

RETIROS DEL MERCADO	Se retira voluntariamente la cerivastatina por casos de rabdomiólisis; la FDA aconseja retirar los suplementos dietéticos que contienen consuelda por problemas de hepatotoxicidad; se retira voluntariamente el bromuro de rapacuronio por acontecimientos adversos graves; la Anvisa retira medicamentos a base de cisaprida producidos por empresas con insuficientes mecanismos de farmacovigilancia.
REACCIONES ADVERSAS	Reacciones hepáticas intensas y graves a la leflunomida; insuficiencia cardíaca asociada al uso de antiinflamatorios no esteroideos; efectos oculares adversos del ácido alendrónico; miocarditis por clozapina; reacciones al propofol a altas dosis y a largo plazo; glaucoma de ángulo estrecho secundario al tratamiento con topiramato; acontecimientos adversos cardíacos graves asociados al acetato de levometadil; acontecimientos adversos graves cardíacos y hepáticos con la terbinafina y el itraconazol; neuropatía periférica por nitrofurantoína.
USO RACIONAL	Interacciones farmacológicas de los hipoglucemiantes orales; riesgo de hemorragia cerebral con la fenilpropanolamina; el propofol no es para uso pediátrico; no se recomienda el uso de amiodarona en pacientes pediátricos.
ENMIENDAS A LA ROTULACIÓN	La FDA refuerza las advertencias sobre el clorhidrato de oxicodona; nuevas reacciones adversas a las vacunas contra la meningitis C; interacciones de la capecitabina con los anticoagulantes orales derivados de la cumarina.
CAMBIOS DE FORMULACIÓN	Nueva formulación de la vacuna contra la difteria, tétanos y tos ferina; la Anvisa retira el alcohol de formulaciones fortificantes.
NUEVOS PRODUCTOS	Necesidad de una farmacovigilancia intensiva y de nuevos ensayos clínicos sobre el nonacog alfa (Benefix [®]); amprenavir, un nuevo inhibidor de la proteasa del VIH que no proporciona adelantos demostrables.
POLÍTICAS DE MEDICAMENTOS	Normas para las farmacias en Internet.

RETIROS DEL MERCADO

Se retira voluntariamente la cerivastatina por casos de rabdomiólisis (Estados Unidos)

Con el acuerdo de la Administración de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drugs Administration*: FDA) de los Estados Unidos (EE.UU.), la división farmacéutica de *Bayer* ha retirado del mercado la cerivastatina (Baycol[®]), debido a la aparición de varios casos de rabdomiólisis, algunos de ellos mortales. La cerivastatina, aprobada en los

EE.UU. en 1997, es un hipocolesterolemiante del grupo de las "estatinas" (inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A-reductasa). Aunque todos los fármacos de este grupo pueden causar rabdomiólisis, esta parece ser más frecuente con la cerivastatina, sobre todo cuando se administra a altas dosis, a ancianos o junto con gemfibrozilo (otro fármaco hipocolesterolemiante). En este sentido, *Bayer* ha retirado todas las dosis farmacéuticas de Baycol[®]/Lipobay[®] de todos los mercados, excepto del japonés, que no dispone de gemfibrozilo. Como alterna-

tiva a la cerivastatina, se pueden utilizar otros fármacos del mismo grupo: lovastatina, pravastatina, simvastatina, fluvastatina o atorvastatina.

La FDA aconseja retirar los suplementos dietéticos que contienen consuelda por problemas de hepatotoxicidad (Estados Unidos)

La FDA ha manifestado su preocupación por la comercialización de productos dietéticos que contienen con-

suela (*Symphytum officinalis*, *S. asperum* y *S. xuplandicum*). Estas plantas contienen alcaloides de la pirrolizidina, cuya hepatotoxicidad está bien demostrada en los animales. Los alcaloides de la pirrolizidina también son tóxicos para otros tejidos y hay datos que indican que son cancerígenos. Aunque no hay información que demuestre una relación causal entre la ingesta de consuelda y los efectos adversos observados, en general se acepta que estas sustancias también son tóxicas para el ser humano. En su conjunto, todos estos datos indican que no se debería usar esta sustancia como ingrediente de los suplementos dietéticos.

Se retira voluntariamente el bromuro de rapacuronio por acontecimientos adversos graves (Estados Unidos)

Los laboratorios *Organon Inc.* han iniciado el retiro voluntario del bromuro de rapacuronio inyectable, puesto que el programa de farmacovigilancia ha revelado varios acontecimientos adversos graves, entre ellos algunos casos de broncoespasmo y muerte inexplicada. De cualquier forma, no se han podido identificar las causas de ninguno de estos acontecimientos adversos, dado que los pacientes presentaban múltiples enfermedades y estaban recibiendo varias medicaciones.

La Anvisa retira medicamentos a base de cisaprida producidos por empresas con insuficientes mecanismos de farmacovigilancia (Brasil)

La Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa) de Brasil comunica que ha suspendido la fabricación, manipulación, distribución, comercialización, venta y dispensación de medicamentos que contengan cisaprida, bien de forma aislada o bien en combinación con otros fármacos. La decisión se ha tomado considerando que:

- la toma de medicamentos con cisaprida se asocia a la aparición de reacciones adversas graves;
- es necesario vigilar las reacciones adversas durante el tratamiento con esos medicamentos;
- existen indicaciones precisas para determinadas enfermedades y no existen medicamentos específicos para este fin;
- en algunas empresas propietarias del registro de medicamentos con cisaprida no existen mecanismos de farmacovigilancia que permitan supervisar la prescripción de esos medicamentos y vigilar las reacciones adversas a los mismos.

Por este último motivo, se suspenden los registros de los siguientes medicamentos con cisaprida:

- Kineprid® (Registro del Ministerio de Sanidad No. 1.0646.0134, propiedad de *Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo, Ltda.*).
- Normotil® (Registro del Ministerio de Sanidad No. 1.1013.0014, propiedad de *Laboratórios Klinger do Brasil, Ltda.*).
- Cisatec® (Registro del Ministerio de Sanidad No. 1.0573.0244, propiedad de *Aché Laboratórios Farmacêuticos, S.A.*).
- Cispride® (Registro del Ministerio de Sanidad No. 1.0082.0108, propiedad de *Laboratórios Sintofarma, S.A.*).
- Cisapan® (Registro del Ministerio de Sanidad No. 1.0550.0075, propiedad de *UCI Farma Indústria Farmacêutica, Ltda.*).
- Cinetic® (Registro del Ministerio de Sanidad No. 1.0974.0072, propiedad de *Biolab Sanus Farmacêutica, Ltda.*).
- Cimetic® (Registro del Ministerio de Sanidad No. 1.0974.0012, propiedad de *Biolab Sanus Farmacêutica, Ltda.*).

En cambio, debido a que las empresas propietarias de los correspondientes registros sí poseen los mencionados mecanismos, permanecen en el mercado los siguientes medicamentos con cisaprida:

- Cisaprida® (registro propiedad de *Laboratório Biosintética, Ltda.*).

- Enteropride® (registro propiedad de *Janssen-Cilag Farmacêutica, Ltda.*).
- Prepulsid® (registro propiedad de *Janssen-Cilag Farmacêutica, Ltda.*).

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones hepáticas intensas y graves a la leflunomida (Unión Europea)

El Comité de Especialidades Farmacéuticas (*Committee for Proprietary Medicinal Products: CPMP*) de la Agencia Europea de Evaluación del Medicamento (*European Medicines Evaluation Agency: EMEA*) ha recibido varios informes de lesiones hepáticas graves (entre ellas, hepatitis, insuficiencia hepática y algunos casos muy raros de necrosis hepática aguda), algunas mortales, en pacientes con artritis reumatoidea tratados con leflunomida (*Arava®; Aventis*). Este medicamento fue aprobado en los EE.UU. en 1998 y en la Unión Europea (UE) en septiembre de 1999; en la actualidad está comercializado en todos los países miembros de la UE y en Noruega.

La leflunomida, un inhibidor de la dihidroorotato-deshidrogenasa, posee actividad antiproliferativa y está indicada en el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoidea activa. Con una exposición total estimada de 104 000 pacientes-año, se han notificado 296 casos de reacciones hepáticas, 129 de los cuales se consideraron graves, entre ellos 2 de cirrosis hepática y 15 de insuficiencia hepática, 9 de ellos mortales. Las reacciones hepáticas aparecieron en los primeros 6 meses de tratamiento. En muchos casos estaban presentes factores de confusión. Así, entre los 129 casos graves, 101 (78%) estaban recibiendo simultáneamente otras medicaciones hepatotóxicas y 33 (27%) presentaban otros factores de riesgo, tales como abuso de alcohol, alteraciones de la función hepática, insuficiencia cardíaca aguda, neumopatías graves o carcinoma pancreático; entre los pacientes con pruebas funcionales hepáticas anormales, el 58% también estaba recibiendo me-

totrexato o antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

En vista de la gravedad de estas reacciones, la EMEA recuerda que la leflunomida solo debería ser recetada por especialistas con experiencia en el tratamiento de las enfermedades reumáticas y llama la atención hacia los siguientes aspectos:

- La leflunomida está contraindicada en pacientes con alteraciones de la función hepática.
- Durante el tratamiento con leflunomida se han descrito casos raros de lesiones hepáticas graves, algunos de ellos mortales. La mayoría de estos casos ocurrieron en los primeros 6 meses de tratamiento. Aunque en muchos estaban presentes factores de confusión, no se puede excluir una relación causal con la leflunomida. Es fundamental que los médicos cumplan las recomendaciones relativas a la vigilancia de los pacientes tratados con este fármaco.
- No es aconsejable el tratamiento simultáneo con metotrexato u otras medicaciones hepatotóxicas, pues se asocia a un aumento del riesgo de reacciones hepáticas graves.
- Se debe determinar la concentración de alanina-aminotransferasa (ALT) antes del inicio del tratamiento y a intervalos mensuales, o más frecuentes, durante los primeros 6 meses; a partir de entonces, las determinaciones se repetirán cada 8 semanas.
- Cuando se detecten elevaciones de la ALT dos a tres veces superiores a los valores normales se puede reducir la dosis de 20 a 10 mg y repetir los controles semanalmente. El tratamiento se debe suspender ante una elevación persistente más de dos veces superior al valor normal o una elevación más de tres veces superior a dicho valor.
- Si se produce un efecto indeseable grave o se hace necesario eliminar rápidamente el metabolito activo, se deben seguir los procedimientos de "lavado" y vigilancia descritos en el Resumen de

las Características del Producto (SPC). Lo mismo en caso de que haya que cambiar la leflunomida por otro fármaco antirreumático modificador de la actividad de la enfermedad.

Insuficiencia cardíaca asociada al uso de antiinflamatorios no esteroideos (España)

En un reciente estudio de casos y controles que comparó 149 primeros ingresos por insuficiencia cardíaca (IC) con 272 ingresos sin IC, el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) durante la semana anterior al ingreso se asoció a una duplicación del riesgo de ingreso por IC, con la única excepción del ácido acetilsalicílico a bajas dosis. En los pacientes con antecedentes de IC que habían tomado AINE, el riesgo fue 10 veces mayor. Se calculó que los AINE fueron la causa precipitante de un 19% de todos los ingresos hospitalarios por IC. El riesgo fue proporcional a la dosis y a la semivida de eliminación de los AINE. Entre los más utilizados, los de mayor tiempo de eliminación a la mitad de la concentración son el piroxicam (50 h), el meloxicam (20 h), el rofecoxib (17 h) y el naproxeno (13 h); el ibuprofeno y el diclofenaco tienen un tiempo de eliminación a la mitad de unas 2 h.

Los autores concluyeron que el uso de AINE incrementa el riesgo de ingreso hospitalario por IC, sobre todo en pacientes con antecedentes de esta enfermedad. Dado que la IC es una causa frecuente de hospitalización y que los AINE son ampliamente utilizados, sobre todo en pacientes de edad avanzada, un aumento modesto del riesgo relativo de descompensación asociado a su uso puede tener importantes implicaciones clínicas y de salud pública. Aunque sean de uso muy amplio, los AINE raramente son de primera elección. El dolor suele responder a los analgésicos no antiinflamatorios, como el paracetamol o el metamizol. En pacientes con IC, incluso compensada, hay que evitar el uso de AINE, aunque estén recibiendo trata-

miento diurético. En cualquier caso hay que evitar los AINE con un tiempo de eliminación más prolongado.

Efectos oculares adversos del ácido alendrónico (Francia)

Los difosfonatos son inhibidores de la resorción ósea y están indicados en el tratamiento de la enfermedad de Paget ósea y de la hipercalcemia maligna, en el tratamiento paliativo de las metástasis óseas, con o sin hipercalcemia, y del mieloma en estadio III, y en la prevención y tratamiento de la osteoporosis. En Francia existen seis difosfonatos: los ácidos alendrónico, clodrónico, etidrónico, ibandrónico, pamidrónico y tiludrónico.

En 1999 se publicaron tres casos de escleritis y uveítis relacionados con el ácido alendrónico en otras tantas mujeres de 57 a 77 años con osteoporosis posmenopáusica. Los trastornos oculares se manifestaron pocas semanas después del inicio del tratamiento. Los principales síntomas consistieron en dolor ocular, diplopia y edema palpebral, y desaparecieron después de retirar el ácido alendrónico e iniciar el tratamiento con antiinflamatorios locales u orales. No se mencionaban las dosis de ácido alendrónico que estaban recibiendo las pacientes y no se intentó volver a administrar el fármaco.

La uveítis anterior es rara, con una incidencia anual estimada de aproximadamente 12 casos por 100 000. Además del dolor y de los trastornos de la visión, hay riesgo de complicaciones glaucomatosas y cataratas. Los efectos oculares adversos del ácido pamidrónico están bien documentados. Los casos de uveítis observados en pacientes tratados con ácidos alendrónico o risendrónico indican que todos los difosfonatos aminados comparten este riesgo.

Miocarditis por clozapina

La clozapina es un neuroléptico usado en el tratamiento de la esquizo-

frenia crónica (al menos 2 años de duración) y grave tras el fracaso de otros neurolépticos o la intolerancia a ellos. Uno de sus efectos adversos más problemáticos y potencialmente mortal es la agranulocitosis, que requiere controles semanales de los recuentos de leucocitos y neutrófilos durante las primeras 18 semanas de tratamiento, y mensuales a partir de entonces.

De acuerdo con una revisión publicada por las autoridades de farmacovigilancia de Nueva Zelanda, los laboratorios *Novartis* han sido notificados a finales de 1999 de 125 casos de miocarditis en todo el mundo, 35 de ellos mortales. En el 53% de los casos el problema se manifestó en el primer mes de tratamiento. Dos tercios ocurrieron en varones. Se han propuesto varias hipótesis para explicar estas reacciones adversas, pero ninguna de ellas es totalmente convincente y, por lo tanto, no se pueden proponer medidas preventivas concretas.

Numerosos casos incriminan claramente a la clozapina en el inicio de las miocarditis y miocardiopatías dilatadas, a veces mortales. La aparición de problemas cardíacos en pacientes tratados con clozapina debería alertar al médico de una posible miocarditis y, en caso de que se confirme su presencia, se debe proceder a la retirada del fármaco. Los autores consideran que el riesgo de trastornos cardíacos es otro motivo para no utilizar la clozapina más que como último recurso.

Reacciones al propofol a altas dosis y a largo plazo (Reino Unido)

El propofol (*Diprivan*®) es un anestésico intravenoso de corta duración que también se utiliza en la sedación de los adultos sometidos a respiración artificial en unidades de cuidados intensivos. Un estudio reciente ha sugerido la existencia de una asociación entre la insuficiencia cardíaca y la infusión a largo plazo de altas dosis de propofol utilizadas en la sedación de pacientes adultos con lesiones craneales. Se describen siete pacientes que presentaron acidosis metabólica, hiperpo-

tasemia o rabdomiólisis. Con anterioridad ha habido informes similares de casos de hiperlipidemia y hepatomegalia en niños ingresados en unidades de cuidados intensivos y sedados con infusiones de propofol. Se les recuerda a los médicos que no se debe superar la dosis de propofol recomendada para la sedación (hasta 4 mg/kg/h).

Glaucoma de ángulo estrecho secundario al tratamiento con topiramato (Estados Unidos)

La FDA y el fabricante (*Ortho-McNeil*) han reforzado las advertencias y precauciones de los prospectos de los comprimidos y cápsulas de topiramato (*Topamax*®), fármaco indicado como complemento del tratamiento de los adultos y niños de 2 a 16 años con convulsiones. Tanto en la población adulta como en la población pediátrica, se han descrito casos de glaucoma de ángulo estrecho caracterizados por dolor ocular, miopía aguda y aumento de la presión intraocular. El tratamiento primario de esta reacción adversa consiste en la retirada del topiramato; en ausencia de tratamiento se pueden producir secuelas graves, como la pérdida permanente de la visión. Los pacientes tratados con topiramato deben buscar atención médica inmediata en cuanto sufran dolor periorbitario o visión borrosa.

Acontecimientos adversos cardíacos graves asociados al acetato de levometadil (Estados Unidos)

Se les notifica a los profesionales sanitarios la aparición de acontecimientos adversos cardíacos graves, entre ellos la prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas graves, asociados a la administración de acetato de levometadil (*Orlaam*®), un fármaco utilizado en el tratamiento de la adicción a los opiáceos. El fabricante (*Roxane Laboratories*) ha realizado importantes cambios en el prospecto de *Orlaam*®, consistentes en la adición de un recuadro negro de advertencia y en cambios

de las secciones relativas a las precauciones, contraindicaciones e interacciones farmacológicas.

Acontecimientos adversos graves cardíacos y hepáticos con la terbinafina y el itraconazol (Estados Unidos)

La FDA ha hecho pública una advertencia sobre los tratamientos sistémicos de las onicomicosis con clorhidrato de terbinafina (*Lamisil*®) e itraconazol (*Sporanox*®). Se notifica a los profesionales sanitarios la posible asociación de la administración de itraconazol con acontecimientos adversos cardíacos graves, y de la administración tanto de itraconazol como de clorhidrato de terbinafina con acontecimientos adversos hepáticos. Los nuevos prospectos de ambos medicamentos recomiendan a los profesionales sanitarios que antes de iniciar un tratamiento con estos fármacos obtengan muestras de la uñas para realizar pruebas de laboratorio que confirmen el diagnóstico de onicomicosis. Esto no se aplica a las formulaciones de *Lamisil*® que no requieren receta médica, pues consisten en cremas tópicas.

Neuropatía periférica por nitrofurantoína (Australia)

La neuropatía periférica es un efecto bien conocido de la nitrofurantoína, un antibiótico utilizado en la profilaxis de las infecciones urinarias. Sin embargo, el reconocimiento de este efecto podría resultar más difícil a medida que disminuye el uso de la nitrofurantoína.

El Comité Asesor sobre Reacciones Adversas a los Fármacos (*Adverse Drug Reactions Advisory Committee*) de Australia ha recibido 18 informes de neuropatía periférica desde 1978. Entre 1990 y 1997 no se notificó ningún caso, pero en los últimos 4 años ha habido tres. Quince de los 18 ocurrieron en mujeres de edad avanzada. Las dosis oscilaron entre 100 y 400 mg/día (mediana de 250 mg/día), y el tiempo transcurrido hasta la aparición de los

síntomas fue de 3 semanas a más de 12 meses (mediana de 2 a 3 meses). Solo se ha documentado la recuperación de 4 de los 18 pacientes. La neuropatía periférica puede ser grave e irreversible.

Se recomienda cautela al prescribir nitrofurantoína a pacientes de edad avanzada, con disfunción renal o en tratamiento con este fármaco durante largo tiempo. El uso de la mínima dosis eficaz puede contribuir a reducir el riesgo de neuropatía periférica, y la aparición de síntomas compatibles debería llevar a la retirada del fármaco.

USO RACIONAL

Interacciones farmacológicas de los hipoglucemiantes orales

Las sulfonilureas y la metformina (una biguanida) han sido durante mucho tiempo la base del tratamiento de la diabetes de tipo 2. Recientemente se les han añadido otros tres tipos de fármacos hipoglucemiantes: la acarbosa (un inhibidor de la alfa-glucosidasa), la repaglinida (una meglitinida) y las "glitazonas" (tiazolidinadonas). Frecuentemente se usan combinaciones de fármacos de uno o más grupos con el fin de obtener efectos aditivos en la reducción de la glucemia. La excepción a esta regla es la repaglinida, que no se debe usar junto con las sulfonilureas porque ambas actúan sobre la misma vía final.

Las interacciones pueden ser farmacodinámicas o farmacocinéticas y ambos mecanismos pueden modificar la eficacia aparente de los hipoglucemiantes. Las farmacodinámicas pueden necesitar cambios de las dosis de hipoglucemiantes orales, y las farmacocinéticas varían según el grupo de fármacos. Las sulfonilureas y la repaglinida son metabolizadas en el hígado y sus concentraciones plasmáticas y actividad pueden verse disminuidas por fármacos inductores de las enzimas hepáticas, o aumentadas por inhibidores de estas enzimas. La metformina es excretada por el riñón y su toxicidad puede aumentar con los fár-

macos que alteran la función renal. La acarbosa tiene una escasa absorción intestinal y pocas interacciones importantes. Con las tiazolidinadonas todavía no se han descrito interacciones importantes, pero se sabe que la pioglitazona induce la citocromo oxidasa P450 3A4. Las interacciones farmacocinéticas también pueden exacerbar otros efectos adversos de los hipoglucemiantes orales.

Todos los hipoglucemiantes orales pueden interactuar con otras medicaciones y, si el resultado de dichas interacciones es la hipoglucemia o la hiperglucemia, sus consecuencias pueden ser graves. Como ocurre con todas las interacciones, el momento de mayor riesgo es cuando se inicia el tratamiento con un segundo fármaco o cuando se cambian las dosis.

Riesgo de hemorragia cerebral con la fenilpropanolamina (España)

La fenilpropanolamina es un simpaticomimético que, gracias a sus propiedades vasoconstrictoras, ha sido utilizado como descongestionante nasal en preparados de venta sin receta para el tratamiento sintomático del resfriado y la gripe. En algunos países, como los EE.UU., también se utiliza como anorexígeno, y en otros se ha utilizado en el tratamiento de la incontinencia urinaria. Su eficacia en estas indicaciones no está bien demostrada. La fenilpropanolamina puede incrementar la tensión arterial y se han descrito casos de crisis hipertensivas y de accidentes vasculares cerebrales hemorrágicos. Se ha publicado más de una veintena de casos, la mayoría en mujeres norteamericanas jóvenes que tomaban fenilpropanolamina como anorexígeno.

Recientemente se ha publicado un estudio de casos y controles realizado en los EE.UU. para estimar el riesgo de hemorragia cerebral en pacientes que tomaban fenilpropanolamina. Solo se observó un aumento significativo del riesgo de accidente vascular cerebral hemorrágico en mujeres que tomaban fenilpropanolamina como anorexígeno.

En España la fenilpropanolamina no está aprobada como anorexígeno. La Agencia Española del Medicamento ha decidido limitar la dosis máxima recomendada contenida en especialidades anticatarrales y antigripales a 100 mg/día, y recordar a los profesionales sanitarios que los preparados que contienen fenilpropanolamina u otros fármacos simpaticomiméticos (fenilefrina, pseudoefedrina, etc.) están contraindicados en pacientes con hipertensión, coronariopatía o hipertiroidismo y en los tratados con inhibidores de la monoamino-oxidasa, y que deben ser utilizados con precaución en pacientes con glaucoma, hipertrofia prostática o diabetes.

El propofol no es para uso pediátrico (Estados Unidos)

El fabricante del propofol (Diprivan[®]) ha informado a los profesionales sanitarios de los problemas de seguridad de la emulsión inyectable de propofol cuando se utiliza como sedante en pacientes pediátricos ingresados en unidades de cuidados intensivos. En la actualidad el propofol no está aprobado en los EE.UU. para la sedación de estos pacientes y no se debería utilizar con este fin.

No se recomienda el uso de amiodarona en pacientes pediátricos (Estados Unidos)

Los laboratorios *Wyeth-Ayerst Pharmaceuticals* han notificado a los profesionales sanitarios dos cambios relacionados con la seguridad en la información para la prescripción del clorhidrato de amiodarona (Cordarone IV[®]). Dichos cambios describen los efectos colaterales potencialmente mortales y los efectos sobre el desarrollo que puede tener el uso de este producto en recién nacidos y lactantes. El fabricante tiene conocimiento de que Cordarone IV[®] se está usando en el tratamiento de las arritmias en pacientes pediátricos, aunque se trata de un uso no aprobado. Como todavía no se

ha establecido la seguridad ni la eficacia de la amiodarona en esta población, no se recomienda su uso en pacientes pediátricos.

ENMIENDAS A LA ROTULACIÓN

La FDA refuerza las advertencias sobre el clorhidrato de oxycodona (Estados Unidos)

OxyContin® contiene clorhidrato de oxycodona, un agonista de los receptores de opioides cuyo potencial adictivo es similar al de la morfina. OxyContin® requiere recetas especiales para estupefacientes. En los últimos meses ha habido numerosos informes sobre la desviación y abuso de OxyContin® en varios estados de los EE.UU., con consecuencias graves, e incluso mortales, en algunos casos. Al igual que la morfina, OxyContin® conlleva un alto riesgo de abuso. El medicamento es suministrado en forma de comprimidos de liberación controlada y está destinado a proporcionar alivio de los dolores moderados a graves durante períodos de hasta 12 horas. Los comprimidos deben tomarse enteros por vía oral; cuando se machacan y se inhala o se inyecta su contenido por vía intravenosa, se elimina el mecanismo de liberación controlada y se libera inmediatamente una dosis de oxycodona potencialmente mortal.

La FDA ha colaborado con el fabricante en la realización de cambios específicos en el prospecto de OxyContin®, con el fin de cambiar las prácticas de prescripción y de llamar la atención de los médicos hacia el riesgo de abuso, uso indebido y desviación. La indicación de OxyContin® aprobada por la FDA es el tratamiento de pacientes con dolor moderado a grave en los que es de esperar que necesiten opioides de forma continua durante largos períodos de tiempo. Un factor importante a tener en cuenta al prescribir OxyContin® es la gravedad del dolor, y no solo la enfermedad que lo está causando.

No obstante, la FDA considera que los opioides son un componente muy importante del arsenal terapéutico

frente al dolor cuando se usan adecuadamente y bajo la estrecha supervisión de un médico. Como todos los opioides están sujetos al riesgo de abuso, uso indebido y desviación, la FDA alienta a todos los fabricantes de opioides vendidos en los EE.UU. a revisar voluntariamente y según sea necesario los prospectos de sus productos, con el fin de proporcionar advertencias y precauciones sobre los mencionados riesgos y de promover prácticas de prescripción responsables.

Nuevas reacciones adversas a las vacunas contra la meningitis C (Reino Unido)

En noviembre de 1999 se inició en el Reino Unido una campaña nacional de vacunación en masa de todos los individuos de menos de 18 años con dos nuevas vacunas conjugadas contra los meningococos del grupo C: Meningotec® y Menjugate®. Antes de su aprobación, las vacunas se probaron en aproximadamente 8 000 niños y adolescentes del Reino Unido y en más de 20 000 niños y adultos de otros países. Hasta la fecha se han distribuido en el Reino Unido más de 15 millones de dosis.

Recientemente, la prensa ha informado de varias muertes tras la vacunación contra la meningitis C, basándose en una interpretación equivocada de los datos existentes. Hasta junio de 2000, el Comité sobre la Seguridad de los Medicamentos (*Committee on Safety of Medicines*) había recibido 4 764 notificaciones de reacciones adversas a estas vacunas, lo cual representa un caso por cada 2 875 dosis distribuidas. Las reacciones adversas descritas con más frecuencia han sido mareos, fiebre, cefaleas, náuseas, vómitos y desmayos. En general los pacientes se han recuperado rápidamente.

Después de revisar los datos de los que dispone, dicho comité ha recomendado añadir las siguientes reacciones adversas a la información sobre el producto: náuseas, vómitos, erupciones cutáneas, malestar, linfadenopatías, cefaleas, mialgias y reacciones

alérgicas, incluidas las reacciones anafilácticas, que se han descrito a razón de un caso por cada 500 000 dosis distribuidas. El comité considera que la relación entre los riesgos y los beneficios es abrumadoramente favorable y que no hay indicios de que la vacunación haya producido muertes.

Interacciones de la capecitabina con los anticoagulantes orales derivados de la cumarina (Estados Unidos)

La FDA y los laboratorios Roche han añadido un recuadro negro de advertencia y han reforzado la sección de precauciones del prospecto de Xeloda® (capecitabina), medicamento utilizado en el tratamiento de los cánceres de colon y mama. En un ensayo de farmacología clínica se ha demostrado una interacción importante desde el punto de vista clínico entre Xeloda® y la warfarina. Los informes de farmacovigilancia han mostrado aumentos clínicamente significativos del tiempo de protrombina y de la razón internacional normalizada después de empezar a administrar Xeloda® a pacientes en tratamiento estable con anticoagulantes. En pacientes que estén recibiendo simultáneamente capecitabina y un anticoagulante oral derivado de la cumarina deben efectuarse controles frecuentes de su respuesta a la anticoagulación (tiempo de protrombina o razón internacional normalizada), con el fin de ajustar las dosis de anticoagulantes. También se ha revisado el prospecto para el paciente, con el fin de que refleje esta nueva información.

CAMBIOS DE FORMULACIÓN

Nueva formulación de la vacuna contra la difteria, tétanos y tos ferina (Estados Unidos)

La FDA ha aprobado una nueva formulación, exenta de conservantes, de la vacuna acelular contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (DTaP) denominada Tripedia®. El nuevo producto contiene menos de 0,3 µg de mercurio

(en forma de tiomersal) por dosis, lo cual representa menos del 5% de la cantidad de tiomersal presente en la versión original de la vacuna, aprobada por la FDA en 1992.

Aunque no se han notificado efectos adversos atribuibles al tiomersal presente en las vacunas cuando estas se administran a las dosis recomendadas, los organismos federales de los EE.UU., la Academia de Pediatría de este país y los fabricantes de las vacunas han acordado reducir o eliminar su presencia en las vacunas con el fin de proteger a los niños de los posibles riesgos acumulados para la salud que puede representar el mercurio.

Desde 1999, la FDA ha aprobado formulaciones pediátricas de las vacunas contra la hepatitis B que no contienen tiomersal (Recombivax HB[®]) o que solo contienen cantidades mínimas del mismo (Engerix B[®]). La vacuna conjugada contra *Haemophilus influenzae* de tipo b que contenía tiomersal (HibTITER[®]) ha sido sustituida por una formulación carente de tiomersal que se administra en dosis única. Con la reformulación de la vacuna DTaP, todas las vacunas pediátricas habitualmente recomendadas estarán pronto exentas de tiomersal o solo contendrán cantidades mínimas de este producto.

Se retira el alcohol de los fortificantes (Brasil)

La Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa) de Brasil ha decidido que las empresas fabricantes de fortificantes deberán retirar el etanol de sus productos, con el fin de evitar la exposición de los niños al etanol presente en algunos estimulantes del apetito y del crecimiento, fortificantes, tónicos y suplementos de hierro y fósforo. Esta medida afectará a cerca de 20 productos fabricados en Brasil. Las empresas que tengan interés en mantener sus productos, pero exentos de alcohol, tendrán un plazo de 60 días para solicitarle a Anvisa las alteraciones necesarias. Las que no se manifiesten perderán automáticamente el re-

gistro del producto después de ese plazo. Los productos que se encuentran actualmente en los comercios podrán ser vendidos hasta que se agoten las reservas, pero la fabricación queda desde ahora prohibida. No hay pruebas de que el alcohol sea un componente esencial de estos productos y su presencia es, por consiguiente, indeseable, puesto que expone a los niños al alcohol.

EVALUACIÓN DE NUEVOS PRODUCTOS

Nonacog alfa (Benefix[®]): necesidad de una farmacovigilancia intensa y de nuevos ensayos clínicos para obtener más datos sobre su seguridad

El CPMP de la EMEA opina que hay graves deficiencias en los estudios esenciales sobre la seguridad del nonacog alfa (Benefix[®]), un factor IX recombinante humano destinado al tratamiento de la hemofilia B. El CPMP considera que el equilibrio entre los riesgos y los beneficios es adecuado en el tratamiento y la profilaxis de las hemorragias en pacientes tratados anteriormente, pero que son insuficientes los datos sobre la frecuencia de algunas reacciones adversas, en especial la formación de inhibidores y las reacciones alérgicas. Por consiguiente, el CPMP ha recomendado: 1) obtener nuevos datos de eficacia y seguridad en dos nuevos estudios clínicos del producto en pacientes tratados anteriormente, y 2) generar datos suficientes sobre el uso de nonacog alfa en niños menores de 6 años, tanto tratados como no tratados anteriormente. Las medidas inmediatas consistirán en:

- Crear un sistema de farmacovigilancia que registre todos los nuevos pacientes tratados con nonacog alfa en Europa y vigile cuidadosamente las reacciones adversas.
- Permitir que los pacientes que ya están en tratamiento con nonacog alfa sigan con él, pero vigilando cui-

dadosamente toda sospecha de reacciones adversas que puedan sufrir.

- Exigir que todas las sospechas de reacción adversa sean comunicadas al propietario del permiso de comercialización o a las autoridades sanitarias nacionales.
- Considerar la aplicación de otras medidas hemostáticas en caso de reacción alérgica grave.
- Cambiar el tratamiento por otro producto del factor IX en caso de que la profilaxis o el tratamiento habituales requieran dosis > 100 UI/kg, incluso en ausencia de inhibidores.

Amprenavir: un nuevo inhibidor de la proteasa del VIH que no proporciona adelantos demostrables

La experiencia clínica con el amprenavir es escasa. En particular, no se sabe si la dosis recomendada (1 200 mg dos veces al día) es la mejor. En un ensayo clínico de 48 semanas en el que participaron 232 pacientes que nunca habían sido tratados con antirretrovíricos, la combinación de amprenavir (1 200 mg), lamivudina (150 mg) y zidovudina (300 mg) administrada dos veces al día fue más eficaz que la combinación de lamivudina y zidovudina en los que se refiere a la reducción de la carga vírica.

En un estudio no enmascarado de 504 pacientes que ya habían sido tratados con inhibidores de la transcriptasa inversa, pero no con inhibidores de la proteasa, se compararon durante 48 semanas dos regímenes terapéuticos de tres fármacos, consistentes en amprenavir (1 200 mg dos veces al día) más dos inhibidores de la transcriptasa inversa o indinavir (800 mg tres veces al día) más dos inhibidores de la transcriptasa inversa. Los cambios de la carga vírica y de los recuentos de linfocitos T CD4⁺ no fueron favorables al régimen que contenía amprenavir.

Las pruebas de laboratorio indican que el riesgo de resistencia cruzada entre el amprenavir y otros inhibidores de la proteasa del VIH es menor que con otros compuestos de esta clase. Sin embargo, no está claro que

esto signifique que el amprenavir pueda ser eficaz tras el fracaso de otros inhibidores de la proteasa.

Los principales efectos adversos del amprenavir son los trastornos gastrointestinales y las parestesias. En general, su perfil de seguridad es similar al de otros inhibidores de la proteasa.

Como otros fármacos de esta clase, el amprenavir puede tener interacciones farmacológicas con muchos otros fármacos debido a su metabolismo hepático.

El amprenavir se administra en dos tomas diarias no relacionadas con las comidas, pero esta ventaja práctica sobre otros inhibidores de la proteasa es anulada por el hecho de que los pacientes tienen que ingerir 8 cápsulas blandas grandes en cada toma.

POLÍTICAS DE MEDICAMENTOS

Normas para las farmacias en Internet (Reino Unido)

El Consejo de la Real Sociedad de Farmacéuticos del Reino Unido ha publicado normas de buena práctica profesional para quienes quieran proporcionar servicios farmacéuticos a través de Internet. Dichas normas, que serán actualizadas según sea necesario, tratan de la protección de la confidencialidad y de la integridad de la información sobre el paciente y exigen que toda la información sea codificada y cumpla con las normas de seguridad del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido. Los farmacéuticos que proporcionen servicios de farmacia a través de Internet deben aconsejar a los pacientes para que consulten a los

profesionales sanitarios siempre que lo crean necesario. Toda compra se acompañará de la cumplimentación de un cuestionario adecuado al producto en cuestión y además se proporcionará la información pertinente. Toda la información proporcionada debe ser conforme a lo descrito en la autorización de comercialización, en el prospecto informativo para el paciente y en las normas de publicidad. Se debe efectuar un registro de todas las recomendaciones realizadas y la farmacia debe mantener durante 2 años registros de todos los compradores y de todos los medicamentos vendidos.

REFERENCIAS

WHO Information Exchange System. Alert No. 101, March 2001.

WHO Information Exchange System. Alert No. 102, August 2001.

WHO Information Exchange System. Alert No. 103, October 2001.

FDA. Center for Food Safety and Applied Nutrition. July 2001.

FDA Talk Paper. July 2001.

Fundación Institut Català de Farmacologia. Butlletí Groc 2001;14(1):1-2.

Prescrire International. June 2001;10(53):70-83.

WHO Drug Information. 2000;14(3):166-182.

WHO Drug Information. 2001;15(1):17-18.

FDA/MEDWATCH. 2001 Safety Information Summaries. Sitio en Internet disponible en: <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2001/safety01.htm#phosph> (acceso el 21 de diciembre de 2001).

ANVISA Alerta Ufarm/Anvisa No. 5, abril 2001. Sitio en Internet disponible en: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/alerta/federal.htm> (acceso el 21 de diciembre de 2001).

ANVISA Alerta Ufarm/Anvisa No. 6, abril 2001. Sitio en Internet disponible en: <http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/alerta/federal.htm> (acceso el 21 de diciembre de 2001).

ADRAC Australian Adverse Drug Reactions Bulletin. August 2001;20(3):11.

Australian Prescriber 2001;24(4):83-85.

Información farmacológica da a conocer las decisiones oficiales sobre 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.