

També en aquest número:

Hipersensibilitat per orgoteïna

pàg. 3

Suspensió de la comercialització de gangliòsids, bendazac i droxicam

pàg. 4

Seguretat de la ciproterona

Fa uns mesos la premsa general es va fer ressò del risc de carcinògenesi associat a l'ús de ciproterona. La ciproterona és un potent antiandrogen sintètic que també té activitat progestàgena, una dèbil acció glucocorticoide i acció supressora de la secreció de gonadotropines. S'ha emprat per al tractament de l'acne, l'hirsutisme i altres síndromes virilitzants, així com en el càncer de pròstata. També s'ha provat en el tractament de la pubertat precoç i per inhibir la libido en individus amb desviacions greus de la conducta sexual.¹ No obstant, al nostre país s'empra sobretot –aparentment sense justificació– com a contraceptiu hormonal, associada a etinilestradiol.

Eficàcia de la ciproterona

Generalment l'acne i l'hirsutisme en la dona es consideren manifestacions de virilització. Per al seu tractament s'ha emprat acetat de ciproterona associat a l'estrogen etinilestradiol. L'estrogen potencia l'acció antiandrogènica de la ciproterona i evita l'amenorrea i les metrorràgies que aquesta pot produir.

El tractament de l'hirsutisme encara és en gran part empíric. Quan el tractament cosmètic és insuficient, es pot administrar un contraceptiu hormonal combinat, bé que cal evitar els que contenen progestàgens amb activitat androgènica.² Hi ha pocs assaigs clínics que avaluin l'eficàcia de la ciproterona en aquesta indicació. S'ha provat la combinació de 35-50 mg d'etinilestradiol + 2 mg de ciproterona, però també s'ha proposat, per als casos més intensos i per als que no responen, l'administració de 30-50 mg d'etinilestradiol diaris del dia 5 al 26 del ci-

cle, més 50-150 mg de ciproterona durant els dies 5 a 15 del cicle.² Només hem identificat dos assaigs clínics que comparessin diferents dosis de ciproterona; els resultats suggereixen que no hi ha diferències clínicament significatives.^{3,4}

En l'acne, es diu que la ciproterona (2 mg) combinada amb etinilestradiol (35-50 mg) s'hauria de reservar per a les dones que no milloren amb tractament tòpic i/o amb antibiòtics orals.⁵ També s'ha proposat l'administració de dosis altes de ciproterona amb etinilestradiol en l'acne moderat.⁶ No obstant, manquen assaigs clínics que en defineixin l'eficàcia.

En la *pubertat precoç* la ciproterona pot alentar o inhibir la maduració sexual, però no modifica el procés de maduració òssia ni el de tancament prematur de les epífisis.⁷

En el *carcinoma de pròstata* metastàtic les opcions terapèutiques inclouen la prostatectomia, la radioteràpia i els agonistes de l'hormona lliberadora de gonadotropina (leuprolida, goserelina).⁸ Aquests darrers fàrmacs no disminueixen els nivells de testosterona fins a valors típics d'una castració fins a 2-4 setmanes de tractament continuat.⁸⁻¹⁰ Inicialment, donen lloc a un augment dels nivells de testosterona, que seria responsable de l'empitjorament dels símptomes que presenta una proporció considerable de pacients.⁹ Per tal de contrarestar aquest efecte s'ha provat la combinació d'un antiandrogen (flutamida o ciproterona) amb la castració farmacològica o quirúrgica. No obstant, manca informació sobre l'impacte de l'addició d'un antiandrogen en l'evolució de la malaltia. Convé fer notar que en els escassos assaigs clínics realitzats i en els que s'estan realitzant s'hi ha emprat flutamida.⁸

Oferta i consum de ciproterona

A Espanya hi ha dues especialitats amb ciproterona. Androcur®, autoritzat a finals de 1974, consisteix en comprimits de 50 mg d'acetat de ciproterona. Les indicacions autoritzades en l'home són disminució de l'impuls sexual desviat i/o exaltat patològicament i el tractament antiandrogènic en el càncer de pròstata. En la dona el seu ús està autoritzat per al tractament de manifestacions d'androgenisme (hirsutisme marcat, alopecía androgènica i formes greus d'acne i seborrea) i en nens per al tractament de la pubertat precoç idiopàtica. L'any 1993 se'n van dispensar uns 122.000 envasos de 50 comprimits a càrrec de la Seguretat Social.

L'altra especialitat és Diane 35®, autoritzada a final de 1981. Conté 2 mg d'acetat de ciproterona i 35 µg d'etinilestradiol. Les indicacions aprovades són el tractament de les manifestacions d'androgenisme en la dona —acne, seborrea, alopecía androgènica i hirsutisme lleu— i la contracepció en dones amb les citades manifestacions. L'any 1993 aquesta especialitat farmacèutica va suposar un 41% de tot el consum (en nombre d'unitats) de contraceptius hormonals dispensats a càrrec de la Seguretat Social, amb un total de 734.054 envasos. No obstant, una gran part dels contraceptius orals (com a mínim la meitat) no es consumeixen a través de la Seguretat Social, de manera que, com a mínim, hi hauria unes 120.000 usuàries cròniques de Diane 35®. Aquestes xifres es poden comparar, per exemple, amb més d'un milió de prescripcions realitzades en un període de 10 anys a Gran Bretanya (xifra que equivaldria, aproximadament, a unes 8.000 usuàries cròniques per terme mitjà).

Efectes indesitjables

Se n'han descrit molts, relacionats o no amb les seves accions antiandrogènica i progestàgena. Els més freqüents són cefalea, cansament, vertigen, sedació, disminució de la libido, disminució de l'espermato-genèsi, alteració del patró de distribució del borrisol corporal en l'home, ginecomàstia i símptomes de depressió. S'ha descrit algun cas d'inhibició de l'eix hipotàlem-hipòfiso-suprarenal en nens. A dosis altes també s'han descrit casos de flebitis i de tromboembolisme pulmonar.¹¹

En la dona pot produir amenorrea i metrorràgies, que són evitables si s'associa amb estrògens de manera cíclica. Administrada durant l'embaràs a animals d'experimentació, pot produir la feminització de fetus masculins.

La ciproterona a dosis baixes associada amb estrògens dona lloc a un patró d'efectes indesitjables similar al d'altres contraceptius.

L'hepatotoxicitat de la ciproterona

Les hormones sexuals d'estructura esteroïdal, i entre elles la ciproterona, indueixen canvis proliferatius en el fetge d'animals d'experimentació per un mecanisme no genotòxic. Recentment s'ha comprovat que, en animals d'experimentació, l'acetat de ciproterona s'uneix de manera covalent a l'ADN de cèl·lules hepàtiques i indueix canvis estructurals dels nucleòtids (formació d'adductes d'ADN), de manera que afecta la síntesi de l'ADN de reparació en hepatòcits de rates *in vivo* i *in vitro*.¹² La formació d'adductes pot ser un dels mecanismes de producció de lesions premutagèniques (i per tant carcinogèniques), però no implica que aquestes s'hagin de produir necessàriament. En hepatòcits humans la ciproterona també pot afectar l'activitat de reparació de l'ADN.¹³

Per altra banda, en l'ús clínic habitual la ciproterona pot produir icterícia, hepatitis, hepatitis necrotitzant reversible, insuficiència hepàtica i hepatitis fulminant.¹¹ El Comitè de Seguretat dels Medicaments britànic ha rebut fins ara 96 notificacions (de les quals 33 van ser mortals) d'aquest tipus.¹⁴ La majoria dels casos es va enregistrar en homes grans, tractats de càncer de pròstata amb dosis altes, generalment durant uns mesos. A més a més, recentment s'han notificat 3 casos de carcinoma hepatocel·lular atribuïts a la ciproterona en 3 noies joves (de 19 a 22 anys) que n'havien rebut dosis altes (100-300 mg al dia) per al tractament de quadres de pubertat precoç durant 3 a 9 anys. L'hepatocarcinoma es va diagnosticar durant el tractament amb ciproterona en una pacient i 2 i 7 anys després d'acabar-lo en les altres dues. Dues d'aquestes pacients també havien rebut hormona del creixement i buserelina.¹⁵ Els autors d'aquesta publicació esmenten un altre cas publicat d'hepatocarcinoma en un pacient de 75 anys que havia rebut 300 mg al dia durant 18 mesos.

Regulacions sobre ciproterona

L'estiu passat les autoritats sanitàries alemanyes van trametre una nota d'alerta als altres països de la Unió Europea, en la qual comunicaven l'inici d'un procediment de reavaluació del potencial genotòxic de l'acetat de ciproterona i proposaven restringir-ne les indicacions.^{16,17} (Aquesta iniciativa va desencadenar les notícies que van aparèixer a la premsa general). La nota d'alerta alemanya es basava en les noves dades referents al potencial mutagènic de la ciproterona en models experimentals. El desembre de 1994, el Comitè d'Especialitats Farmacèutiques de la Unió Europea va analitzar les dades disponibles i va acordar les mesures següents:

- 1) Limitar les indicacions de Diane 35®, de manera que se'n suprimia la contracepció. Limitar també

les indicacions d'Androcur® en el càncer de pròstata a la supressió de l'empitjorament que es produeix habitualment a l'inici del tractament amb anàlegs de l'hormona alliberadora de gonadotropina, tractament dels fogots que poden produir aquests fàrmacs i tractament dels pacients en els quals aquests fàrmacs o la cirurgia són ineficaços, no són ben tolerats o estan contraindicats. Es manté com a indicació aprovada el tractament de les desviacions sexuals, i es suprimeix el tractament de la pubertat precoç.

- 2) Incloure en el prospecte de les especialitats farmacèutiques que contenen 50 mg o més de ciproterona una advertència sobre el risc d'hepatotoxicitat, de vegades mortal, en malalts tractats amb dosis altes, així com una descripció de les troballes dels estudis de genotoxicitat.
- 3) Realitzar estudis epidemiològics que aportin més informació sobre el possible paper carcinogènic de la ciproterona.

El gener de 1995 la Comissió Nacional de Farmacovigilància espanyola també va tractar la seguretat de la ciproterona i va fer pràcticament les mateixes recomanacions que el Comitè europeu. A més, va recomanar un estudi de seguiment dels pacients tractats amb dosis altes de ciproterona.

Conclusions

La ciproterona és un antiandrogen sintètic amb activitat progestàgena. El seu paper en terapèutica no està clarament establert. Crida l'atenció que a Espanya l'especialitat Diane 35®, que en conté una dosi baixa (2 mg) associada amb etinilestradiol (35 µg), sigui el contraceptiu hormonal més venut, quan de cap manera se'l pot considerar d'elecció. Segurament aquest "exit" comercial s'ha degut a què s'han magnificat altres indicacions potencials, de manera que un granet ja es considera acné i una mica de berriscol es considera hirsutisme. Les noves dades sobre els efectes indesitjables de la ciproterona no en justifiquen l'ús com a contraceptiu hormonal. Per a les altres indicacions, les proves d'eficàcia són escasses i s'hauria de decidir la relació benefici-risc segons les característiques de cada malalt en particular.

Bibliografia

1. Wilson JD. *A Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*, 8ª ed, dir per A Goodman Gilman, TW Rall, AS Nies i P Taylor. Nova York: Pergamon Press, 1990:1413-30.
2. Anònim. *Drug Ther Bull* 1989; 27:49-51.
3. Barth JH, Cherry CA, Wojnarowska F, Dawber RPR. *Clin Endocrinol* 1991;35:5-10.
4. Berlisle S, Love EJ. *Fertil Steril* 1986; 46: 1015-20.
5. Anònim. *Med Lett Drugs Ther* 1990; 28:15-6.
6. Healey E, Simpson N. *Br Med J* 1994; 308: 831-3.
7. American Medical Association. *A AMA Drug Evaluations, Annual 94*. Filadèlfia: Saunders, 1994:1175-83.
8. Catalona WJ. *N Engl J Med* 1994; 331:996-1004.
9. Anònim. *Lancet* 1989; 2:1020.
10. Conn PM, Crowley WF. *N Engl J Med* 1991; 324:93-103.
11. De Cremoux P.A *Meyler's side effects of drugs*, 12ª ed, dir per MNG Dukes. Amsterdam: Elsevier, 1992:1022-50.
12. Topinka J, Andrae U, Schwarz LR, Wolff T. *Carcinogenesis* 1993; 14:423-7.
13. Martelli A, Ghia M, Mattioli F, Mereto E, Andrae U. XXVII Congresso Nazionale di Farmacologia. Torí, 1994.
14. Anònim. *CSM Current Problems* 1995; 21:1.
15. Watanabe S, Yamasaki S, Tanaka A, Hibi I, Ad hoc Committee on Androcur Users, Honna T. *Lancet* 1994; 344:1567-8.
16. Tuffs A. *Lancet* .1994; 344:603.
17. Anònim. *Scrip* 1994; 1976:27.

Hipersensibilitat per orgoteïna

L'orgoteïna és una proteïna hidrosoluble que conté coure i zinc, i dotada d'activitat enzimàtica de superòxid-dismutasa. Aquesta darrera constituiria un sistema de defensa enfront dels radicals oxidants de tipus superòxid.

A Espanya està comercialitzada des de l'any 1983 i n'hi ha dues especialitats. Orgotein® està autoritzada

per via intraarticular per al tractament de l'artrosi en fase activa i l'artritis reumatoide si cal un tractament local addicional, en infiltració local per al tractament de tendinitis, tenosinovitis, periartrosi i bursitis, per via intramural en el tractament de la cistitis postradiació i la cistitis intersticial i per injecció intrafocal en la malaltia de Peyronie. Peroxinorm® està autoritzada per via intramuscu-

lar per al tractament de l'artritis reumatoide i de la cistitis i proctitis postradiació; la resta d'indicacions i vies d'administració són les mateixes que les d'Orgotein®.

A mitjans de 1994 les autoritats sanitàries alemanyes van comunicar la decisió de retirar l'orgoteïna del mercat a causa que les notificacions rebudes suggerien una incidència inacceptablement elevada de reaccions greus o mortals d'hipersensibilitat (xoc anafilàtic o col.lapse).

A Espanya s'han reunit 10 notificacions d'efectes indesitjables de l'orgoteïna. Totes són reaccions

d'hipersensibilitat, de les quals tres es van considerar greus (xocs anafilàctics), tres moderades (un edema de laringe i llengua amb pruija i erupció, un episodi d'artritis i un episodi de febre amb pruija i erupció) i la resta de caràcter lleu (urticària i erupcions).

L'any 1994 l'orgoteïna també estava comercialitzada a Alemanya, Àustria, Itàlia i Portugal. L'any passat les autoritats sanitàries d'Àustria i Itàlia també van decidir retirar l'orgoteïna del mercat. A Espanya la seguretat de l'orgoteïna serà tractada en la propera reunió de la Comissió Nacional de Farmacovigilància.

Especialitats farmacèutiques que contenen orgoteïna: Orgotein® (injectables amb 4 o 5 mg) i Peroxinorm® (injectables amb 4 o 8 mg).

Suspensió de la comercialització de gangliòsids, bendazac i droxicam

En els darrers dos anys el Ministeri de Sanitat i Consum ha retirat tres medicaments del mercat farmacèutic, implicats en l'aparició d'efectes indesitjables greus.

El 29 d'abril de 1993 es van retirar les especialitats que contenien gangliòsids perquè, sense que tinguessin eficàcia clínica demostrada en les indicacions per a les quals s'empraven, s'associaven amb un risc de síndrome de Guillain-Barré i altres poliradiculoneuropaties (vegeu *Butllí Groc* 1990; 3:12 i 1992;5:3).

El 30 de gener de 1994 es va retirar el bendazac, un antiinflamatori no esteroïdal que s'usava per

via oral per a la prevenció i el tractament de les cataractes. Apart que no s'havia demostrat la seva eficàcia en aquesta indicació produïa hepatotoxicitat (vegeu *Butllí Groc* 1991;4:5-6; 1992;5:1-2 i 1993;6:4).

Des del 15 de febrer d'enguany està suspesa la comercialització de les especialitats que contenen droxicam. Aquest profàrmac del piroxicam, a banda de no aportar avantatges terapèutics sobre els antiinflamatoris ja comercialitzats, s'havia associat a hepatotoxicitat amb una freqüència superior a la d'altres antiinflamatoris, inclòs el piroxicam (vegeu *Butllí Groc* 1992;5:3 i 1993;6:9-11).

Especialitats retirades: gangliòsids: Nevrotal® i Nevrotal Forte®
bendazac: Bendalina®
droxicam: Drogeon®, Ferpan®, Ombolan® i Pareston®

ISSN 0214-1922.

© Institut Català de Farmacologia. HU Vall d'Hebron, Pº Vall d'Hebron 119-129, 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, 2.000 ptes; estranger 16 \$.

Les peticions de subscripció d'estudiants, que són gratuïtes, s'han de dirigir a l'Institut Català de Farmacologia.

Aquesta publicació es realitza amb el suport del



Servei Català
de la Salut



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.