

Nou anys de targeta groga

L'any 1991 es van complir 9 anys des que va començar el programa de notificació voluntària de reaccions adverses a medicaments a Catalunya.

El programa de la targeta groga es va iniciar mercès a un ajut del FISSS. Des de 1983 és part integrant del Programa Internacional de Farmacovigilància de l'OMS, al qual actualment participen 33 països i que ha reunit prop d'un milió de notificacions d'efectes indesitjables, en una base de dades que hi ha al Centre Col·laborador de l'OMS a Uppsala.

L'any 1983 la Direcció General de Farmàcia i Productes Sanitaris (DGFPS) el va començar a impulsar i estendre a tot l'Estat i posteriorment el va convertir en el nucli del *Sistema Espanyol de Farmacovigilància*. Aquest està integrat per:

- *Els centres regionals de farmacovigilància*. A cada Comunitat Autònoma hi ha un centre que, com el nostre a Catalunya, rep, avalua i codifica les notificacions i les incorpora a la base de dades general. Actualment hi ha 10 centres plenament incorporats, 5 més d'acreditats que estan iniciant les seves activitats (Aragó, Extremadura, Madrid, Múrcia i La Rioja) i 2 Comunitats Autònomes que encara no en tenen (Astúries i Balears).
- *Centre coordinador*. Gestiona la base de dades del Sistema Espanyol de Farmacovigilància i coordina les activitats dels centres regionals. Fins a finals de 1991 el nostre ha estat el centre coordinador; des d'enguany n'ha pres la responsabilitat el Centre Nacional de Farmacobiologia de l'*Instituto Carlos III* (Majadahonda).
- *Comissió Nacional de Farmacovigilància (CNF)*. Es va constituir l'any 1987. És un organisme consultiu de la DGFPS. Les seves funcions són analitzar problemes de seguretat dels medicaments i assessorar la DGFPS sobre les accions que cal emprendre. Està constituïda per 6 vocals que ho són per raó del seu càrrec al Ministeri de Sanitat més 10 vocals de lliure designació.

Resultats generals

Fins a finals de 1991 el Sistema Espanyol de Farmacovigilància ha incorporat més de 18.000 notificacions a la seva base de dades, 8.073 (44%) de les quals —que descriuen 14.246 reaccions adverses— procedeixen de Catalunya. A la figura 1 es representa la distribució d'aquestes 8.073 notificacions, segons la seva gravetat, els aparells o sistemes afectats i els grups de fàrmacs que les han produït. Les notificacions espontànies (5.404) han estat enviades per un 4,5% dels metges col·legiats a Catalunya. La incorporació d'una targeta groga al nou talonari de receptes del Servei Català de la Salut ha suposat un increment del 230% en el nombre de notificacions rebudes.

La notificació espontània serveix per detectar reaccions adverses prèviament desconegudes, ja sigui dels fàrmacs de recent comercialització o dels que ja fa temps que estan comercialitzats. A la taula 1 hi ha un relació de problemes que s'han pogut detectar o conèixer millor amb la targeta groga. Alguns d'aquests problemes han estat tractats de manera més exhaustiva en butlletins anteriors.¹⁻¹⁰ En aquest número en descrivim alguns.

Hepatotoxicitat per bendazac (Bendalina®)

El bendazac és un AINE l'única indicació del qual és el tractament de les cataractes per via oral. Està comercialitzat a pocs països, les referències sobre els seus efectes indesitjables són escasses i no hi ha informació sobre la seva possible hepatotoxicitat. Hem reunit 3 notificacions d'hepatitis citolítica i una d'alteració dels enzims hepàtics, associades a l'administració de bendazac durant 1 a 6 mesos.²

La seva eficàcia en el tractament de les cataractes no està establerta. Els assaigs clínics contenen un nombre insuficient de pacients, són de cur-

Taula I.- Problemes de seguretat dels medicaments detectats amb la targeta groga.

fàrmac	reacció
bendazac (Bendalina [®])	hepatotoxicitat
Biostar [®] (crema)	cremades
bismut (Mabogastrol [®])	encefalopatia
cefazolina+cefazolina-dibencilamina (Daren [®])	lesions en el punt d'aplicació
cincofèn (Uriartril [®])	hepatotoxicitat
cinepazida (Arteripax [®] , Vasolande [®])	agranulocitosi
cinnarizina (Diclamina [®] , Stugeron [®] i altres)	parkinsonisme, tremolor
citolona (Mucorex [®] i altres)	alteracions del gust
cleboprida (Clanzol [®] , Cleboril [®] i altres)	risc de distonia aguda elevat
droxicam (Drogelon [®] , Ferpar [®] , Ombolan [®])	hepatotoxicitat
flunarizina (Flurpax [®] , Sibelium [®] i altres)	parkinsonisme, tremolor, depressió
gangliòsids (Nevrotal [®])	síndrome de Guillain-Barré i altres poliradiculoneuropaties agudes
glafenina (Glifanar [®] , Osodent [®] i altres)	hipersensibilitat, hepatotoxicitat
metasilicat d'alumini i magnesi (Alyma [®])	poliúria, disúria

ta durada i presenten altres deficiències metodològiques. Això, junt amb la seva hepatotoxicitat, li confereix una relació benefici-risc pobre.

A finals de 1987 la CNF va proposar incloure al prospecte els dubtes sobre la seva eficàcia en el tractament de les cataractes, així com sol·licitar al laboratori fabricant la realització d'un assaig clínic per avaluar-ne l'eficàcia. A part que no se sap res d'aquest suposat assaig clínic, és evident que aquestes mesures són insuficients d'un punt de vista sanitari.

Hepatotoxicitat per cincofèn (Uriartril[®])

El cincofèn és un analgèsic-antipirètic utilitzat en el tractament de la gota, perquè té efecte uricosúric. Actualment només està comercialitzat a 6 països, entre ells Espanya, perquè ja era coneguda l'elevada freqüència d'efectes indesitjables hepàtics greus que s'enregistra amb el seu ús. S'han registrat 8 episodis d'hepatitis en malalts tractats amb aquest fàrmac, 2 de desenllaç mortal.

El laboratori, per iniciativa pròpia, el va immobilitzar cautelarament l'octubre de 1990 i unes setmanes després la CNF en va recomanar la retirada definitiva del mercat.

Agranulocitosi per cinepazida (Arteripax[®], Vasolande[®])

La cinepazida és un derivat piperazínic, utilitzat com a vasodilatador cerebral, d'eficàcia no demostrada i amb un perfil de seguretat molt poc conegut.³ Al nostre centre vàrem registrar 6 casos d'agranulocitosi. Amb la col·laboració dels Serveis hospitalaris d'Hematologia d'una àrea de 4.200.000 habitants, vàrem calcular que el risc d'agranulocitosi per cinepazida seria de 0,07% a 1,1% dels malalts tractats.⁴

Atesa la pobre relació benefici-risc d'aquest medicament, la CNF va recomanar-ne la retirada del mercat l'any 1988. Va ser retirada uns mesos més tard.

Síndrome extrapiramidal i depressió per cinnarizina (Diclamina[®], Stugeron[®] i altres) i flunarizina (Flurpax[®], Sibelium[®] i altres)

El risc d'efectes extrapiramidals (tremolor i parkinsonisme) i de depressió produïts per cinnarizina i per flunarizina és ben conegut en l'actualitat. La seguretat de la cinnarizina i de la flunarizina ja es va tractar en aquest butlletí.^{5,6}

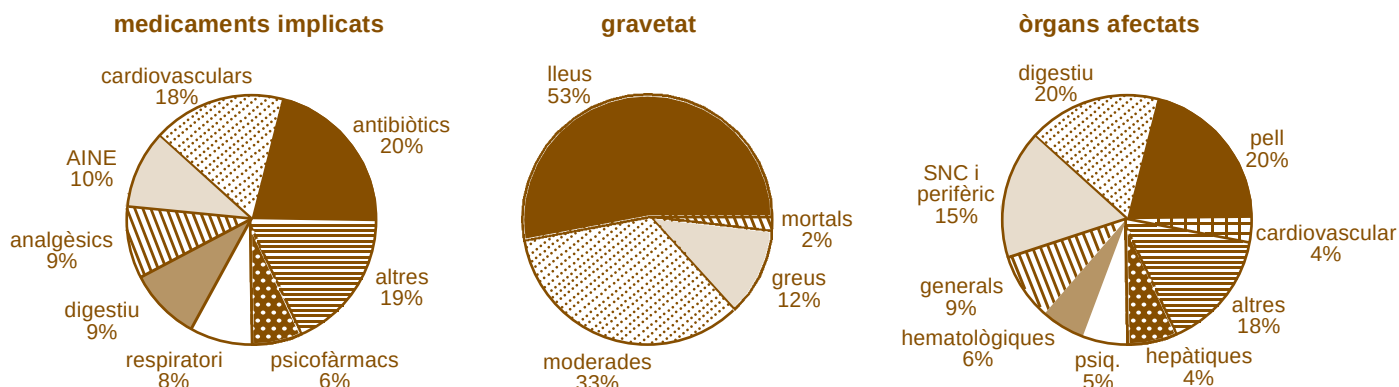


Figura 1. Dades generals referents a 8.073 notificacions que descriuen 14.246 efectes indesitjables comunicats a Catalunya entre 1983 i 1991 (AINE: antiinflamatoris no esteroïdals); (psiq: psiquiàtriques).

La base de dades del Sistema Espanyol de Farmacovigilància conté actualment 231 notificacions referents a cinnarizina i 107 a flunarizina. D'aquestes 338 notificacions, 223 descriuen símptomes extrapiramidals i/o depressió: la cinnarizina havia estat administrada a 165 pacients, la flunarizina a 51; 7 rebien tots dos fàrmacs. Un 70 % dels pacients amb parkinsonisme va millorar en deixar el tractament i en algun d'ells els símptomes van reaparèixer quan es va tornar a administrar el fàrmac sospitós.

La relació benefici-risc del tractament amb cinnarizina i flunarizina ha estat motiu de debat en 4 sessions de la CNF. Finalment l'any 1989 la Comissió va reconèixer que cinnarizina i flunarizina podien produir efectivament aquests efectes indesitjables, però es va limitar simplement a recomanar a la DGFPs les següents modificacions dels prospectes de les especialitats que les contenen: (1) per a la cinnarizina, suprimir que «millora la simptomatologia de pèrdua de memòria i trastorns del son»; (2) suprimir, entre les indicacions, «el tractament a llarg termini de la insuficiència arterial cerebral i perifèrica incloent la claudicació intermitent, dolor en repòs i trastorns vasoespàstics (per exemple, malaltia de Raynaud); (3) incloure que «en tractaments llargs pot aparèixer simptomatologia extrapiramidal (parkinsonisme, discinèsies, acatàsia, etc.)», i (4) en el prospecte de la flunarizina, afegir que pot produir depressió. Des que es van descriure aquests efectes indesitjables l'any 1986, el consum de cinnarizina ha disminuït aproximadament en un 45%. Malgrat això, continuem rebent notificacions que descriuen casos d'efectes extrapiramidals i depressió atribuïbles a cinnarizina o a flunarizina.

Alteracions del gust per citiolona (Mucorex^R i altres)

A Espanya la citiolona es un suposat mucolític. No hi ha dades que en demostrin l'eficàcia. En números anteriors del *Butlletí Groc* s'han comentat les alteracions del gust⁷ i la seguretat de la citiolona.⁸ Fins ara s'han rebut 53 notificacions, de les quals 10 descriuen episodis d'hipogèusia o agèusia.

La seguretat de la citiolona no ha estat tractada per la CNF.

Distonies agudes per cleboprida (Clanzol^R, Cleboril^R i altres)

Les reaccions de distonia aguda són efectes indesitjables ben coneguts dels antagonistes dopaminèrgics. La cleboprida és una ortopramida (anàloga de la metoclopramida) utilitzada sobretot com a antiemètic. Amb dades recollides amb la targeta groga es va observar que el risc de distonies agudes era unes 4 vegades més alt amb cleboprida que amb metoclopramida.¹

Després dels debats corresponents, la CNF no va recomanar cap acció. Posteriorment, el laboratori fabricant, per iniciativa pròpia, va modificar les presentacions del fàrmac, sobretot les pediàtriques, de manera que ara se'n recomanen dosis més baixes, l'eficàcia de les quals no està demostrada.

Hepatotoxicitat per droxicam (Drogelon^R, Ferpan^R, Ombolan^R)

El droxicam és un nou antiinflamatori no esteroïdal (AINE) comercialitzat a mitjans de 1990. En realitat és un profàrmac del piroxicam, que s'hidrolitzaria espontàniament a la llum intestinal i s'absorbiria en forma de piroxicam. Fins ara s'han rebut 59 notificacions referents a droxicam. D'aquestes, 19 (32%) descriuen quadres d'hepatotoxicitat, sobretot de tipus colostàsic. El risc d'hepatotoxicitat per AINE és conegut. No obstant, crida l'atenció la proporció elevada de casos associats amb droxicam. Així per exemple fins ara s'han rebut 358 notificacions referents a piroxicam, de les quals només 8 (2,2%) descriuen quadres d'hepatotoxicitat.

A finals de 1991 la CNF va recomanar que el principal laboratori fabricant realitzi estudis de toxicitat hepàtica aguda i subaguda en determinats models experimentals que comparin piroxicam i droxicam, així com la realització d'un estudi epidemiològic, el disseny del qual està pendent de determinar.

Poliradiculoneuropaties per gangliòsids (Nevrotal^R)

Al tercer *Butlletí Groc* de 1990⁹ informàvem de la possible associació entre l'ús de gangliòsids d'escorça cerebral bovina i l'aparició de síndrome de Guillain-Barré, en ocasió de la detecció de 2 casos a Espanya i 6 a Alemanya. Les autoritats sanitàries alemanyes havien decidit la suspensió temporal de la llicència de comercialització dels gangliòsids per aquest motiu. Fins ara s'han notificat 17 casos de síndrome de Guillain-Barré o polineuropatia motora aguda en pacients prèviament exposats a gangliòsids.

El principal problema dels gangliòsids és que encara no se n'ha demostrat l'eficàcia en les indicacions en què se'n proposa l'ús.

La seguretat dels gangliòsids ha estat debatuda en 5 sessions de la CNF. En la seva darrera reunió, la Comissió va proposar la seva retirada del mercat. En el moment d'escriure aquest Butlletí no es coneix què farà la DGFPs.

Hepatotoxicitat i hipersensibilitat per glafenina (Glifanan^R, Osodent^R i altres)

La glafenina és un analgèsic que s'havia consumit àmpliament a alguns països europeus (Holanda, França i Bèlgica). Produeix reaccions d'hepatotoxicitat (en alguns casos amb necrosi i insuficiència hepàtica), nefrotoxicitat i hipersensibilitat (xoc anafilàctic). A Espanya, on l'ús ha estat limitat, hem rebut 5 notificacions d'hepatotoxicitat (una d'elles mortal), 5 de xoc anafilàctic i una d'insuficiència renal aguda.¹⁰

La glafenina es va retirar del mercat en primer lloc a Bèlgica. A finals de 1991 el Comitè d'Especialitats Farmacèutiques de la Comunitat Europea va recomanar-ne la retirada i el gener de 1992 es va retirar també a Espanya.

Poliúria/disúria per metasilicat d'alumini i magnesi (Alyma^R)

El metasilicat d'alumini i magnesi és un antiàcid. A Espanya es troba en 10 especialitats farmacèutiques. Una d'elles –Alyma^R sobres– es presentava en forma de sobres amb 4 g d'aquest producte, i era la que en contenia més. S'han rebut 9 notificacions de disúria i polaquiúria. Set pacients prenen Alyma^R sobres, un altre comprimits (1 g de metasilicat d'Al i Mg) i un altre usava sobres i comprimits. Aquesta reacció no s'havia descrit amb cap altre antàcid.

El juny de 1988 la CNF va recomanar reduir la quantitat per sobre i realitzar un estudi de farmacovigilància. De moment no sen sap res.

Conclusions

El Sistema Espanyol de Farmacovigilància ha detectat efectes indesitjables prèviament desco-

neguts o molt poc coneguts. Per a alguns fàrmacs (bendazac, cinepazida, cinnarizina, citiolona, flunarizina, gangliòsids) no sols no se'n coneixien determinats efectes indesitjables, sinó que tampoc se n'havia demostrat l'eficàcia, en les seves indicacions més freqüents. Altres havien estat ja objecte de regulació a altres països per causa de la seva toxicitat (bismut, cincofèn, gangliòsids, glafenina) i per a alguns la identificació entre nosaltres de problemes ja coneguts a altres països ha conduït a la seva retirada del mercat (sals insolubles de bismut i cincofèn). Aquests exemples d'aplicacions de programes com el de la targeta groga posen de relleu que la seva utilitat seria nul·la sense la col·laboració desinteressada dels professionals sanitaris.

Referències

1. Anònim. *Butll Inf Ter ICS* 1988; 4:19-24.
2. Anònim. *Butll Groc* 1991; 4:5-6.
3. Anònim. *Notificació Voluntària de Reaccions Adverses a Medicaments. Targeta Groga. Butlletí Informatiu* 1987; 10:2-8.
4. Laporte JR, Capellà D, Juan J. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38:387-8.
5. Anònim. *Notificació Voluntària de Reaccions Adverses a Medicaments. Targeta Groga. Butlletí Informatiu* 1986; 7:2-8.
6. Anònim. *Notificació Voluntària de Reaccions Adverses a Medicaments. Targeta Groga. Butlletí Informatiu* 1987; 11:2-3.
7. Anònim. *Notificació Voluntària de Reaccions Adverses a Medicaments. Targeta Groga. Butlletí Informatiu* 1987; 11:6-7.
8. Anònim. *Butll Groc* 1990; 3:2-3.
9. Anònim. *Butll Groc* 1990; 3:12.
10. Anònim. *Butll Groc* 1991; 4:6-8.

ISSN 0214-1922.

© Institut Català de Farmacologia. CSU Vall d'Hebron, Pº Vall d'Hebron s/n, 08035 Barcelona. L'Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i persegueix la promoció d'un ús òptim dels medicaments.

Els articles i notes publicats a **Butlletí Groc** no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altre promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense permís escrit.

Subscripcions: Espanya, 1.500 ptes; estranger 15 \$. Les peticions de subscripció d'estudiants, que són gratuïtes, s'han de dirigir a l'Institut Català de Farmacologia.

Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo por escrito al Institut Català de Farmacologia.