

Boletín informativo de Farmacovigilancia de Extremadura.

Número 12. Noviembre 2014.

Edita: Dirección General de Salud Pública. Servicio Extremeño de Salud.

Autores: Eva M^a Trejo Suárez, Javier Parreño Manchado, Julián Mauro Ramos Aceitero
Centro Regional de Farmacovigilancia de Extremadura. Subdirección de Epidemiología.

Contenido:

- 1.- Perfil de reacciones adversas asociadas a Boceprevir.
- 2.- Copalchi: riesgo de hepatotoxicidad de una planta medicinal de uso en pacientes diabeticos.
- 3.- Resúmenes de Notas informativas del año 2014 emitidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

* Recordatorio:

RAM; ¿qué y cómo notificar?, ¿dónde encontrar tarjetas amarillas?.

1. Perfil de reacciones adversas asociadas a Boceprevir.

OBJETIVOS

Boceprevir (TEL) es un inhibidor de la serinproteasa NS3, comercializado en España desde noviembre de 2011, utilizado en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, para el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica (genotipo 1) con enfermedad hepática compensada. El objetivo es realizar un análisis de situación sobre las notificaciones de sospechas de reacciones adversas (RA) a boceprevir recibidas en el SEFV-H.

MATERIAL Y MÉTODO

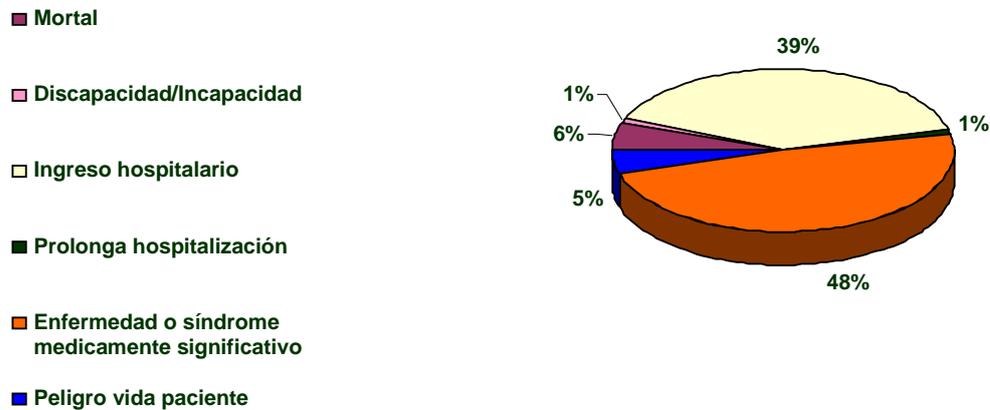
Análisis epidemiológico descriptivo retrospectivo de las notificaciones espontáneas cargadas en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) relacionadas con boceprevir como fármaco sospechoso o sospechoso por interacción hasta 30.06.2014. Se analiza gravedad, distribución, edad/sexo, sistema u órgano afectado y el perfil de las RA mas frecuentes

RESULTADOS

Se han identificado 97 notificaciones que contienen 333 RA (media=3.47 RA/notificación) asociadas a boceprevir. El 93.8 % fueron clasificadas como graves y el 6.6 % de éstas resultaron mortales; un 44.33 % del total precisaron ingreso hospitalario. El rango de edad de los pacientes oscila entre 28 y 72 años siendo la edad media de 55, con similar proporción entre hombres y mujeres. Los órganos o sistemas más frecuentemente implicados fueron: sangre y sistema linfático (23%), aparato digestivo (17%) e infecciones e infestaciones (9%). Las reacciones adversas mas notificadas son anemia (35), pirexia (13), nauseas (10), neutropenia (10), trombocitopenia (7), leucopenia (6) y neumonías (6).

En la figura 1 se recoge la distribución de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas de boceprevir según criterios de gravedad.

Figura 1.- Distribución de notificaciones según criterios de gravedad.



NOTA: no se notificó ningún caso de "Anomalía o defecto congénito".

Figura 2.- Perfil de reacciones adversas de tipo hematológicas.



CONCLUSIONES

Boceprevir produce un aumento de reacciones de tipo hematológicas graves, que deberán manejarse incluyendo transfusiones y agentes estimuladores de la eritropoyesis lo que requerirá en muchos casos ingreso hospitalario.

Además, debido al aumento en la frecuencia de aparición de infecciones o infestaciones se debe hacer una vigilancia especial para una rápida evaluación y tratamiento de las mismas.

Parece necesario realizar un seguimiento estrecho de este fármaco y tomar las medidas necesarias para asegurar que su relación beneficio-riesgo sea favorable.

2. Copalchi:

Riesgo de hepatotoxicidad de una planta medicinal de uso en pacientes diabéticos.

Reproducido con permiso del [Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya. 2014; 12 \(1\): 1-2](#)

El uso creciente de determinadas plantas con una supuesta actividad terapéutica sin control médico y riesgo de toxicidad grave comporta un problema de salud para la población.

Copalchi es el nombre con el que se conoce la planta medicinal *Coutarea latiflora* (sinónimo de *Hintonia latiflora*). Es un arbusto originario de México y Colombia, del cual se utiliza la corteza del tallo porque contiene un glucósido heterósido (coutareósido) que ha mostrado una acción hipoglucemiante en ratas y conejos, y se usa popularmente como adyuvante en el manejo de la diabetes¹. Sin embargo, se desconoce el mecanismo por el que ejerce su acción hipoglucemiante y su eficacia no está demostrada en humanos. Por otra parte, se han notificado y publicado casos que describen **efectos adversos hepáticos y hematológicos graves** atribuidos a su consumo.

En el mercado hay múltiples preparados comerciales que contienen copalchi solo o en combinación con otras plantas medicinales, y todos ellos se comercializan como complementos dietéticos a través de canales de distribución no sanitarios y páginas web². Algunos de ellos están disponibles en comprimidos, otros en extractos y también en bolsas para infusión.

Toxicidad hepática de los productos que contienen copalchi.

En 2002 se publicó un caso de hepatotoxicidad asociado a CopaltraTM, un preparado de plantas medicinales comercializado en Francia que contiene *Coutarea latiflora* y *Centaurium erythraea*.

Se trataba de una mujer de 49 años que presentó una hepatitis con ictericia a los tres meses de tomarlo y que se recuperó al retirar el producto. Las exploraciones complementarias descartaron otras posibles causas de hepatitis³. Este caso se añadía a otros cinco casos de hepatitis con el mismo preparado, que habían sido recogidos por el sistema de farmacovigilancia francés⁴. El producto fue retirado en 1998 a causa de su balance beneficio-riesgo desfavorable.

En España, en 2007 se publicó una revisión de cinco casos de hepatotoxicidad aguda atribuida al consumo de Copalchi y notificados en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFVH)⁵. En todos los casos se excluyeron otras causas de toxicidad hepática.

El mecanismo por el que se produce la toxicidad hepática es desconocido, pero las características de los casos, en los que no se observaron manifestaciones de hipersensibilidad, sugieren una idiosincrasia metabólica. Los autores proponían la inclusión de copalchi en la lista de productos de fitoterapia conocidos como potencialmente hepatotóxicos y alertaban sobre la necesidad de interrogar sobre el consumo de este y otros preparados de plantas a los pacientes con trastornos hepáticos.

La toxicidad de los productos que contienen copalchi es un problema de seguridad que preocupa al SEFV-H y que ha sido motivo de debate en varias ocasiones, a raíz de la notificación de nuevos casos. A finales de 2013, el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña actualizó el análisis de los datos sobre este riesgo, y en el Comité Técnico del SEFV-H se puso de relieve la necesidad de tomar medidas para minimizarlo.

Notificaciones de reacciones adversas asociadas a copalchi recibidas en el SEFV-H.

Hasta noviembre de 2013, el SEFV-H ha recibido un total de 16 notificaciones de sospecha de reacciones adversas en los que está implicado el copalchi. Catorce de ellas describen trastornos hepáticos y las otras dos corresponden a casos de hemólisis, uno de ellos con rabdomiólisis. Diez de los casos han sido notificados en Cataluña.

En cuanto a copalchi en **presentaciones simples**, se han recibido tres casos de hepatitis asociadas al producto CH-14 Copalchi Bellsolá. Se trata de un hombre y dos mujeres de entre 55 y 64 años que presentaron hepatitis entre un mes y medio y 17 meses después de iniciar su consumo. Todos se recuperaron tras retirar el copalchi. Dos casos requirieron ingreso hospitalario y se descartaron causas alternativas.

Con el producto **Copalchi Soria Natural** se han recibido dos notificaciones. Una corresponde a una mujer de 67 años que presentó hepatitis a los ocho meses de iniciar el consumo de este y otro producto dietético y mejoró con la retirada de ambos. Se descartaron causas alternativas digestivas, víricas y autoinmunes. La segunda corresponde a un caso publicado de rabdomiólisis y hemólisis dos días después de iniciar el copalchi en un hombre de 58 años que cuatro años antes había presentado un cuadro clínico similar tras consumir el mismo producto⁶. La reacción requirió ingreso hospitalario y se recuperó una semana después de suspender el consumo de copalchi. También se ha notificado una hepatitis en un hombre de 61 años en tratamiento de base con atorvastatina, pocos meses después de iniciar el consumo de Copalchi Herbabresa Eladiet. En este caso, la biopsia hepática sugería una hepatitis aguda autoinmune.

En **presentaciones compuestas**, se han recibido cuatro casos de hepatitis asociadas al producto Diasol DI-8 Bellsolá. Se trata de dos hombres y dos mujeres que presentaron hepatitis después de uno a tres meses de haber iniciado el consumo del producto. Dos casos requirieron ingreso hospitalario. Los cuatro pacientes se recuperaron con la retirada del producto y en todos ellos se descartaron causas alternativas.

En otras seis notificaciones en los que está implicado copalchi, se desconoce el producto comercial. Uno de los casos describe una anemia hemolítica en una paciente de 58 años que se recuperó al suspender copalchi. Los otros casos son cinco hepatitis que requirieron hospitalización, dos de ellas colestásicas, y otra es una hepatitis con componente autoinmune que corresponde a un caso publicado⁷. Cuatro pacientes se recuperaron y uno evolucionó a insuficiencia hepática con desenlace mortal en espera de trasplante. Al riesgo de toxicidad hepática grave de copalchi, hay que añadir el riesgo que supone el uso de esta planta sin control médico en pacientes con diabetes.

Aunque los productos que contienen copalchi se comercializan como complementos dietéticos, estos no se ajustan a la definición legal de complemento dietético⁸ dado que se promueve su consumo por sus propiedades hipoglucemiantes y de utilidad terapéutica en el control de la glucemia y en el manejo de la diabetes. Así pues y de acuerdo con lo establecido en el artículo 8 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, la utilización de estos productos con finalidad de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica o metabólica, les confiere la clasificación de medicamento de uso humano y, por tanto, de acuerdo con la citada ley, deberían ser objeto de la preceptiva evaluación y autorización previa a su comercialización.

Conclusión.

Copalchi es una planta potencialmente hepatotóxica que pone especialmente en peligro la salud de los pacientes con diabetes.

Hay que sensibilizar a la población sobre los peligros que comporta el consumo de plantas como alternativa o complemento a los tratamientos farmacológicos, sin control médico, no sólo por la potencial toxicidad sino también porque puede interferir de forma negativa en el control de las enfermedades.

Es necesaria una legislación clara en relación con el mercado de plantas medicinales que facilite la adopción de medidas reguladoras orientadas a proteger la salud de la población, dado que en muchos casos se comercializan como suplementos dietéticos.

Bibliografía.

1. Especies vegetales con posible actividad hipoglucemiante (IV): Plantas procedentes de medicinas tradicionales americanas. Panorama Actual del Medicamento. 2005;29 (283):373.
2. www.fitoterapia.net
3. Wurtz AS, Vial T, Isoard B, Saillard E. Possible hepatotoxicity from Copaltra, an herbal medicine. Ann Pharmacother. 2002;36:941.
4. Vial T, Wurtz AS, Liautard C, Djezzar S. Hepatitis induced by herbal medicines: a report of 5 cases [abstract]. Presented at 6 th Annual Meeting of the European Society of Pharmacovigilance. Budapest, 28-29 de septiembre de 1998.
5. Bruguera MO, Herrera S, Lázaro E, Madurga, M, Navarro M, De Abajo FJ. Hepatitis aguda asociada al consumo de Copalchi. A propósito de 5 casos. Gastroenterol Hepatol. 2007;30:66-8.
6. Roca B. Rhabdomyolysis and hemolysis after use of Coutarea latiflora. Am J Med. 2003;115:677
7. Etxagibel A, Julià MR, Brotons A, Company MM, Dolz C. Drug-induced hepatitis superimposed on the presence of anti-SLA antibody: a case report. Journal of Medical Case Reports 2008, 2:25
8. www.boe.es/boe/dias/2009/10/09/pdfs/BOE-A-2009-16109.pdf

3. Resúmenes de Notas informativas del año 2014 emitidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Se incluyen resúmenes de las notas informativas emitidas durante el año por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) desde la edición del último Boletín informativo de farmacovigilancia, y que han sido difundidas en su momento por la Consejería de Salud y Política Sociosanitaria, manteniéndose la numeración correlativa.

3.7 PARCHES TRANSDÉRMICOS DE FENTANILO: RIESGO DE EXPOSICIÓN ACCIDENTAL EN PERSONAS NO USUARIAS DE LOS PARCHES

Fentanilo transdérmico (parches) se comercializa en España bajo diferentes nombres comerciales para el tratamiento del dolor crónico intenso que necesita ser controlado con opioides.

- Se siguen notificando casos de exposición accidental a fentanilo en personas que no están en tratamiento con estos parches, especialmente en niños.
- Se debe advertir a los pacientes y cuidadores que:
 - Si se transfiriere accidentalmente un parche a otra persona, este debe serle retirado inmediatamente.
 - Debe elegirse cuidadosamente el lugar de aplicación y comprobar la correcta adhesión del parche, así como el lugar de almacenamiento de los parches (tanto los ya utilizados como los que no lo están)
 - Los parches, una vez usados, deben ser doblados de manera que el lado adhesivo se adhiera a sí mismo y que deben ser desechados de manera segura.

El texto completo de la alerta está disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_07-2014-fentanilo.htm

3.9 RANELATO DE ESTRONCIO (▼OSSEOR®, ▼PROTELOS®): CALIFICADO COMO MEDICAMENTO DE DIAGNÓSTICO HOSPITALARIO

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha venido informando del inicio (ver [nota informativa MUH \(FV\) 11/2013](#)) y finalización (ver [notas informativas MUH \(FV\) 1/2014](#) y [MUH \(FV\) 2/2014](#)) de la reevaluación del balance beneficio-riesgo de ranelato de estroncio en sus indicaciones autorizadas.

- Osseor® y Protelos® pasarán a ser calificados como medicamentos de Diagnóstico Hospitalario a partir del 1 de agosto de 2014.
- Se recuerda la importancia de leer atentamente la ficha técnica del medicamento.

El texto completo de la alerta está disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_09-2014-ranelato.htm

3.10 BROMOCRIPTINA (PARLODEL®) EN INHIBICIÓN DE LA LACTANCIA: CONDICIONES DE USO.

Tras la evaluación del balance beneficio-riesgo de bromocriptina (Parlodel®) para la supresión de la lactancia, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha concluido que el balance beneficio-riesgo se mantiene favorable, teniendo en cuenta lo siguiente:

- Utilizar únicamente cuando esté médicamente indicado y no de forma rutinaria para la supresión de la lactancia o el alivio de síntomas post-parto.
- No se debe utilizar en mujeres con hipertensión arterial no controlada, trastornos hipertensivos del embarazo u otras patologías cardiovasculares graves, así como en aquellas con síntomas o antecedentes de patología psiquiátrica severa.
- Debe controlarse la tensión arterial de las pacientes durante el tratamiento, en particular durante los primeros días.

El texto completo de la alerta está disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NIMUH_FV_10-2014-bromocriptina.htm

3.11 REACTIVACIÓN DE LA HEPATITIS B SECUNDARIA A TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR.

La reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes en tratamiento con quimioterapia antineoplásica o inmunosupresores puede ocurrir durante el mismo o después de un tiempo prolongado una vez finalizado.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda a los profesionales sanitarios:

- Realizar el cribado de VHB antes de iniciar la terapia antineoplásica o inmunosupresora.
- Tener en consideración las recomendaciones de prevención del VHB en este tipo de pacientes, establecidas por la European Association for the Study of the liver (EASL), y por la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), en su guía de práctica clínica sobre el manejo de la infección crónica por el VHB.

El texto completo de la alerta está disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NIMUH_FV_11-2014-inmunosupresores.htm

3.12 INTERFERONES BETA (AVONEX®, BETAFERON®, EXTAVIA®, REBIF®): RIESGO DE MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA Y SÍNDROME NEFRÓTICO

- El uso de interferón beta se puede asociar a la aparición de microangiopatía trombótica y síndrome nefrótico, pudiéndose presentar desde varias semanas hasta incluso años después de iniciarse el tratamiento.
- Se recomienda a los profesionales sanitarios vigilar la aparición de signos y síntomas de microangiopatía trombótica y de síndrome nefrótico. En caso de presentarse, se recomienda iniciar el tratamiento correspondiente y suspender la administración de interferón beta.

El texto completo de la alerta está disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NIMUH_FV_12-2014-interferones.htm

3.13 DENOSUMAB (PROLIA®, ▼XGEVA®): RIESGO DE OSTEONECROSIS MANDIBULAR E HIPOCALCEMIA.

La osteonecrosis mandibular y la hipocalcemia son dos reacciones adversas conocidas para denosumab en sus distintas indicaciones.

Se recomienda a los profesionales sanitarios adoptar las medidas preventivas necesarias para evitar la aparición de osteonecrosis mandibular y/o hipocalcemia como son:

- Osteonecrosis mandibular: revisión y mantenimiento de la higiene bucal al inicio y durante el tratamiento, evitando durante el mismo procedimientos dentales invasivos en pacientes con factores de riesgo. No se debe iniciar el tratamiento con denosumab en pacientes con patologías odontológicas que requieran cirugía o que no se hayan recuperado aún de una cirugía maxilofacial previa.
- Hipocalcemia: corregir la hipocalcemia preexistente si fuera el caso, utilizar los suplementos de calcio y vitamina D necesarios y seguir las recomendaciones sobre monitorización de la calcemia según los medicamentos (Prolia®/Xgeva®) indicación y el tipo de paciente.

El texto completo de la alerta está disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NIMUH_FV_13-2014-Denosumab.htm

3.14 AGOMELATINA (THYMANAX®, VALDOXAN®) Y TOXICIDAD HEPÁTICA: NUEVAS RECOMENDACIONES DE USO.

Tras la revisión de los datos disponibles de alteraciones hepáticas en el contexto del uso terapéutico de agomelatina, se recomienda a los profesionales sanitarios:

- No iniciar nuevos tratamientos con agomelatina en pacientes de 75 años de edad o mayores. En pacientes de estas edades que estén ya en tratamiento, revisar en la próxima consulta la idoneidad de continuar el tratamiento.
- En todos los pacientes, seguir estrictamente las recomendaciones sobre monitorización de la función hepática establecidas en la ficha técnica de Thymanax® y Valdoxan®.
- No iniciar el tratamiento, o suspenderlo, en aquellos pacientes que presenten un valor de enzimas hepáticas 3 veces superior al límite superior de la normalidad.
- Informar a los pacientes en tratamiento sobre los signos y síntomas de daño hepático, indicándoles que busquen asistencia médica en el caso de que estos se presenten.

El texto completo de la alerta está disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_14-2014-agomelatina.htm

3.15 ACECLOFENACO Y RIESGO CARDIOVASCULAR: NUEVAS RESTRICCIONES DE USO.

Después de la revisión de todos los datos disponibles sobre el riesgo cardiovascular asociado al uso de aceclofenaco de administración sistémica se recomienda:

- No administrar aceclofenaco en pacientes con insuficiencia cardíaca [clasificación II-IV de New York Heart Association (NYHA)], cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular.
- En caso necesario, se utilizará con especial precaución en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, antecedentes de sangrado cerebrovascular o insuficiencia cardíaca congestiva (clasificación I NYHA) revisando periódicamente la necesidad del tratamiento y los beneficios obtenidos.
- En todos los pacientes, se debe utilizar la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido.

El texto completo de la alerta está disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_15-aceclofenaco.htm

3.16 ÁCIDO VALPROICO: NUEVAS RECOMENDACIONES DE USO EN NIÑAS Y MUJERES CON CAPACIDAD DE GESTACIÓN.

Adicionalmente al riesgo ya conocido de malformaciones congénitas, estudios recientes indican que el uso de ácido valproico durante el embarazo puede asociarse a alteraciones en el desarrollo físico y en el neurodesarrollo de los niños expuestos intraútero.

Tras la revisión de los datos disponibles, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- No administrar ácido valproico a niñas, mujeres con capacidad de gestación o embarazadas, a menos que otras terapias para el tratamiento de la epilepsia o los episodios maniacos asociados al trastorno bipolar no hayan sido tolerados o hayan resultado ineficaces.
- Las mujeres con capacidad de gestación en tratamiento con ácido valproico deberán utilizar algún método anticonceptivo eficaz y se les explicarán los riesgos en caso de embarazo.
- Si una mujer se quedase embarazada mientras está tomando ácido valproico, se realizará una valoración minuciosa de los beneficios y riesgos, de la continuación del tratamiento, considerándose otras alternativas terapéuticas.
- Informar al pediatra y profesional de enfermería encargado de los controles de salud de los niños prenatalmente expuestos a ácido valproico acerca de esta exposición para que puedan vigilar posibles retrasos en la adquisición de los hitos del desarrollo y establecer precozmente las medidas más adecuadas a cada caso.

El texto completo de la alerta está disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_16-valproato.htm

***Recordatorio**

¿Qué se debe notificar?:

Toda sospecha de reacción adversa a medicamentos y en especial:

- Cualquier sospecha de reacción adversa a nuevos medicamentos o bajo seguimiento adicional (aquellos en los que aparece el símbolo: ▼)
- Toda sospecha de reacción adversa grave e inesperada de cualquier fármaco.

¿Cómo Notificar?:

- Por formulario web: www.notificaRam.es (método preferible)
- Por correo, mediante formulario modelo "tarjeta amarilla", con franqueo en destino.
- Por correo-e: farmacovigilancia.extremadura@ses.juntaextremadura.net
- Por fax: 924 00 49 46.
- Por teléfono: 924 00 43 74 – 924 00 43 73.

¿Dónde encontrar ejemplares de "tarjeta amarilla"?:

- Solicitándolas al Centro de Farmacovigilancia de Extremadura. Tlf. 924 004374 / 63 / 73.
- En Gestor documental del Portal del SES.

Centro Regional de Farmacovigilancia de Extremadura

Subdirección de Epidemiología. Dirección General de Salud Pública.

Servicio Extremeño de Salud.

Consejería de Salud y Política Sociosanitaria.

Gobierno de Extremadura.

Avda. de las Américas, 2 – 06800 Mérida

Teléfono: 924 00 43 74 / 63 / 73. Fax: 924 00 49 46

Correo-e: farmacovigilancia.extremadura@ses.juntaextremadura.net

Deposito Legal: BA-000426-2013

ISSN:1887-0090