

BOLETÍN INFORMATIVO

Programa de Farmacovigilancia e Información Terapéutica de Canarias

Riesgos asociados a Medicamentos.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha hecho públicas a lo largo del presente año, diversas Notas Informativas sobre Riesgos asociados a Medicamentos de las que la Dirección General de Farmacia de nuestra Comunidad Autónoma ha ido informando puntualmente tanto a través de los Colegios Profesionales como de la página de Internet de este Centro. Resumimos a continuación la información más relevante (puede consultarse la información completa en www.fitec.ull.es/noticias.htm).

1. HEXAVAC® (Vacuna Hexavalente): Suspensión de comercialización. 20 de septiembre de 2005

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) a través de su comité científico ha acordado suspender la autorización de comercialización de Hexavac®, vacuna hexavalente indicada en la protección frente a difteria, tétanos, tos ferina, poliomielitis, hepatitis B e infecciones invasivas por Hemophilus influenzae-B, como medida de precaución al identificar una falta de inmunogenicidad a largo plazo frente a hepatitis B. La protección frente al resto de antígenos incluidos en Hexavac® no está afectada. Puede consultarse la nota completa de la EMA en: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/29736905en.pdf>

Con motivo de esta suspensión, la Agencia Española considera necesario informar lo siguiente:

- Hexavac® no se encontraba comercializada actualmente en España (sólo lo estuvo entre febrero de 2001 y diciembre de 2003), y no se ha utilizado en los programas públicos de vacunación de ninguna Comunidad Autónoma.
- Conforme a los datos suministrado por la Compañía Sanofi-Pasteur, Hexavac® la última dosis comercializada en nuestro país corresponde a un lote con caducidad en mayo de 2005.
- Respecto a los niños vacunados con Hexavac®:
 - Los que han completado su pauta de vacunación con Hexavac®: no es necesario adoptar ninguna medida especial en este momento.
 - Los que no han completado la pauta de vacunación, podrán hacerlo con una vacuna pentavalente y una de hepatitis B o bien con otra vacuna hexavalente.

2. VERALIPRIDA (Agreal®): Retirada del Tratamiento. 15 de septiembre de 2005

El 20 de mayo, se comunicó a los profesionales sanitarios la decisión de la Agencia Española de suspender la comercialización de veraliprida (Agreal®), una vez que el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano concluyó que su balance beneficio-riesgo resultaba desfavorable en las indicaciones autorizadas (tratamiento de los sofocos y de las manifestaciones psicofuncionales de la menopausia), ante la existencia de tratamientos alternativos con eficacia semejante y menor riesgo de efectos secundarios para la paciente (reacciones adversas ocasionalmente graves, de tipo psiquiátrico -depresión, ansiedad y síndrome de retirada- y neurológicas -discinesia, trastornos extrapiramidales, parkinsonismo- detectadas por el Programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas del Sistema Español de Farmacovigilancia).

1. Hexavac®: Suspendida comercialización.

2. VERALIPRIDA (Agreal®): Retirada del Tratamiento.

3. CARISOPRODOL (MioRelax®, Relaxibys®): Abuso y Dependencia.

4. BENFLUOREX, PROLINTANO, PEMOLINA, TIRATRICOL y FENILPROPANOLAMINA Prohibidas en Fórmulas Magistrales.

5. CORTICOIDES con VITAMINA-B (Inzitan®, NeurodavrPlus®): Condiciones de empleo.

6. PIMECROLIMUS (Elidel®) TACROLIMUS (Protopic®) Riesgo de Tumores.

7. ISRS: más sobre su uso en niños y adolescentes.

8. RIFAMPICINA + SAQUINAVIR / RITONAVIR: Hepatitis Aguda. E. Clínico.

9. GALANTAMINA Reminyl® Incremento de mortalidad Ensayos Clínicos.

10. TIORIDAZINA (Meleril®) Suspendida comercialización

Para un uso MÁS SEGURO de los MEDICAMENTOS,

Notifique sus SOSPECHAS de Reacciones Adversas

Programa de la TARJETA AMARILLA. Farmacovigilancia e Información Terapéutica de Canarias

Teléfono: 922 319 341 Fax: 922 655 995 Correo Electrónico: centrofv@ull.es

2. VERALIPRIDA (Agreal®): Retirada del Tratamiento –Continuación–

Desde el 15 de septiembre, Agreal® no puede ser dispensado en las oficinas de farmacia. Según la evaluación del Sistema Español de Farmacovigilancia, algunas reacciones adversas, las de tipo neurológico, aparecen durante el tratamiento, mientras que otras, las psiquiátricas, pueden aparecer también como reacciones de retirada al finalizarlo o interrumpirlo. La Agencia Española, tras la consulta con diversos expertos, elaboró las siguientes **orientaciones para los profesionales sanitarios**:

1. La retirada del tratamiento con veraliprida deberá incluir, como medidas generales:
 - Reducción paulatina de las dosis (por ejemplo, administrándolo a días alternos, 2 semanas)
 - Tranquilizar a la paciente con una explicación clara de que:
 - existen tratamientos alternativos eficaces para los síntomas que pudiera presentar
 - se realizará seguimiento médico de su proceso.
2. La recurrencia de sofocos tras la retirada deberá ser manejada conforme a las estrategias actualmente aceptadas.
3. Debe prestarse especial atención a las pacientes en las que aparezcan síntomas de depresión, ansiedad o ataques de pánico tras la retirada. Este medicamento, al ser una benzamida sustituida con actividad antidopaminérgica, podría haber estado conteniendo o enmascarando sintomatología ansioso-depresiva. La actuación en este caso debe estar dirigida a ofrecer a la paciente una alternativa terapéutica:
 - En general, la estrategia a seguir será similar a la de cualquier cuadro ansioso-depresivo, incluyendo la utilización de un tratamiento farmacológico específico y, en su caso, la derivación a atención psiquiátrica especializada.
 - En aquellas pacientes en las que por la intensidad de los síntomas esté indicado realizar tratamiento farmacológico, y en las que la respuesta al tratamiento previo con veraliprida haya sido muy eficaz en el control de estos síntomas, podría considerarse su sustitución inicial por fármacos de mecanismo de acción similar (por ejemplo, otra benzamida sustituida a dosis bajas). Esta opción, sin embargo, no sería aconsejable si la paciente presentara trastornos extrapiramidales.
4. Ocasionalmente, también pueden persistir una vez finalizado el tratamiento otros tipos de efectos adversos propios de la veraliprida (por ejemplo, reacciones extrapiramidales). Su manejo terapéutico será el propio de estos cuadros de acuerdo con sus características clínicas, gravedad, y evolución.

3. CARISOPRODOL (Mio-Relax®, Relaxibys®): Riesgo de Abuso y Dependencia.

29 de junio de 2005

Carisoprodol es un relajante muscular que se transforma por metabolización hepática en meprobamato, un hipnótico-sedante. Se encuentra comercializado en nuestro país desde los años 60: como monofármaco, Mio-Relax®, o asociado a paracetamol, Relaxibys®. Las indicaciones autorizadas incluyen distintos tipos de alteraciones de tipo inflamatorio o post-traumático que cursan con dolor y rigidez muscular.

Después de la notificación al Sistema Español de Farmacovigilancia de **varios casos de abuso y dependencia** asociados al uso de CARISOPRODOL, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano ha procedido a re-evaluar el balance beneficio-riesgo en sus indicaciones actuales. De las conclusiones de esta evaluación, la Agencia Española considera necesario llamar la atención de los profesionales sanitarios sobre los siguientes aspectos:

- Las especialidades que contienen carisoprodol, Mio-Relax® y Relaxibys®, únicamente deben utilizarse bajo prescripción médica.
- Los datos disponibles indican que existe un potencial de abuso y dependencia asociado a carisoprodol, habiéndose producido casos de síndrome de retirada tras tratamientos prolongados en los que se utilizaban dosis elevadas.
- La duración del tratamiento con carisoprodol debe de ser la mínima necesaria para el control de la sintomatología del paciente. En términos generales no debería ser superior a quince días de tratamiento. En el caso de que este periodo se sobrepase se recomienda precaución en su prescripción y reevaluar la necesidad del tratamiento.

La AEMPS ha solicitado al laboratorio titular de la autorización que realice los estudios oportunos con objeto de conocer mejor la farmacocinética y acciones farmacológicas de carisoprodol, información que se incorporará a la ficha técnica de las especialidades una vez finalizado el estudio.

4. BENFLUOREX, PROLINTANO, PEMOLINA, TIRATRICOL Y FENILPROPANOLAMINA: Prohibición en fórmulas magistrales.

30 de junio de 2005

La AEMPS ha tenido conocimiento de la utilización de ciertos principios activos en formulación magistral con fines anorexígenos. Estos fármacos se han retirado del mercado farmacéutico español por diferentes problemas de seguridad (benfluorex, pemolina, prolintano), se han limitado en formulaciones similares (fenilpropanolamina) o nunca han estado autorizados en España como especialidad farmacéutica (tiratricol):

- **Benfluorex** es un derivado estructural de fenfluramina y dexfenfluramina. En 1997 se suspendió la comercialización de estos dos anorexígenos, debido a la aparición de casos de hipertensión arterial pulmonar, y en marzo de 2000 se anuló su autorización de comercialización. Si bien benfluorex no tenía las mismas indicaciones terapéuticas autorizadas, mostraba efectos anorexígenos, por lo que de forma simultánea se hizo un seguimiento específico de su seguridad. En marzo de 2003 se publicó un caso de valvulopatía cardíaca múltiple asociada a benfluorex, idéntico a los descritos en los casos de valvulopatía asociada por anorexígenos, a la enfermedad cardíaca carcinoide y a la valvulopatía por alcaloides ergotamínicos. La anulación de la autorización de comercialización se concedió con fecha 28 de marzo de 2003, a solicitud del laboratorio titular.
- **Pemolina** es una oxazolidina, estimulante del Sistema Nervioso Central con acciones similares a la dexanfetamina, que formaba parte como principio activo en un medicamento con vitaminas, ácido nucleico, glutatión, enzimas y coenzimas. Con motivo de diversos casos de hepatotoxicidad notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia y a la tolerancia y síndrome de retirada también descritos, la AEMPS determinó en 2001 la supresión de este fármaco y la adecuación de la especialidad farmacéutica correspondiente.
- **Prolintano** es un estimulante central derivado de dexanfetamina, comercializado en España con un complejo vitamínico, con indicaciones como ‘trastornos de la senectud y agotamiento por diversas causas’, entre otras. Con motivo de las notificaciones que se recibieron en el Sistema Español de Farmacovigilancia de tolerancia y dependencia, su balance beneficio/riesgo fue revisado por el CSMH en noviembre de 2001, proponiéndose la suspensión de comercialización como estimulante central.
- **Tiratricol** (DCI) es un metabolito de la triiodotironina (liotironina o T3), también conocido como Triac o con el nombre comercial Triacana[®], que en ningún momento ha sido autorizado como especialidad farmacéutica por parte del Ministerio de Sanidad y Consumo. Su efecto farmacológico se explica por una acción periférica lipolítica selectiva, estando contraindicado en pacientes con hipertiroidismo, o durante el embarazo y en pacientes con coronariopatías. En pacientes diabéticos se pueden alterar los niveles de glucemia. Entre los efectos adversos asociados al uso de tiratricol, se describen: insomnio, nerviosismo, sudoración, diarrea y, excepcionalmente, puede ocasionar infarto agudo de miocardio o hemorragia cerebral. En noviembre de 1999, la *Food & Drug Administration* (FDA) ordenó retirar del mercado los preparados con tiratricol, que estaban comercializados como “suplementos dietéticos” en los EE.UU., debido a los graves efectos adversos de tipo cardiovascular que puede causar.
- **Fenilpropanolamina** es un simpaticomimético utilizado como descongestionante nasofaríngeo, al igual que efedrina y fenilefrina, autorizado en España en diversos preparados para tratamiento de los síntomas de procesos gripales y catarrales. No ha existido ningún medicamento autorizado en España, con este principio activo, como supresor del apetito en el tratamiento de la obesidad. Debido a los resultados de un estudio epidemiológico en el año 2000, en el que se constataba un incremento del riesgo de hemorragia cerebral en mujeres jóvenes que recibían este medicamento como supresor del apetito, se retiró de los EE.UU. Los resultados de este estudio motivaron que la AEMPS limitara la dosis diaria en adultos a 100 mg en los medicamentos en los que forma parte como descongestionante nasofaríngeo, tal como hizo público mediante nota informativa.

Debido a estas razones, consultado el Servicio de Formulario Nacional de esta Agencia, y basándose en lo establecido en la Ley 25/1990 del Medicamento, en sus artículos 35 y 36 en los que se establecen los requisitos sanitarios de las fórmulas magistrales, y en particular el 35.1 que establece que ***“las fórmulas magistrales serán preparadas con sustancias de acción e indicación reconocidas legalmente en España”***, y que se desarrolla en el Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, en particular en el artículo 4.1, **se recuerda la prohibición del uso de estos principios activos (benfluorex, pemolina, prolintano y tiratricol) en fórmulas magistrales o en preparados oficinales en España, y de fenilpropanolamina como anorexígeno.**

Referencias:

- Rafel Ribera J, Casañas Muñoz R, Anguera Ferrando N, Batalla Sahún N, Castro Cels A, Pujadas Capmany R. Valvulopatía cardíaca asociada al uso de benfluorex. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56 (2): 215-216
 - AEMPS. Nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano sobre la seguridad de las especialidades farmacéuticas que contienen fenilpropanolamina entre sus principios activos. 13 de diciembre de 2000.
 - FDA. Warns against consuming dietary supplements containing tiratricol.
-

5. CORTICOSTEROIDES con VITAMINA-B para administración parenteral: Modificación de las condiciones de autorización. 13 de mayo de 2005

Con motivo de la notificación de algunos casos graves de trastornos óseos (necrosis avascular de cabeza de fémur) relacionados con tratamientos prolongados con asociaciones de corticosteroides y vitaminas del grupo B administrados por vía parenteral, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha procedido a re-evaluar la relación beneficio-riesgo de estos productos.

Medicamento (laboratorio)	Fecha de autorización	Composición por ampolla	Presentaciones
INZITAN [®] (Lab.KERN Pharma)	Enero 1968	Dexametasona 4 mg Tiamina (HCl) 50 mg Cianocobalamina 250 microgramos Lidocaína (HCl) 60 mg	6 ampollas de 2 ml
NEURODAVUR PLUS [®] inyectable (Lab. DAVUR)	Marzo 1970	Dexametasona fosfato sódico 1,6 mg Hidroxocobalamina acetato 5,0 mg Tiamina HCl 50,0 mg Piridoxina HCl 50,0 mg Lidocaína HCl 12,5 mg	6 ampollas de 2,5 ml

Tabla 1: Medicamentos con corticosteroides y vitaminas B, para administración parenteral.

La **conclusión** del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano fue que **el balance beneficio-riesgo** de estos medicamentos **solamente es favorable cuando** se limita al tratamiento de **procesos agudos** durante **periodos cortos**. Las reacciones adversas notificadas están relacionadas con el uso prolongado de los corticosteroides. La AEMPS ha modificado las condiciones de autorización de estos medicamentos como se describe a continuación:

- Indicaciones terapéuticas:
 - INZITAN[®]: Tratamiento sintomático de patología aguda dolorosa como lumbalgias, ciáticas, lumbociáticas; neuritis, polineuritis.
 - NEURODAVUR PLUS[®]: Tratamiento sintomático de la patología aguda dolorosa de la espalda, con o sin compromiso neurológico (dorsopatías), como lumbalgias, cervicalgias, tortícolis; y patología dolorosa secundaria a afectación de los nervios periféricos (dolor neuropático), como neuritis, radiculitis, neuropatías, polineuropatías, ciática.
- El tratamiento debe limitarse a periodos cortos de 6 días de duración, administrando una dosis de una ampolla diaria o una ampolla cada dos días. Únicamente en casos excepcionales el tratamiento se podrá continuar un máximo de 12 días.
- Nunca se prolongará el tratamiento más de lo establecido, pues la administración continuada puede ocasionar osteoporosis en mujeres tras la menopausia y en hombres mayores de 70 años, o fragilidad ósea con necrosis avascular de huesos largos, como fémur o húmero, más frecuentes en jóvenes y menores de 50 años¹⁻³.
- No debe de reiniciarse el tratamiento hasta que hayan transcurrido al menos 6 meses de finalizar el tratamiento inicial.
- Se recomienda a los pacientes que lleven consigo una tarjeta advirtiendo del tratamiento en curso y de que avisen a otros médicos y en particular a los anestesiistas, en el caso de nuevas visitas médicas.

Referencias:

1. Saag KG. Prevention of Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *Sout Med J.* June 2004; 97 (6): 555-558.
2. Donnan PT, Libby G, Boyter AC, Thompson P. The population risk of fractures attributable to oral corticosteroids. *Pharmacoepidemiol Drug Safe.* 2005; 14: 177-186 (www.interscience.wiley.com).
3. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with systemic and topical corticosteroids. *J Intern Med.* April 2005; 257(4):374-384.

6. PIMECROLIMUS (Elidel®) y TACROLIMUS (Protopic®): Riesgo de Tumores.

4 de abril de 2005

El día 10 de marzo de 2005 la *Food and Drugs Administration* (la Agencia de Medicamentos de Estados Unidos) hizo pública una nota en la que expresaba su preocupación por la posible asociación del uso de dos productos para el tratamiento de la dermatitis atópica, Protopic® (tacrolimus) y Elidel® (pimecrolimus), con la aparición de tumores de diverso origen, pero fundamentalmente de tipo linfático, y anunciaba la inclusión de una advertencia sobre este riesgo en las fichas técnicas de ambos medicamentos.

Ambos productos se encuentran autorizados en España a través de procedimientos europeos de registro, por lo que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, cuando tuvo conocimiento de esta actuación de la FDA, solicitó a los expertos europeos que evalúan la seguridad de ambos productos un informe sobre los datos disponibles y las posibles acciones reguladoras que serían necesarias. No obstante, debido a la demanda de información por parte de profesionales sanitarios y de usuarios de estos medicamentos, la Agencia Española desea hacer las siguientes consideraciones:

1. Los principios activos de los productos Protopic® y Elidel® son sustancias inmunosupresoras que, debido a esta acción, pueden favorecer el desarrollo de tumores. Para ello es necesario, no obstante, que se absorban en cantidades suficientes a través de la piel y que el tratamiento se mantenga durante tiempos prolongados. De acuerdo con la información facilitada por las compañías fabricantes de ambos medicamentos, la absorción sistémica es muy limitada y aunque en algunos pacientes se han detectado concentraciones en sangre de ambos medicamentos, los valores han sido muy bajos, siendo poco probable que puedan causar una inmunosupresión sistémica. Los tumores cutáneos, no obstante, podrían tener más relación con la inmunosupresión cutánea, que ambos productos producen de forma intensa y que es la base de su eficacia terapéutica.
2. Se han comunicado algunos casos de tumores en pacientes que estaban recibiendo alguno de estos productos, fundamentalmente en adultos, pero también en algunos niños. Los tumores más notificados han sido tumores cutáneos y linfomas. Dichos casos están siendo evaluados para tratar de discernir la posible asociación con los medicamentos. Debe advertirse, no obstante, que la notificación de casos no implica necesariamente que el medicamento sea el responsable, ya que puede haber otros factores que lo expliquen. En España no se ha notificado hasta la fecha ningún caso de tumor asociado a estos productos.
3. Algunos estudios en animales, que se han conocido recientemente, han sugerido también una asociación dosis-dependiente con algunos tipos de tumores. Las condiciones de uso autorizadas de estos medicamentos difieren, no obstante, de aquellas en las que se han realizado dichos estudios, de ahí que sea difícil interpretar la información en términos de riesgo para los pacientes que utilizan estos medicamentos.
4. La incertidumbre sobre si el uso tópico de Protopic® y Elidel® en las condiciones de uso autorizadas en la Unión Europea incrementa o no el riesgo del desarrollo de tumores solo podrá ser aclarada mediante la realización de estudios a muy largo plazo, que las compañías titulares se han comprometido a realizar.

La Agencia Española, a la espera de recibir la información completa y las medidas que, en su caso fuesen aplicables, recomienda seguir las siguientes líneas de actuación:

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.

Como se ha señalado, en coordinación con las demás agencias europeas, la Agencia Española 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.

7. INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA: Actualización sobre su USO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES 26 de abril de 2005

Como continuación de las notas informativas referidas en el anterior Boletín de este Centro, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios hizo públicas las conclusiones alcanzadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos acerca del balance beneficio-riesgo del uso de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y otros antidepresivos en niños y adolescentes.

Los antidepresivos que se han incluido en la revisión son los siguientes: citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, mianserina, mirtazapina, reboxetina y venlafaxina. En España se encuentran comercializados con diversos nombres comerciales.

Las **conclusiones** finales del Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea son las siguientes:

- En los ensayos clínicos controlados se ha observado que el comportamiento suicida (intento de suicidio e ideación suicida) y de hostilidad (fundamentalmente comportamiento agresivo) ocurre con mayor frecuencia en el grupo de niños y adolescentes tratados con estos antidepresivos que en el grupo de los que recibieron placebo.
- Estos antidepresivos no deben de utilizarse en niños y adolescentes, excepto en las indicaciones terapéuticas específicamente autorizadas para cada antidepresivo en dicho grupo de pacientes.
- En los casos aislados en los que, basado en una necesidad clínica individual, el médico tomase la decisión, de establecer un tratamiento para la depresión o ansiedad en niños o adolescentes con estos antidepresivos, deberá de realizarse un seguimiento estrecho ante la posible aparición de comportamiento suicida, autolesión u hostilidad, especialmente durante el comienzo del tratamiento.
- El tratamiento no debe de interrumpirse por el paciente o los familiares sin consultar antes con el médico, debido al riesgo de aparición de síntomas de retirada (entre ellos alteraciones del sueño, ansiedad y sensación de mareo). Cuando se interrumpa el tratamiento, la dosis debe de reducirse de forma paulatina durante varias semanas o meses.

Como se informaba en las Notas anteriores, los datos disponibles no avalan el uso de estos medicamentos para el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes. La fluoxetina es el único que ha demostrado una eficacia antidepresiva moderada en ensayos clínicos controlados, pero a día de hoy no tiene autorizada dicha indicación terapéutica. En una revisión reciente de la evidencia científica disponible, los antidepresivos tricíclicos tampoco mostraron una mayor eficacia que placebo¹.

Se recuerda que para la utilización de medicamentos en indicaciones no autorizadas, deben de seguir los procedimientos legalmente previstos (uso compasivo). En todo caso, se deberá informar a los padres o tutores legales de esta situación especial y obtener su consentimiento.

8. RIFAMPICINA + SAQUINAVIR/RITONAVIR: Hepatitis Aguda en un Ensayo Clínico. 11 de febrero de 2005

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha sido informada de los resultados de un ensayo clínico en voluntarios sanos, cuyo objetivo era conocer la posible interacción entre la asociación de saquinavir/ritonavir en tratamiento combinado con rifampicina.

En este estudio, de 28 días de duración, se trataron 28 voluntarios sanos distribuidos en dos grupos de tratamiento. El primero de ellos recibió durante 14 días saquinavir 1000 mg dos veces al día asociado a 100mg de ritonavir dos veces al día. El segundo grupo de voluntarios recibió durante estos 14 días 600 mg/día de rifampicina sin terapia antirretroviral. Posteriormente ambos grupos recibieron terapia antirretroviral y rifampicina a las mismas dosis antes indicadas durante otros 14 días (días 15 a 28 del estudio).

Tratamiento	Grupo 1 (n=14)		Grupo 2 (n=14)	
	1ª fase (días 1-14)	2ª fase (días 15-28)	1ª fase (días 1-14)	2ª fase (días 15-28)
	SQ+RN	SQ+RN+RF	RF	SQ+RN+RF
Nº total de casos de daño hepático agudo	-	2 (14%)	3 (21%)	6 (43%)
Casos con ALT = 5 – 10 x LSN	-	2 (14%)	-	-
Casos con ALT > 10 x LSN	-	-	3 (21%)	6 (43%)

SQ= saquinavir 1000 mg x 2 veces/día; RN= ritonavir 100 mg x 2 veces/día; RF= rifampicina 600 mg/día

ALT: Alanin-aminotransferasa

LSN: límite superior normal (LSN de ALT=41)

8. RIFAMPICINA + SAQUINAVIR/RITONAVIR: Hepatitis Aguda en un Ensayo Clínico. (Continuación)

Este estudio tuvo que suspenderse de forma prematura debido a las reacciones de hepatotoxicidad observadas. En total 11 pacientes sufrieron un aumento de los niveles de transaminasas. En la tabla adjunta se resumen los datos disponibles del estudio.

La frecuencia y severidad del daño hepático agudo fue superior en el Grupo 2, donde todos los pacientes estuvieron tratados durante todo el estudio con rifampicina. Una vez suspendido el tratamiento, los niveles de transaminasas evolucionaron hacia su normalización. Los resultados de este estudio se están analizando con detalle con objeto de esclarecer el posible mecanismo de la interacción clínica entre rifampicina y saquinavir/ritonavir.

Teniendo en cuenta estos datos, la AEMPS considera necesario recomendar a los profesionales sanitarios que eviten 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.

9. GALANTAMINA (Reminyl®): incremento de mortalidad en pacientes con deterioro cognitivo leve. Datos preliminares de dos Ensayos Clínicos. 26 de enero de 2005.

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.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha sido informada de los resultados preliminares de dos ensayos clínicos realizados con galantamina en pacientes con deterioro cognitivo leve, controlados frente a placebo. El objetivo de ambos estudios fue evaluar la eficacia de galantamina en el retraso de la aparición de demencia en este tipo de pacientes. El análisis preliminar de los resultados de ambos ensayos indica un incremento de la mortalidad en los pacientes tratados con galantamina, en relación a los que recibieron placebo. A la vez, estos resultados no muestran diferencias en términos de eficacia entre galantamina y placebo.

Estos dos ensayos clínicos, de 24 meses de duración, incluyeron un total de 1026 pacientes tratados con galantamina y 1022 tratados con placebo; 15 (1.5%) pacientes fallecieron durante el tratamiento con galantamina, mientras que en el grupo placebo los casos mortales fueron 5 (0.5%), indicando un riesgo tres veces superior en los pacientes tratados con galantamina en relación a los que recibieron placebo (RR=3.04, IC 95% 1,26-7,32), el riesgo atribuible a galantamina es del 1% (IC95% 0,4-2,4).

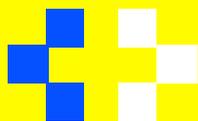
La causa de muerte fue fundamentalmente de origen cardiovascular, aunque también se observaron algunos casos de fallecimiento por otras causas. La mediana de edad de los casos mortales fue de 79 años (rango 58-93) sin que existiesen diferencias importantes respecto a factores de riesgo cardiovascular entre los grupos de tratamiento.

Estos dos ensayos clínicos son los primeros realizados con galantamina con una duración de 24 meses, ya que los estudios previos en pacientes con demencia de tipo Alzheimer habían tenido una duración máxima de 6 meses. Se desconoce si los resultados observados en estos estudios se pueden extrapolar a los pacientes con demencia o a otros fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa.

Este análisis se considera preliminar ya que no ha sido posible aún recabar información de seguimiento de todos los pacientes incluidos en ambos ensayos. La AEMPS, de forma coordinada con el resto de las autoridades sanitarias europeas, evaluará los resultados finales en cuanto estén disponibles.

Entre tanto, la AEMPS considera necesario hacer las siguientes **recomendaciones**:

- 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



Servicio
Canario de Salud
Dirección General de Farmacia



Servicio de
Farmacología Clínica



Ministerio de Sanidad y Consumo
Sistema Español de Farmacovigilancia
Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

10. TIORIDAZINA (Meleril®): Suspensión de Comercialización.

18 de enero de 2005.

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

En el año 2001, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en base a las recomendaciones del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, 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, recomendando realizar electrocardiogramas antes de comenzar el tratamiento y durante éste.

El riesgo de aparición de reacciones adversas cardíacas asociado al uso de tioridazina es dosis-dependiente, parece superior que para el resto de antipsicóticos y no añade ningún beneficio o menor riesgo global.

Por estos motivos y dada la existencia de otras alternativas terapéuticas para el tratamiento de la esquizofrenia, la Agencia Española ha aceptado la solicitud de suspensión de comercialización realizada por Novartis Farmacéutica, laboratorio titular de la autorización de comercialización de Meleril®. La suspensión de comercialización de Meleril se realizará simultáneamente en todos los países europeos donde se encuentra disponible.

Para posibilitar el cambio de tratamiento a los pacientes que actualmente están recibiendo Meleril® la AEMPS, de acuerdo con el laboratorio titular de la autorización, ha dispuesto:

- 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.
- **Hasta dicha fecha**, Meleril® se encontrará **disponible para su prescripción y dispensación** habitual bajo las condiciones de uso establecidas en la ficha técnica actualmente autorizada.

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®.

Para el cambio de tioridazina a otro antipsicótico se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones^(1,2):

- 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.
- Es necesario **prestar especial atención a las posibles interacciones** farmacodinámicas o farmacocinéticas de tioridazina con otros fármacos, incluidos los antipsicóticos, **vigilando** la posible aparición de sintomatología o cualquier acontecimiento indicativo de una **descompensación de la enfermedad subyacente**.

Boletín Informativo

ISSN 1134-3702 Depósito Legal: TF-971-94

Publicación del Programa de Farmacovigilancia e Información Terapéutica de Canarias dirigida a los profesionales sanitarios de las Islas Canarias. Se autoriza su reproducción en publicaciones científicas citando su procedencia. Estas notas o artículos no pueden ser utilizados en anuncios, publicidad u otros tipos de promoción de ventas, sin la expresa autorización por escrito de este Centro.

Farmacovigilancia e Información Terapéutica de Canarias

www.fitec.ull.es

Teléfono: 922 319 341 Fax: 922 655 995 Correo Electrónico: centrofv@ull.es