

### ÍNDICE

1. La seguridad de los medicamentos a debate
2. Noticias sobre seguridad de medicamentos
  - 2.1. Elidel® (pimecrolimus) y Protopic® (tacrolimus) y riesgo de tumores (4-4-2005)
  - 2.2. Administración de didanosina y tenofovir: nuevos datos de eficacia y seguridad desaconsejan su uso concomitante (2-3-2005)
  - 2.3. Anti-inflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2 y riesgo cardiovascular: nuevas restricciones de uso (18-2-2005)
  - 2.4. Hepatitis inducida por el tratamiento combinado de rifampicina con saquinavir/ritonavir: datos procedentes de un ensayo clínico (11-2-2005)
  - 2.5. Posible confusión en el cambio de una insulina rápida humana (Actrapid®, Humulina®, Humaplust®) por un análogo de insulina rápida (Novorapid®, Humalog®) (3-2-2005)
  - 2.6. Galantamina (Reminyl®): incremento de la mortalidad en pacientes con deterioro cognitivo leve. Datos preliminares de dos ensayos clínicos (26-1-2005)
  - 2.7. Suspensión de comercialización de la especialidad farmacéutica Meleril® (tioridazina) (18-1-2005)
  - 2.8. Atazanavir (Reyataz®): interacción farmacocinética con omeprazol (29-12-2004)
  - 2.9. Parecoxib (Dynastat®): riesgo cardiovascular en cirugía de derivación coronaria (bypass) y reacciones dermatológicas graves (27-12-2004)
  - 2.10. Laxantes con alto contenido en fosfatos: riesgo de hiperfosfatemia (21-12-2004)
  - 2.11. Nuevos datos sobre la seguridad cardiovascular de celecoxib (Celebrex®) (20-12-2004)
  - 2.12. Uso de medicamentos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en el tratamiento de trastornos depresivos en niños y adolescentes (17-12-2004)
  - 2.13. Cisaprida: suspensión de comercialización (22-11-2004)
3. VI Jornadas de Farmacovigilancia.

## La seguridad de los medicamentos a debate

Ibáñez Ruiz C, Esteban Calvo C y Gil López-Oliva A

# 1

Durante el año 2004 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha emitido 17 notas comunicando a los profesionales sanitarios información sobre riesgos asociados al uso de los medicamentos, frente a las 10 notas informativas por año emitidas entre el 2001 y el 2003. Las 6 notas distribuidas entre enero y marzo de 2005 parecen confirmar que se está produciendo un cambio. Además, cada vez es más frecuente que la AEMPS considere necesario informar de riesgos asociados a errores de medicación o de riesgos asociados a medicamentos en condiciones de uso no autorizadas, pero que se sospecha que se están produciendo, aunque en ambos casos no hayan dado lugar a modificaciones o restricciones de las condiciones de uso aprobadas para esos medicamentos.

En el último año se ha procedido a la reevaluación de la relación beneficio/riesgo en cada una de las indicaciones aprobadas, o para las que se estaba estudiando su aprobación, de un conjunto de medicamentos, algunos con una notable prevalencia de uso, debido a la identificación y evaluación de diversos problemas de seguridad. Los casos de detección del incremento de riesgo de accidentes cardiovasculares asociados a **inhibidores selectivos de la COX-2** y a la **terapia hormonal sustitutiva**, del incremento de riesgo de acontecimientos cerebrovasculares asociados al uso de **risperidona** y **olanzapina** en pacientes con demencia o del incremento del riesgo de comportamiento suicida en niños y adolescentes con **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina** han originado un amplio debate en la

prensa biomédica que incluso ha trascendido a los medios de comunicación de todo el mundo. Se ha cuestionado la fiabilidad de los datos origen de las alertas, el resultado de su evaluación y las medidas adoptadas para gestionar cada uno de estos riesgos. Como consecuencia, la evaluación precomercialización de la seguridad de los medicamentos, la farmacovigilancia que se realiza una vez que éstos se comercializan, la accesibilidad de la información sobre los riesgos de los medicamentos, la independencia de los investigadores y de los evaluadores que participan en el desarrollo de los fármacos y de los Comités de Expertos que asesoran a las Agencias Reguladoras han sido motivo de una profunda reflexión.

En los ejemplos anteriores estos riesgos se han detectado mediante ensayos clínicos controlados randomizados cuyo objetivo principal era demostrar eficacia, aunque en la mayoría de las ocasiones se ha necesitado recurrir a la herramienta del metaanálisis y, por supuesto, las Agencias Reguladoras han procurado analizar toda la información disponible, estuviera o no publicada. En algunos casos, la información del ensayo clínico era contradictoria con la hipótesis generada previamente por estudios observacionales, aunque coherente con previos metaanálisis de ensayos clínicos<sup>1</sup>. Para los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en niños y adolescentes los estudios observacionales apuntan en la misma dirección que los ensayos clínicos<sup>2</sup>.

Son muchas las preguntas que estas alertas suscitan.

### ¿ES ADECUADA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO DE LOS MEDICAMENTOS PRECOMERCIALIZACION?

Todos los estudios realizados en seres humanos previamente a que se autorice la comercialización de un medicamento deben estar encaminados a probar su eficacia y su seguridad en una población determinada y unas condiciones concretas de uso. Los objetivos de seguridad son objetivos secundarios en la mayoría de estos estudios; no obstante, estos ensayos clínicos permiten detectar, cuantificar y describir adecuadamente los riesgos con frecuencias superiores al 1%, en personas sin comorbilidades ni politerapia, fundamentalmente de edades intermedias. Esta situación viene determinada por el interés en maximizar la probabilidad de detectar algún tipo de efecto beneficioso si éste existe. La demanda de la sociedad y las recomendaciones oficiales parecen apuntar a la exigencia de una mayor representación de poblaciones vulnerables, como ancianos, niños y mujeres, en las fases finales del desarrollo del medicamento. Se reclama una mayor duración de la evaluación del efecto del fármaco cuando se trate de medicamentos destinados a uso crónico o intermitente y un mayor número de personas expuestas cuando los datos previos de seguridad, con el fármaco en estudio o moléculas similares, sugieran un riesgo concreto. Parece necesario mejorar la recopilación de los datos de seguridad proporcionados por los estudios realizados precomercialización, en cuanto a calidad y cantidad, que permita su análisis conjunto. Se pide la accesibilidad a toda la información generada a partir de la investigación clínica, tanto la de eficacia como la de seguridad, así como mayor transparencia en los resultados de la evaluación de cada medicamento por parte de las Agencias Reguladoras. Estas mejoras conducirían a un conocimiento mayor de los riesgos asociados al uso de los medicamentos pero no cerrarían el proceso. Sólo las condiciones de uso en la práctica habitual son el marco en el que establecer la efectividad y seguridad real de un medicamento.

Los pacientes y los médicos prescriptores, la sociedad en general, parece estar dispuesta a asumir un cierto grado de incertidumbre en el conocimiento del riesgo de los medicamentos a cambio de un acceso rápido a nuevas alternativas terapéuticas, por lo que nunca será suficiente la información sobre los riesgos de los medicamentos en esta fase, haciendo imprescindible la existencia de una farmacovigilancia eficiente una vez que estos se comercialicen.

### ¿SON ADECUADOS LOS SISTEMAS DE FARMACOVIGILANCIA?

Una vez que el medicamento se comercializa, es utilizado en poco tiempo por cientos de miles de personas en todo el mundo en condiciones, que en ocasiones, difieren de las aprobadas por las autoridades sanitarias. La identificación de un nuevo riesgo, a partir de entonces, descansa fundamentalmente en los Programas de Notificación Espontánea de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos por parte de los profesionales sanitarios, directamente a los Centros de Farmacovigilancia (tarjeta amarilla) o a través de los laboratorios farmacéuticos. Esta información, junto a la generada por estudios formales realizados una vez que el medicamento se comercializa, es analizada periódicamente en lo que internacionalmente se conoce como Informes Periódicos de Seguridad, cada uno de los cuales debe contener una nueva reevaluación de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se echa en falta la existencia de una farmacovigilancia activa. Apenas se realizan rigurosos estudios postautorización, ensayos clínicos o estudios observacionales, con grupo control, con objetivos principales de seguridad y, de los que se realizan, son pocos los que se hacen públicos. Son excepcionales los registros de pacientes. La promoción de estudios de efectividad y seguridad por parte de los proveedores de salud o de las sociedades científicas es escasa, si no inexistente, en la mayoría de los países. Se espera de las Agencias Reguladoras que exijan y promuevan planes específicos de

farmacovigilancia postcomercialización, que se ajusten a las características del medicamento y de la población a la que está destinado.

### ¿A QUÉ POBLACIÓN AFECTA ESTOS PROBLEMAS?

Potencialmente toda persona expuesta a cualquier medicamento podría presentar una reacción adversa, pero cuando el riesgo de que se produzca ésta es bajo (<1:1000) parece que a nivel individual podría ser asumible. Sin embargo, desgraciadamente, cuando estos riesgos tan bajos nos preocupan suele ser porque aportan una importante morbilidad o conllevan incremento de mortalidad. A nivel de la población estos riesgos son además relevantes si se trata de medicamentos de uso muy prevalente. Aún es mayor el impacto sobre la salud de la población cuando el medicamento causa un incremento de riesgo de enfermedades prevalentes y de alta mortalidad, como enfermedad cardiovascular, cerebrovascular o cáncer, porque aunque este incremento de riesgo fuera pequeño, significaría aumentar notablemente el número de personas afectadas por la enfermedad.

En concreto, en relación con las alertas que se resumen en este boletín, por ejemplo, en Madrid<sup>3</sup>, cada día unos 700 pacientes recibían una dosis estándar de **tioridazina**, tratamientos que han debido ser revisados tras su retirada. En el caso de la **cisaprida** se estima que estaban expuestos unos 250 pacientes, de los que aproximadamente el 34% son menores de 15 años. Las notas informativas relacionadas con **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina** en niños y adolescentes han modificado su uso: Mientras que entre los meses de enero a marzo de 2004 se prescribieron inhibidores de recaptación de serotonina a aproximadamente 1000 pacientes de 14 o menos años de edad cada mes, entre octubre a diciembre esta cifra ha descendido a aproximadamente 700 pacientes cada mes. Será necesario que se reevalúe el tratamiento de aproximadamente 500 pacientes tratados

simultáneamente con **tenofovir y didanosina** y el de cerca de 300 tratados con **atazanavir**. Por el contrario, de los 3.507 pacientes a los que se les prescribió **galantamina** en los tres últimos meses de 2004, el 94% tenían más de 65 años, y sólo sería necesario replantearse el tratamiento si entre ellos hubiera algún paciente con deterioro cognitivo en vez de enfermedad de Alzheimer leve a moderada. En el mes de febrero de 2005 no menos de 2.103 pacientes recibieron tratamiento con pimecrolimus (1.338) o con tacrolimus (765); el 15% de estos pacientes tienen menos de 2 años, cuando en la ficha técnica de ambos medicamentos aparece explícitamente que la indicación es en pacientes de 2 o más años de edad. En el caso del celecoxib las cifras son más importantes, ya que estaríamos hablando de reevaluar la existencia de las contraindicaciones añadidas y, en los 6 últimos meses de 2004, cerca de 11.000 pacientes diferentes en la Comunidad de Madrid recibieron al menos una prescripción de celecoxib.

### ¿ESTAMOS ANTE UNA CULTURA DE UN USO SEGURO DE LOS MEDICAMENTOS?

Toda administración de medicamentos conlleva algún tipo de riesgo de que se produzca un acontecimiento adverso. Sin embargo, la percepción de este riesgo parece diferente entre los pacientes que entre los prescriptores, incluso es diferente entre los distintos tipos de médicos prescriptores<sup>4</sup>. Es posible que incluso no sea la misma entre los expertos que evalúan los medicamentos y los que evalúan la relación beneficio/riesgo cuando ya se ha suscitado un problema de seguridad. El afán de los profesionales porque no haya pacientes a los que no se les ofrezca una alternativa terapéutica farmacológica conculca paradójicamente en ocasiones el principio del "*primum non nocere*", cuando se prefiere administrar un medicamento con un riesgo potencial de producir daño, aunque su eficacia sea dudosa o no se haya demostrado. Reconforta la actitud que se aprecia entre los expertos en la evaluación de la información clínica, respecto

a un mayor interés y rigor en la valoración de los beneficios en relación con los riesgos de las actividades terapéuticas<sup>5, 6, 7</sup> y por otra parte llama la atención las reticencias que existen incluso ante la actitud de información a la población sobre posibles daños de los medicamentos<sup>8</sup>.

Es posible que plantearse durante un juicio clínico que una enfermedad que atendemos puede estar producida por un medicamento, si previamente esto no se conoce, denote una gran astucia y habilidad. Una vez que esto ha sucedido, ponerlo en conocimiento de las personas que se encargan de identificar los nuevos riesgos de los medicamentos es una obligación legal además de ética. En ocasiones, decidir la opción terapéutica que presenta el mejor balance beneficio/riesgo en un paciente individual va más allá de los conocimientos científicos y entra en el terreno de los valores. Cuando esta situación se da, los pacientes tienen derecho a ser adecuadamente informados y manifestar sus preferencias<sup>9</sup>.

El objetivo final de todo el proceso de gestión de los riesgos asociados al uso de los medicamentos es minimizarlos. La información eficiente a los profesionales sanitarios forma parte del proceso, y sin ella se hace impensable la adopción de las medidas adecuadas. Pero forma parte de esta reflexión si no sería necesario promover un mayor conocimiento y concienciación de estos riesgos entre la población. Nadie lo pone en duda cuando se trata de prevenir las graves consecuencias de una hipoglucemia en un diabético o una hemorragia en un paciente anticoagulado o un shock anafiláctico en un paciente con antecedentes de reacción de hipersensibilidad a una penicilina.

Garantizar a la sociedad que los medicamentos disponibles en el mercado aportan mayores beneficios que los riesgos que conlleva su uso en las condiciones autorizadas, al igual que colaborar con el uso más seguro posible de estos recursos terapéuticos es una tarea en la que todos estamos implicados.

### BIBLIOGRAFÍA

- 1 Mc Pherson K, Hemminki E. Synthesising licensing data to assess drug safety. *BMJ* 2004; 328:518-520.
- 2 Report of the CSM expert working group on the safety of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. En <http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/safetymessages/SSRIfinal.pdf>. Consulta realizada el 29/03/2005.
- 3 Datos elaborados y facilitados por la Subdirección General de Asistencia Farmacéutica. Dirección General de Farmacia y productos Sanitarios de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.
- 4 Montastuc JL, Bongard V, Lapeyre-Mestre M. Perception of the risk of gastrointestinal adverse drug reactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs (including coxibs): differences among general practitioners, gastroenterologists and rheumatologists. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;59(8-9):685-8.
- 5 Cuervo LG, Clarke M. Balancing benefits and harms in health care. *BMJ* 2003; 327:65-6.
- 6 CONSORT Group. Better Reporting of Harms in Randomized Trials: An Extension of the CONSORT Statement. *Ann Intern Med* 2004; 141:781-788.
- 7 ISDB EU: Berlin Declaration on Pharmacovigilance. [http://www.isdbweb.dspace.it/pdf/Berlin\\_Declaration\\_on\\_Pharmacovigilance\\_January\\_2005.pdf](http://www.isdbweb.dspace.it/pdf/Berlin_Declaration_on_Pharmacovigilance_January_2005.pdf)
- 8 Anon. Statement Regarding FDA Decision on Two Eczema Medications by American Academy or Dermatology. <http://www.medicalnewstoday.com> 11 de marzo de 2005.
- 9 Blasco Oliete M. Cuando el riesgo supera el beneficio. *Aten Primaria*. 2004 Mar 15;33(4):218.

## Noticias sobre seguridad de medicamentos

### Elidel® (pimecrolimus) y Protopic® (tacrolimus) y riesgo de tumores (4 de abril de 2005)

2.1.

**Fuente de información:** notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos.

**Alerta de Seguridad:** casos de tumores, principalmente cutáneos y linfomas.

**Medidas y recomendaciones de la AEMPS:**

1. Protopic está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica moderada o grave en adultos y en niños a partir de los dos años de edad (en este caso solo la pomada al 0,03%) que no responden adecuadamente o que son intolerantes a las terapias convencionales (corticoides tópicos). En ningún caso debe utilizarse como primera línea de tratamiento.

2. Elidel tiene actualmente reconocidas unas indicaciones más amplias (pacientes con dermatitis atópica –eccema- leve a moderada de 2 o más años de edad, para el tratamiento a corto plazo de los signos y síntomas o el tratamiento intermitente a largo plazo para prevenir la aparición de brotes), pero hasta que finalice la evaluación en curso, puede ser prudente utilizarlo en las mismas condiciones que Protopic.

3. Ambos productos deben administrarse durante periodos cortos de tiempo y de forma intermitente, utilizando las dosis mínimas necesarias para controlar la sintomatología del paciente

4. No deben utilizarse en pacientes inmunocomprometidos, ni en menores de 2 años.

5. Los profesionales sanitarios deberán valorar la conveniencia de disponer de confirmación diagnóstica de la dermatitis atópica antes del inicio del tratamiento con pimecrolimus o tacrolimus.

La AEMPS, en coordinación con las demás agencias europeas, está procediendo a evaluar toda la información disponible. En el caso de que la evaluación determinara la conveniencia de cambios en las condiciones actuales de autorización de estos productos se informará de ello puntualmente.

La noticia completa está accesible en: [http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/cont\\_elidel-protopic.htm](http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/cont_elidel-protopic.htm)

### Administración de didanosina y tenofovir: nuevos datos de eficacia y seguridad desaconsejan su uso concomitante (2 de marzo de 2005)

2.2.

**Fuente de información:** varios estudios clínicos.

**Alerta de Seguridad:** con la administración conjunta de didanosina y tenofovir disoproxilfumarato (DF), junto con un inhibidor de transcriptasa inversa no análogo de nucleósido, se observó falta de eficacia virológica y la aparición de resistencias en pacientes adultos infectados por el virus VIH-1 con elevada carga viral basal y un bajo recuento de células CD4, que no habían recibido tratamiento previo antirretroviral (pacientes *naive*).

Ya se habían notificado previamente hallazgos similares, cuando didanosina y tenofovir DF se asociaron a un inhibidor de la transcriptasa inversa

análogo de nucleósido (ver nota informativa de la AEMPS de 2003/10).

Por otra parte, diferentes estudios farmacocinéticos han demostrado que la administración concomitante de didanosina y tenofovir DF produce un incremento de la exposición sistémica a didanosina de un 40-60%, lo cual puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas relacionadas con didanosina. En este sentido, se han notificado raramente casos de pancreatitis y de acidosis láctica, en ocasiones con resultado de muerte.

**Medidas y recomendaciones de la AEMPS:**

No se recomienda la administración concomitante de didanosina y tenofovir DF, especialmente en

pacientes con carga viral alta y recuento bajo de células CD4.

Si esta combinación se considera estrictamente necesaria, los pacientes deben de ser vigilados cuidadosamente para evaluar la eficacia y la aparición de reacciones adversas relacionadas con didanosina.

Se está procediendo a actualizar la ficha técnica de Videx® y Viread® para incorporar esta nueva información.

La noticia completa está accesible en: [http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/cont\\_didanosina.htm](http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/cont_didanosina.htm)

### Anti-inflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2 y riesgo cardiovascular: nuevas restricciones de uso (18 de febrero de 2005)

2.3.

**Fuente de información:** ensayos clínicos.

**Alerta de Seguridad:** aumento del riesgo cardiovascular con los inhibidores selectivos de la COX-2.

**Medidas y recomendaciones adoptadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMEA y por la AEMPS:**

**a. Medidas comunes para todos ellos:**

Contraindicar el uso de estos medicamentos para los pacientes que padezcan una enfermedad isquémica cardíaca, hayan presentado un accidente isquémico cerebral o tengan insuficiencia cardíaca de grado II-IV.

Advertir a los médicos de que cuando prescriban estos medicamentos deben de tener especial precaución si los pacientes presentan factores de riesgo cardiovasculares como hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus, o bien, son fumadores. Así mismo, se deberá tener especial precaución en los pacientes con enfermedad arterial periférica.

Recomendar a los médicos que utilicen la dosis más baja posible con la que se obtengan efectos beneficiosos y que la duración del tratamiento sea la más corta posible. Esta recomendación se debe a que parece demostrado que los riesgos cardiovasculares aumentan con la dosis y con el uso continuado del tratamiento. La necesidad del tratamiento debe ser evaluada periódicamente, especialmente en los pacientes con artrosis.

Advertir que el uso concomitante con ácido acetilsalicílico, incluso a dosis bajas, incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y de sus complicaciones. No se ha demostrado que la asociación de un inhibidor selectivo de la COX-2 y el ácido acetilsalicílico a dosis bajas, tenga un menor riesgo gastrointestinal que la asociación de este último antiagregante con otros anti-inflamatorios tradicionales (vgr. ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno).

**b. Adicionalmente a estas medidas indicadas, para el medicamento etoricoxib (ARCOXIA®):**

Debido a que su uso se ha asociado a un mayor riesgo de hipertensión severa en comparación con otros

anti-inflamatorios tradicionales y con respecto a otros inhibidores selectivos de la COX-2, estará sujeto a las siguientes medidas reguladoras específicas:

Se contraindica su uso en pacientes hipertensos no controlados.

Se advierte a los profesionales sanitarios de que presten especial atención a la monitorización de la presión arterial durante el tratamiento, y si la presión arterial aumenta significativamente, se considere su sustitución por otro tratamiento.

La presente nota informativa es complementaria de las realizadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en fechas previas (NI 2001/09; NI 2004/10; NI 2004/15; NI 2004/17).

Actualmente se están actualizando las fichas técnicas y prospectos de estas especialidades farmacéuticas para incluir la información arriba mencionada.

La noticia completa está accesible en: [http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/cont\\_antiinflama-cox2.htm](http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/cont_antiinflama-cox2.htm)

## Hepatitis inducida por el tratamiento combinado de rifampicina con saquinavir/ritonavir: datos procedentes de un ensayo clínico (11 de febrero de 2005)

2.4.

**Fuente de información:** ensayo clínico en voluntarios sanos, con el objetivo de conocer la posible interacción entre la asociación de saquinavir/ritonavir en tratamiento combinado con rifampicina.

**Alerta de Seguridad:** la frecuencia y severidad del daño hepático agudo fue superior en el grupo en el

que todos los pacientes estuvieron tratados durante todo el estudio con rifampicina.

### Medidas y recomendaciones de la AEMPS:

Evitar en lo posible la asociación de rifampicina con saquinavir/ritonavir debido al riesgo de toxicidad hepática aguda.

La AEMPS en colaboración con la Agencia Europea de Medicamentos está procediendo a actualizar las fichas técnicas de estos antirretrovirales con objeto de incorporar esta nueva información.

La noticia completa está accesible en: [http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/cont\\_rifampicina.htm](http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/cont_rifampicina.htm)

## Posible confusión en el cambio de una insulina rápida humana (Actrapid®, Humulina®, Humaplast®) por un análogo de insulina rápida (Novorapid®, Humalog®) (3 de febrero de 2005)

2.5.

**Fuente de información:** comunicación de casos, Direcció General de Recursos Sanitaris del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

**Alerta de Seguridad:** entre la población con diabetes mellitus se han producido varios casos de errores de medicación ocasionados por el cambio de una insulina rápida humana a un análogo de insulina rápida, con consecuencias importantes y lesivas para los pacientes.

### Medidas y recomendaciones de la AEMPS:

Cualquier cambio de insulina rápida humana por un análogo de insulina rápida lo debe realizar el médico que lleva a cabo el seguimiento del paciente.

La dosis de un análogo de insulina rápida (insulina asparta o insulina lispro) NO es equipotente con la dosis de insulina rápida (regular) humana, ni con otras insulinas.

La insulina rápida humana no es equivalente al análogo de insulina rápida y por lo tanto no se

puede sustituir uno por el otro sin ajustar correctamente la nueva pauta de dosificación.

Siguiendo lo establecido en el Real Decreto 1348/2003, de 31 de octubre, en su disposición final segunda, se indican las insulinas entre los medicamentos prescritos que no pueden ser sustituidos en la dispensación sin la autorización expresa del médico prescriptor.

La noticia completa está accesible en: [http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/cont\\_insulinas-1.htm](http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/cont_insulinas-1.htm)

## Galantamina (Reminyl®): Incremento de la mortalidad en pacientes con deterioro cognitivo leve. Datos preliminares de dos ensayos clínicos (26 de enero de 2005)

2.6.

La Galantamina (Reminyl®) es un inhibidor de la acetilcolinesterasa autorizado en España desde octubre del año 2000 para el tratamiento sintomático de la demencia de tipo Alzheimer leve o moderadamente grave.

**Fuente de información:** ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes con deterioro cognitivo leve.

**Alerta de Seguridad:** aumento del riesgo de mortalidad con galantamina en relación con los

que recibieron placebo (RR 3,04, IC95% 1,26-7,32), riesgo atribuible a galantamina 1% (IC95% 0,4-2,4).

### Recomendaciones de la AEMPS:

La Galantamina (Reminyl®) no está autorizada para su uso en pacientes con deterioro cognitivo u otras alteraciones cognitivas diferentes a la demencia de tipo Alzheimer, por lo que no debe de ser utilizado como tratamiento en este tipo de pacientes.

El uso de galantamina en pacientes con demencia de tipo Alzheimer debe de realizarse de acuerdo a

las condiciones establecidas en la ficha técnica de la especialidad, realizándose un seguimiento regular del paciente con objeto de evaluar la eficacia del tratamiento y la aparición de posibles reacciones adversas.

En el caso de que la eficacia obtenida sea incierta o la situación del paciente empeore, se recomienda suspender el tratamiento.

La noticia completa está accesible en: [http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/cont\\_galantamina.htm](http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/cont_galantamina.htm)

## Suspensión de comercialización de la especialidad farmacéutica Meleril® (Tioridazina) (18 de enero de 2005)

2.7.

La Tioridazina (Meleril®) es un antipsicótico autorizado en España desde 1959, actualmente indicado como tratamiento de segunda línea de la esquizofrenia en adultos.

**Antecedentes:** en el año 2001 la AEMPS restringió las indicaciones de Meleril y modificó la información contenida en la ficha técnica y el prospecto debido al riesgo de prolongación del intervalo QT, arritmias cardíacas y muerte súbita identificado en los pacientes en tratamiento con tioridazina.

**Alerta de Seguridad:** el riesgo de aparición de reacciones adversas cardíacas asociado al uso de tioridazina es dosis-dependiente y parece superior para tioridazina que para el resto de antipsicóticos

sin ninguna ventaja añadida de tioridazina en términos de mayor beneficio o menor riesgo global.

### Medidas y recomendaciones de la AEMPS:

Suspensión de comercialización de Meleril® a propuesta del laboratorio titular de la autorización de comercialización.

La anulación de la autorización de comercialización de Meleril® será efectiva el 30 de junio de 2005, fecha a partir de la cual cesará su comercialización.

La AEMPS recomienda, por tanto, revisar durante este tiempo el tratamiento de aquellos pacientes que estén recibiendo tioridazina, sustituyéndola en caso necesario por otro tratamiento alternativo.

Actualmente la única especialidad farmacéutica comercializada que contiene tioridazina es Meleril®.

La retirada del tratamiento con tioridazina debe de ser paulatina, ajustando la reducción de dosis a las necesidades clínicas de cada paciente.

La introducción de otro antipsicótico también debe de realizarse de forma progresiva, simultáneamente a la reducción de la dosificación de tioridazina.

La noticia completa está accesible en: [http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/cont\\_meleril.htm](http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/cont_meleril.htm)

## Atazanavir (Reyataz®): interacción farmacocinética con Omeprazol (29 de diciembre de 2004)

2.8.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha recibido información de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en relación con nuevos datos farmacocinéticos de la combinación de dos antirretrovirales: atazanavir (ATV: Reyataz®) y ritonavir (RTV: Norvir®) cuando se administran de forma concomitante con omeprazol (disponible bajo varios nombres comerciales).

**Fuente de información:** ensayo clínico de farmacocinética.

**Alerta de Seguridad:** durante la administración conjunta de atazanavir y ritonavir con omeprazol se han obtenido reducciones muy importantes en la biodisponibilidad y concentraciones plasmáticas

de atazanavir. Concretamente el área bajo la curva (AUC) y las concentraciones plasmáticas mínima (C<sub>min</sub>) y máxima (C<sub>max</sub>) de atazanavir en los sujetos que recibieron esta combinación (ATV/RTV+omeprazol), sufrieron una reducción del 76%, 78% y 72% respectivamente en relación a los obtenidos con ATV/RTV sin administración concomitante de omeprazol.

### Recomendaciones de la AEMPS:

No se debe administrar atazanavir/ritonavir de forma concomitante con omeprazol debido a la reducción de los niveles de atazanavir. El incremento en la dosis de atazanavir/ritonavir a 400/100 mg no consigue alcanzar niveles comparables a

los que se alcanzan con la combinación cuando no se administra omeprazol.

Dado que no existen datos con otros medicamentos inhibidores de la bomba de protones, tampoco se recomienda administrar estos medicamentos con la combinación atazanavir/ritonavir.

Mientras se realizan estudios específicos que aporten información sobre si los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> poseen este mismo efecto, se debe tomar especial precaución con el uso concomitante de este tipo de fármacos junto con atazanavir/ritonavir.

La noticia completa está accesible en: [http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/cont\\_atazanavir.htm](http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/cont_atazanavir.htm)

## Parecoxib (Dynastat®): Riesgo cardiovascular en cirugía de derivación coronaria (bypass) y reacciones dermatológicas graves (27 de diciembre de 2004)

2.9.

El Parecoxib (Dynastat®) es un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) de administración intramuscular o intravenosa, autorizado para el tratamiento a corto plazo del dolor postoperatorio. Después de su administración es hidrolizado rápidamente a valdecoxib, el cual constituye el componente farmacológicamente activo. Valdecoxib también es un inhibidor de la COX-2, de administración oral, que no se encuentra actualmente comercializado en España.

La AEMPS ha sido informada de la aparición de reacciones adversas cardiovasculares y dermatológicas graves asociadas al uso de parecoxib sódico y de valdecoxib.

### RIESGO CARDIOVASCULAR EN CIRUGÍA DE DERIVACIÓN CORONARIA (BYPASS)

**Fuente de información:** ensayos clínicos controlados con placebo en cirugía de bypass coronario.

**Alerta de Seguridad:** aumento de la incidencia de acontecimientos tromboembólicos cardiovasculares graves en la rama de tratamiento de parecoxib sódico/valdecoxib en comparación con el grupo de pacientes que recibieron placebo. Este hallazgo no se ha observado en otros tipos de cirugía.

### Medidas de la AEMPS de forma coordinada con la Agencia Europea de Medicamento (EMA) y otras autoridades sanitarias europeas:

Contraindicar el uso de parecoxib en el tratamiento del dolor tras cirugía de bypass coronario.

### REACCIONES DERMATOLÓGICAS GRAVES

**Fuente de información:** notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos.

**Alerta de Seguridad:** la tasa de notificación de reacciones cutáneas graves parece ser mayor con

valdecoxib en comparación con otros inhibidores selectivos de la COX-2 y los datos indican que los pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir estos acontecimientos al inicio del tratamiento (la aparición de los acontecimientos ocurrió en la mayoría de los casos durante las 2 primeras semanas de tratamiento). Los pacientes sin antecedentes de alergia a sulfamidas pueden también tener riesgo de sufrir reacciones cutáneas graves.

### Medidas y recomendaciones de la AEMPS:

Actualizar la ficha técnica de Dynastat® (parecoxib) con esta nueva información.

Interrumpir la administración de Dynastat® ante la aparición de erupciones cutáneas, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

La noticia completa está accesible en: [http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/cont\\_parecoxib.htm](http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/cont_parecoxib.htm)

## Laxantes con alto contenido en fosfatos: Riesgo de hiperfosfatemia (21 de diciembre de 2004)

2.10.

**Fuente de información:** notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos.

**Alerta de Seguridad:** casos de hiperfosfatemia, algunos de ellos graves.

### Medidas y recomendaciones de la AEMPS:

Modificar la ficha técnica y prospecto de los laxantes con alto contenido en fosfatos, bien para administración oral (Fosfoevac®, Fosfosoda®, Fostainco®) o rectal (Enema Casen®).

Estas especialidades farmacéuticas únicamente deben de utilizarse en sus indicaciones autori-

zadas, las cuales incluyen el vaciado intestinal en caso de exploraciones diagnósticas, parto o cirugía o en casos de impacción fecal (ver indicaciones de cada producto en la ficha técnica). En ningún caso deben de utilizarse para el tratamiento del estreñimiento.

Dadas las indicaciones terapéuticas arriba mencionadas, estas especialidades farmacéuticas deben de ser necesariamente de prescripción médica, por lo que se ha modificado el estatus de Enema Casen®, que pasará a ser de prescripción a partir del 1 de enero de 2005.

Es necesario seguir las condiciones de uso y las recomendaciones establecidas en las fichas técnicas y prospectos de estos laxantes.

Se debe prestar especial atención a no administrar estos medicamentos a pacientes en los que su uso esté contraindicado y realizar una vigilancia estrecha a aquellos pacientes que presenten condiciones que los haga vulnerables a la aparición de cuadros de trastornos electrolíticos graves

La noticia completa está accesible en: [http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/cont\\_laxantes.htm](http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/cont_laxantes.htm)

## Nuevos datos sobre la seguridad cardiovascular de Celecoxib (Celebrex®) (20 de diciembre de 2004)

2.11.

**Fuente de información:** ensayo clínico controlado con placebo en prevención de adenomas de colon.

**Alerta de Seguridad:** incremento significativo de la incidencia de acontecimientos cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, ictus, muerte) en los pacientes tratados con celecoxib respecto al placebo.

### Recomendaciones de la AEMPS:

De acuerdo con la ficha técnica la dosis recomendada de Celebrex® para el tratamiento de la artrosis es de 200 mg al día y para el tratamiento

de la artritis reumatoide de 200 a 400 mg al día. En ningún caso, se deben utilizar dosis superiores a 400 mg.

Con la información disponible, referida más arriba, parece prudente aconsejar que la dosis de 400 mg solo se utilice de forma excepcional.

Se desaconseja utilizar Celebrex® en pacientes con alto riesgo cardiovascular.

Existen muchas alternativas eficaces y seguras que se pueden utilizar para el tratamiento del dolor y de la inflamación en las dos enfermedades ante-

dichas, incluso en pacientes con riesgo gastrointestinal.

Se recomienda a todos los pacientes en tratamiento con Celebrex® a dosis de 400 mg o superiores soliciten una consulta con su médico para revisar el tratamiento. Celebrex® es la única especialidad farmacéutica comercializada en España que contiene celecoxib.

La noticia completa está accesible en: [http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/cont\\_celebrex.htm](http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/cont_celebrex.htm)

## Uso de medicamentos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en el tratamiento de trastornos depresivos en niños y adolescentes (17 de diciembre de 2004)

2.12.

Las conclusiones del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) se pueden consultar en la nota publicada por la EMEA a este respecto (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/19257004en.pdf>) y corroboran la información difundida

por la AEMPS en su nota informativa 2004/06 en la que se informaba a los profesionales sanitarios que los datos disponibles no avalan el uso de estos medicamentos para el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes.

La noticia completa está accesible en: [http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/cont\\_ISRS.htm](http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/cont_ISRS.htm)

## Cisaprida: suspensión de comercialización (22 de noviembre de 2004)

2.13.

En junio del año 2000, debido al riesgo de aparición de arritmias ventriculares graves durante el tratamiento con cisaprida, la AEMPS calificó este medicamento procinético como medicamento de Diagnóstico Hospitalario (DH) ([http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2000/cont\\_cisaprida.htm](http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2000/cont_cisaprida.htm)).

Posteriormente, en el año 2002, tras una nueva revisión del balance beneficio-riesgo de cisaprida, la Comisión Europea estableció la obligatoriedad de mantener un registro de los pacientes en tratamiento con cisaprida, con la finalidad de garantizar que este medicamento se administraba única-

mente según las condiciones autorizadas (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/referral/cisapride/2484402en.pdf>).

La paulatina e importante reducción en el uso de cisaprida desde el año 2000, así como las dificultades en realizar un estricto control de su prescripción, ha ocasionado que el laboratorio Janssen-Cilag haya solicitado suspender su comercialización en España y en el resto de países europeos.

### Medidas adoptadas por la AEMPS:

Anulación de la autorización de comercialización de las especialidades farmacéuticas con cisaprida dada la disminución de su consumo y su amplia utilización en indicaciones terapéuticas no autorizadas. A partir del 1 de enero de 2005 se podrán solicitar a la AEMPS, de forma excepcional, la autorización del tratamiento de uso compasivo de cisaprida bajo las condiciones habituales de este tipo de tratamientos.

La noticia completa está accesible en: [http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/cont\\_cisaprida.htm](http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/cont_cisaprida.htm)

## VI Jornadas de Farmacovigilancia

3

El Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid anuncia la celebración de las VI Jornadas de Farmacovigilancia, organizadas por la Consejería de Sanidad y Consumo de la Comunidad de Madrid, en colaboración con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Estas jornadas profundizarán en aspectos relacionados con actividades encaminadas a prevenir el riesgo asociado al uso de los medicamentos y a la seguridad de éstos en situaciones especiales (niños, ancianos...)



Madrid, 30 y 31 de marzo de 2006

# RAM

## REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

### Reacciones que deben ser notificadas

- **Todas las reacciones a medicamentos introducidos hace menos de cinco años en el mercado.**
- **Para todos los medicamentos:**
  - Reacciones graves, es decir, que determinen fallecimiento o riesgo de fallecimiento del sujeto, incapacidad permanente o significativa y hospitalización o prolongación de ésta.
  - Reacciones adversas que no se hallen descritas en el prospecto del producto en cuanto a su naturaleza, gravedad o frecuencia.
  - Reacciones adversas que den lugar a malformaciones congénitas.

**BOLETÍN INFORMATIVO  
DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID**

**SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA**  
Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos

Dirigir la correspondencia a

**Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid**  
**Sub. Gral. de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios.**  
**Dirección General de Farmacia y P.S.**

P.º Recoletos, 14 - 2ª Planta - 28001 MADRID - Tfno. 91 426 92 31/17 - Fax 91 426 92 18  
Correo Electrónico [cfv.cm@salud.madrid.org](mailto:cfv.cm@salud.madrid.org) - <http://www.madrid.org/sanidad/farmacia/farmacovigi>

Este Boletín es una publicación destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia.

Los artículos y notas publicadas en el Boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

**Comité de Redacción:**

**Carmen Esteban Calvo. Amparo Gil López-Oliva. Carmen Ibáñez Ruiz**

Imprime: B.O.C.M. ISSN: 1134-7813 (versión impresa) ISSN: 1697-316X (versión electrónica)  
Dep. Legal: M-17811-1993



Dirección General de Farmacia  
y Productos Sanitarios

CONSEJERÍA DE SANIDAD Y CONSUMO

**Comunidad de Madrid**



MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO



Agencia Española de  
Medicamentos y  
Productos sanitarios