

# iBoletín informativo

CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE ARAGON

El Centro de Farmacovigilancia de Aragón ha cambiado de domicilio. Continuamos a la disposición de los profesionales sanitarios en:

## NUEVA DIRECCIÓN:

Centro de Farmacovigilancia de Aragón

Dirección General de Salud Pública

C/ Ramón y Cajal 68

50004 Zaragoza

Teléfono: 976 71 45 57

Fax: 976 71 56 55

Correo electrónico: [fvigilan@aragon.es](mailto:fvigilan@aragon.es)

El apartado de correos donde se reciben las tarjetas amarillas es el mismo, por lo que, para notificar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, se pueden seguir utilizando las tarjetas antiguas.

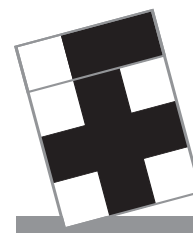
Dra. Cristina Navarro Pemán

Número 21. Septiembre 2005

### ■ Nueva dirección del Centro de Farmacovigilancia de Aragón.

### ■ Notas informativas.

- Hepatitis inducida por el tratamiento combinado de rifampicina con saquinavir/ritonavir: datos procedentes de un ensayo clínico.
- Administración de didanosina y tenofovir: nuevos datos desaconsejan su uso concomitante.
- Elidel® (pimecrolimus) y Protopic® (tacrolimus): riesgo de tumores.
- Riesgos del uso de hormona del crecimiento en personas sanas y paso a "uso hospitalario".
- Uso de medicamentos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y otros antidepresivos en niños y adolescentes.
- Corticosteroides con vitaminas del grupo B para administración parenteral: modificación de las condiciones de autorización.



CENTRO DE  
FARMACOVIGILANCIA  
DE ARAGON

# Notas informativas

## HEPATITIS INDUCIDA POR EL TRATAMIENTO COMBINADO DE RIFAMPICINA CON SAQUINAVIR/RITONAVIR: DATOS PROCEDENTES DE UN ENSAYO CLÍNICO.

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 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 adjunta se resumen los datos disponibles del estudio.

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

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 necesari-

rio recomendar a los profesionales sanitarios que eviten en lo posible la **asociación de rifampicina con saquinavir/ritonavir debido al riesgo de toxicidad hepática aguda.**

## ADMINISTRACIÓN DE DIDANOSINA Y TENOFOVIR: NUEVOS DATOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD DESACONSEJAN SU USO CONCOMITANTE.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en coordinación con el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), considera necesario informar a los profesionales sanitarios sobre nuevos datos de eficacia y seguridad relacionados con la administración concomitante de didanosina (Videx®) y tenofovir disoproxil fumarato (Viread®).

En varios estudios clínicos, en los que se administraron de forma conjunta didanosina y tenofovir DF junto con un inhibidor de transcriptasa inversa no análogo de nucleósido, se observó falta de eficacia virológica y la aparición de resistencias cuando se administró esta combinación 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 *naïve*).

Ya se habían notificado previamente hallazgos similares, cuando didanosina y tenofovir DF se asociaron a un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido 4 (ver nota informativa de la AEMPS de 2003/10).

No se puede descartar que resultados similares puedan presentarse en otras situaciones, por ejemplo en pacientes tratados con didanosina y tenofovir DF en combinación con un inhibidor de proteasa.

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. Como consecuencia de todos estos datos, se han elaborado las siguientes recomendaciones sobre la administración concomitante de didanosina y tenofovir DF:

- No se recomienda la administración concomitante de didanosina y tenofovir disoproxil fumarato, 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.

### ELIDEL® (PIMECROLIMUS) Y PROTOPIC® (TACROLIMUS), RIESGO DE TUMORES.

El día 10 de marzo de 2005 la *Food and Drugs Administration* (la Agencia de Medicamentos de Estados Unidos) (FDA) 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® (principio activo: tacrolimus) y Elidel® (principio activo: 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 (AEMPS) 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. A la fecha de elaborar esta nota dichos informes estaban todavía en fase de elaboración. No obstante, debido a la demanda de información por parte de profesionales sanitarios y de usuarios de estos medicamentos, la AEMPS 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 tumo-

res 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 sólo podrá ser aclarada mediante la realización de estudios a muy largo plazo, que las compañías titulares se han comprometido a realizar.

La AEMPS, 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 sólo 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 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.

## RIESGOS DEL USO DE HORMONA DE CRECIMIENTO EN PERSONAS SANAS Y PASO A “USO HOSPITALARIO”.

A instancias del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha hecho pública su preocupación por el uso abusivo de la hormona de crecimiento en personas sanas para fines no autorizados y potencialmente perjudiciales para su salud. Se informa asimismo de que, con el fin de mejorar su control y seguridad de uso, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios **ha decidido alterar el régimen de autorización de las especialidades farmacéuticas con hormona de crecimiento, consistente en la calificación de la misma como medicamento de uso hospitalario.**

La hormona de crecimiento recombinante (somatotropina) es un medicamento cuyas **indicaciones aprobadas en España** son las siguientes:

- Retraso de crecimiento debido a deficiencia de hormona de crecimiento.
- Retraso de crecimiento en niñas debido a disgenesia gonadal (Síndrome de Turner).
- Retraso de crecimiento en niños prepuberales debido a enfermedad renal crónica.
- Trastorno del crecimiento en niños nacidos pequeños para su edad gestacional (SGA) con un peso y/o longitud en el momento de su nacimiento por debajo de -2DE, que no hayan mostrado una recuperación en el crecimiento a los cuatro años o posteriormente.
- Síndrome de Prader-Willi.
- Tratamiento sustitutivo en adultos con deficiencia marcada de la hormona de crecimiento.

En las situaciones clínicas arriba indicadas el beneficio que se obtiene con la aplicación de la hormona de crecimiento recombinante supera sus riesgos potenciales y se considera que en ellas la relación beneficio-riesgo de su uso es favorable.

Desde hace unos años, no obstante, se tiene constancia de un uso creciente de la hormona de crecimiento recombinante en jóvenes y adultos sanos, con diversos fines no reconocidos científicamente, entre ellos el de aumentar el rendimiento físico de los deportistas y prevenir o retardar el envejecimiento en adultos sanos. La mayor parte de los efectos atribuidos a la hormona de crecimiento proceden de la respuesta observada en pacientes que presentan una deficiencia hormonal previa. Es científicamente incorrecto suponer que personas con niveles normales de

secreción hormonal vayan a presentar también dichos efectos beneficiosos. En todo caso, es importante que los potenciales usuarios conozcan que la administración de hormona de crecimiento, sin un déficit previo, además de ilícita, producirá de hecho una enfermedad por exceso (la acromegalia).

### Riesgos asociados al uso inapropiado

Con independencia de la irracionalidad de administrar hormonas en personas sanas, que tienen un nivel de secreción normal, debe tenerse presente que dicho uso no está exento de riesgos que a largo plazo pueden ser muy importantes. A continuación se citan los más relevantes:

1. Retención de fluidos. Esta acción sería la responsable de los efectos adversos sistémicos más frecuentes asociados a su administración: edemas, artralgias, mialgias y parestesias.
2. Hiperglucemia-resistencia a la insulina. Puede ser necesaria la administración de insulina. A dosis supra-fisiológicas no es descartable que a largo plazo pudiera inducirse una diabetes.
3. Hipotiroidismo, de aquí que se aconseje la monitorización de la función tiroidea.
4. Hipertensión intracraneal (pseudotumor cerebral). Se manifestaría como cefaleas, náuseas, vómitos y edema de papila que ocasionaría problemas visuales.
5. Promoción del desarrollo de tumores:
  - Se sabe que la hormona del crecimiento aumenta los niveles séricos de IGF-I (Insulin-like growth factor), factor con actividades mitogénica y antiapoptótica comprobadas.
  - En diversos estudios epidemiológicos los niveles séricos elevados de IGF-I se han asociado a un incremento de riesgo de tumores de diversa localización (próstata, mama, colorrectales).
  - Por otra parte, algunos estudios han señalado un importante incremento del riesgo de tumores colorrectales en pacientes con acromegalia.

Aunque, debido a la propia clandestinidad del uso de la hormona de crecimiento en indicaciones no autorizadas, no hay estudios científicos sobre los riesgos en personas sanas a dosis supra-fisiológicas, es muy probable que haya riesgos añadidos a los antes señalados debido a la utilización de dosis muy altas, de hasta 25 UI/día (prácticamente 10 veces la terapéutica, y al uso concomitante de otras sustancias dopantes. En estas situaciones, los riesgos pueden ser totalmente impredecibles.

## Medida adoptada y entrada en vigor de la misma

Esta medida mantiene y garantiza el requisito de ser un tratamiento instaurado por un especialista, en un centro con los medios adecuados de diagnóstico y seguimiento de los pacientes. A partir del 1 de Mayo, las compañías farmacéuticas que comercializan hormona de crecimiento dejarán de suministrar el producto a los almacenes de distribución tal como venían haciendo, y solo podrán distribuir producto a los servicios de farmacia de los hospitales públicos o privados, o servicios de farmacia habilitados al efecto por parte de las Consejerías de Salud de las CCAA, quienes establecerán en cada caso los procedimientos necesarios para garantizar el acceso y el control de la hormona de crecimiento a aquellos pacientes que la necesiten, bajo las condiciones de prescripción y dispensación que la ley determina.

### USO DE MEDICAMENTOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS) Y OTROS ANTIDEPRESIVOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES.

Como continuación de las notas informativas 2004/06 y 2004/14, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) comunicó que el pasado 19 de abril finalizó la revisión realizada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) 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 CHMP 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.

Las conclusiones del CHMP se pueden consultar en la nota publicada por la EMA a este respecto y corroboran esencialmente la información difundida por la AEMPS en su nota informativa 2004/14 en la que se informaba a los profesionales sanitarios de que 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 placebo.

Se recuerda que para la utilización de medicamentos en indicaciones no autorizadas, se deben 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.

### CORTICOSTEROIDES CON VITAMINAS DEL GRUPO B PARA ADMINISTRACION PARENTERAL: MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE AUTORIZACIÓN.

Con motivo de la notificación de algunos casos graves de trastornos óseos (necrosis avascular de cabeza de fémur) relacionados con tratamientos prolongados con asociacio-

nes de corticosteroides y vitaminas del grupo B administrados por vía parenteral (ver medicamentos en la tabla), el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) 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) 60mg.	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

Dado que las reacciones adversas notificadas están relacionadas con los efectos del uso prolongado de los corticoides, la conclusión del CSMH fue que el balance beneficio-riesgo de estos medicamentos es favorable únicamente cuando su uso se limita al tratamiento de **procesos agudos** durante **periodos cortos**.

La AEMPS, por tanto, ha procedido a modificar 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 prolongar 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 casos de fragilidad ósea con necrosis avascular de huesos largos, como fémur o húmero, más frecuentes en jóvenes y menores de 50 años.

- 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.

## ANUNCIO

**Organizadas por el Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid, el Sistema Español de Farmacovigilancia va a celebrar en Madrid los días 30 y 31 de Marzo de 2006 las VI Jornadas de Farmacovigilancia.**

**Par obtener más información: [www.jfv2006.com](http://www.jfv2006.com)**

## ¡ NOTIFIQUE POR TELÉFONO !

**Si no dispone de tarjetas amarillas o no tiene tiempo para rellenarlas, notifique las sospechas de reacciones adversas al teléfono 976 71 45 57**

**También puede contactar con el Centro en la dirección e-mail: [fvigilan@aragon.es](mailto:fvigilan@aragon.es)**

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



MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y CONSUMO



agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios

Sistema Español de Farmacovigilancia



Departamento de Salud y Consumo