

# Boletín informativo

CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE ARAGON

En la actualidad, se está haciendo un gran esfuerzo en todo el mundo para potenciar la realización de ensayos clínicos y estudios post-autorización en la infancia, así como para incentivar la farmacovigilancia en los niños y adolescentes. El objetivo que se pretende conseguir es ampliar el conocimiento del perfil de seguridad y eficacia de los medicamentos utilizados en la población pediátrica con el fin de mejorar su salud a través del uso razonado de los mismos.

## Presentación

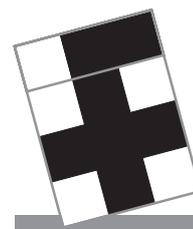
En esta línea, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha propuesto el desarrollo de una directriz específica para la farmacovigilancia de los medicamentos utilizados en los niños y aporta las razones por las que la considera necesaria. Señala, entre otras, que las enfermedades de la infancia pueden ser cualitativamente y cuantitativamente diferentes a las de los adultos, que la eficacia y seguridad de un fármaco en los niños no puede asumirse desde la de los adultos, que ciertas reacciones adversas a medicamentos (RAM) sólo pueden ser vistas en niños o que ellos pueden ser más susceptibles a RAM producidas por excipientes específicos. Además, puntualiza que la falta de ensayos clínicos en niños limita los datos de seguridad disponibles y que la escasez de datos sobre la cinética de los fármacos puede llevar a infra (falta de eficacia) o sobre-dosificación (aumento de las reacciones adversas de tipo A) en determinadas edades. Finalmente, considera que la notificación de sospechas de RAM sigue siendo la principal fuente de detección de problemas de seguridad de los medicamentos en la fase de post-autorización.

Por todo ello, desde aquí llamamos la atención sobre la necesidad de detectar y comunicar las reacciones adversas en la población pediátrica y adolescente.

M. Bartolomé  
Director

Número 18. Diciembre, 2003

- Anamnesis Farmacológica  
Seguridad de los medicamentos en la infancia..
- Notas informativas
  - ÁCIDO ACETILSALICÍLICO/SALICILATOS Y SÍNDROME DE REYE:
    - a) Uso pediátrico de ácido acetilsalicílico/salicilatos y síndrome de Reye.
    - b) Suspensión de comercialización de las especialidades farmacéuticas con ácido acetilsalicílico/salicilatos de administración sistémica y uso exclusivamente infantil, que no requieren prescripción médica.
  - CONTRAINDICACIÓN DEL USO CONCOMITANTE DE REPAGLINDA Y GEMFIBROZILLO.
  - TERAPIA TRIPLE EN PACIENTES CON INFECCIÓN VIH:
    - a) Falta de respuesta virológica prematura en pacientes con infección VIH tratados con tenofovir en combinación con lamivudina y ABACAVIR.
    - b) Falta de respuesta virológica en pacientes con infección VIH tratados con tenofovir en combinación con lamivudina y DIDANOSINA.



CENTRO DE  
FARMACOVIGILANCIA  
DE ARAGON

# Notas informativas

## ÁCIDO ACETILSALICÍLICO/SALICILATOS Y SÍNDROME DE REYE:

### a) USO PEDIÁTRICO DE ÁCIDO ACETILSALICÍLICO/SALICILATOS Y SÍNDROME DE REYE

El síndrome de Reye (SR) es una enfermedad poco frecuente pero grave que afecta fundamentalmente a niños y adolescentes, aunque también se puede presentar en la edad adulta. Se caracteriza por cursar con encefalopatía grave y hepatopatía aguda. Generalmente el diagnóstico se realiza tras la exclusión de otras posibles enfermedades que cursan con características clínicas similares.

El desarrollo de SR se ha relacionado con la presencia previa de varicela, una enfermedad viral o un proceso febril y la administración de ácido acetilsalicílico (AAS). Algunos estudios epidemiológicos publicados a principios de los años 80 mostraban la asociación entre Síndrome de Reye y ácido acetilsalicílico. Como consecuencia, en España se adoptaron medidas informativas y se incluyó en los prospectos de las especialidades farmacéuticas que contienen AAS, la advertencia de que, en caso de fiebre, se recomendaba a los pacientes consultar al médico.

Se ha publicado recientemente un trabajo científico en el que se describe una reducción del número de casos comunicados de SR en Estados Unidos en los años posteriores a introducir la recomendación de no utilizar AAS en niños con procesos virales.

El Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, órgano asesor de la Agencia Española del Medicamento en materia de seguridad de medicamentos, ha reevaluado la relación beneficio/riesgo del AAS/salicilatos en sus indicaciones pediátricas. La información disponible no permite descartar una asociación entre el Síndrome de Reye y el uso de AAS en niños con procesos febriles.

Como conclusión, el CSMH ha realizado las siguientes recomendaciones a la Agencia Española del Medicamento:

- Anular del registro las especialidades farmacéuticas publicitarias (EFP) infantiles que contengan ácido acetilsalicílico/salicilatos en su composición, tanto monofármacos como asociaciones con otros principios activos.

- Establecer la necesidad de prescripción médica para todas las especialidades que contengan ácido acetilsalicílico/salicilatos en dosis inferiores a 500 mg por forma farmacéutica introduciendo en la ficha técnica y prospecto la contraindicación de su uso en procesos febriles, gripe o varicela en niños menores de 16 años.

- Mantener únicamente como EFP aquellas especialidades farmacéuticas que contengan más de 500 mg de ácido acetilsalicílico/salicilatos introduciendo la contraindicación citada en el párrafo anterior.

En base a estas recomendaciones, la Agencia Española del Medicamento procede a elaborar la circular que se detalla a continuación a en la que se concretan las medidas reguladoras para poner en práctica estas recomendaciones.

### b) SUSPENSIÓN DE COMERCIALIZACIÓN DE LAS ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS CON ÁCIDO ACETILSALICÍLICO/SALICILATOS DE ADMINISTRACIÓN SISTÉMICA Y USO EXCLUSIVAMENTE INFANTIL, QUE NO REQUIEREN PRESCRIPCIÓN MÉDICA

La administración de ácido acetilsalicílico (AAS) o salicilatos en niños y adolescentes durante una enfermedad viral, varicela o un proceso febril se ha asociado con la aparición del Síndrome de Reye (SR), una enfermedad poco frecuente pero grave caracterizada por cursar con encefalopatía grave y hepatopatía aguda.

El Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, órgano asesor de la Agencia Española del Medicamento en materia de seguridad de medicamentos, en su reunión de 7 de mayo de 2003, propuso recomendaciones concretas a la Agencia Española del Medicamento con el fin de prevenir la aparición de Síndrome de Reye en relación con el uso de ácido acetilsalicílico/salicilatos en menores de 16 años.

Como consecuencia, la Agencia Española del Medicamento, ha adoptado las siguientes medidas relacionadas con las especialidades farmacéuticas de administración sistémica, que contienen AAS/salicilatos en su composición:

1. Suspender la comercialización de las especialidades farmacéuticas que contienen AAS/salicilatos, de uso exclusivamente infantil que no precisan prescripción médica. Estas especialidades son las que figuran en el *anexo I* de esta nota informativa. Para el resto de las especialidades farmacéuticas que contengan AAS/salicilatos y que no necesiten prescripción médica pero no

sean de uso exclusivamente infantil, se contraindicará su uso en menores de 16 años.

2. Las especialidades farmacéuticas con AAS/salicilatos en su composición, de prescripción médica y administración sistémica, deberán incluir una contraindicación para su uso en menores de 16 años para el tratamiento de la fiebre, procesos víricos o varicela.

Todas estas medidas se recogen en la Circular 10 / 2003 de 27 de junio, de la Agencia Española del Medicamento, disponible en la página web de esta Agencia.

**Información para los pacientes:**

El uso de medicamentos que contienen ácido acetilsalicílico o salicilatos en niños menores de 16 años con procesos febriles, gripe o varicela, se ha asociado con la aparición del Síndrome de Reye, por lo que, como medida preventiva, no se deben de utilizar en estas circunstancias.

Este síndrome es muy poco frecuente, únicamente aparece en niños o adolescentes y se caracteriza por daño cerebral y hepático. El riesgo asociado a la administración de ácido acetilsalicílico o salicilatos desaparece una vez que dejan de tomarse estos preparados.

Su médico y/o farmacéutico le aconsejará qué medicamentos puede utilizar para el tratamiento de la fiebre o de los síntomas de las enfermedades virales en menores de 16 años.

En la *Circular 10/2003* se puede consultar un modelo de prospecto de información al paciente para las especialidades farmacéuticas publicitarias (EFP) que contienen ácido acetilsalicílico en su composición (anexo III de dicha circular).

ANEXO I:

ESPECIALIDADES PARA LAS QUE SE SUSPENDE LA  
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Código Nacional	Nombre Comercial	Laboratorio	Indicaciones	Composición Cuantitativa
973701	Ácido acetilsalicílico Mundogen 125 mg .	Mundogen Farma	Alivio del dolor Estados febriles	AAS: 125 mg
712703	Aspifantil 20 comp.	Diviser Aquilea	Antipirético Analgésico	AAS: 125 mg
712760	Aspirina infantil 20 comp.	Bayer	Alivio del dolor Estados febriles	AAS: 125 mg
638890	Aspirina infantil 500 comp.	Bayer	Alivio del dolor Estados febriles	AAS: 125 mg
985168	Dolofarma niños 20 comp.	Max farma	Alivio del dolor Estados febriles	AAS: 125 mg Paracetamol: 80 mg
784769	Mejoral infantil 20 comp.	GSK consumer healthcare	Alivio del dolor Estados febriles	AAS: 125 mg
797910	Okal infantil 125 mg 2 comp.	Puerto Galiano	Alivio del dolor Estados febriles	AAS: 125 mg
797902	Okal infantil 125 mg 20 comp	Puerto Galiano	Alivio del dolor Estados febriles	AAS: 125 mg
653329	Eucalyptospirine niños	Pfizer Consumer Healthcare	Procesos gripales con dolor	AAS: 125 mg

**CONTRAINDICACIÓN DEL USO CONCOMITANTE DE REPAGLINIDA Y GEMFIBROZILLO**

La Agencia Española del Medicamento, en coordinación con la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) y la compañía farmacéutica titular de la autorización de repaglinida, ha decidido contraindicar el uso concomitante de repaglinida y gemfibrozilo.

Repaglinida es un estimulante de la secreción de insulina,

autorizado en la Unión Europea bajo los nombres comerciales de Novonorm® y Prandin®. Sus indicaciones autorizadas son el tratamiento de la diabetes mellitus no insulina dependiente (DMNID) cuando la dieta, reducción de peso y ejercicio físico no son suficientes para controlar la hiperglucemia, también esta indicada en asociación a metformina en estas mismas condiciones.

Recientemente se ha publicado un trabajo de Niemi y cols. (<http://link.springer-ny.com/link/service/journals/00125/contents/03/01034/>) en el que se indica que el efecto hipoglucemiante de repaglinida puede ser intensamente aumentado y prolongado cuando se administra de manera simultánea con gemfibrozilo, con un riesgo elevado de producirse hipoglucemia severa.

Los efectos observados sobre la biodisponibilidad de repaglinida muestran un incremento de 8.1 veces en el Área Bajo la Curva (AUC), la concentración plasmática máxima y a las 7 horas de la administración se incrementaron 2.4 y 28.6 veces, respectivamente. Estas variaciones parecen debidas a que gemfibrozilo inhibe la actividad del isoenzima CYP2C8, principal vía metabólica de repaglinida. Hasta la fecha se han notificado 5 casos graves de hipoglucemia en los que los pacientes utilizaban repaglinida y gemfibrozilo de forma simultánea. Ninguno de estos casos se ha producido en España.

Puede consultarse información más detallada de las contraindicaciones e interacciones de repaglinida en la ficha técnica actualizada de Novonorm® y Prandin®.

En conclusión, la Agencia Española del Medicamento considera necesario resaltar los siguientes aspectos:

#### Información para profesionales sanitarios:

-El uso simultáneo de repaglinida y gemfibrozilo está contraindicado.

-Teniendo en cuenta los casos notificados de hipoglucemia severa con esta asociación se debe revisar el tratamiento de los pacientes que estén recibiendo de forma simultánea gemfibrozilo, considerándose en caso necesario el uso de otras alternativas disponibles.

-Se recomienda consultar a ficha técnica actualizada de Novonorm® y Prandin® para una lectura más detallada de las contraindicaciones y posibles interacciones de repaglinida.

#### Información para los pacientes:

-Los pacientes en tratamiento con repaglinida (Novonorm®, Prandin®) para la diabetes mellitus y gemfibrozilo (distintas marcas comerciales) para el tratamiento de la dislipemia (aumento de los niveles de grasas en sangre como son triglicéridos y/o colesterol), se encuentran expuestos a riesgo mayor de hipoglucemia (niveles bajos de azúcar en sangre), por lo que deben ponerse en contacto con su médico para ajustar su tratamiento.

-Para una información más detallada puede consultar el prospecto actualizado de Novonorm® o Prandin®.

## TERAPIA TRIPLE EN PACIENTES CON INFECCIÓN VIH:

### a) FALTA DE RESPUESTA VIROLÓGICA PREMATURA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH TRATADOS CON TENOFOVIR EN COMBINACIÓN CON LAMIVUDINA Y ABACAVIR

Lamivudina (Epivir®), Abacavir (Ziagen®) y Tenofovir (Viread®) son tres inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa, autorizados en la Unión Europea desde 1996, 1999 y 2002 respectivamente, indicados en la infección por el VIH en combinación con otros fármacos antirretrovirales.

El Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP)-órgano científico de asesoramiento de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA)- ha sido informado sobre los resultados preliminares de un ensayo clínico desarrollado por GlaxoSmithKline, denominado ESS30009, en el que se ha observado falta de respuesta prematura en pacientes tratados con estos tres fármacos. El ensayo ESS30009 es un estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto para evaluar la seguridad y eficacia de Tenofovir (TDF) 300 mg/día frente a Efavirenz (EFV) 600 mg/día cuando se combinan con una asociación a dosis fijas de 600/300 mg de Abacavir (ABC)/Lamivudina (3TC) (no comercializada), administrados en dosis única diaria a pacientes con infección por el VIH-1 sin tratamiento previo.

En este estudio se han observado casos de falta de eficacia virológica prematura en pacientes que recibían la asociación Tenofovir + Lamivudina + Abacavir (TDF+3TC+ABC). Se ha realizado un análisis intermedio de los resultados, en el cual se ha definido la falta de respuesta virológica según los siguientes criterios en relación con la carga viral:

-Cuando a las 8 semanas de tratamiento no se obtiene una reducción de 2 log<sub>10</sub> en los valores basales, o bien

-Cuando existe un incremento de 1 log<sub>10</sub> sobre los valores más elevados en análisis posteriores a estos.

Los resultados observados en este estudio respecto a estos criterios, han sido los siguientes:

	Nº (%) de pacientes que cumplen con la definición de falta de respuesta virológica	
	TDF+3TC+ABC	EFV+3TC+ABC
Pacientes con, al menos, 8 semanas de tratamiento	50/102 (49%)	5/92 (5%)
Pacientes con, al menos, 12 semanas de tratamiento	30/63 (48%)	3/62 (5%)

Resultados similares se han observado en otro estudio, comunicado por Farthing y cols., en 20 pacientes que recibieron TDF+3TC+ABC (2nd annual meeting of the International Society of AIDS. Paris, julio 2003).

Se desconocen actualmente las causas de esta falta de respuesta en los pacientes pertenecientes al grupo de tratamiento con TDF+3TC+ABC.

Como consecuencia de esta nueva información, se han adoptado las siguientes medidas:

Se ha interrumpido el brazo del ensayo clínico correspondiente al tratamiento con TDF+3TC+ABC en el estudio ESS30009.

El CPMP ha solicitado a los laboratorios titulares de autorización de estos tres antivirales que investiguen la naturaleza de estos resultados mediante nuevos estudios.

Se ha solicitado un informe final de este análisis intermedio del estudio ESS30009 y de otros estudios relevantes que se estén realizando.

De acuerdo con las conclusiones del CPMP, la Agencia Española del Medicamento considera necesario realizar las siguientes recomendaciones:

**Nuevos tratamientos (pacientes con o sin tratamiento previo):** La combinación de Abacavir + Lamivudina + Tenofovir no se debe utilizar como triple terapia, especialmente como dosificación única diaria, ya sea en pacientes con o sin tratamiento previo.

**Pacientes con un control adecuado bajo la triple terapia con Abacavir + Lamivudina + Tenofovir:** La situación clínica de los pacientes en estas condiciones terapéuticas debe de ser revisada con frecuencia con un test de carga viral suficientemente sensible (límite de cuantificación: < 50 copias/ml) y considerarse la modificación del régimen terapéutico tras el primer signo de incremento de la carga viral.

**Información para los pacientes:** Los pacientes actualmente en tratamiento con Lamivudina (Epivir®), Abacavir (Ziagen®) y Tenofovir (Viread®) deben de ponerse en contacto con su médico inmediatamente.

ficha técnica de *Epivir®*, *Viread®* y *Ziagen®* y prospecto de *Epivir®*, *Viread®* y *Ziagen®* en <http://www.agemed.es>. nota informativa Ref: 2003/09 de 31 de Julio de 2003. También en la página web de la EMEA <http://www.emea.eu.int/>.

#### b) FALTA DE RESPUESTA VIROLÓGICA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH TRATADOS CON TENOFOVIR EN COMBINACIÓN CON LAMIVUDINA Y DIDANOSINA

(Nueva información relacionada con una *terapia triple diferente* a la incluida en la Nota informativa anterior: 2003/09 de 31 de julio de 2003)

Didanosina (VidEX®), lamivudina (Epivir®) y tenofovir (Viread®), son tres inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa, indicados en el tratamiento de la infección por el VIH en combinación con otros fármacos antiretrovirales. Estos medicamentos se autorizaron en la Unión Europea en 1992, 1996 y 2002 respectivamente.

Recientemente, el Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP) - órgano científico de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) - ha tenido conocimiento de los resultados de un ensayo clínico comunicado por Jensek et al, en el que se ha observado una falta de respuesta prematura en pacientes tratados con la combinación de estos tres antiretrovirales.

El ensayo clínico comunicado por Jensek et al 1 es un estudio piloto de 24 semanas de duración realizado con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de la triple terapia con tenofovir (TDF) 300 mg, didanosina (DDI) 250 mg y lamivudina (3TC) 300 mg, administrados en una dosis única diaria a 24 pacientes con infección por el VIH que no habían recibido ningún tratamiento antiretroviral previo.

En este estudio se ha observado una frecuencia elevada (91%) de falta de eficacia virológica prematura en pacientes que recibían la asociación tenofovir + didanosina + lamivudina (TDF+DDI+3TC), considerándose falta de respuesta virológica cuando a las 12 semanas de tratamiento no se obtiene una reducción de 2 log<sub>10</sub> de los valores basales del RNA viral en plasma. Se desconocen actualmente las causas de esta falta de respuesta prematura.

Para consultar más información de estas especialidades:

Como consecuencia de esta nueva información el ensayo

clínico se ha interrumpido y el CPMP ha solicitado información detallada del estudio antes mencionado y de otros que se encuentren actualmente en desarrollo. Asimismo se ha solicitado al laboratorio titular de la autorización de comercialización que realice una investigación sobre la naturaleza de estos resultados.

De acuerdo con las conclusiones del CPMP, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios considera necesario realizar las siguientes recomendaciones:

- **NO DEBE DE INICIARSE NINGUN TRATAMIENTO** con la combinación de tenofovir + didanosina + lamivudina ya sea en pacientes con o sin tratamiento previo.
- **EN LOS PACIENTES ACTUALMENTE EN TRATAMIENTO Y CON UN CONTROL ADECUADO BAJO LA TRIPLE TERAPIA CON TENOFOVIR + DIDANOSINA + LAMIVUDINA:** la situación clínica de los pacientes en estas condiciones terapéuticas debe de ser revisada con frecuencia con un test de carga viral suficientemente sensible (límite de cuantificación: < 50 copias/ml) y valorar la necesidad de modificar el régimen terapéutico tras el primer signo de incremento de la carga viral.

- *Información para los pacientes:*

Los pacientes actualmente en tratamiento con tenofovir (Viread®), didanosina (Videx®) y lamivudina (Epivir®) deben de ponerse en contacto con su médico inmediatamente.

Estas recomendaciones coinciden con las publicadas en la Nota Informativa de la Agencia Española del Medicamento de julio de 2003 en relación con otra triple terapia diferente (tenofovir + lamivudina + abacavir) basadas en los resultados de otros dos ensayos clínicos 2, 3 (ver nota informativa 2003/09 de la AEM).

Para consultar más información de estas especialidades: ficha técnica de Epivir®, Videx® y Viread® y prospecto de Epivir®, Videx® y Viread® en la página web de la Agencia Española del Medicamento, <http://www.agemed.es>. También en la página web de la EMEA <http://www.emea.eu.int/>.

Finalmente, 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.msc.es/age-med/docs/dir\\_sefv\\_070403.pdf](http://www.msc.es/age-med/docs/dir_sefv_070403.pdf).

1Jemsek et al. Comunicación oral, septiembre de 2003

2Farthing C, Khanlou H, Yeh V, et al. Early virologic failure in a pilot study evaluating the efficacy of once daily abacavir (ABC), Lamivudina (3TC), y Tenofovir DF (TDF) in treatment naive HIV-infected patients (oral presentation). Presented at the 2 International AIDS Society Meeting, Paris, France, July 13-16, 2003.

3Gallant JE, Rodriguez A, Weinberg W, et al. Early non-response to tenofovir DF (mF) + abacavir (ABC) and lamivudine (3TC) in a randomized trial compared to efavirenz (EFV) + ABC and 3TC: ESS30009 unplanned interim analysis (oral presentation# H-1722a). Presented at the 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, September 14-17, 2003.

## ANUNCIO

### ¡NOTIFIQUE POR TELÉFONO!

Si no dispone de tarjetas o no tiene tiempo para rellenarlas, notifique las sospechas de reacciones adversas al teléfono 976 - 76 16 94.

También puede contactar con el Centro en la dirección de E-mail: [fvigilan@posta.unizar.es](mailto:fvigilan@posta.unizar.es)

No deje de comunicar porque no esté seguro o porque falte parte de la información.

Este boletín y números anteriores están disponibles en <http://wzar.unizar.es/cfva>