

■ 2. Noticias sobre seguridad de los medicamentos

2.1. Riesgos y beneficios del tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos asociados a progestágenos: Nuevos datos (11 de julio de 2002)

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

Resumen de los datos publicados

El pasado nueve de julio de 2002, y a través de la versión electrónica de la revista JAMA,

se han dado a conocer los primeros resultados de un ensayo clínico llevado a cabo en el marco de un proyecto de investigación norteamericano conocido como Iniciativa por la Salud de las Mujeres (Women Health Initiative (WHI)). El objetivo del ensayo-randomizado y controlado- era examinar el beneficio y riesgos del tratamiento hormonal sustitutivo en una población de aproximadamente 17.000 mujeres postmenopausicas sanas en Estados Unidos.

- El ensayo tuvo que ser suspendido de forma prematura, tras un tiempo de seguimiento medio de 5.2 años, al constatar que el grupo de pacientes tratadas con un preparado conteniendo estrógenos conjugados (0.625 mg) y

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

- Las dos principales variables de medida en el ensayo fueron la enfermedad coronaria y el cáncer de mama invasivo. El riesgo de enfermedad coronaria se incrementaba durante el primer año de uso en las mujeres tratadas con tratamiento hormonal sustitutorio, frente a las mujeres tratadas con placebo. De igual forma, el riesgo de cáncer de mama se incrementaba a lo largo de los años de uso.

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

Interpretación

Estos resultados- que confirman los obtenidos de estudios epidemiológicos previos y proporcionan nueva evidencia científica sobre el riesgo de aparición a corto plazo de enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular- son los primeros que se obtienen mediante la realización de un ensayo clínico randomizado en mujeres sanas. Los resultados sólo son aplicables al uso de estrógenos en combinación con un progestágeno administrado de forma continua. Todavía no están disponibles los resultados del ensayo clínico en marcha que evalúa la eficacia y riesgo de los estrógenos sólo en mujeres histerectomizadas. Es posible que otros

tipos de compuestos hormonales, otras dosis y otras pautas de administración de los estrógenos combinados con progestágenos produzcan efectos distintos de los observados en este estudio.

Recomendaciones

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

2.2 Epoetina alfa: Administrar por vía intravenosa a pacientes con insuficiencia renal crónica. (17 de julio de 2002).

Especialidades farmacéuticas: Eporex (en todas sus presentaciones), Epopen (en todas sus presentaciones). Principio activo: epoetina alfa. Laboratorios titulares: Janssen Cilag (Eprex) y Pensa (Epopen). Situación en el mercado: uso hospitalario.

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

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

El análisis pormenorizado de los casos comunicados a escala mundial hasta el 31 de mayo de 2002, muestra que la mayoría de ellos se relacionan con la administración de EPREX®/EPOPEN® por vía subcutánea en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica (IRC); por ello, y a la espera de concluir la investigación que actualmente lleva a cabo el Titular de la autorización de comercialización sobre los factores que pueden contribuir a la formación de anticuerpos en pacientes con aplasia pura de células rojas, se ha acordado recomendar que el producto sea administrado por vía intravenosa en los pacientes con IRC, siempre que sea posible. En caso de que no fuera posible, se deberá evaluar en cada paciente el balance beneficio/riesgo de la administración por vía subcutánea o bien recurrir a otras alternativas terapéuticas.

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

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

Casos comunicados de sospecha de aplasia pura de células rojas a escala mundial, hasta el 31 de mayo de 2002, en pacientes tratados con Eporex®/Epopen®

	Año no especificado	1988 a 1998	1999	2000	2001	2002 (hasta 31/5/2002)
Casos, por año de aparición de la aplasia pura de células rojas	33*	3	12	17	60	16
Exposición a EPREX®/EPOPEN® en pacientes con IRC (X 100.000 años- paciente)		8,93**	2,09	2,26	2,48	1,14

* De estos 33 casos, 3 fueron comunicados en el 2000, 9 en el 2001 y 21 en el 2002.

** Es decir: la exposición entre 1988 y 1998 fue de 893.000 años-paciente que sería el resultado de sumar los tiempos de exposición individuales de cada paciente con IRC.

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

En pacientes en los que se desarrolle una repentina falta de eficacia terapéutica deben investigarse las causas habituales de falta de respuesta (por ej.: déficit de hierro, folato y vitamina B12, intoxicación por aluminio, infección o inflamación, pérdida de sangre y hemólisis). Si no se identifica ninguna causa, deberá realizarse un estudio de médula ósea. Si se diagnostica aplasia pura de células rojas, debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con EPREX®/EPOPEN® y deberá considerarse la determinación de anticuerpos frente a eritropoyetina. Los pacientes no deberán cambiar a otra eritropoyetina ya que existe reactividad cruzada con otras eritropoyetinas. Se deberán excluir otras causas de aplasia pura de células rojas e instaurar el tratamiento apropiado. Se recuerda a los profesionales sanitarios la necesidad de utilizar de forma adecuada estas especialidades, tal y como se indica en la ficha técnica (ver sección 6.4), almacenando el producto entre 2-8°C en su caja original y no congelándolo. También es aconsejable que los pacientes sean

instruidos en el manejo y condiciones de almacenamiento adecuados, tal y como se describen en el prospecto.

Esta nueva información de seguridad ha sido ya incorporada a la ficha técnica (ver apartados 4.2, 4.3 y 4.4) y prospecto autorizados. Se recomienda a los médicos prescriptores que consulten la nueva ficha técnica en vigor de las especialidades Epopen, Epopen 40.000 UI/ml, Eporex y Eporex 40.000 UI/ml. Los Laboratorios Titulares han enviado a los médicos prescriptores y farmacéuticos de hospital una carta informativa sobre este tema.

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

2.3 Re-evaluación de la relación beneficio-riesgo de los agentes flebotónicos para administración por vía oral (6 de septiembre de 2002)

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

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

- **Suspender la autorización de comercialización** de aquellas especialidades farmacéuticas cuya relación beneficio-riesgo se ha considerado desfavorable debido a la falta de estudios adecuados demostrativos de eficacia. Dichas especialidades farmacéuticas aparecen reflejadas en la tabla 1.
- **Restringir las indicaciones terapéuticas** de la especialidad farmacéutica **Doxium fuerte**, cuyo principio activo es dobesilato de calcio, **al tratamiento de la retinopatía diabética** (ver tabla 2.1). Dado que el balance beneficio riesgo se considera desfavorable en la indicación de insuficiencia venosa crónica.
- **Limitar las indicaciones** del resto de los agentes **flebotónicos** de administración por **vía oral** al *"alivio a corto plazo (de 2 a 3 meses) del edema y síntomas relacionados con la insuficiencia venosa crónica"*. En la tabla 2.2 se muestra la lista de **especialidades farmacéuticas afectadas**.

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

Tabla 1.- Especialidades farmacéuticas de las que se suspende la autorización de comercialización

Especialidad Farmacéutica	Principio Activo
Activadone 200 mg (60 cápsulas)	Cromocarbo
Daflon 150 mg (60 grageas)	Diosmina
Difrarel 100 mg (30 y 60 comprimidos recubiertos)	Antocianósidos de vaccinium myrtillus
Difrarel E 40 comprimidos	Antocianósidos de vaccinium myrtillus Tocoferol
Diosminil 300 mg (60 cápsulas)	Diosmina
Doxium 250 mg (30 y 60 comprimidos)	Dobesilato de calcio
Fepalitan 20 mg (50 grageas)	Escina
Insuven 300 mg (60 cápsulas)	Diosmina
Intercyton 100 mg (30 y 60 cápsulas)	Flavodato disodio
Largitor 80 mg (30 y 60 cápsulas)	Vaccinium myrtillus
Metorene 5 mg (30 y 60 comprimidos)	Naftazona
Rutice Fuerte 30 comprimidos	Acido ascórbico Rutósidos
Veinobiase 30 comprimidos efervescentes	Acido ascórbico Ruscus aculeatus Ribes nigrum
Venoruton 300 mg (30 y 60 cápsulas)	Troxeutina
Venosan 40 grageas	Foledrina, sulfato Nicotinato de inositol Troxeutina

Tabla 2.1.- Especialidades farmacéuticas cuya indicación se restringe al tratamiento de la retinopatía diabética

Especialidad Farmacéutica	Principio Activo
Doxium Fuerte 500 mg cápsulas	Dobesilato de calcio

Tabla 2.2.- Especialidades farmacéuticas que se mantienen autorizadas únicamente para el alivio a corto plazo (2 a 3 meses) del edema y síntomas relacionados con la insuficiencia venosa crónica

Especialidad Farmacéutica	Principio Activo
Capillarema 75 mg (30 cápsulas)	Aminaftona
Daflon 500 mg (30 y 60 comprimidos)	Diosmina
Esberiven 200 ml solución	Troxeutina
Fabroven 60 cápsulas	Melilotus officinalis (1) Acido ascórbico Hesperidina metilchalcona Ruscus aculeatus
Flebostasin Retard 300 mg (60 cápsulas)	Castaño de indias
Pentovena 200 mg (60 cápsulas)	Hidrosmina
Plantivenol 50 comprimidos	Castaño de indias
Provenen 50 mg (50 comprimidos)	Castaño de indias
Venolep 200 mg (60 cápsulas)	Hidrosmina
Venoruton 1000 mg (14 y 30 sobres) (2)	Troxeutina
Venoruton 500 mg (30 sobres) (2)	Troxeutina
Venosmil 200 mg (20 y 60 cápsulas)	Hidrosmina

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

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

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

Comité Técnico del Centro de Farmacovigilancia de Madrid

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