

care. Consecuentemente, el Reporte Europeo de Evaluación Pública para este producto ha sido retirado del sitio de EMEA en Internet.

Suspenden la autorización de comercialización de EXOLISE® (galato de epigalocatecol) (Francia)

EXOLISE® es un medicamento para fitoterapia, preparado a partir de un extracto hidroalcohólico fuerte de hojas de té verde (*Camellia sinensis*), que se recomienda como complemento de regímenes para adelgazar. Este producto posee autorización de comercialización en Francia desde 1999 (laboratorios Arkopharma).

Desde 1999 se han informado 13 casos de afecciones hepáticas en pacientes que han consumido EXOLISE®, 4 de ellos graves. De estos casos, 9 fueron notificados en Francia y 4 en España. Estos casos de daño hepático poco frecuentes (1 caso por 100 000 frascos) aparecen como promedio 50 días después del comienzo del tratamiento y, en la mayoría de los casos, evolucionan favorablemente cuando este se detiene. Por otra parte, un caso en el que la responsabilidad de EXOLISE no ha podido ser descartada requirió de un trasplante hepático.

Después de un aviso de la Comisión Nacional de Vigilancia Farmacológica, la Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria de Productos para la Salud (AFSSAPS) decidió suspender la autorización de comercialización de la especialidad farmacéutica EXOLISE. Con fecha 4 de abril se retiraron todos los lotes disponibles en el mercado, con una información dirigida a los farmacéuticos.

Las autoridades sanitarias españolas suspendieron también la autorización de comercialización de EXOLISE y retiraron los lotes de este producto el 7 de abril de 2003.

Por su parte, los laboratorios Arkopharma informaron a la Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria de Productos para la Salud (AFSSAPS) de su decisión de suspender la comercialización de ese fármaco en los países donde se comercializa.

La AFSSAPS desea llamar la atención de los profesionales sanitarios y del público en general sobre el hecho de que esta decisión concierne a una especialidad farmacéutica preparada mediante un método específico (extracción hidroalcohólica fuerte de hojas de té verde). Esta decisión no es aplicable a otros medicamentos derivados del té verde (extracción hidroalcohólica débil, acuosa o seca de sus hojas) autorizados en Francia. Tampoco cuestiona la utilización del té verde para fitoterapia o la alimentación.

REACCIONES ADVERSAS

Leflunomida: reacciones hematológicas, hepáticas y respiratorias

El tratamiento de la artritis reumatoide ha derivado hacia tratamientos más tempranos y enérgicos con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. La leflunomida (Arava®), un nuevo medicamento antirreumático modificador de la enfermedad mediante mecanismos inmunomoduladores, está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa en adultos.

Debido a que la leflunomida posee un metabolito activo de semivida de eliminación prolongada (alrededor de 2 semanas), pueden ocurrir reacciones adversas graves (hepatotoxicidad o alergias), incluso después de detener el tratamiento con este fármaco. Asimismo, la recuperación tras reacciones adversas puede ser más prolongada.

La Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (*European Medicines Evaluation Agency*, EMEA) ha alertado acerca de la seguridad de este medicamento, especialmente en cuanto a hepatotoxicidad, pancitopenia y reacciones cutáneas graves. En Canadá, los fabricantes han emitido una nota de alerta de seguridad con relación a las reacciones hepáticas graves.

Entre marzo de 2000 —fecha en que la leflunomida comenzó a comercializarse en Canadá— y mayo de 2002, *Health Canada* recibió 99 informes de posibles reacciones adversas a este me-

dicamento, 79 de ellas consideradas graves y 4 con desenlace fatal. Tres de los casos fatales estuvieron asociados con trastornos respiratorios, en uno de los cuales se informó del consumo concomitante de metotrexato. El cuarto caso se debió a trastornos cardíacos. El uso combinado de la leflunomida y el metotrexato está asociado con el aumento del riesgo de toxicidad y no está aprobado en Canadá. No obstante, algunos casos de reacciones adversas notificadas mencionan el uso concomitante de ambos fármacos.

No se recomienda el uso simultáneo de la leflunomida y otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad que puedan resultar tóxicos al hígado o a la médula ósea, ya que puede conducir a un efecto aditivo o incluso sinérgico de la toxicidad. Se recomienda hacer un seguimiento estricto de la función hepática y de la médula ósea de todos los pacientes a quienes se les prescriba leflunomida, especialmente a aquellos que tomen otros medicamentos asociados con un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas o hematológicas.

Los parámetros que se recomienda mantener bajo vigilancia son:

- Alanino aminotransferasa y aspartato aminotransferasa antes de comenzar el tratamiento con leflunomida y a intervalos mensuales o menores durante los primeros 6 meses, y después, cada 8 semanas.
- Hemograma completo, incluidos fórmula leucocítica y conteo de plaquetas, antes de comenzar el tratamiento, cada 2 semanas durante los primeros 6 meses y después cada 8 semanas.

Se debe subrayar que, de ocurrir alguna reacción adversa grave durante el tratamiento con leflunomida, se debe aplicar el procedimiento de lavado descrito en la documentación que acompaña al fármaco para eliminar del cuerpo el metabolito activo. Este procedimiento de lavado debe aplicarse también cuando se cambie la leflunomida por otro medicamento antirreumático modificador de la enfermedad, ya que existe la posibilidad de

riesgo aditivo de las reacciones adversas durante mucho tiempo después del cambio de medicamentos.

Se les recuerda a los profesionales de la salud que el tratamiento con leflunomida puede causar efectos adversos hepáticos, hematológicos y respiratorios graves y que ese riesgo puede verse aumentado por el uso concomitante de metotrexato.

Nefritis intersticial con inhibidores de la bomba de protones (Australia)

La nefritis intersticial es una reacción de hipersensibilidad al omeprazol (Acimax[®], Losec[®], Maxor[®], Probitor[®]; Klacid HP 7[®], Losec HP 7[®]) bien conocida. Los pacientes llegan a la consulta con síntomas inespecíficos y no es frecuente encontrar la tríada clásica de la nefritis intersticial, compuesta por fiebre, erupción cutánea y eosinofilia. Los estudios de laboratorio confirman la presencia de disfunción renal y el análisis de orina, incluido el microscópico, puede revelar la presencia de hematuria o proteinuria, aunque ambas pueden ser insignificantes. El diagnóstico puede confirmarse solo mediante biopsia renal. La atención de estos casos incluye la discontinuación del omeprazol y la aplicación de un tratamiento de apoyo, con frecuencia mediante glucocorticoides, aunque su eficacia no ha sido demostrada mediante ensayos clínicos controlados.

El Comité Asesor de Reacciones Adversas de Australia (ADRAC) ha recibido 18 informes de nefritis intersticial por omeprazol confirmados por biopsia. La edad promedio de los afectados, que fueron 5 hombres y 13 mujeres, fue de 68 años (de 47 a 86 años). En 7 de los casos no se estableció inmediatamente la relación con el medicamento y el omeprazol fue retirado entre 3 semanas y 6 meses después de la aparición de los primeros síntomas de nefritis intersticial. Nueve de los 18 pacientes se habían recuperado en el momento del informe, incluidos 2 que presentaron una rápida recuperación después de 2 ó 3 semanas.

Los síntomas eran pérdida de peso, malestar, fiebre y náuseas. En un caso

se observó poliuria y polidipsia. En la mayoría de los casos se pudo documentar la elevación de la urea o la creatinina plasmática. El análisis microscópico de la orina reflejó la presencia de eritrocitos, leucocitos y cilindros hemáticos en 3 casos. En los 8 casos en los que se disponía de los resultados de la biopsia renal, se observó por lo general la presencia de infiltrados mononucleares de linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos, y también algunos presentaron histiocitos.

El ADRAC también recibió dos reportes confirmados por biopsia de nefritis intersticial debida a rabeprazol (Pariet). En Australia no se han recibido reportes de otros inhibidores de la bomba de protones, aunque la nefritis intersticial está incluida entre los efectos adversos declarados en las hojas informativas del esomeprazol (Nexium), lansoprazol (Zoton) y pantoprazol (Somac).

La nefritis intersticial también ha sido asociada con los antibióticos betalactámicos y sulfonamidas, diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos, cimetidina, alopurinol y rifampicina. Se debe hacer una evaluación de la función renal a los pacientes que toman inhibidores de la bomba de protones o cualquiera de los medicamentos relacionados más arriba y se presenten con trastornos por causas no identificadas.

Palivizumab: Enmienda a la rotulación para aclarar el riesgo de anafilaxia y reacciones de hipersensibilidad (Estados Unidos)

En los últimos tiempos, MedImmune, Inc. ha enmendado varias veces la información para la prescripción de palivizumab (Synagis[®]), empleado para la prevención de infecciones graves del árbol respiratorio inferior causadas por el virus sincitial respiratorio (VSR) en pacientes pediátricos con alto riesgo de enfermar por ese virus. La sección de "Advertencias" ha sido enmendada para indicar la notificación de casos muy raros de anafilaxia (< 1 caso por 100 000 pacientes) después de la reexposición al palivizumab (Synagis); además, se han notificado reaccio-

nes raras de hipersensibilidad aguda grave con la exposición inicial o repetida a este producto. En esa sección se aconseja discontinuar permanentemente el tratamiento con palivizumab si ocurriera alguna reacción de hipersensibilidad grave y tener mucho cuidado al readministrarlo si se presentaran reacciones de hipersensibilidad leve. En caso de anafilaxia o de reacciones alérgicas graves, es preciso administrar un medicamento apropiado (por ejemplo, epinefrina) con la debida atención complementaria. La sección de "Dosis excesivas" también ha sido enmendada para incorporar datos de farmacovigilancia que indican que, dentro de una misma temporada de infección por el VSR, los efectos adversos después de la sexta dosis de palivizumab son de naturaleza y frecuencia similares a los observados después de las 5 dosis iniciales.

Ribavirina: Enmienda del prospecto para explicar los efectos de su administración junto con interferón α -2b (Japón)

La División de Seguridad de la Oficina de Seguridad de los Productos Farmacéuticos y los Alimentos (Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar Social) de Japón ha ordenado a Schering Plough, fabricante de ribavirina (Rebetol[®]) en cápsulas, que enmienda el prospecto del producto para explicar la posibilidad de hemorragia cerebral cuando se administra junto con interferón α -2b (Intron A[®]) para el tratamiento de la hepatitis C. Esta directriz, emitida en septiembre de 2002, se basó en 4 casos de hemorragia intracerebral (1 mortal) y 1 caso mortal de hemorragia subdural notificados hasta esa fecha. Desde entonces ese Ministerio ha recibido otros 11 informes de hemorragia intracerebral. La administración conjunta de ribavirina (Rebetol) e interferón α -2b (Intron A), como tratamiento más eficaz para la hepatitis C, se autorizó oficialmente en noviembre de 2001. Se estima que, hasta la fecha, unos 26 000 pacientes han recibido este tratamiento.

Las enmiendas del prospecto indicarán que se han notificado hemorragias

cerebrales en pacientes tratados simultáneamente con ribavirina e interferón α -2b, que el riesgo de hemorragia cerebral es elevado en pacientes con hipertensión y diabetes, y que esos medicamentos deben administrarse con cuidado a pacientes con antecedentes personales o familiares de hipertensión y diabetes, y a pacientes con alteración de la tolerancia a la glucosa. También se harán enmiendas similares al prospecto del interferón α -2b (Intron A).

Etanercepto e infliximab: Posible relación con trastornos linfoproliferativos (Estados Unidos)

Una reseña de varios informes de MedWatch hecha por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y el Instituto Nacional del Cáncer, ambos de los Estados Unidos de América, indica que etanercept e infliximab pueden estar asociados con trastornos linfoproliferativos. Entre noviembre de 2001 y septiembre de 2002, el sistema de notificación de reacciones adversas recibió informes de 68 casos de linfomas “posible o probablemente” asociados con estos dos medicamentos. Entre mayo de 1999 y 2000 se recibieron 26 informes, 18 de ellos vinculados con la administración de etanercepto, y se diagnosticó linfoma al cabo de una mediana de 8 semanas de haber iniciado el tratamiento. Según los investigadores, en este momento no es posible llegar a conclusiones definitivas. Sin embargo, la gran similitud del período de latencia con el observado en casos de linfoma que se manifiestan con el tratamiento inmunodepresor en pacientes sometidos a trasplante de órganos es otro factor que permite atribuir la causa a esos productos. Los investigadores observaron también que dos pacientes, uno tratado con etanercepto y otro con infliximab, presentaron regresión del linfoma al discontinuar el tratamiento. Se aconseja observar a los pacientes para determinar si hay “remisión espontánea” después de suspender el medicamento, para determinar la posibilidad de evitar la

quimioterapia citotóxica siempre que el estado clínico de los pacientes lo permita.

USO RACIONAL

El uso de fibrinolíticos en pacientes diabéticos (Unión Europea)

Los agentes fibrinolíticos intravenosos¹ están indicados para el tratamiento del infarto agudo del miocardio. Los pacientes con diabetes mellitus están expuestos a un mayor riesgo de esa clase de infarto —con la morbilidad y mortalidad subsiguientes— por lo que obviamente pueden beneficiarse del tratamiento fibrinolítico. No obstante, todos los tratamientos fibrinolíticos intravenosos autorizados actualmente en la Unión Europea van acompañados de una contraindicación o advertencia sobre el uso en pacientes con retinopatía hemorrágica diabética. Teniendo en cuenta que para proporcionar el máximo beneficio, el tratamiento fibrinolítico debe administrarse lo más pronto posible después del diagnóstico de infarto agudo del miocardio, a menudo es imposible tener una historia clínica completa o practicar un examen médico detallado, incluso una oftalmoscopia.

La razón médica para la contraindicación en esos pacientes se basó en el riesgo teóricamente mayor de hemorragia retiniana debido a retinopatía diabética proliferativa y no en hallazgos de estudios clínicos o de farmacovigilancia. En ese sentido, el Comité de Productos Medicinales Patentados de la Unión Europea realizó hace poco una amplia reseña de los datos publicados y de las bases de datos sobre farmacovigilancia y descubrió que es muy reducido el número de informes espontáneos y de estudios clínicos de hemorragia retiniana después de la administración intravenosa de agentes fibrinolíticos para el tratamiento del infarto agudo del miocardio. Por otra parte, hay pruebas fehacientes de re-

ducción de la morbilidad y mortalidad por cardiopatía y de la mortalidad total después del uso de fibrinolíticos en pacientes con infarto agudo del miocardio.

A partir de la totalidad de los datos a su disposición, el Comité llegó a la conclusión de que el riesgo de hemorragia intraocular es superado por la mayor posibilidad de supervivencia y la reducción de la morbilidad por cardiopatía para el paciente diabético que recibe pronto un tratamiento fibrinolítico. El Comité también observó que en las directrices de la Sociedad Europea de Cardiología, publicadas en septiembre de 2002, y en las Directivas de Cardiología de los Estados Unidos se recalca que la diabetes y, en particular, la retinopatía diabética, no constituyen una contraindicación para administrar el tratamiento fibrinolítico.

Por ende, es importante proporcionar orientación clara e inequívoca al personal médico y paramédico con respecto al uso del tratamiento fibrinolítico intravenoso en este entorno clínico.

Dentro del marco del tratamiento del infarto agudo del miocardio, el Comité recomienda que se suspendan las contraindicaciones y advertencias sobre el uso de fibrinolíticos intravenosos en pacientes diabéticos o con retinopatía diabética.

La FDA exige rotulación que alerte sobre la resistencia a los antibióticos

La FDA anunció recientemente la publicación en el *Federal Register* de una decisión final que delinea el nuevo reglamento de rotulación destinado a reducir la proliferación de cepas bacterianas farmacorresistentes. Dicha regla tiene por fin disminuir la prescripción inapropiada de antibióticos a niños y adultos para padecimientos comunes, como infecciones del oído y tos crónica.

A menudo se recetan antibióticos a los niños pequeños con síntomas de dolor o presión en el oído, acompañados de fiebre leve a veces, aun cuando la causa de los síntomas sea viral y no bacteriana. El peligro de recetar antibióticos a los niños con infecciones vi-

¹ Los fibrinolíticos intravenosos actualmente autorizados para la venta en la Unión Europea comprenden tenecteplasa, reteplasa, alteplasa, anistreplasa, estreptocinasa y urocinasa.