

Informaciones de interés

MEDIDAS ADOPTADAS EN MATERIA DE FARMACOVIGILANCIA

Seguidamente se relacionan algunas de las actuaciones relacionadas con la seguridad de medicamentos, tanto por parte de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) como de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA).

● **SUSPENSIÓN DE COMERCIALIZACIÓN DE LA ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA MELERIL® (TIORIDAZINA).**- (Ref: 2005/01)¹.- se transcribe textualmente la información de la AEMPS para el profesional sanitario:

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 AEMPS, en base a las recomendaciones del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH), 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, recomendándose realizar electrocardiogramas a los pacientes antes de comenzar el tratamiento con este antipsicótico y durante el mismo.

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.

Por estos motivos y dada la existencia de otras alternativas terapéuticas para el tratamiento de la esquizofrenia, la AEMPS ha aceptado la solicitud de suspensión de comercialización realizada por Novartis Farmacéutica, laboratorio titular de la autorización de comercialización de Meleril®. Esta suspensión de comercialización 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 lo siguiente:

- 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 en nuestro país 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**.

● **GALANTAMINA (REMINYL®): INCREMENTO DE LA MORTALIDAD EN PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO LEVE. DATOS PRELIMINARES DE DOS ENSAYOS CLÍNICOS.**- (Ref: 2005/02).- se transcribe textualmente la información de la AEMPS para el profesional sanitario:

Galantamina (Reminyl®) es un inhibidor de la acetilcolinesterasa autorizado en España desde octubre del

¹ Se recuerda a los profesionales sanitarios que deben **notificar todas las sospechas de reacciones adversas** a los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, cuyo directorio se puede consultar en <http://www.agemed.es/directorio/pdf/dir-serfv.pdf>
Para consultar más información de estas especialidades en la página web de la EMA <http://www.EMA.eu.int/>.

año 2000 para el tratamiento sintomático de la demencia de tipo Alzheimer leve o moderadamente grave.

La AEMPS 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 1.026 pacientes tratados con galantamina y 1.022 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 alte-

raciones 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.

● **HEPATITIS INDUCIDA POR EL TRATAMIENTO COMBINADO DE RIFAMPICINA CON SAQUINAVIR/RITONAVIR: DATOS PROCEDENTES DE UN ENSAYO CLÍNICO.**- (Ref: 2005/04).- se transcribe textualmente la información de la AEMPS para el profesional sanitario:

La AEMPS 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 1.000 mg dos veces al día asociado a 100 mg 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).

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 I 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.

TABLA I

	Grupo 1 (n=14)		Grupo 2 (n=14)	
	1ª fase (días 1-14)	2ª fase (días 14-28)	1ª fase (días 1-14)	1ª fase (días 1-14)
Tratamiento	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 entre 5-10xLSN	—	2 (14%)	—	—
Casos con ALT>10xLSN	—	—	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)

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. En el caso de que existan novedades se informará de ello oportunamente.

● **ANTI-INFLAMATORIOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA COX-2 Y RIESGO CARDIOVASCULAR: NUEVAS RESTRICCIONES DE USO.**- (Ref: 2005/05).- se transcribe textualmente la información de la AEMPS para el profesional sanitario:

La AEMPS pone en conocimiento de todas las instituciones sanitarias y de todos los profesionales sanitarios que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha anunciado una serie de *medidas reguladoras para los anti-inflamatorios selectivos de la COX-2 (coxibs)*, que se aplicarán con carácter de urgencia en todo el territorio de la Unión Europea.

Dichas medidas forman parte del proceso de revisión (arbitraje) abierto para evaluar los riesgos cardiovasculares de este grupo de anti-inflamatorios. Los medicamentos involucrados en el proceso son los siguientes: celecoxib, etoricoxib, valdecoxib* y parecoxib. El proceso de arbitraje no ha concluido y cabe la posibilidad de que se adopten medidas reguladoras adicionales. Se espera que el arbitraje concluya en abril de 2005.

A raíz de la retirada de rofecoxib (Vioxx®) por la compañía titular del medicamento, la Comisión Europea solicitó a la EMA un arbitraje para evaluar la seguridad cardiovascular de todos los anti-inflamatorios selectivos de la COX-2. Con este fin, el Comité de

Medicamentos de Uso Humano (CHMP), máximo órgano científico de la EMA para medicamentos de uso humano, ha estado analizando toda la información disponible presentada por las compañías farmacéuticas afectadas, así como los informes de evaluación de diversos expertos.

En el transcurso de las discusiones mantenidas en la semana del 14 al 17 de febrero, y sin que hubiese concluido el procedimiento, el CHMP ha considerado que los datos disponibles mostraban con claridad que este grupo de medicamentos aumenta el riesgo de que aparezcan diversos trastornos cardiovasculares, sugiriendo además una relación con la dosis y la duración del tratamiento. Los resultados de ensayos clínicos controlados muestran que este grupo de anti-inflamatorios se asocia a un incremento del riesgo de acontecimientos trombóticos (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular) en comparación con placebo y/o algunos anti-inflamatorios no esteroideos tradicionales.

Debido a ello, se han tomado con carácter de urgencia las siguientes medidas comunes para todos ellos:

1. 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.
2. 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.

(*) = Todavía no comercializado en España.

3. 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.
4. 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).

Adicionalmente a estas medidas indicadas, 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:

1. Se contraindica su uso en pacientes hipertensos no controlados.
2. 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 AEMPS en fechas previas (2001/09; 2004/10; 2004/15; 2004/17).

Los anti-inflamatorios inhibidores de la COX-2 comercializados en España son los siguientes: celecoxib (Celebrex®), etoricoxib (Arcoxia®) y parecoxib (Dynastat®). Las fichas técnicas de estas especialidades farmacéuticas han sido actualizadas para incluir la información arriba mencionada.

Si ha cambiado o va a cambiar de domicilio, si no recibe «Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud» y desea que le sea enviada o quiere darse de baja, recorte y cumplimente la parte de abajo de esta hoja y remítala a:

**SUBDIRECCIÓN GENERAL DE RECURSOS Y PUBLICACIONES
CENTRO DE PUBLICACIONES
(Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud)
Ministerio de Sanidad y Consumo
Paseo del Prado, 18-20. 28071 Madrid**



**BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN DE LA REVISTA
«INFORMACIÓN TERAPÉUTICA DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD»**

Nombre y apellidos

Domicilio

Localidad y C.P.

Profesión:

Médico——— (Especialidad

Farmacéutico——— (Especialidad

Otras ——— (Indicar

Motivo del envío de este boletín de suscripción:

A) Para ser **INCLUIDO** entre los suscriptores

B) Por **CAMBIO DE DOMICILIO**

C) Para ser dado de **BAJA** de la suscripción

D) Por recibirlo por **DUPLICADO**

E) Por **ERROR** en algún **DATO** —— (Especificar

F) Por **otro motivo** —— (Indicar



Nota: Si el motivo del envío es por alguno de los apartados **B, C, D, E o F**, en los que ya hay datos suyos, POR FAVOR, envíe la *última etiqueta* en donde viene especificado su número de referencia, con el fin de proceder mejor a su identificación.

NOTIFIQUE REACCIONES ADVERSAS Y PARTICIPE EN EL “SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA (SEFV)”

La Agencia Española del Medicamento, como coordinador del SEFV, anima a todos los profesionales de la salud a notificar las **sospechas** de reacciones adversas relacionadas con medicamentos. La notificación de reacciones adversas comunes o aparentemente insignificantes pueden ayudar a identificar problemas con el uso de medicamentos.

No es necesario tener toda la información confirmada, **sólo la sospecha de la relación** entre el uso de un medicamento y una reacción adversa es suficiente para notificar.

¿QUÉ NOTIFICAR?

En particular, se recomienda notificar:

- **Todas** la sospechas de reacciones adversas a los NUEVOS MEDICAMENTOS recientemente comercializados (últimos 5 años),
- Las reacciones adversas “**graves**” relacionadas con el **resto** de medicamentos, tales como las que:
 - Resulten mortales
 - Amenacen la vida
 - Provoquen una hospitalización o la prolonguen
 - Ocasionen incapacidad laboral o escolar
 - Induzcan defectos congénitos
 - Sean importantes con criterio médico

Se deben considerar también las reacciones que se ocasionen como consecuencia de interacciones (de fármacos entre sí, con alimentos, alcohol, tabaco, etc.).

¿CÓMO NOTIFICAR?

Se deben utilizar las “**tarjetas amarillas**” que distribuyen los correspondientes Centros Autonómicos de Farmacovigilancia (ver en <http://www.msc.es/agemed/docs/DirSEFV.pdf>) o mediante comunicación al Laboratorio titular del medicamento relacionado.

IMPORTANTE: NOTIFIQUE CASOS DE REACCIONES ADVERSAS

No dude en notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada al uso de medicamentos a su Centro Autonómico de Farmacovigilancia. En la página de Internet <http://www.msc.es/agemed/docs/DirSEFV.pdf> encontrará el directorio de Centros del Sistema Español de Farmacovigilancia.

INFORMACION TERAPEUTICA

del Sistema Nacional de Salud

CONSEJO DE REDACCIÓN

PRESIDENTE: F. Puig de la Bellacasa.

Vocales: C. Avendaño Solá, V. Baos Vicente, P. Gómez Pajuelo, J. Jiménez San Emeterio, M. Martínez de la Gándara, R. Orueta Sánchez, J. Pachón Díaz, M. T. Pages Jiménez, R. Pérez Maestu, E. Pérez Trallero, C. Prieto Yerro, M. de la Rosa Fraile, J. L. Ruiz-Jiménez Aguilar, A. Sacristán Rodea, F. Vives Ruiz.

Jefe de Redacción: M. T. Cuesta Terán.

Redacción y Secretaría de Redacción:

M. T. Cuesta Terán.

Dirección: Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

Dirección Postal: Subdirección General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. Paseo del Prado, 18-20. 28071 Madrid

PRÓXIMO NÚMERO

Tuberculosis en grupos de riesgo

Nuevos principios activos: Revisión 2005

Informaciones de interés

