

2. NOTICIAS SOBRE SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

2.1. Cerivastatina y rabdomiolisis

Cerivastatina: Suspensión temporal de la comercialización (8/08/2001):

La Agencia Española del Medicamento, a solicitud del laboratorio farmacéutico Bayer, S.A. suspendió temporalmente la comercialización de las especialidades farmacéuticas que contienen el principio activo cerivastatina. El motivo de esta suspensión radica en que, a pesar de las precauciones adoptadas por las autoridades sanitarias de los diferentes países en que se comercializa cerivastatina, se sigue detectando el uso asociado de cerivastatina y gemfibrozilo.

Notas previas de la Agencia Española del Medicamento sobre cerivastatina y casos de rabdomiolisis (30/05/2001):

El Sistema Español de Farmacovigilancia ha registrado hasta la fecha 34 casos de rabdomiolisis asociados a cerivastatina. En el 65% de los casos, el paciente estaba en tratamiento concomitante con gemfibrozilo.

Aunque la rabdomiolisis es una reacción adversa bien conocida asociada al uso de las estatinas, el número de rabdomiolisis recogidas en España a través de la notificación

espontánea para cerivastatina es superior al recogido para otras estatinas. El Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento y el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos están actualmente evaluando si esto se debe a un mayor riesgo de rabdomiolisis asociado a cerivastatina.

A la espera de concluir esta evaluación, la Agencia Española del Medicamento considera necesario recordar lo siguiente:

1. Cerivastatina no debe utilizarse en combinación con gemfibrozilo, ya que esta asociación aumenta el riesgo de rabdomiolisis
2. La rabdomiolisis es una reacción dosis-dependiente, por lo que cualquier circunstancia que aumente los niveles plasmáticos de cerivastatina incrementa su riesgo de aparición. Por tanto, se deberá tener especial cuidado (ver puntos 3 y 4) cuando se administre junto con medicamentos que inhiben la isoenzima 3A4 del citocromo P450 tales como antibióticos macrólidos, antifúngicos imidazoles y ciclosporina.
3. La dosificación de cerivastatina debe realizarse conforme a lo establecido en la ficha técnica, aumentando gradualmente la dosis diaria (incrementos de 0,1 mg, a intervalos no menores de 4 semanas) en función de la respuesta obtenida y no sobrepasando en ningún caso la dosis máxima diaria (0,4 mg).
4. Debe siempre informarse a los pacientes tratados con cerivastatina o con cualquier otra estatina, que acudan inmediatamente al médico en caso de aparición de dolor o debilidad muscular.
5. En caso de que se detecte una elevación marcada de la creatininfosfocinasa o se sospeche una miopatía, el tratamiento deberá interrumpirse inmediatamente.
6. Es indispensable respetar lo establecido en la ficha técnica en los apartados de "contraindicaciones", "interacciones" y "advertencias y precauciones especiales de uso".

Cerivastatina: modificación urgente de ficha técnica y prospecto (02/07/2001)

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 las fichas técnicas y prospectos de

las especialidades farmacéuticas formuladas con cerivastatina. Estos cambios obedecen a los casos de rabdomiolisis detectados hasta la fecha por el Sistema Español de Farmacovigilancia, de los que se daba cuenta en nuestra anterior nota informativa de 30 de mayo de 2001 (Ref: 2001/03; cerivastatina y casos de rabdomiolisis).

Las modificaciones más relevantes que se introducen ahora son las siguientes:

1. Se incluye como contraindicación absoluta la administración concomitante de cerivastatina y gemfibrozilo. En consecuencia, en ningún caso deberán asociarse ambos fármacos ya que aumenta fuertemente el riesgo de aparición de rabdomiolisis, reacción adversa grave.
2. El comienzo del tratamiento debe realizarse con una dosis de 100 mcg (0,1 mg) al día. La escalada de dosis debe hacerse de forma gradual, mediante incrementos de 100 mcg, separados por intervalos de al menos un mes, y sin sobrepasar nunca la dosis de 400 microgramos diarios (0,4 mg). Los tratamientos deben ser ajustados individualmente, de forma que el paciente reciba la mínima dosis efectiva.
3. Dado que la rabdomiolisis es una reacción dosis-dependiente, debe considerarse con especial atención la administración conjunta de fármacos que aumenten sus niveles plasmáticos (ciclosporina, antibióticos macrólidos, antifúngicos imidazólicos) u otros fármacos con capacidad de inhibir la actividad del isoenzima hepático CYP3A4, tales como nefazodona, ácido valproico y ciertos antirretrovirales (ritonavir, indinavir, amprenavir).

Así mismo, la Agencia Española del Medicamento cree importante recordar a los profesionales sanitarios que deben informar al paciente de este riesgo, advirtiéndole de que, en caso de presentar dolor o debilidad muscular sin otra causa aparente, debe ponerse en contacto sin tardanza con su médico. Una elevación significativa de la CPK (por ejemplo, superior en cinco veces el valor límite normal) sugiere la existencia de lesión muscular y, por tanto, precisaría la retirada inmediata del tratamiento y un control estrecho de su evolución.

Especialidades farmacéuticas que lo contienen y laboratorios titulares: Lipobay® (Bayer), Liposterol® (Vita), Vaslip® (Ferrer internacional), Zenas Micro (Fournier-SA)

Notas informativas en la página web de la Agencia Española del Medicamento (<http://www.agemed.es>).

2.2. Leflunomida (Arava®): reacciones hepáticas graves (13/03/2001)

El Comité Científico (CPMP) de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMEA) ha tenido conocimiento de casos de daño hepático grave (incluyendo hepatitis, insuficiencia hepática y muy raramente casos de necrosis hepática aguda), algunos de ellos con desenlace mortal, en pacientes con artritis reumatoide tratados con Leflunomida (Arava®). Dentro de la Unión Europea,

Arava® está actualmente comercializado en todos los Estados Miembros¹.

Arava® está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de pacientes adultos como un "fármaco antirreumático modificador de la enfermedad" (DMARD). La leflunomida, principio activo de Arava®, inhibe al enzi-

ma dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH) y ejerce una actividad antiproliferativa.

En el mundo se han notificado un total de 295 casos de alteraciones hepáticas, estimándose el número de pacientes tratados en 104.000 pacientes-año; 121 de los casos fueron considerados graves, incluyendo 2 casos de cirrosis hepática y 15 casos de insuficiencia hepática, 9 de ellos con desenlace de muerte. Las reacciones hepáticas aparecieron en el transcurso de los seis primeros meses de tratamiento. En muchos de los casos notificados, existían otros factores de riesgo. Así, en los casos considerados como graves, 101 pacientes (78%) recibían tratamiento simultáneo con otros medicamentos con potencialidad para inducir toxicidad hepática. Además, en 33 de estos casos graves (27%) existían otros factores de riesgo como antecedentes de consumo excesivo de alcohol, alteraciones de la función hepática, insuficiencia cardiaca aguda, enfermedad pulmonar severa o carcinoma de páncreas. Un análisis preliminar del perfil de prescripción de leflunomida sugiere que las recomendaciones sobre la monitorización de la función hepática y los procedimientos de eliminación rápida del fármaco del organismo (lavado) podrían no haber sido respetadas en su totalidad. Se recuerda que la prescripción de Arava® solo puede realizarse por médicos especialistas en el tratamiento de enfermedades reumáticas.

Teniendo en cuenta la gravedad de las reacciones comunicadas, La Agencia Española del Medicamento desea llamar su atención sobre los siguientes hechos:

1. La utilización de leflunomida está contraindicada en pacientes con afectación de la función hepática.
2. Se han notificado de forma poco frecuente casos de daño hepático severo, algunos con desenlace de muerte, en pacientes tratados con leflunomida. La mayoría de los casos ocurrieron durante los seis primeros meses de tratamiento. Es por tanto esencial que se respeten estrictamente las recomendaciones para el control de la función hepática de los pacientes.
3. Deben determinarse los niveles de GPT (ALT) antes de iniciar el tratamiento, al menos mensualmente durante los seis primeros meses de tratamiento, y cada dos meses a partir de entonces.

2.3. Nota informativa sobre la seguridad de bupropion (Zyntabac® y Quomem®) (27/03/01)

Bupropion es el principio activo de las especialidades farmacéuticas Zyntabac® y Quomen® que se encuentran autorizadas en España desde julio de 2000 para la indicación de ayuda a la deshabituación del tabaco. El primer registro en la Unión Europea se produjo en diciembre de 1999 en Holanda, y a partir de aquí se aprobó por el procedimiento conocido como Reconocimiento Mutuo en la mayor parte de los países de la Unión. El producto se encuentra actualmente comercializado en un total de 51 países y se han expuesto aproximadamente 22 millones de personas en todo el mundo.

4. En caso de detectarse una elevación de los niveles de GPT de 2 a 3 veces el límite superior normal, debe reducirse la dosis diaria a 10 mg y se deben determinar los niveles de transaminasas semanalmente. Si a pesar de estas medidas la elevación de GPT dos veces por encima del límite superior normal persiste o aumenta, se debe interrumpir el tratamiento con leflunomida.
5. Si aparece algún efecto adverso grave de leflunomida o si por cualquier otra razón se hace necesario eliminar rápidamente del organismo el metabolito activo de leflunomida (por ejemplo, en caso de embarazo, o cambio a otro DMARD potencialmente hepatotóxico como metrotexato) deben seguirse las recomendaciones para el seguimiento y procedimientos de lavado que se describen en la ficha técnica.
6. No se recomienda el tratamiento concomitante con metrotexato o con otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos, ya que aumenta el riesgo de reacciones hepáticas graves. Si fuera necesario sustituir el tratamiento con leflunomida por otra terapia con un DMARD con potencial hepatotóxico, deberán respetarse los procedimientos de seguimiento y lavado recomendados.

Como medida urgente, y a petición del Laboratorio Titular, se ha modificado de forma inmediata la información contenida en la ficha técnica y prospecto a través del procedimiento denominado "restricción urgente de seguridad". El informe público de evaluación científica (EPAR) de leflunomida y la información completa del producto están disponibles en la página web de la EMEA (www.eudra.org/emea.html).

¹ La Comisión Europea concedió el día 2 de septiembre de 1999 una autorización de comercialización válida para la Unión Europea del medicamento Arava®, que contiene leflunomida. El Laboratorio Titular es Aventis Pharma Deutschland GmbH, Germany.

Nota informativa en la página web de la Agencia Española del Medicamento (<http://www.agemed.es>).

La actividad farmacológica conocida de bupropion es la inhibición selectiva de la recaptación de noradrenalina y dopamina en las terminales nerviosas. Esta actividad explica su actividad terapéutica y los efectos adversos que hasta ahora se han descrito del producto.

Desde su comercialización en Europa el producto se ha seguido por los programas de farmacovigilancia de los países de la Unión y se evalúan todas las señales que indican si el perfil de seguridad de bupropion se desvía de lo recogido en la ficha técnica y prospecto. En los informes de seguri-

dad emitidos por la compañía y evaluados por las diversas agencias del medicamento europeas no se ha detectado hasta ahora un cambio en la relación beneficio-riesgo del producto, y se sigue considerando, pues, favorable para las condiciones de uso autorizadas. Debe insistirse, no obstante, en la importancia de respetar la indicación y las contraindicaciones del producto, así como las dosis recomendadas, y siempre bajo un estrecho control médico.

Los casos de muerte comunicados en el Reino Unido están siendo evaluados con detenimiento, y a la espera de nuevos datos, la conclusión que se puede sacar en el momento actual es que la mayor parte de los pacientes presentaban causas alternativas que explicarían el fallecimiento y que el medicamento no contribuyó a la misma. En unos pocos casos en los que sí cabe hablar de una cierta participación del fármaco en función de su actividad farmacológica se constató que se trataba de pacientes que presentaban una clara contraindicación al uso del medicamento.

2.4. Bupropion y riesgo de convulsiones: cambios en la información de seguridad del producto (05/06/2001)

El uso de bupropion como tratamiento de ayuda en la deshabitación tabáquica, se autorizó en España en julio del año 2000.

Bupropion actúa a través de la inhibición neuronal selectiva de la recaptación de noradrenalina y dopamina, lo cual explica tanto su eficacia terapéutica como el perfil de reacciones adversas descrito con el uso del producto.

El efecto adverso más relevante asociado al tratamiento con bupropion es la posible aparición de convulsiones, que aparece con una incidencia de aproximadamente 1 de cada 1000 pacientes tratados. La mayoría de los casos descritos hasta la fecha han ocurrido en pacientes que presentaban uno o más factores de riesgo para el desarrollo de un episodio convulsivo.

Con objeto de garantizar que la utilización del producto se realiza con plenas garantías de seguridad y eficacia, los laboratorios titulares, previa autorización de la Agencia Española del Medicamento, han procedido a actualizar y completar la información contenida en la ficha técnica y prospecto.

Las modificaciones más relevantes que se introducen en ambos documentos, que pueden ser consultados en la página web de la AEM, son las siguientes:

La pauta de administración diaria que se recomienda en adultos es de 150 mg durante seis días, pudiendo aumentarse esa dosis a partir del séptimo día a 300 mg repartidos en 2 tomas de 150 mg, debiendo transcurrir como mínimo 8 horas entre dosis sucesivas. Estas dosis no deben excederse en ningún caso.

El **Sistema Español de Farmacovigilancia** no tiene registrado en su base de datos ningún caso de muerte atribuible al medicamento. Se recuerda a los profesionales sanitarios la necesidad de notificar cualquier sospecha de reacción adversa a los Centros de Farmacovigilancia de las correspondientes Comunidades Autónomas.

En suma, la Agencia Española del Medicamento desea informar que está haciendo un seguimiento muy estrecho de la seguridad de bupropion en colaboración con las demás agencias del medicamento europeas y que hasta el momento **la relación beneficio-riesgo del medicamento para el tratamiento de la deshabitación del tabaco en aquellos pacientes que no presentan contraindicaciones al mismo sigue siendo favorable** y los efectos adversos comunicados hasta el momento están adecuadamente recogidos en su ficha técnica y prospecto.

Nota informativa en la página web de la Agencia Española del Medicamento (<http://www.agemed.es>).

Además de las contraindicaciones que figuraban hasta el momento (hipersensibilidad al producto, pacientes con trastorno convulsivo actual o previo, diagnóstico actual o previo de bulimia o anorexia nerviosa, cirrosis hepática, diagnóstico actual o previo de enfermedad maniaco-depresiva, tratamiento concomitante con antidepresivos IMAO), se han añadido como contraindicaciones absolutas:

1. Pacientes con tumor en el Sistema Nervioso Central.
2. Pacientes que estén en proceso de deshabitación alcohólica o de retirada de benzodiazepinas.

Todo paciente susceptible de ser tratado con bupropion debe ser evaluado previamente para descartar posibles factores de riesgo que predispongan a la aparición de convulsiones. Si a pesar de todo, se decide iniciar el tratamiento en un paciente con factores de riesgo identificados (insuficiencia renal o hepática, diabetes mellitus tratada con hipoglucemiantes o insulina, uso de estimulantes o productos anorexígenos, uso excesivo de alcohol), no se sobrepasará la dosis de 150 mg al día durante toda la duración de la terapia.

La administración concomitante de medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo supone un factor de riesgo para la aparición de convulsiones. Entre estos medicamentos se encuentran los antipsicóticos, antidepresivos, teofilina, esteroides sistémicos, antimaláricos, tramadol, antibióticos quinolónicos, antihistamínicos sedantes.

Por último, se recuerda que bupropion es un medicamento de prescripción que requiere supervisión médica y que las sospechas de reacciones adversas deberán enviarse a los Centros Autonómicos del Sistema Español de Farmacovigilancia.

Nota informativa en la página web de la Agencia Española del Medicamento (<http://www.agemed.es>).

2.5. Información sobre el riesgo de infección tuberculosa asociada a infliximab (Remicade®) (20/12/2000)

La Agencia Española del Medicamento ha tenido conocimiento recientemente de 28 casos de tuberculosis notificados en pacientes tratados con infliximab (Remicade®).

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino que se une al factor de necrosis tumoral (TNF-alfa) e inhibe la actividad biológica de esta citoquina. Remicade® se aprobó inicialmente en los EEUU en agosto de 1998. En la Unión Europea (UE) la autorización de comercialización se obtuvo en agosto de 1999 para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa grave, y para la enfermedad de Crohn fistulizante en pacientes que no responden a pesar de un curso de terapia completa y adecuada con el tratamiento convencional, como un corticosteroide y/o un inmunosupresor. En junio de 2000 en la UE se otorgó una aprobación adicional para la reducción de los signos y síntomas de la artritis reumatoide activa, en pacientes cuya respuesta a los fármacos modificadores de la enfermedad, incluido el metotrexato, haya sido inadecuada.

Desde la primera autorización del Remicade® en los EEUU, se estima que han sido tratados en todo el mundo aproximadamente 100.000 pacientes.

Hasta la fecha se han notificado 28 casos de tuberculosis (7 de ellos en España), uno de los cuales tuvo un desenlace mortal. Algunos de estos casos han sido de tuberculosis miliar y otros de localización extrapulmonar. La mayoría de los pacientes tenían historia previa de tratamiento con inmunosupresores y corticosteroides. En un porcentaje significativo de los pacientes, el inicio de la tuberculosis activa ocurrió después de la 2ª o 3ª infusión, hecho que apoya la posible relación con el comienzo del tratamiento con Remicade®. Como la experiencia clínica con Remicade® es todavía limitada, no puede descartarse que la tuberculosis (o su reactivación) u otras infecciones oportunistas comiencen tras un periodo más largo de tratamiento.

En la ficha técnica actualmente aprobada, se contraindica el uso de Remicade® cuando los pacientes presentan infecciones clínicamente graves.

También se advierte del riesgo conocido de exacerbación de infecciones por la inhibición del TNF-alfa, que es un mediador importante de la inflamación y de la respuesta inmune celular.

Teniendo en cuenta la gravedad de estas notificaciones la Agencia Española del Medicamento, de común acuerdo con la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA), desea hacer las siguientes recomendaciones:

1. Si se sospecha tuberculosis activa, debe suspenderse el tratamiento con infliximab (Remicade®) hasta que el diagnóstico se haya descartado, o la infección haya sido tratada de acuerdo con las pautas actualmente recomendadas.
2. Antes de comenzar el tratamiento con infliximab (Remicade®), debe evaluarse la existencia de una tuberculosis activa o latente (inactiva), a través de una detallada historia clínica que incluya antecedentes personales de tuberculosis o posibles contactos previos con la enfermedad y la realización de pruebas apropiadas (radiografía de tórax, prueba de tuberculina). Debe tenerse presente que pueden aparecer falsos negativos en los resultados de las pruebas de tuberculina en pacientes gravemente enfermos o inmunodeprimidos. Si se diagnostica una tuberculosis latente (inactiva), deben tomarse medidas preventivas para evitar la activación de la tuberculosis y valorar la relación beneficio-riesgo para el paciente, antes de empezar la terapia con infliximab (Remicade®).
3. El paciente ha de ser advertido de que debe informar a su médico si aparecen signos y/o síntomas sugerentes de tuberculosis (por ejemplo: tos persistente, debilidad/ pérdida de peso y febrícula).

Estas medidas son especialmente relevantes en España, donde la prevalencia de la tuberculosis es mayor que en otros países de Europa.

Como medida urgente, se ha modificado la información contenida en la ficha técnica y prospecto. La Agencia Española del Medicamento considera necesario hacer pública esta información a los profesionales sanitarios.

El informe de evaluación científica de Remicade® está disponible en la página web de la EMA (<http://www.eudra.org/emea.html>)

Nota informativa en la página web de la Agencia Española del Medicamento (<http://www.agemed.es>).

2.6. Mitoxantrona en el tratamiento adyuvante de cáncer de mama. Restricción de indicaciones (07/2001).

Mitoxantrona es un agente citostático indicado para el tratamiento de distintas neoplasias, entre ellas el cáncer de mama.

Un estudio epidemiológico realizado en Francia (J Clin Oncol 2000; 18: 2836-2842) muestra un aumento del riesgo de leucemia aguda en pacientes con cáncer de mama localizado en tratamiento con mitoxantrona y radioterapia. La incidencia de este cuadro es mayor que la esperada en la población general y que la estimada en mujeres con cáncer de mama localizado en tratamiento con otros agentes antineoplásicos en combinación con radioterapia.

Como consecuencia de este hallazgo, la Agencia Española del Medicamento considera que la relación beneficio/riesgo de mitoxantrona para el tratamiento de cáncer de mama

únicamente se mantiene favorable en aquellas pacientes con carcinoma de mama metastásico.

En caso de que existan pacientes con carcinoma de mama no metastásico actualmente en tratamiento con mitoxantrona, se recomienda al médico que reevalúe la relación beneficio-riesgo, a la luz de esta nueva información.

Las especialidades farmacéuticas comercializadas en España que contienen mitoxantrona son Novantrone® y Pralifan®.

Los cambios arriba mencionados se han reflejado convenientemente en la ficha técnica y prospecto de estas especialidades farmacéuticas.

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:

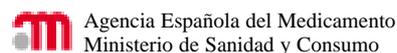
Dra. Carmen Esteban Calvo, Dra. Carmen Ibáñez Ruiz y Dr. Jesús Frías Iniesta.

COMITÉ TÉCNICO DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE MADRID

- | | |
|--|---|
| A. J. Carcas Sansuán (Farmacólogo Clínico. Hospital La Paz) | C. Martínez Garrido (Jefe de Sección. Servicio de Farmacia. Hospital Ramón y Cajal) |
| E. Cruz Martos (Farmacéutica de Área) | A. Gil Aguado (Jefe de Sección. Servicio de Medicina Interna. Hospital La Paz) |
| C. Esteban Calvo (Farmacólogo Clínico. Centro de Farmacovigilancia de Madrid) | I. Lobato Casado (Jefe de Área. Consejería de Sanidad) |
| E. Vargas Castrillón (Farmacólogo Clínico. Hospital Clínico San Carlos) | J. Frías Iniesta (Jefe de Sección. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital La Paz) |
| I. Galende Domínguez (Jefe de Servicio de Regulación Sanitaria. Consejería de Sanidad) | |



Comunidad de Madrid



SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA
Notificación Espontánea de Reacciones Adversas
a Medicamentos