

# Boletín de Farmacovigilancia

Núm. 16, septiembre de 2006



**CENTRE DE FARMACOVIGILÀNCIA  
DE LES ILLES BALEARS**



## EUDRAGENE

### ESTUDIO EUROPEO SOBRE LAS BASES GENÉTICAS DE ALGUNAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Se está llevando a cabo un estudio internacional bajo la coordinación de la *London School of Hygiene* y financiado por la Comisión Europea, con el objetivo de conocer las bases genéticas de algunas **reacciones adversas graves** asociadas a distintos medicamentos. Se pretende identificar las variantes genéticas que puedan influir en la susceptibilidad individual a distintas reacciones adversas a medicamentos (RAM).

Se trata de un estudio retrospectivo, multicéntrico de casos y controles con el objetivo de obtener una colección de muestras de ADN que pueda ser utilizada para poder realizar estudios relacionados con RAM. Estas muestras se transformarán en *anónimas* de forma irreversible y quedarán a disposición de los investigadores que quieran estudiar las bases genéticas de las RAM.

En nuestro país la coordinación del estudio la realiza el Instituto de Farmacoepidemiología de la Universidad de Valladolid, siendo Alfonso Carvajal el investigador principal del estudio.

Las RAM que intervienen en el estudio son:

- Torsade de Pointes asociada con síndrome de alargamiento del segmento QT.
- Miopatía y/o rabdomiólisis causada por estatinas y/o fibratos.
- Agranulocitosis.
- Rotura de tendón por fluoroquinolonas.
- Lesión hepática por AINEs.
- Alteraciones psiquiátricas por mefloquina.

El procedimiento utilizado ha sido observar las RAM implicadas según las notificaciones incluidas en FEDRA (Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas) comunicando a cada centro de farmacovigilancia los casos producidos en su Comunidad Autónoma. En Baleares fueron notificados 24 casos. (Tabla 1)

Tabla 1. RAM notificadas en Baleares.

RAM	n
Agranulocitosis	12
Alargamiento intervalo QT	0
Alteraciones psiquiátricas por mefloquina	2
Lesión hepática por AINEs	2
Rotura tendinosa por fluoroquinolonas	1
Miopatía y/o rabdomiólisis por estatinas / fibratos	7

Entre los Centros de Farmacovigilancia participantes se encuentra el de las Illes Balears, que se ha puesto en contacto con los notificadores de alguna de estas RAM explicándoles en qué consistía el estudio.

Para obtener las muestras de sangre se debe contar con el consentimiento del médico, del paciente, y cumplir con los criterios de inclusión / exclusión.

Las muestras recogidas en Europa hasta mayo de 2006 están reflejadas en la Tabla 2.

Tabla 2. Muestras recogidas en Europa.

PAÍS	AG	TP	APS	LHEP	FTEN	MIO
Austria*						
Bélgica*						
Francia	36	28	32	4	25	5
Alemania*						
Irlanda*						
Italia	7	2	4	0	0	0
Holanda	3	4	1	0	2	3
España	10	1	3	3	2	41
Suecia*						
Reino Unido*						

\*Países participantes pendientes de enviar las muestras

AG: agranulocitosis

TP: Torsades de Pointes con alargamiento intervalo QT

APS: Alteraciones psiquiátricas por mefloquina

LHEP: Lesión hepática por AINEs

RTEN: Rotura tendinosa por fluoroquinolonas

MIO: Miopatías por estatinas / fibratos

Desde el Centro de Farmacovigilancia de las Islas Baleares solicitamos la colaboración en caso de detectarse alguna RAM susceptible de incluir en el estudio.

### SUMARIO

1- EUDRAGENE .....	1
2- GLAUCOMA inducido por medicamentos	2
3- COMUNICACIONES DE RIESGO .....	3

## GLAUCOMA INDUCIDO POR MEDICAMENTOS

El glaucoma es una neuropatía óptica crónica que se caracteriza por una pérdida progresiva de la capa de fibras nerviosas de la retina, debida aunque no en todos los casos, a un aumento de la presión intraocular (PIO). Representa junto con la retinopatía diabética la principal causa de ceguera irreversible en todo el mundo<sup>1</sup>. La mayoría de los casos de glaucoma son asintomáticos hasta que la lesión del nervio óptico avanza y se desarrolla la pérdida del campo visual. La edad avanzada, la raza negra, antecedentes familiares positivos, PIO elevada (superior a 21 mmHg), la miopía, la hipertensión y la diabetes representan factores de riesgo para la aparición de glaucoma<sup>2</sup>. Por otra parte, ciertos medicamentos pueden inducir un aumento de la PIO llegando a producir glaucoma<sup>3</sup>.

El Centro de Farmacovigilancia de las Illes Balears ha querido analizar y describir las principales características de las notificaciones de glaucoma inducido por medicamentos comunicadas al Sistema Español de Farmacovigilancia a través del programa de notificación espontánea.

Para ello se revisaron los casos notificados de glaucoma, glaucoma secundario, aumento de la PIO e hipertensión ocular incluidos en FEDRA (Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas) hasta fin de 2005. Se analizaron las características de los pacientes, fármacos sospechosos, desenlace y gravedad de la reacción.

### Resultados:

Durante el período de estudio se han notificado 69 casos que describían glaucoma como reacción adversa. La mediana de la edad de los pacientes fue de 63 años, rango (7-88). El 57.3% de los pacientes afectados fueron mujeres.

### Fármacos:

Las 69 notificaciones incluían 80 fármacos sospechosos. Los grupos terapéuticos más frecuentes fueron los fármacos para cirugía ocular, seguidos de los corticoides y antidepresivos. Estos datos están representados en la figura 1. Los principios activos más frecuentemente involucrados están reflejados en la tabla 1.

Figura 1. Fármacos sospechosos por grupo terapéutico.

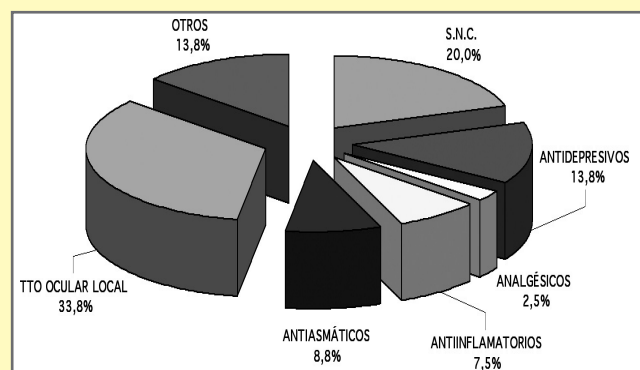


Tabla 1. Principios activos más frecuentemente involucrados

Principio activo	n
Hialuronato sódico	15
Topiramato	7
Prednisona	4
Dexametasona	4
Amitriptilina	4
Paroxetina	4
Alprazolam	3
Latanoprost	3

### Reacciones:

De los 69 casos de glaucoma notificados al SEFV, el 10.1% fueron leves, un 76.8% fueron de gravedad moderada y hubo 9 (13%) notificaciones graves. El 46.4% de los pacientes se recuperó sin secuelas, mientras que el 7.2% tuvo alguna secuela tras la recuperación. El 30.4% de los pacientes no se habían recuperado en el momento de la notificación y de 11 (15.9%) se desconocía el desenlace. Junto con los 69 casos de glaucoma notificados hubo otros 41 trastornos de la visión acompañantes en la notificación recogidos en la tabla 2.

Tabla 2. Otros trastornos de la visión acompañantes.

RAM	n
Edema en córnea	11
Diplopia-visión anormal	8
Uveítis	9
Dolor ocular	2
Miopía	2
Hemorragia en cámara anterior	2
Empeoramiento glaucoma	2
Cataratas	1
Conjuntivitis	1
Desprendimiento de retina	1
Endoftalmitis	1
Papiledema	1

### Conclusiones:

El glaucoma inducido por medicamentos es, en general, de gravedad moderada. Más de la mitad de los pacientes afectados se recupera sin secuelas tras abandonar el tratamiento. Suele ir acompañada de otros trastornos de la visión y puede afectar a cualquier grupo de edad.

Los medicamentos que pueden inducir glaucoma son muy variados, siendo los fármacos para el tratamiento ocular, los corticoides y los antidepresivos los mayormente implicados. El topiramato y los hipnóticos-ansiolíticos benzodiazepínicos representan también un grupo a tener en cuenta.

Es importante tener un elevado grado de sospecha frente a estos grupos de medicamentos en caso de un incremento de la PIO o de agravamiento de glaucoma.

Ante cualquier sospecha de glaucoma inducido por fármacos, se debe notificar el caso al Centro de Farmacovigilancia.

### Bibliografía:

- 1.- Manual Marck. Décima edición. Ed. Harcourt. 1999.
- 2.- Glaucoma. Guías clínicas 2002. www.fisterra.com
- 3.- Glaucoma, cause of. DrugDex Drug Evaluation. Micromedex® Healthcare Series Vol.129. Expires 9/2006.

### NOTA INFORMATIVA - 2006/01 (13/03/2006)

#### USO DE LA ASOCIACIÓN AMOXICILINA-ÁCIDO CLAVULÁNICO Y RIESGO DE HEPATOTOXICIDAD

El Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha evaluado el riesgo de toxicidad hepática asociado al uso de la asociación amoxicilina-ácido clavulánico en España y ha recomendado informar a los profesionales sanitarios de las conclusiones resumidas de su evaluación:

1. El riesgo de hepatotoxicidad aguda de amoxiclavulánico es conocido desde hace años y se encuentra recogido en la ficha técnica de todos los productos comercializados en España.
2. La lesión hepática aguda puede ocurrir durante el tratamiento y hasta varias semanas después de finalizado.
3. La incidencia estimada de hepatotoxicidad en adultos es de 1 caso por cada 10.000 tratamientos, siendo algunos factores de riesgo la edad >60 años y la duración del tratamiento.
4. En el año 2004 su consumo supuso el 51% del consumo extra-hospitalario de los beta-lactámicos y el 34% de todos los antibióticos.
5. Según los datos obtenidos del Registro Español para el Estudio de la Enfermedad Hepática, inducido por Medicamentos, la hepatotoxicidad inducida por amoxicilina-ác. clavulánico es la primera causa de ingreso hospitalario por hepatotoxicidad medicamentosa en la población adulta.
6. La asociación amoxicilina-ác. clavulánico sólo está indicada para infecciones causadas por bacterias resistentes a amoxicilina debido a la producción de beta-lactamasas.

La resistencia adquirida del neumococo (*s.pneumoniae*) no está mediada por beta-lactamasas por lo que la asociación amoxicilina-ác. clavulánico no añade eficacia al uso de amoxicilina sola.

El CSMH quiere destacar que la asociación amoxicilina-ác. clavulánico es un medicamento muy eficaz para las infecciones causadas por bacterias que pueden adquirir resistencia a la misma a través de la producción de beta-lactamasas. Por tanto, el uso de amoxicilina-ác. clavulánico debería reservarse para este fin. Cuando se utiliza bajo prescripción médica en las indicaciones apropiadas, la relación beneficio-riesgo de amoxicilina-ác. clavulánico es muy favorable.

[www.agemed.es](http://www.agemed.es) (actividad /alertas /medicamentos uso humano /seguridad)

[www.portalsalut.caib.es](http://www.portalsalut.caib.es) (áreas temáticas /alertas de medicamentos de uso humano /alertas de seguridad: comunicaciones de riesgo)

### NOTA INFORMATIVA - 2006/02 (21/03/2006)

#### RIESGO DE ALTERACIONES RENALES ASOCIADAS AL USO DE TENOFOVIR

La Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS, envió en marzo una nota informativa en la que se advierte que debe evitarse el uso concomitante o reciente de Tenofovir® y fármacos nefrotóxicos. En caso de ser inevitable el uso concomitante debe controlarse semanalmente la función renal.

Esta información consta en la sección 4.4 y 4.5 de las fichas técnicas de Viread® y Truvada®.

[www.agemed.es](http://www.agemed.es) (actividad /alertas /medicamentos uso humano /seguridad)

[www.portalsalut.caib.es](http://www.portalsalut.caib.es) (áreas temáticas /alertas de medicamentos de uso humano /alertas de seguridad: comunicaciones de riesgo)

### NOTA INFORMATIVA - 2006/03 (29/03/2006)

#### ELIDEL® / RIZAN® (Pimecrolimus) y PROTOPIC® (Tacrolimus) y RIESGO DE TUMORES (actualización de la nota informativa 2005/07 de abril de 2005)

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha hecho público el resultado final de la revisión sobre seguridad de Pimecrolimus (Elidel® / Rizan®) y Tacrolimus (Protopic®). Las conclusiones finales establecen que el balance beneficio/riesgo de estos productos se mantiene favorable aunque deben ser utilizados con gran precaución al objeto de reducir en lo posible el riesgo potencial de cáncer de piel y linfomas.

La AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios, que estos productos no deben utilizarse como primera línea de tratamiento, ni en pacientes inmunocomprometidos, ni en menores de 2 años. Así mismo debe administrarse en períodos cortos con las mínimas dosis necesarias para controlar la sintomatología del paciente.

[www.agemed.es](http://www.agemed.es) (actividad /alertas /medicamentos uso humano /seguridad)

[www.portalsalut.caib.es](http://www.portalsalut.caib.es) (áreas temáticas /alertas de medicamentos de uso humano /alertas de seguridad: comunicaciones de riesgo)

### NOTA INFORMATIVA - 2006/04 (06/06/2006)

#### FLUOXETINA EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN MAYOR: AMPLIACIÓN DE LA INDICACIÓN PARA NIÑOS Y ADOLESCENTES.

La evaluación para esta indicación se ha basado fundamentalmente en los resultados de 3 ensayos clínicos controlados frente a placebo de 9 a 12 semanas de duración, en los que se incluyeron 750 niños y adolescentes.

Las conclusiones del CHMP han sido las siguientes:

- La fluoxetina muestra un efecto positivo en los estudios en depresión mayor en niños y adolescentes.
- La fluoxetina únicamente debe utilizarse conjuntamente con psicoterapia, en pacientes que no responden a psicoterapia sola después de 4-6 sesiones.
- La dosis inicial es de 10mg/día pudiéndose incrementar a 20mg/día después de 1 ó 2 semanas de tratamiento.
- Si no se obtiene beneficio clínico al cabo de 9 semanas se debe reconsiderar el tratamiento.
- Se deben investigar con mayor profundidad los efectos de fluoxetina sobre el desarrollo sexual, el comportamiento emocional y la toxicidad testicular.
- Los profesionales sanitarios y los familiares que atienden a los niños y adolescentes en tratamiento con fluoxetina deben vigilar cuidadosamente el comportamiento suicida, particularmente durante el inicio del tratamiento.

[www.agemed.es](http://www.agemed.es) (actividad /alertas /medicamentos uso humano /seguridad)

[www.portalsalut.caib.es](http://www.portalsalut.caib.es) (áreas temáticas /alertas de medicamentos de uso humano /alertas de seguridad: comunicaciones de riesgo)

### NOTA INFORMATIVA - 2006/05 (30/06/2006)

#### USO DE LAMOTRIGINA DURANTE EL EMBARAZO: RIESGO DE FISURAS ORALES.

Las indicaciones autorizadas de lamotrigina son: el tratamiento de la epilepsia y la prevención de episodios depresivos en pacientes con trastorno bipolar.

## COMUNICACIONES DE RIESGO

Datos publicados recientemente sugieren que el uso de Lamotrigina durante el primer trimestre de gestación podría incrementar el riesgo de fisuras orales (fisura palatina y fisura labial no asociada a fisura palatina)

La AEMPS, mientras se aportan nuevos resultados de estudios ya iniciados y siguiendo el principio de precaución, considera necesario hacer las siguientes recomendaciones:

- El uso de Lamotrigina durante el embarazo debe realizarse valorando en cada caso individual el balance beneficio-riesgo, utilizando la dosis mínima eficaz y teniendo en cuenta que otros antiepilépticos se ha asociado con riesgo de malformaciones congénitas.
- Debe evitarse la supresión o disminución brusca de dosis ya que existe el riesgo de que se presenten nuevas crisis epilépticas con el consiguiente riesgo para la madre y el feto.
- Se debe informar sobre este potencial riesgo a las pacientes que deseen un embarazo y estén en tratamiento con Lamotrigina, recomendando la planificación adecuada del embarazo con objeto de minimizar el posible riesgo de malformaciones congénitas asociado a Lamotrigina.

[www.agemed.es](http://www.agemed.es) (actividad /alertas /medicamentos uso humano /seguridad)

[www.portalsalut.caib.es](http://www.portalsalut.caib.es) (áreas temáticas /alertas de medicamentos de uso humano /alertas de seguridad: comunicaciones de riesgo)

### NOTA INFORMATIVA - 2006/06 (20/07/2006) EXTRACTO DE LA RAÍZ DE *CIMICIFUGA RACEMOSA* Y LESIONES HEPÁTICAS

La AEMPS ha recibido información del Comité de Plantas Medicinales de la EMEA (Agencia Europea de Medicamentos) respecto de la posible asociación del uso del extracto de la planta conocida como *Cimicifugae racemosae rhizoma* con lesiones hepáticas agudas.

En España está comercializada en diversos productos comerciales que se utilizan para el tratamiento de síntomas ligados a la menopausia, tales como sofocos, sudoración, trastornos del sueño y nerviosismo. Los nombres comerciales son: AQUICIMIX®, AVALA®, CLIMADONNA®, EXTRACTO DE CIMICIFUGA ALACAN®, FLUXILAN®, IODO CAFEDRINA®, MENOFEEM®, REMIFEMIN® e YMEA®.

La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios que interroguen a los pacientes sospechosos de tener una lesión hepática aguda, sin una clara etiología, sobre el uso de plantas medicinales, bien en forma de productos farmacéuticos o bien adquiridos en herbolarios u otros establecimientos, y concretamente del uso de productos que contengan *Cimicifuga racemosa*.

[www.agemed.es](http://www.agemed.es) (actividad /alertas /medicamentos uso humano /seguridad)

[www.portalsalut.caib.es](http://www.portalsalut.caib.es) (áreas temáticas /alertas de medicamentos de uso humano /alertas de seguridad: comunicaciones de riesgo)

Se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente.

## ¿CUÁNDO NOTIFICAR?

### • Nuevos fármacos

(comercializados hace menos de 5 años):

- **Toda sospecha de reacción adversa**

### • Todos los fármacos:

- **Reacciones no descritas previamente**
- **Reacciones conocidas graves**
- **Situaciones especiales:**  
Embarazo - Pediatría - Personas mayores  
Insuficiencia renal - Hepatopatía

## ¿CÓMO NOTIFICAR?

- **Por correo: TARJETA AMARILLA**

- **Por fax 971 17 69 66**

- **Por telefono 971 17 69 68**

- **Por E-mail: [fvigilan@dgfarmacia.caib.es](mailto:fvigilan@dgfarmacia.caib.es)**

**Redacción:** Beatriz Díaz y Francisco Nogareda

Los artículos y notas publicadas en el Butlletí de Farmacovigilància no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.

**Nota de redacción:** En el caso de que desee recibir la información de manera regular en catalán, lo puede comunicar al Centre de Farmacovigilància de les Illes Balears.



**Govern  
de les Illes Balears**

Conselleria  
de Salut i Consum

Centre de Farmacovigilància de les Illes Balears • C/ Cecili Metel, 18 - 07003 Palma - Telefon: 971 17 69 68 - Fax: 971 17 69 66