

RETIROS DEL MERCADO Muertes prematuras por el uso de Casodex® (bicalutamida) en pacientes con cáncer de próstata localizado.

REACCIONES ADVERSAS Hipertensión arterial debida al uso de antipsicóticos atípicos; neurotoxicidad asociada con el uso de cefepime y ceftazidime; fracasos terapéuticos en pacientes con infección por VIH tratados con didanosina, lamivudina y tenofovir; fracasos terapéuticos en pacientes con infección por VIH tratados con tenofovir en combinación con lamivudina y abacavir.

EVALUACIÓN DE NUEVOS PRODUCTOS Aprobado un nuevo medicamento antirretroviral: emtricitabina; aprobado el uso de colesevelam para reducir las concentraciones de colesterol; aprobado el uso de atazanavir para el tratamiento de la infección por el VIH-1; la FDA aprueba el uso de memantina para la enfermedad de Alzheimer; la FDA aprueba el primer antibiótico de una nueva clase.

RETIROS DEL MERCADO

Muertes prematuras por el uso de Casodex® (bicalutamida) en pacientes con cáncer de próstata localizado (Canadá)

El Departamento Federal de Salud de Canadá retiró su aprobación a Casodex® (bicalutamida) de 150 mg y publicó una recomendación del fabricante, Astra Zeneca, que recomienda a los médicos interrumpir el uso de Casodex® de 150 mg en pacientes con cáncer de próstata localizado.

Esta decisión está respaldada por los resultados del segundo análisis parcial previsto en el diseño del Programa de Ensayos Clínicos de Cáncer de Próstata Temprano. Después de un seguimiento de varios años (mediana: 5,4 años) se observó una tendencia de muerte prematura en los pacientes con cáncer de próstata localizado a los que se administró Casodex® de 150 mg en comparación con los que recibieron placebo. La conducta a seguir en estos pacientes hubiera sido la espera bajo observación.

REACCIONES ADVERSAS

Hipertensión arterial debida al uso de antipsicóticos atípicos (Nueva Zelanda)

El Programa de Monitoreo Intensivo de Medicamentos (IMMP) de Nueva Zelanda encontró que existe una asociación entre el consumo de antipsicóticos atípicos y la hipertensión arterial. La hipertensión se identificó como una posible reacción adversa durante el análisis de 572 casos a los que se administraron antipsicóticos. La hipotensión arterial, un efecto colateral conocido, se notificó en 19 casos, mientras que la hipertensión se observó en 13 casos, 10 de ellos relacionados con clozapina, 2 con risperidona y uno con quetiapina. Los dos casos más graves se registraron con risperidona.

Neurotoxicidad asociada con el uso de cefepime y ceftazidime

Recientemente, la revista *Pharmaco-therapy* publicó un estudio que revisa

42 casos de neurotoxicidad provocada por cefepime y 12 por ceftazidime. En la última década se ha observado un incremento tanto de la resistencia a como de la prescripción de antibióticos de amplio espectro, tales como cefepime y ceftazidime. A pesar de su amplia utilización, se ha pasado por alto o malinterpretado la neurotoxicidad que pueden provocar estos antibióticos. La detección temprana de los efectos neurotóxicos y el retiro del agente causal pueden evitar graves consecuencias.

Los hallazgos más frecuentes fueron confusión y desorientación en el tiempo y el espacio (96% de los pacientes), mioclonía (33%) y convulsiones (13%).

Fracasos terapéuticos en pacientes con infección por VIH tratados con didanosina, lamivudina y tenofovir (Unión Europea)

La Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) y su Comité Científico (CPMP) han sido infor-

mados del alto porcentaje de fracasos terapéuticos tempranos y de la aparición de mutaciones asociadas con la resistencia a nucleósidos o nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa. La observación se realizó durante un estudio clínico de pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sin tratamiento antirretroviral previo, que recibieron una dosis diaria de la combinación triple de tenofovir (Viread®, TDF), lamivudina (Epivir®, 3TC) y tabletas con cubierta entérica de didanosina (Videx EC®, ddI EC). No se conoce la naturaleza exacta de las interacciones que conducen a la falta de respuesta terapéutica observada en este estudio.

Como medida de precaución hasta que se estudie mejor la naturaleza de estas interacciones, la EMEA indica que al considerar un nuevo régimen terapéutico para pacientes con o sin tratamiento previo no se debe emplear tenofovir en combinación con didanosina y lamivudina, especialmente en una sola dosis diaria.

Cuando los pacientes estén bien controlados mediante un esquema terapéutico con tenofovir, didanosina y lamivudina se deberá evaluar frecuentemente la viremia mediante un método sensible (límite de cuantificación < 50 copias de ARN/mL) y se valorará la posibilidad de modificar el tratamiento ante el primer signo de incremento de la viremia.

Fracasos terapéuticos en pacientes con infección por VIH tratados con tenofovir en combinación con lamivudina y abacavir (Unión Europea)

La Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) y su Comité Científico (CPMP) han sido informados del alto porcentaje de fracasos terapéuticos tempranos observados en un estudio clínico (ESS30009) patrocinado por GlaxoSmithKline en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sin tratamiento antirretroviral previo, que recibieron una dosis diaria de la combinación triple de tenofovir (Viread®,

TDF), lamivudina (Epivir®, 3TC) y abacavir (Ziagen®, ABC). No se conoce la naturaleza exacta de las interacciones que conducen a la falta de respuesta terapéutica observada en este estudio.

Como medida de precaución, hasta que se estudie mejor la naturaleza de estas interacciones, la EMEA indica que al considerar un nuevo régimen terapéutico para pacientes con o sin tratamiento previo no se deben emplear abacavir y lamivudina en combinación con tenofovir como terapia antirretroviral triple, especialmente en una sola dosis diaria.

Cuando los pacientes estén bien controlados mediante un esquema terapéutico con tenofovir, lamivudina y abacavir se deberá evaluar frecuentemente la viremia mediante un método sensible (límite de cuantificación < 50 copias/mL) y se valorará la posibilidad de modificar el tratamiento ante el primer signo de incremento de la viremia.

EVALUACIÓN DE NUEVOS PRODUCTOS

Aprobado un nuevo medicamento antirretroviral: emtricitabina (Unión Europea)

El pasado 24 de octubre la Comisión Europea emitió una autorización de comercialización en toda la Unión Europea para Emtriva®, nombre comercial de emtricitabina, un agente antivírico perteneciente a la clase de los análogos de los nucleotídicos inhibidores de la transcriptasa inversa. Esta decisión se basó en un informe de evaluación y en la opinión favorable adoptada en julio de 2003 por el Comité para la Evaluación de Productos Medicinales (CPMP).

La indicación fue aprobada "para el tratamiento de adultos y niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo I (VIH-1) en combinación con otros agentes antirretrovirales. Esta indicación se basa en estudios realizados en pacientes con y sin tratamiento previo y con un control virológico estable. No hay experiencias del uso de Emtriva® en pacientes

que no responden a su tratamiento actual o que no han respondido a varios regímenes terapéuticos previos. Al escoger una nueva conducta terapéutica para pacientes que no han respondido a algún tratamiento antirretroviral se debe prestar especial atención a los patrones de mutación asociados con los distintos medicamentos y a los antecedentes terapéuticos de cada paciente. De estar disponibles, puede ser apropiado realizar pruebas de resistencia a estos medicamentos".

Aprobado el uso de colesevelam para reducir el nivel de colesterol (Unión Europea)

El 20 de noviembre de 2003, el Comité para la Evaluación de Productos Medicinales (CPMP) de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) decidió recomendar que se autorice la comercialización de Cholestagel® (colesevelam) de 625 mg. Este producto en forma de tabletas recubiertas está indicado como tratamiento complementario de la dieta para reducir las concentraciones séricas elevadas de colesterol total o del tipo de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en pacientes con hipercolesterolemia primaria en quienes no se deben emplear estatinas o en quienes estas no son bien toleradas, o para uso combinado con alguna estatina en pacientes con hipercolesterolemia primaria que no se puede controlar adecuadamente con una sola estatina.

La sustancia activa de este producto es el clorhidrato de colesevelam, secuestrador de ácidos biliares (código ATC C10AC04) que se une a los ácidos biliares en el intestino, impidiendo así su reabsorción. Cuando se agotan las reservas de ácidos biliares, la enzima hepática colesterol-7- α -hidroxilasa aumenta su actividad e intensifica la conversión de colesterol a ácidos biliares. En un estudio de dosis-respuesta de 6 meses de duración en pacientes con hipercolesterolemia primaria que recibieron entre 3,8 g ó 4,5 g de Cholestagel® se observó una reducción de 15 a 18% en los niveles de colesterol LDL a las dos semanas de tratamiento. Ade-

más, el colesterol total disminuyó entre 7 y 10%, el colesterol en forma de lipoproteínas de alta densidad (HDL) aumentó 3%, los triglicéridos aumentaron entre 9 y 10% y la apo-B disminuyó 12%. En los pacientes con placebo no se observaron cambios en estos parámetros, excepto en los triglicéridos, que aumentaron en 5%.

Un estudio multicéntrico, controlado, aleatorizado y con doble enmascaramiento que se realizó en 487 pacientes mostró una reducción adicional de 8 a 16% del colesterol LDL cuando se administró Cholestagel® (de 2,3 a 3,8 g) junto con una estatina (atorvastatina, simvastatina o lovastatina). No se ha estudiado el efecto del tratamiento con Cholestagel® iniciado después de terminar el tratamiento con una estatina, ni se ha comparado directamente este producto con otros secuestradores de ácidos biliares. Tampoco se conocen los efectos de Cholestagel® en la morbilidad y la mortalidad.

Los datos disponibles indican que Cholestagel® posee un perfil de seguridad aceptable. Hubo un mayor porcentaje de estreñimiento y dispepsia en el grupo tratado con Cholestagel® que en el tratado con placebo. Las reacciones adversas son en general de intensidad leve o moderada.

Aprobado el uso de atazanavir para el tratamiento de la infección por VIH tipo I (Unión Europea)

El Comité para la Evaluación de Productos Medicinales (CPMP) de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) decidió el 20 de noviembre de 2003 recomendar que se autorice la comercialización de Reyataz® (atazanavir) para el tratamiento, en combinación con otros antirretrovirales, de pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo I (VIH-1) con antecedentes de tratamiento antirretroviral. Este producto es un inhibidor de las proteasas (ATC J05A E) y se presenta en cápsulas y como polvo para administración oral en dosis de 100 mg, 150 mg, 200 mg y 50 mg/1,5 g. Las ventajas que ofrece Reyataz® son: una sola adminis-

tración diaria, bajo riesgo de dislipidemia y buena tolerancia digestiva en comparación con la combinación de liponavir más ritonavir. El empleo de Reyataz® reforzado con ritonavir (300/100 mg diarios) produjo una supresión de la viremia semejante a la obtenida con liponavir más ritonavir en pacientes con antecedentes terapéuticos moderados. Los efectos adversos más comunes fueron reacciones hepáticas, tales como ictericia e hiperbilirrubinemia; trastornos del sistema nervioso, entre ellos cefalea, insomnio y neuropatía periférica; trastornos del aparato digestivo, como dolor abdominal, dispepsia, náuseas y vómitos; erupciones cutáneas y astenia.

La FDA aprueba el uso de memantina para la enfermedad de Alzheimer (Estados Unidos)

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos de América aprobó el uso de memantina (Namenda®) para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer moderada y grave. Este es el primer medicamento aprobado para el tratamiento de pacientes en etapas avanzadas de esta enfermedad.

La enfermedad de Alzheimer, que solo en los Estados Unidos de América afecta a alrededor de 4,5 millones de personas, es una enfermedad degenerativa que menoscaba el juicio, la memoria y la capacidad de raciocinio. El nuevo fármaco, antagonista del N-metil-D-aspartato (NMDA), parece ejercer su efecto mediante el bloqueo de la acción del glutamato.

Aunque la memantina ayuda en el tratamiento de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer en algunos pacientes, no hay pruebas de que modifique los mecanismos patológicos de la enfermedad en sí.

Los dos primeros estudios, cada uno de seis meses de duración y con doble enmascaramiento, se realizaron en los Estados Unidos de América y en ellos participaron 250 y 400 pacientes, respectivamente. El segundo se realizó en pacientes que tomaban donepezil, un medicamento ya aprobado para el tra-

tamiento de la enfermedad de Alzheimer. Según ambos estudios, el empeoramiento de los síntomas fue menor en los pacientes que recibieron memantina que en los que recibieron placebo. Un tercer estudio con doble enmascaramiento se realizó en una institución para adultos mayores de Letonia durante 12 semanas en 166 pacientes con la enfermedad en etapa avanzada, y mostró también un beneficio significativamente mayor con el uso de la memantina comparada con placebo.

Los efectos adversos más frecuentes fueron mareos (7%), cefalea (6%) y estreñimiento (6%).

La FDA aprueba el primer antibiótico de una nueva clase (Estados Unidos)

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos de América aprobó el fármaco Cubicina® (daptomicina inyectable) para el tratamiento de infecciones cutáneas complicadas. Entre estas infecciones graves, frecuentes en pacientes hospitalizados, se encuentran los abscesos mayores, las infecciones posquirúrgicas de las heridas y las úlceras infectadas.

Cubicina®, primer producto aprobado de una nueva clase de antibióticos denominada lipopéptidos cíclicos, está indicada para el tratamiento de infecciones complicadas de la piel causadas por cepas susceptibles de los siguientes microorganismos grampositivos: *Streptococcus pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* y *Enterococcus faecalis* (solo la cepa sensible a la vancomicina). Cubicina® no está indicada para el tratamiento de la neumonía.

Para su aprobación, la FDA se basó en una revisión de estudios clínicos efectuados en más de 1 400 adultos que demostró la eficacia y seguridad de este medicamento. Los ensayos clínicos indicaron que los resultados logrados con Cubicina® en el tratamiento de infecciones cutáneas complicadas eran equivalentes a los logrados con los tratamientos estándares (es decir, con vancomicina o con penicili-

nas semisintéticas, tales como oxacilina o nafciclina).

Los efectos adversos más frecuentes son los trastornos del aparato digestivo, reacciones en el sitio de la inyección, fiebre, dolor de cabeza, insomnio, mareos y erupciones cutáneas.

Las pruebas de laboratorio revelaron muy pocos casos con signos de daño muscular durante los ensayos clínicos. Sin embargo, la mayoría de esos pacientes no presentaron síntomas y los resultados de las pruebas de laboratorio se normalizaron de nuevo después del tratamiento. Se debe estar atento a la aparición de dolor o debilidad muscular en pacientes tratados con Cubicina®. Se debe establecer un control semanal de los valores de creatinfosfocinasa sérica de pacientes a los que se les administra Cubicina®. En los casos que tengan valores alterados de esta enzima, el seguimiento debe ser más frecuente.

REFERENCIAS

- World Health Organization. Drug Information 2003;17(2):93-95.
- World Health Organization. Pharmaceuticals Newsletter 2003;(4):1-9.
- U.S. Food and Drug Administration. Talk Paper 2003 September 12. Hallado en: <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANS01252.html>. Acceso el 16 de diciembre de 2003.
- U.S. Food and Drug Administration. News 2003 October 17. Hallado en: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2003/NEW00961.html>. Acceso el 16 de diciembre de 2003.
- Health Canada Online. Advisories for health professionals or consumers 2003 August 26. Hallado en: http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/casodex_prof_e.html. Acceso el 16 de diciembre de 2003.
- European Medicines Evaluation Agency. CPMP summary of opinion. CPMP/3917/03. Hallado en: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/opinion/391703en.pdf>. Acceso el 16 de diciembre de 2003.
- European Medicines Evaluation Agency. CPMP summary of opinion. CPMP/744/03. Hallado en: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/opinion/074403en.pdf>. Acceso el 16 de diciembre de 2003.
- European Medicines Evaluation Agency. CPMP public statement 5094/03. Hallado en: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/509403en.pdf>. Acceso el 16 de diciembre de 2003.
- European Medicines Evaluation Agency. CPMP public statement 20194/03. Hallado en: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/2019403en.pdf>. Acceso el 16 de diciembre de 2003.
- European Medicines Evaluation Agency. European public assessment report 4014/03. Hallado en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/emtriva/401403en1.pdf>. Acceso el 16 de diciembre de 2003.

Información farmacológica da a conocer las decisiones oficiales sobre la regulación de productos farmacéuticos adoptadas por organismos gubernamentales e internacionales en todo el mundo, los fundamentos científicos en que se sustentan tales decisiones y otros datos de interés relacionados con el tema. Como la mayor parte de la información proviene de fuentes de circulación relativamente limitada, su disseminación en esta forma permite hacerla llegar a un público más amplio. De esta manera se pretende contribuir a limitar el uso irracional de medicamentos y fomentar su uso racional en la Región de las Américas. La sección está a cargo del Programa de Medicamentos Esenciales y Tecnología para la Salud (HSE) de la OPS y se publica en la *Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of Public Health* con regularidad. Las separatas pueden solicitarse al programa mencionado, Organización Panamericana de la Salud, 525 Twenty-third Street, NW, Washington, DC 20037, EUA.

II Congreso Internacional de Dengue y Fiebre Amarilla

Fecha: 31 de mayo a 3 de junio, 2004

Lugar: Palacio de las Convenciones, La Habana, Cuba

Este importante congreso, al que acudirán profesionales de prestigio internacional, tiene por objetivo propiciar el intercambio de conocimientos acerca del dengue y la fiebre amarilla y de las medidas de control y vigilancia que están en marcha en la actualidad. Se celebrarán conferencias magistrales, simposios y mesas redondas en torno a una amplia variedad de temas, entre los cuales cabe mencionar los siguientes: el manejo clínico del paciente; la situación epidemiológica mundial; las vacunas en desarrollo; los adelantos en las áreas de virología, diagnóstico y biología molecular; el plan de contingencia para el enfrentamiento de epidemias; los conocimientos más recientes sobre los aspectos inmunológicos y fisiopatológicos del dengue; la biología del vector; los aspectos sociales de la enfermedad; el enfoque ecosistémico de la prevención; la genética del dengue y la interacción entre el huésped, el vector y el virus, y las nuevas prioridades en la investigación. La fecha límite para el envío de resúmenes es el 1 de abril de 2004. Los resúmenes deberán mandarse a la siguiente dirección electrónica: congreso.dengue@infomed.sld.cu

Información:

Internet: <http://www.cidfa2004.sld.cu>