medical Journal*, 1997, 314: 180-181), a los que se han venido sumando los recogidos por los sistemas de notificación espontánea y a través de estudios retrospectivos. Actualmente la prevalencia de trastornos del campo visual se ha estimado en un 30% de los pacientes tratados, y la lesión consiste en una reducción concéntrica del campo visual bilateral de localización preferentemente nasal. Esta lesión es asintomática hasta que alcanza un grado tal que interfiere con las actividades diarias del paciente. La evidencia disponible sugiere que los DCV pudieran ser irreversibles incluso tras la suspensión de vigabatrina. En mayo de 1999, se revaluó la relación beneficio-riesgo de este producto en Europa, llegándose a las siguientes conclusiones:

Indicaciones

La utilización del medicamento sólo está justificada:

En combinación con otros fármacos antiepilépticos, en el tratamiento de los pacientes con epilepsia parcial resistente, con o sin generalización secundaria, es decir, en la que otras combinaciones de fármacos han mostrado ser inadecuadas o mal toleradas.

En monoterapia, en el tratamiento de los espasmos infantiles (síndrome de West).

Condiciones de prescripción

El tratamiento con vigabatrina solamente deberá ser iniciado por un especialista en epilepsia, neurología o neurología pediátrica. El seguimiento del tratamiento deberá practicarse bajo la supervisión de un especialista en epilepsia, neurología o neurología pediátrica.

Controles periódicos obligatorios

Los pacientes deben ser sometidos a exámenes oftalmológicos periódicos. En concreto, se recomienda la realización de una campimetría antes de iniciar el tratamiento y repetirla a intervalos de seis meses a lo largo de todo el tratamiento. Para pacientes muy jóvenes o adultos incapaces de cooperar, existe la posibilidad de realizar una electroretinografía o la técnica basada en potenciales evocados visuales.

La ficha técnica del producto se modificó convenientemente en diciembre de 1999, y fue distribuida junto con una carta informativa por el laboratorio farmacéutico titular de la autorización de comercialización. Ante la frecuencia y gravedad de los trastornos del campo visual asociados con vigabatrina, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento, considera necesario insistir en la necesidad de que se respeten las indicaciones autorizadas y que los pacientes actualmente en tratamiento sean sometidos a los exámenes oftalmológicos que se recomiendan en la ficha técnica. Este control constituye en la actualidad la única medida disponible para la detección precoz de los DCV.

Este Comité continuará evaluando la relación beneficio-riesgo del producto, e informará puntualmente a médicos y pacientes sobre cualquier acción o iniciativa que pudiera adoptarse.

Esta información está disponible en la página de internet de la Agencia Española del Medicamento:

www.msc.es/agemed/princip.htm

2.2. Nota informativa sobre Cisaprida (21/07/2000)

Restricción de las indicaciones terapéuticas autorizadas. Inclusión dentro de la categoría de Diagnóstico Hospitalario.

Cisaprida es un agente procinético que se autorizó en España en 1989. Sin embargo, la evidencia acumulada desde 1995 sobre su potencial arritmogénico ha puesto en entredicho el balance beneficio-riesgo del producto.

El Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH), órgano consultivo de la Agencia Española del Medicamento, sometió este tema a discusión en el transcurso de sus dos últimas reuniones plenarias de los meses de abril y junio. Tras evaluar la evidencia científica dispo-

nible, el CSMH considera que las únicas indicaciones terapéuticas en las que el balance beneficio-riesgo del producto permanece favorable son las siguientes:

- Adultos: trastornos severos de la motilidad gastrointestinal (gastroparesia, pseudoobstrucción intestinal) en pacientes que no toleren o no responden a otras alternativas terapéuticas.
- Niños: cuadros graves de reflujo gastroesofágico en los que todas las medidas disponibles hayan fracasado.

Esta restricción de las indicaciones se suma a otras medidas ya acordadas con anterioridad por la Agencia Española

del Medicamento, de entre las que destaca la necesidad de realizar un electrocardiograma, junto con la determinación de niveles séricos de electrolitos y de funcionalidad renal, antes de administrar cisaprida a pacientes en los que se haya confirmado, o se sospeche, la existencia de factores de riesgo para la aparición de arritmias y se considere necesario este tratamiento.

Asimismo, y dadas las especiales características de los cuadros clínicos para los que se reserva la utilización de cisaprida, se ha considerado conveniente incluir a las especialidades farmacéuticas afectadas dentro de la categoría de Diagnóstico Hospitalario.

En la actualidad todos los Laboratorios titulares afectados están procediendo a modificar sus respectivas fichas técnicas y prospectos para incorporar las nuevas indicaciones terapéuticas autorizadas. A lo largo de los próximos días

esta nueva ficha técnica, acompañada de una carta informativa, se hará llegar a los profesionales sanitarios.

Las especialidades farmacéuticas autorizadas en España en cuya composición entra a formar parte el principio activo cisaprida son: Prepulsid® (Janssen-Cilag, S.A.), Arcasin® (Dr. Esteve, S.A.); Fisiogastrol® (Salvat), Kelosal® (Ipsen Pharma), Kinet® (Solvay-Farma S.A.), Trautil® (Cepa) y Cisaprida Merck® (Merck Farma y Química S.A.).

Por último se recuerda que, al igual que para cualquier otro fármaco comercializado, toda sospecha de reacción adversa detectada en el transcurso de un tratamiento con cisaprida debe ser puesta en conocimiento del Sistema Español de Farmacovigilancia.

Esta información está disponible en la página de internet de la Agencia Española del Medicamento: www.msc.es/agemed/princip.htm

2.3. Nefropatía irreversible por utilización de especies vegetales de *Aristolochia spp.*

En España no existe ninguna especialidad farmacéutica que contenga en su composición la especie vegetal del género *Aristolochia*. La Agencia Española del Medicamento ha considerado de interés sanitario publicar la siguiente nota informativa.

Desde el principio de los años 90 se ha reiterado la notificación de episodios de alteraciones renales, en muchos casos irreversibles, como carcinomas uroteliales y fibrosis renales intersticiales, en personas que utilizaron preparados que contenían especies vegetales del género *Aristolochia spp.* En unas ocasiones en mezclas con otras plantas y con fármacos en terapias adelgazantes, y en otras ocasiones para eczemas o dolores abdominales inespecíficos.

En algunos casos la ingestión fue accidental, como sucedió en Bélgica entre los años 1990 y 1992¹, ya que se ingirió por error la planta *Aristolochia fangji* en lugar de *Stephania tetrandra*, en asociaciones de fármacos adelgazantes. En otras ocasiones se utilizaron especies vegetales de *Aristolochia manshuriensis* en lugar de *Clematis armandii*, *C. montana* o *Akebia quinata*, ya que estas cuatro especies vegetales reciben la misma denominación china de *Mu Tong*. Se han publicado casos similares en Francia², Japón^{3,4}, Reino Unido⁵ y Taiwan⁶. Por otra parte, estas cuatro especies son similares en que contienen ácido aristolóquico. Adicionalmente, en otro episodio, se utilizaron especies autóctonas de aristoloquia, como en un caso publicado⁷ de fibrosis renal intersticial rápidamente progresiva, sucedido en Cataluña con la especie *Aristolochia pistolochia L.*

Los cuadros de nefropatía y enfermedad renal terminal asociados con el uso de estas especies vegetales que contienen ácidos aristolóquicos, han requerido en algunos casos la implantación de diálisis o trasplante renal. Las biopsias de algunos de estos pacientes mostraban una pérdida masiva de túbulos corticales con fibrosis intersticial, cuadro característico de nefropatía que se ha denominado, a veces en la literatura, como “**nefropatía por plantas chinas**” (“Chinese herbs nephropathy”).

La dosis acumulada de aristoloquia fue un factor de riesgo significativo para el carcinoma urotelial, ya que dosis totales de más de 200 g de planta se asociaban con un riesgo mayor de carcinoma urotelial. Los ácidos aristolóquicos son un conjunto de derivados nitrofenantrénicos conocidos por su potente acción carcinogénica en ratas, y por sus propiedades mutagénicas en modelos bacterianos y con mamíferos. Asimismo, se han detectado aductos (complejos) con ADN, formados por metabolitos de ácido aristolóquico (aristolactamas) en muestras de riñones de pacientes en los que se han realizado trasplantes renales.

La familia de las Aristoloquiáceas comprende más de 400 especies de plantas herbáceas o leñosas. Su distribución es amplia, como su utilización en forma de remedios tradicionales, recibiendo nombres comunes en China, Japón, en medicina Ayurvédica (India), pero también son plantas autóctonas en Europa. Así, las cinco especies medicinales citadas en el libro de Pio Font Quer⁸ se distribuyen por toda España de forma irregular, principalmente en la zona catalana, lugar en donde sucedió el caso notificado en España.

Con motivo de lo descrito anteriormente y en virtud de la Orden de 3 de octubre de 1973, y del artículo 42 de la Ley del Medicamento, debe tomarse como medida la de:

Impedir la venta, suministro e importación de:

a) todas las especies, o sus derivados galénicos, del género *Aristolochia*.

b) las especies vegetales siguientes, o sus derivados galénicos, que pueden contener ácidos aristolóquicos o ser confundidas con especies de *Aristolochia*:

Akebia spp.
Asarun spp.
Bragantia spp.
Clematis spp.
Cocculus spp.
Diploclisia spp.
Menispermum spp.
Saussurea lappa
Sinomenium acutum
Stephania spp.
Vladimiria souliei

c) así como de cualquier preparado manufacturado en el que se indique en su etiquetado que contiene plantas medicinales con los nombres comunes ⁹ “**Mu Tong**”, “**Fangji**”

o “**Fang Ji**”, o una planta de las especies vegetales descritas en los apartados a) y b) anteriores.

Referencias:

- ¹ NORTIER, J.L., et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). N. Engl. J. Med., 2000; 342: 1686-92.
- ² POURRAT, J., et al. Nephropatie associée à des herbes chinoises: 2 cas. Presse Med., 1994; 23: 1669-70.
- ³ TANAKA, A., et al. Chinese herbs nephropathy in the Kansai area: a warning report. Jpn. J. Nephrol., 1997; 39:438-40.
- ⁴ TANAKA, A., et al. Traditional remedy-induced Chinese herbs nephropathy showing rapid deterioration of renal function. Jpn. J. Nephrol., 1997; 39: 794-7.
- ⁵ LORD, G.M., et al. Nephropathy caused by Chinese herbs in the UK. Lancet, 1999; 354: 481-2.
- ⁶ YANG, C.S., et al. Rapidly progressive fibrosing interstitial nephritis associated with Chinese herbal drugs. Am. J. Kidney Dis., 2000; 35: 313-8
- ⁷ PEÑA, J.M., et al. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis due to a chronic intake of a herb (*Aristolochia pistolochia*) infusion. Nephrol Dial. Transplant., 1996; 11: 1359-60.
- ⁸ FONT QUER, P. Plantas Medicinales. El Dioscórides renovado. Familia 43ª. Aristolochiáceas. Madrid: Labor, 1976, páginas 193-7.
- ⁹ CHANG HUANG, K. The Pharmacology of Chinese Herbs. London: CRC Press, 1993.

2.4. Discrasias sanguíneas (pancitopenia, anemia aplásica) en pacientes tratados con ENBREL® (etanercept) (03/10/2000)

El CPMP, comité científico de la Agencia Europea de Evaluación de los Medicamentos (EMA), ha informado de la aparición de cuadros de discrasias sanguíneas, tales como pancitopenia y anemia aplásica, algunos con resultado mortal, en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con etanercept.

Etanercept (ENBREL) es un receptor recombinante humano del factor de necrosis tumoral que se une biológicamente al TNF y lo inactiva. ENBREL está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide activa del adulto cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, incluyendo metotrexato (excepto si está contraindicado), ha sido inadecuada, y para el tratamiento de artritis crónica juvenil poliarticular activa en niños de 4 a 17 años, con una respuesta inadecuada o que hayan presentado intolerancia al metotrexato.

Desde su comercialización se estima que en el mundo unos 80.000 pacientes han sido tratados con el fármaco, pero sólo un limitado número de ellos lo están actualmente en la UE (aproximadamente 5.500).

De un total de diez notificaciones de discrasias sanguí-

neas recibidas tras la comercialización, tres corresponden a casos de anemia aplásica y siete a casos de pancitopenia. Cinco de los 10 casos tuvieron un resultado mortal debido a un cuadro de sepsis. En la mayoría de los casos hubo un estrecha relación temporal entre el inicio del tratamiento con etanercept y la aparición de la alteración hematológica (rango entre 2 semanas a 5 meses). Dado que etanercept ha sido comercializado recientemente, la experiencia clínica es todavía limitada. Por tanto, no puede descartarse el que aparezcan este tipo de efectos tras periodos más prolongados de exposición. En algunos pacientes que desarrollaron pancitopenia se informó de la reciente o concomitante exposición con otros fármacos antirreumáticos con efectos mielosupresores conocidos o sospechados, tales como metotrexato, leflunamida, 6-mercaptopurina, ciclofosfamida o azatioprina; algunos pacientes no tenían antecedentes claros de alteraciones hematológicas.

Después de revisar la información anterior la EMA quiere llamar la atención sobre lo siguiente:

- En pacientes con artritis reumatoide tratados con ENBREL se han comunicado casos de pancitopenia y

anemia aplásica, algunos con resultado mortal, raramente (menos de 1 caso por 1.000 pacientes tratados con el fármaco) y muy raramente (menos de 1:10.000), respectivamente.

- Debe tenerse especial precaución en pacientes que vayan a ser tratados con ENBREL y tengan antecedentes de discrasia sanguínea.
- Debe informarse a todos los pacientes que si desarrollan signos y síntomas sugerentes de discrasia sanguínea o infecciones (p. ej. fiebre persistente, odinofagia, hematomas, sangrado, palidez) mientras reciben ENBREL, deben consultar con un médico inmediatamente.
- Tales pacientes deben ser estudiados urgentemente, incluyendo un hemograma completo.

- Si se confirman las discrasias sanguíneas, ENBREL deberá suspenderse.

Esta información ha sido incorporada en la ficha técnica del fármaco (secciones 4.4 “Precauciones especiales para el uso” y 4.8 “Efectos no deseados”), y en las secciones correspondientes del prospecto (secciones “Tenga especial cuidado con ENBREL” y “Posibles efectos adversos”).

Esta información está disponible en la página de internet de la EMEA:

www.eudra.org/humandocs/PDFs/PS/2747800en.pdf

También se ha producido información en la Food and Drug Administration (FDA), disponible en:

www.fda.gov/medwatch/safety/2000/enbrel2.htm

Reacciones adversas que deben ser notificadas:

- ✓ **Todas las reacciones a medicamentos introducidos hace menos de tres 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.

Comité de Redacción:

Dra. Carmen Esteban Calvo, Dra. Carmen Ibáñez Ruiz y Dr. Jesús Frías Iniesta.

¡NOTA IMPORTANTE!

NUEVA DIRECCIÓN DEL CENTRO:
C/ O'Donnell 50, 2ª planta - 28009 MADRID
Teléfs. 915 867 691 / 640
Fax 915 867 675
Correo electrónico: cfv.cm@comadrid.es



Comunidad de Madrid



Agencia Española del Medicamento
Ministerio de Sanidad y Consumo

SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA
Notificación Espontánea de Reacciones Adversas
a Medicamentos