

■ 4. Noticias sobre Seguridad de los Medicamentos

4.1 Nimesulida (Guaxan[®], Antifloxil[®]): Suspensión Cautelar de Comercialización (3 de mayo de 2002)

Nimesulida –un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) e inhibidor preferente de la isoenzima COX-2– es el principio activo de las especialidades farmacéuticas Antifloxil[®] y Guaxan[®]; ambas se autorizaron en nuestro país en 1996 para las indicaciones *de tratamiento sintomático de la artropatía degenerativa (artrosis), tratamiento de procesos inflamatorios y dolorosos agudos de diversas etiologías, tales como postoperatorio y traumatismos musculoesqueléticos. Dismenorrea primaria y como antipirético.*

En 1999, a raíz de la descripción de los primeros casos de hepatotoxicidad asociados a nimesulida, se modificó la ficha técnica del producto para advertir del riesgo detectado y de la necesidad de suspender el tratamiento si las pruebas de laboratorio revelaban una alteración hepática.

En marzo de este año un Estado Miembro de la Unión Europea –Finlandia– ha suspendido la comercialización de nimesulida debido a los casos graves de hepatotoxicidad comunicados hasta la fecha con el uso del producto; de forma simultánea, ha solicitado un arbitraje del Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP) de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos, donde están representados todos los Estados Miembros. Ello significa que en un futuro se dispondrá de una decisión –vinculante para todo el territorio de la Unión– sobre si el balance beneficio-riesgo del medicamento justifica su permanencia en el mercado y, en su caso, en qué condiciones.

A raíz de la decisión de Finlandia, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano –órgano consultivo de la Agencia Española del Medicamento– ha reevaluado el perfil de seguridad de nimesulida. La conclusión del Comité es que el uso de nimesulida se asocia a un mayor riesgo (en términos de frecuencia y gravedad) de inducir lesiones hepáticas, en comparación con otros AINE; el mecanismo de producción

de estas reacciones parece ser de tipo idiosincrásico, no ligado a la dosis, y por tanto difícilmente predecible; por otra parte, la evidencia científica disponible no muestra que nimesulida pueda ser considerado un AINE con un menor potencial de producir hemorragias y perforaciones gastrointestinales. Basándose en todo lo anterior, el Comité ha recomendado a la Agencia que suspenda de forma temporal la autorización de comercialización de las especialidades farmacéuticas autorizadas en España que incluyen en su composición a la nimesulida, hasta que el CPMP se pronuncie al respecto.

Atendiendo a esta recomendación, **la Agencia Española del Medicamento ha hecho efectiva, con fecha de 3 de mayo de 2002, la suspensión cautelar de la comercialización de las especialidades farmacéuticas Antifloxil[®] y Guaxan[®].**

Con objeto de llevar a cabo la presente medida, se dictan las siguientes instrucciones:

Los tratamientos con Antifloxil[®]/Guaxan[®] actualmente en curso deberán ser interrumpidos. El médico al cargo del paciente decidirá si es necesaria su sustitución por otro tratamiento. Las oficinas de farmacia procederán a devolver las unidades de producto sobrante al Laboratorio titular a través de los canales habituales.

4.2 Tetrabamato (Sevrium[®]): PRÓXIMA RETIRADA DEL MERCADO. Disponible en farmacias hasta el 31 de Julio de 2002, sólo para finalizar tratamientos en curso (3 de mayo de 2002)

Sevrium[®] es una especialidad farmacéutica cuyo principio activo –tetrabamato– está constituido por la asociación de fenobarbital y dos carbamatos: febarbamato y difebarbamato. El producto se autorizó en España en 1981 para su uso en tratamientos de desintoxicación, fundamentalmente alcohólica, con una duración máxima de tratamiento de cuatro semanas.

Recientemente el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano –órgano consultivo de la Agencia Española del Medicamento– ha reevaluado el perfil de seguridad del tetrabamato, a la vista de los casos de toxicidad hepática y cutánea comunicados al Sistema Español de Farmacovigilancia y a otros Sistemas de Farmacovigilancia de diferentes países; la conclusión del Comité es que el balance beneficio-riesgo de tetrabamato es desfavorable en las condiciones de uso autorizadas; por ello, y teniendo en cuenta que se dispone de otras alternativas terapéuticas de similar o mayor eficacia para el tratamiento de la desintoxicación alcohólica, el Comité ha recomendado a la Agencia que suspenda de forma definitiva la autorización de comercialización de la especialidad farmacéutica Sevrium[®].

Atendiendo a esta recomendación, **la Agencia Española del Medicamento ha iniciado el procedimiento de revocación de la autorización otorgada en su día a Sevrium[®]. Para facilitar la finalización de los tratamientos de desintoxicación actualmente en curso se ha previsto que el medicamento continúe estando disponible en las farmacias hasta la fecha límite del 31 de julio de 2002.**

La finalización de los tratamientos con Sevrium[®] debe realizarse de acuerdo a la siguiente pauta de actuación:

A partir del 3 de mayo de 2002 no deben iniciarse nuevos tratamientos con Sevrium[®] sólo puede prescribirse –y dispensarse– el medicamento para pacientes que estuvieran ya en tratamiento.

Los médicos deben avisar a los pacientes de que se va a proceder a la finalización del tratamiento (y en su caso a su sustitución por otro fármaco).

En ningún caso deberá un paciente por su propia iniciativa suspender el tratamiento o disminuir la dosis, ya que esto puede entrañar riesgos si no se hace bajo la supervisión de un médico.

A partir del 1 de agosto de 2002, las oficinas de farmacia procederán a devolver las unidades de producto sobrante al Laboratorio titular a través de los canales habituales. ■

4.3 Tolerancia, dependencia y síndrome de retirada con Zolpidem (Inclusión en la lista de sustancias y productos psicotropos)

El Zolpidem es una imidazopiridina del grupo de las benzodiazepinas y similares, estructuralmente no relacionado con las benzodiazepinas. En España se aprobó su comercialización en 1990 para el tratamiento, a corto plazo, del insomnio. Desde el 7 de Marzo de 2002 está incluido en la lista IV del anexo I del Real Decreto 2829/1977 de 6 de octubre, de sustancias psicotrópicas¹.

La dosis diaria recomendada es de 10 mg antes de acostarse, debiéndose reducir a 5 mg al día en pacientes ancianos, debilitados o con insuficiencia renal. La duración máxima del tratamiento, incluyendo el periodo de disminución de dosis, no debe exceder de cuatro semanas. Puede ser útil informar al paciente, cuando comience el tratamiento, de que éste será de una duración limitada y explicar con precisión cómo se disminuirá progresivamente la

dosis. Además es importante advertir al paciente de la posibilidad de fenómenos de rebote, minimizando por lo tanto la ansiedad sobre tales síntomas si aparecen mientras el producto esté siendo suspendido².

En Alemania en 1999 las Autoridades Sanitarias advirtieron sobre el potencial riesgo de dependencia con zolpidem y zopiclona, en pacientes con historia de dependencia a benzodiazepinas. Su Sistema de Farmacovigilancia había recibido 28 casos de dependencia, 16 de síndrome de retirada y 9 de abuso, sobre una prescripción anual de 41 millones de dosis diarias definidas (DDD) de zolpidem.

Además de los casos alemanes, en Uppsala, el Programa Internacional de Monitorización de Fármacos tenía recogidos otros 13 casos de abuso, 71 de dependencia y 36 de retirada asociados a zolpidem³.

La Comisión de Estupefacientes de las Naciones Unidas recomendó en Marzo de 2001 que zolpidem se incluyera en la Lista IV de la Convención de Sustancias Psicotrópicas de 1971 motivo por el que se ha procedido a modificar el anexo I del Real

Decreto 2829/1977, de 6 de octubre.

El Sistema Español de Farmacovigilancia tiene recogidos 2 casos de síndrome de retirada con convulsiones y 6 casos de dependencia, llegando los pacientes a tomar, en algunos de los casos notificados, dosis diarias superiores a un gramo de zolpidem. En España, en el año 2001 se prescribieron 66 millones de DDDs de zolpidem.

Los fenómenos de tolerancia, dependencia y síndrome de retirada son reacciones adversas a medicamentos que pueden producirse con un gran número de fármacos, no todos del grupo de los narcóticos o de los psicotropos y por lo tanto cuadros clínicos susceptibles de ser comunicados al Centro de Farmacovigilancia. ■

Bibliografía

1.- Boletín Oficial del Estado nº 56. Miércoles 6 de Marzo de 2002 pag 9119.

2.- Información del Producto Stilnox® y Dalparam®. Vademécum Internacional. Edición 2001 ©

3.- Anon. Zolpidem and zopiclone dependence. WHO Drug Information 1999; 13(2):92

5. Reacciones adversas asociadas a moxifloxacino

El moxifloxacino es un antibiótico del grupo de las quinolonas, comercializado en España desde finales de 1999 para el tratamiento de infecciones respiratorias, exacerbación aguda de la bronquitis crónica, neumonía adquirida en la comunidad, excepto neumonía grave y sinusitis bacteriana aguda (adecuadamente diagnosticada), causadas por microorganismos sensibles a moxifloxacino, teniendo en consideración las directrices locales oficiales respecto a la resistencia antibacteriana y al uso adecuado de agentes antibacterianos. La dosis diaria recomendada es de 400 mg y la duración del tratamiento dependerá del tipo de infección¹. Durante el año 2001 se prescribieron poco más de 3 millones de DDDs de moxifloxacino en España, el 4% en la Comunidad de Madrid.

Las quinolonas comparten algunas reacciones adversas, aunque la incidencia parece variar entre los distintos fármacos del grupo, tal es el caso de las convulsiones, las alteraciones articulares y de los tendones y su potencial arritmogénico².

El moxifloxacino está contraindicado, entre otros, en pacientes con prolongación del QT congénita o adquirida y documentada, alteraciones electrolíticas, particularmente en hipocaliemia, bradicardia clínicamente relevante, insuficiencia cardíaca clínicamente relevante con reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda o en pacientes con historial previo de arritmias sintomáticas. Además no debe administrarse simultáneamente con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT, en particular los agentes antiarrítmicos de las clases Ia y III. En el caso de aparecer signos de arritmia cardíaca durante el tratamiento con moxifloxacino, el tratamiento deberá abandonarse y deberá realizarse un ECG¹.

Desde su comercialización hasta el 8 de abril de 2002 la base de datos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) tiene recogidas 263 notificaciones, excluidas las procedentes de ensayos clínicos o estudios observacionales, en las

Tabla 1. Distribución de las notificaciones de sospechas de RAM asociadas a moxifloxacino según órganos o sistemas afectados.

Órgano o sistema	N(%)
Gastrointestinal	110 (41,8)
Trastornos generales	77 (29,3)
S. Nervioso	72 (27,4)
Piel y anejos	49 (18,6)
Psiquiátricos	29 (11,0)
Cardiovascular	24 (9,1)
Sentidos especiales	22 (8,4)
S. Nervioso autónomo	21 (8,0)
Respiratorio	20 (7,6)
Musculoesquelético	16 (6,1)
Higado	5 (1,9)
Hematológico	5 (1,9)
Genito-urinario	4 (1,5)
Mecanismo de defensa	3 (1,1)
Endocrino-metabólico	1 (0,4)

En una notificación puede estar afectado más de un órgano

que moxifloxacino es uno de los fármacos sospechoso de producir la reacción adversa. Se han notificado reacciones adversas en pacientes con edades comprendidas entre 19 y 98 años, la mitad con más de 64 años, el 63% en mujeres. La reacción fue causa de ingreso hospitalario en 22 pacientes y en uno más prolongó el mismo. Cuatro pacientes fallecieron, en uno de ellos, una muerte súbita, se consideró que la causa del fallecimiento fue la reacción adversa. En la tabla 1 aparece descrito el número de notificaciones en las que está alterado cada órgano o sistema junto al porcentaje respecto al total de notificaciones con moxifloxacino y en la tabla 2 el número de notificaciones en las que se describe cada síntoma o signo. En 222, el 84% de las notificaciones, la reacción adversa constaba en la información del producto.

Recientemente se ha publicado la frecuencia de notificación de la arritmia ventricular denominada Torsades de Pointes a las cinco quinolonas comercializadas en los Estados Unidos de América. Utilizando como numerador el número de casos individuales (excluidos duplicados y casos no estadounidenses) codificados como Torsades de Pointes, notificados como sospecha de reacción adversa a ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino, gatifloxacino o moxifloxacino. El denominador es el número de prescripciones, estimado a partir de los datos de prescripción, con extrapolación para los meses en los que no se dispone de datos de prescripción y la utilización de la información procedente de una encuesta en farmacias comunitarias para los datos de utilización, el análisis se realizó a los 16 meses de comercializarse moxifloxacino y gatifloxacino. La frecuencia estimada de notificación de casos norteamericanos de Torsades de Pointes por 10 millones de prescripciones y el intervalo de confianza del 95%, entre el 1 de enero de 1996 y el 2 de mayo de 2001 es para ciprofloxacino de 0,3 (0,0 a 1,1), para ofloxacino de 2,1 (0,3 a 7,6), para levofloxacino de 5,4 (2,9 a 9,3), para gatifloxacino de 27 (12 a 53) y para moxifloxacino de 0 (0 a 26)³.

La interpretación de los datos procedentes de notificación espontánea debe hacerse en el contexto del consumo y años de comercialización de cada uno de los

Tabla 2.- Descripción de los síntomas y signos recogidos en las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a moxifloxacino, ordenados por frecuencia de notificación.

Síntoma/signo	N	Síntoma/signo	N	Síntoma/signo	N
Diarrea	41	Estomatitis	3	Depresión	1
Malestar general	35	Hepatitis	3	Bloqueo cardiaco	1
Mareo	34	Hipertensión	3	Caída brusca	1
Vómitos	34	Fiebre	3	Calambres en EEII	1
Nauseas	29	Broncoespasmo	3	Cianosis	1
Abdomen, dolor	26	Candidiasis	3	Deshidratación	1
Temblor	19	Ictericia	3	Púrpura trombocitopénica	1
Ansiedad, nerviosismo	16	Diarrea sanguinolenta	3	Fotopsia	1
Visión anormal	15	Mialgia	3	Ojos, dolor	1
Astenia	14	Muerte	3	Palidez	1
Cefalea	14	Abdomen distendido	3	Pancreatitis	1
Erupción cutánea	14	Parestesia	3	Pierna, dolor	1
Disnea	14	Bradycardia	3	Miopatía	1
Urticaria	12	Edema bucal	3	Prurito genital	1
Prurito	11	Angioedema	3	Infarto de miocardio	1
Taquicardia	10	Dolor esquelético	3	QT alargado	1
Sudoración aumentada	9	Disfagia	3	Sudoración, cambio de color	1
Alergia	8	Conjuntivitis	2	Tenismo	1
Tórax, dolor	7	Fibrilación ventricular	2	Uremia	1
Sueño, trastorno	7	Diplopia	2	Vaginitis	1
Sequedad de boca	7	Edema de laringe	2	Vesícula biliar, trastorno	1
Edema facial	6	Ataxia	2	Pigmentación anormal	1
Síncope	6	Vasculitis	2	Función renal alterada	1
Dispepsia	6	Gusto, alteración	2	Encefalopatía	1
Vasodilatación	6	Tendinitis	2	Enfermedad, empeoramiento	1
Vértigo	6	Hígado, función alterada	2	Enteritis	1
Hipotensión	5	Lengua, trastorno	2	Erupción ampollosa	1
Púrpura	5	Sofocos	2	Escalofríos	1
Alucinaciones	5	Anestesia bucal	2	Muerte súbita	1
Habla, trastorno	5	Anorexia	2	Extrapiramidal, trastorno	1
Sudoración fría	5	Arritmia	2	S de Stevens-Johnson-	1
Flatulencia	4	Infección respiratoria alta	2	Gastritis	1
Debilidad muscular	4	Ahogo	1	Glomerulonefritis	1
Confusión	4	Amilasas aumentadas	1	Agranulocitosis	1
Fatiga	4	Artropatía	1	Heces, cambio de color	1
Edema	4	Derrame pleural	1	Hemorragia GI	1
Artralgia	4	Colitis	1	Hipertonía	1
Shock anafiláctico	4	Dermatitis fúngica	1	Esófago, enfermedades	1

En una notificación puede aparecer más de un síntoma o signo.

medicamentos que se comparan y del tipo de reacción adversa que se evalúa. Debe recordarse que son sospechas de reacciones adversas, debe tenerse en cuenta si el análisis se realiza con fármacos recién comercializados o con fármacos antiguos, siendo habitual,

aunque se trate de una reacción adversa grave, que tienda a notificarse más con fármacos nuevos que con fármacos que llevan mucho tiempo en el mercado. También es importante considerar que en los últimos años se ha producido un incremento progresivo de la preocupación

por el potencial arritmogénico de los fármacos, en especial de los antibióticos del grupo de las quinolonas y de los macrólidos, lo que dificulta comparar la frecuencia de notificación en periodos análogos de comercialización de estos fármacos si la diferencia entre estos periodos es importante. Por último es necesario tener en cuenta que aunque sean fármacos del mismo grupo no se utilizan en las mismas indicaciones ni en pacientes con características similares. Aún con estas deficiencias, la notificación

espontánea de sospechas de reacciones adversas es el método más eficiente para generar alertas sobre problemas de seguridad de los medicamentos, como ya se ha demostrado en repetidas ocasiones, entre ellas y recientemente con otras dos quinolonas, el trovafloxacin que fue retirado por problemas hepáticos graves y el grepafloxacin, cuya comercialización se suspendió por su potencial riesgo arritmogénico. Esto es de especial relevancia en los primeros años de comercialización de los

medicamentos, situación en la que se encuentran actualmente en España dos quinolonas, el moxifloxacin y el levofloxacin. ■

Bibliografía

- 1.- Información de Actira®, Proflox® y Octegra®. Vademécum Internacional. Edición 2001 ©.
- 2.- Reacciones adversas comunes al grupo Quinolonas. Revisión de las notificaciones espontáneas recogidas en FEDRA. Boletín R.A.M 1998; 6(1):1-6.
- 3.- Frothingham R. Rates of Torsades de Pointes associated with ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin. *Pharmacotherapy* 2001; 21(12):1468-72.



Dirección General de Farmacia
y Productos Sanitarios
CONSEJERÍA DE SANIDAD

SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA
Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos



Agencia Española del Medicamento
Ministerio de Sanidad y Consumo