

També en aquest número:

Medicaments recentment retirats per raons de seguretat	pàg. 18
Constitució de la Fundació Institut Català de Farmacologia	pàg. 19
Novetats de la Targeta Groga	pàg. 20

Cisaprida i risc d'alteracions cardíagues

La cisaprida és un procinètic àmpliament emprat per al tractament del reflux gastroesofàgic. Recentment l'FDA nord-americana, juntament amb el laboratori fabricant de la cisaprida, ha advertit sobre el risc d'arítmies greus en pacients tractats amb aquest fàrmac.¹ L'FDA recomana que no s'administri de manera concomitant amb macròlids, antifúngics, alguns antidepressius com la nefazodona o inhibidors de les proteases, perquè aquests fàrmacs n'incrementen els nivells plasmàtics, de manera que pot produir un allargament de l'interval QT i arítmies greus, en algun cas de desenllaç mortal. A més, pel mateix motiu, la cisaprida està contraindicada en pacients amb antecedents d'arítmies o d'allargament del QT, insuficiència renal, cardiopatia isquèmica, malaltia pulmonar obstructiva crònica, insuficiència cardíaca congestiva, càncer avançat, i pacients amb tras-

torns electrolítics com hipomagnesèmia i hipopotassèmia. Tampoc no es recomana en pacients tractats amb fàrmacs que allarguen el QT, com antiarítmics, antipsicòtics, antidepressius o astemizol i altres antihistamínics H₁. Cal reservar la cisaprida per als pacients que no responen a les mesures no farmacològiques o a altres fàrmacs emprats per al tractament del reflux gastroesofàgic com els antihistamínics H₂ i l'omeprazol i anàlegs. Les autoritats sanitàries espanyoles no han informat sobre aquesta qüestió.

Bibliografia

1. Josefson D. *BMJ* 1998; 317: 101.

Especialitats que contenen cisaprida: Arcasin[®], Fisiogastrol[®], Kelosal[®], Kinet[®], Prepulsid[®], Trautil[®].

Medicaments recentment retirats per raons de seguretat

Mibefradil: retirat arreu del món

El mibefradil (Quota[®]) és un bloquejador dels canals del calci autoritzat a diversos països per al tractament de la hipertensió arterial i l'angina crònica. Produeix vasodilatació coronària i perifèrica sense induir taquicàrdia reflexa ni disminuir la contractilitat miocàrdica.² Des de la seva comercialització als Estats Units i a gairebé tots els països llatinoamericans, s'han rebut notificacions de bradicàrdia greu i de rabdomiòlisi en pacients tractats simultàniament amb altres fàrmacs, com per exemple simvastatina. També s'ha observat que el mibefradil augmenta les concentracions plasmàtiques d'alguns immunosupressors com el tacròlim o la ciclosporina.³ Recentment el laboratori fabricant ha decidit retirar-lo del mercat a tot el món, a causa del risc d'interaccions greus i després que en un assaig clínic realitzat en pacients amb insuficiència cardíaca no mostrés cap efecte beneficiós.⁴ A Espanya les autoritats sanitàries no han informat sobre aquesta qüestió.

Retirada de l'ebrotidina

L'ebrotidina (Ebrocit[®]) és un antihistamínic H₂ autoritzat per al tractament de l'úlcera gastroduodenal. El passat mes de juliol el laboratori fabricant i la Direcció General de Farmàcia i Productes Sanitaris van anunciar la suspensió de la seva comercialització, a causa de les reaccions hepàtiques greus notificades al Sistema Espanyol de Farmacovigilància. De les 24 notificacions espontànies d'hepatitis en malalts tractats amb ebrotidina, 12 es van rebre al Centre de Farmacovigilància d'Andalusia, que és on es va detectar el senyal.

Retirada dels laxants amb fenoltaleïna a diversos països

El passat mes de desembre el Comitè d'Especialitats Farmacèutiques de la UE (CPMP) va fer

pública una nota sobre el risc carcinogènic i genotòxic dels laxants que contenen fenoltaleïna. A diversos països com Alemanya, Itàlia, França o al Japó s'ha decidit la retirada d'aquests productes del mercat, a causa del risc de càncer observat en estudis en animals.⁵ La Direcció General de Farmàcia i Productes Sanitaris no ha donat cap informació ni ha fet cap recomanació, i no sabem que de moment s'hagi emprès cap mesura reguladora.

Especialitats que contenen laxants amb fenoltaleïna: Agarol Aloina[®], Agarol Parafina[®], Alofedina[®], Damalax[®], Emuliquen Laxante[®], Laxante Bescansa[®], Laxante Bescansa Aloico[®], Laxante Olan[®], Laxante Salud[®], Laxen Busto[®], Laxo Vian[®], Lipograsil[®], Píldoras Zeninas[®], Purgante Orravan[®], Sure Lax[®], Takata[®].

Pemolina: retirada al Regne Unit

La pemolina (Dynamamin[®]), un estimulant del sistema nerviós central autoritzat a diversos països per al tractament de nens amb síndrome hiperkinètica, s'ha retirat al Regne Unit a causa de les notificacions d'hepatotoxicitat procedents sobretot d'Estats Units.⁶

Clormezanona: retirada a Alemanya

La clormezanona és un relaxant muscular comercialitzat a Espanya en l'especialitat Lumbaxol Para[®], en combinació amb paracetamol. En un número anterior del butlletí anunciàvem la suspensió de la seva comercialització a França a causa del risc de reaccions cutànies greus (vegeu *Butlletí Groc* 1997; 10: 12). Recentment s'ha decidit retirar-la també a Alemanya pel mateix motiu.⁷ Les autoritats sanitàries espanyoles no han emprès cap mesura en relació amb aquest problema.

Hepatotoxicitat per troglitazona

La troglitazona és un nou antidiabètic oral aprovat a diversos països per al tractament dels pacients amb diabetis de tipus II que ja prenen insulina o sulfonilurees, en els quals les xifres de glucèmia no es regulen de manera adequada amb algun d'aquests fàrmacs. Des de la seva comercialització als Estats Units, a principis de 1997, l'FDA va rebre més de 150 notificacions de casos d'afectació hepàtica, des d'augment dels enzims hepàtics fins a alguns casos d'insuficiència hepàtica fulminant. Això va motivar l'aplicació de mesures variables segons el país. Als Estats Units es recomana practicar proves de funció hepàtica a l'inici del tractament, un cop al mes durant els primers 6 mesos, cada dos mesos durant els 6 mesos següents i "periòdicament" després. En cas d'alteració de les proves o de presència d'algun símptoma d'afectació hepàtica, es recomana interrompre el tractament.⁴ També als Estats Units s'ha suspès el tractament amb aquest fàrmac en un assaig clínic arran de la mort d'un pacient per insuficiència hepàtica.³ Al Regne Unit la troglitazona va ser retirada del mercat el mes de desembre passat, dos mesos després de la seva comercialització, per la mateixa causa.⁸

En els darrers mesos la *Medicines Control Agency* britànica està considerant la reintroducció de la troglitazona al mercat després de revisar-ne les dades de seguretat.⁹ A Espanya la troglitazona no està comercialitzada.

Bibliografia

1. Brogden RN, Markham A. *Drugs* 1997; 54: 774-93.
2. Anònim. *WHO Drug Information* 1998; 12: 14-5.
3. Anònim. *Scrip* 1998; 2342: 20.
4. Anònim. *WHO Drug Information* 1998; 12: 13-4.
5. Anònim. *WHO Drug Information* 1998; 12: 15.
6. Anònim. *WHO Drug Information* 1998; 12: 16.
7. Anònim. *Current Problems in Pharmacovigilance* 1997; 23: 13.
8. Anònim. *Scrip* 1998; 2337: 21.

Constitució de la Fundació Institut Català de Farmacologia

El 16 de juny es va constituir la Fundació Institut Català de Farmacologia. El seu objecte és promoure la prescripció racional dels medicaments i la utilització efectiva i eficient dels mitjans terapèutics. A tal fi, la Fundació promou estudis i investigacions sobre la farmacologia i la terapèutica, elabora i publica materials informatius sobre els medicaments i el seu ús en el sistema sanitari, realitza tasques de formació i docència, presta altres serveis d'assessorament i de gestió, i coopera amb organismes i entitats, nacionals i estrangeres, que tinguin objectes anàlegs.

La Fundació ICF té diverses línies de treball: assaigs clínics, farmacovigilància (targeta groga, estudis de casos i controls i estudis cas/població), informació sobre medicaments (butlletins, Índex Farmacològic, elaboració de protocols terapèutics,

servei de consultes terapèutiques), estudis d'utilització de medicaments, i docència de pre i postgrau, que es desenvolupen en els àmbits hospitalari, d'atenció primària i de cooperació internacional.

El Patronat està presidit pel Prof. JA Salvà Miquel, i en formen part el Dr Carles Solà, Rector de la Universitat Autònoma, el Dr Salvador Doy en representació del Departament de Sanitat i Seguretat Social, el Sr Manel Jovells en representació de l'ICS, el Dr Josep I Cuervo com a gerent d'Hospitals Vall d'Hebron, el Dr Gianni Tognoni (de l'Institut Mario Negri de Milà), el Dr Valerio Reggi (de l'OMS a Ginebra), el Dr Miguel Márquez (exrepresentant de l'OPS a Nicaragua i a Cuba) i els Drs JM Arnau, D Capellà i JR Laporte, membres de l'ICF.

Novetats de la Targeta Groga

Durant el primer semestre de 1998 hem rebut 478 notificacions. Dinou (4%) corresponen a efectes indesitjats greus o mortals. Fins al 30 de juny, el nombre total de casos notificats a Catalunya era de 10.167. Fins al 20 d'abril d'enguany, el nombre de casos notificats al Sistema Espanyol de Farmacovigilància era de 52.234. A la figura 1 s'hi pot veure el nombre de notificacions rebudes per mes durant el període 1983-1997 i l'evolució del nombre de notificacions durant l'any 1998.

Un cas notificat: Hepatitis per nefazodona

Entre les notificacions que hem rebut durant aquest semestre, destaquem la d'una malalta de 38 anys amb una síndrome depressiva tractada amb nefazodona (300 mg al dia) i lorazepam. Cinc mesos després de començar el tractament va iniciar un quadre d'astènia i molèsties abdominals inespecífiques; per aquest motiu, se li va practicar una anàlítica general que mostrava un patró d'hepatitis citolítica. Les serologies víriques i els anticossos antiteixit varen ser negatius. La suspensió de la nefazodona es va seguir d'una millora simptomàtica i bioquímica.

La nefazodona (Dutonin[®]) és un antidepressiu de recent comercialització, estructuralment similar a la trazodona. La seva experiència d'ús encara és molt escassa i les

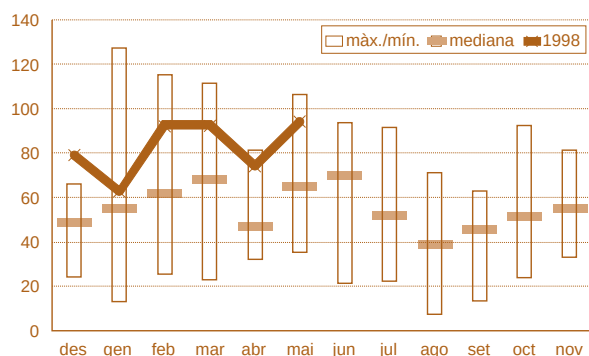


Figura 1. Nombre mensual de notificacions rebudes entre 1983 i 1997.

dades de seguretat provenen dels assaigs clínics; els seus efectes indesitjats més freqüents són sequedat de boca, nàusees, somnolència, astènia i mareig.^{1,2} Fins ara no s'ha descrit hepatotoxicitat associada amb aquest fàrmac, però s'havien descrit alteracions de la funció hepàtica per trazodona: alguns casos d'hepatitis citolítiques, colestàsiques o mixtes reversibles en suspendre el fàrmac, un cas d'hepatitis crònica activa i algun cas de necrosi hepàtica mortal.³⁻⁷

A l'ICF s'han rebut 5 notificacions de sospita de reaccions adverses en malalts tractats amb nefazodona: (1) mareig, boca seca i malestar general; (2) hipotensió, cefalea i erupció cutània; (3) cefalea, mareig i nerviosisme; (4) erupció cutània i malsons; i (5) erupció cutània i edemes d'extremitats inferiors.

A Espanya s'han notificat 14 reaccions adverses per nefazodona. Una d'elles, d'Andalusia, descriu el cas d'una dona de 73 anys que va presentar una hepatitis set setmanes després d'haver començat el tractament amb nefazodona i lorazepam; a la notificació també hi consta que seguia tractament amb les especialitats Cromatonbic Ferro[®] i Almax[®], iniciat 10 dies abans de l'hepatitis. La malalta va morir un mes després, i es va considerar que els fàrmacs que havia pres podien haver contribuït a aquest desenllaç.

Bibliografia

1. Robinson DS, Roberts DL, Smith JM, *et al.* *J Clin Psychiatry* 1996; 57(suppl 2):31-8.
2. Davis R, Whittington R, Bryson HM. *Drugs* 1997; 53:608-36.
3. Longstreth GF, Hershman J. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13:149-50.
4. Chu AG, Gunsolly BL, Summers RW, Alexander B, McChesney C, Tanna VL. *Ann Intern Med* 1983; 99:128-9.
5. Sheikh KH, Nies AS. *Ann Intern Med* 1983; 99:572.
6. Beck PL, Bridges RJ, Demetrick DJ, Kelly JK, Lee SS. *Ann Intern Med* 1993; 118:791-2.
7. Hull M, Jones R, Bendall M. *Br Med J* 1994; 309:378.

Director Joan-Ramon Laporte. Redacció i coordinació Montserrat Bosch.

Comitè editorial Antònia Agustí, Josep Maria Arnau, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Eduard Diogene, Albert Figueras, Lluïsa Ibáñez, Joan-Ramon Laporte, Consuelo Pedrós, Antoni Vallano, Xavier Vidal.

ISSN 0214-1930

© Institut Català de Farmacologia. CSU Vall d'Hebron, P 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 promou un ús òptim dels medicaments.

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

Subscripcions. Espanya, 2.500 ptes; estranger 18 \$.

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



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