

# BOLETIN

DE LA  
TARJETA  
AMARILLA

Número diecisiete. Diciembre 2001. Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León

## SUMARIO

- 1 **E**ditorial  
1.1. Buenas prácticas de Farmacovigilancia.
- 2 **A**rtículos  
2.1. Alteraciones del ritmo cardíaco asociadas a fármacos: una preocupación creciente.  
2.2. Riesgos del uso de antiinflamatorios no esteroideos durante el embarazo.
- 3 **S**elección de **C**asos **N**otificados  
3.1. Claritromicina (Bremon<sup>®</sup>) y lansoprazol (Opiren<sup>®</sup>) e insuficiencia renal aguda.  
3.2. Quetiapina (Seroquel<sup>®</sup>) y diabetes.
- 4 **A**gencia **E**spañola del **M**edicamento  
4.1. Infliximab: infección tuberculosa e insuficiencia cardíaca congestiva.  
4.2. Orlaam<sup>®</sup> y alteraciones cardíacas potencialmente mortales. Retirada del producto.  
4.3. Cerivastatina. Suspensión temporal de la comercialización.

## EDITORIAL

### Buenas prácticas de Farmacovigilancia

Recientemente, se han editado por parte de la Agencia Española del Medicamento las "BUENAS PRÁCTICAS DE FARMACOVIGILANCIA", que han sido elaboradas y aprobadas en el marco del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV). Esta publicación supone un paso adelante en la consolidación y desarrollo del SEFV y, al mismo tiempo, una muestra

de la madurez que ha alcanzado ya en todo el país. Castilla y León fue una Comunidad Autónoma pionera en este ámbito (el Centro piloto comenzó a funcionar en 1986, siendo reconocida su incorporación al SEFV en 1987), pero en la actualidad este sistema de vigilancia epidemiológica abarca ya el conjunto de España, funcionando mediante una estructura totalmente descentralizada por Comunidades Autónomas y, a la vez, coordinada a través del Centro Coordinador ubicado en la Agencia Española del Medicamento.

El primer objetivo de este documento es dar a conocer el funcionamiento del sistema y sus procedimientos de trabajo, teniendo en cuenta que el llegar a esta meta ha supuesto un saludable esfuerzo de reflexión, análisis y discusión para los propios técnicos en farmacovigilancia, que han debido detenerse a pensar sobre su trabajo diario, a la hora de sistematizar y ordenar las propias normas de actuación profesional con vistas a hacerlas públicas. Finalmente, dicha transparencia supone ofrecer un punto de referencia para todos aquéllos que se pueden ver implicados en cuestiones de farmacovigilancia y especialmente para los notificadores de sospechas de reacciones adversas que, en tanto profesionales sanitarios, pueden conocer de este modo cómo se trabaja en este campo y qué criterios comunes se tienen en cuenta.

Pero también estas «Buenas Prácticas de Farmacovigilancia» son sobre todo, una garantía de la calidad del sistema, de que se siguen procedimientos reglados y estandarizados, sometidos a la crítica y observación por parte de aquéllos que participan en él. Hay que decir que la publicación, que el Centro de Castilla y León ha difundido ampliamente enviándola a Centros de Salud y Hospitales de toda la región, comprende un Glosario Terminológico, una explicación del funcionamiento del SEFV, un apartado que recoge las funciones y responsabilidades de los agentes implicados en el SEFV y, por último, la especificación de los principios concretos de buenas prácticas que constituyen la garantía de calidad del sistema de farmacovigilancia.

---

## ARTÍCULOS

### Alteraciones del ritmo cardíaco asociadas a fármacos: una preocupación creciente

---

En 1966 se describió en Francia por primera vez una alteración del ritmo cardíaco consistente en un patrón de complejos QRS polimorfos que parecen moverse desordenadamente alrededor del eje isoeléctrico y en consecuencia recibió el nombre de "torsade de pointes" (torsión de puntas) (1). La torsade de pointes aparece de forma típica en el marco de un intervalo QT prolongado y va precedida por la aparición de focos ectópicos. Se trata de una arritmia grave que pone en riesgo la vida de los pacientes que la padecen y que se encontraría muy probablemente en la génesis de algunos casos de muerte súbita. Con posterioridad se observó que pacientes que de manera congénita o bien de forma adquirida presentan un alargamiento del espacio QT del electrocardiograma tendrían más probabilidades de desarrollar esa u otras arritmias graves. Existiría, de acuerdo con esta explicación, un contínuum entre el alargamiento del espacio QT, las arritmias y la muerte súbita. Esto ha hecho que el alargamiento del QT cobre una gran importancia en la actualidad como indicador de riesgo en relación con ciertos medicamentos que son capaces de alargarlo (2-4).

A partir de 1980 se han sucedido distintas alertas relacionadas con las modificaciones del espacio QT que han dado lugar a medidas reguladoras: así por ejemplo la terfenadina, uno de los antihistamínicos de nueva generación más utilizados en todo el mundo, se

asoció con un aumento del espacio QT del electrocardiograma y con la aparición de arritmias graves; en muchos países fue retirado del mercado o sencillamente se limitaron las dosis. Esto mismo ocurrió con el astemizol, perteneciente al mismo grupo de antihistamínicos. Otros fármacos, de otros grupos farmacológicos, como algunos antipsicóticos también se han relacionado con este tipo de reacciones; así por ejemplo la tioridazina (Meleril) ha aparecido asociada en algunos estudios, no sólo con un mayor riesgo de producir alargamiento del espacio QT, sino también de producir muerte súbita (5-9). En Julio de 2000 en los EE.UU. se añadieron nuevas advertencias en el prospecto de los productos que contenían tioridazina: "...se ha observado que prolonga el espacio QTc y que lo hace de forma relacionada con la dosis, y los fármacos con este potencial, incluido el Meleril se han asociado a la aparición de arritmias de tipo torsade de pointes y a muerte súbita..... Meleril debería reservarse para uso en pacientes esquizofrénicos que fracasan con otros antipsicóticos...".

Entre los nuevos antipsicóticos el sertindol producía, durante los ensayos clínicos previos a su comercialización, un mayor alargamiento del espacio QT que los antipsicóticos de comparación, haloperidol o risperidona. Cuando se comercializó se detectó en el Reino Unido un exceso de mortalidad asociada a su uso y en consecuencia, fue retirado del mercado en

aquellos países donde estaba comercializado, entre los que se encontraba España. El que esta mayor mortalidad se debiera a un factor de confusión por la indicación ha sido objeto de debate: según esta hipótesis, los pacientes que han fracasado con otros antipsicóticos, y que es probable que estén en peor estado, serían tratados con sertindol por representar una nueva y última oportunidad; en consecuencia, la mayor mortalidad previsible de este grupo se asociaría erróneamente con su uso. El caso del sertindol evidencia también, por otra parte, la precaución con que han de ser interpretados estos indicadores intermedios o subrogados como el QT: el sertindol ha sido recientemente reevaluado y se ha contemplado su posible reintroducción en clínica -algo poco frecuente-, parece ser que al menos para este fármaco no existiría una buena correlación entre el aumento del espacio QT y la aparición de arritmias.

Otros fármacos de distintas clases también han sido relacionados con los riesgos que se comentan. Entre ellos estarían los antidepresivos, antipalúdicos, y antibióticos como macrólidos y quinolonas. En concreto el grepafloxacino, introducido en España en 1998, fue retirado del mercado a finales de 1999 por el riesgo de producción de arritmias graves.

Se han identificado algunos factores que podrían precipitar la aparición de arritmias en pacientes que toman fármacos que alargan el QT: la existencia previa de un síndrome congénito de QT largo, bradicardia o enfermedad cardíaca, alteración hidroelectrolítica (hipopotasemia o hipomagnesemia), alteración de las funciones renal o hepática, y el uso concomitante de medicaciones que también alargan el espacio QT y que pueden interactuar a este nivel, potenciando los efectos: antifúngicos, macrólidos y antiarrítmicos de las clases I o III además de los anteriormente mencionados. También el levacetilmetadol que se comenta en otra sección de este mismo boletín, aumenta el espacio QT.

## Sistema Español de Farmacovigilancia

En España, hasta abril de 2001 se habían notificado 12 casos de alargamiento del espacio QT o de torsade de pointes (5 casos). Cinco de los 12 casos, fueron considerados como graves, en uno se produjo un paro cardíaco. No hubo ningún caso con desenlace mortal. Tres de los pacientes estaban tomando antipalúdicos, dos antidepresivos y uno cisaprida.

El número bajo de casos no significa que estas reacciones no ocurran sino la dificultad de su diagnóstico.

## Bibliografía

1. Dessertenne F. La tachycardie ventriculaire a deux foyers opposés variables. *Arch Mal Coeur* 1966; 59: 263-72.
2. Moss AJ. The QT interval and torsade de pointes. *Drug Saf* 1999; 21 suppl 1: 5-10.
3. Viskin S. Long QT interval and torsade de pointes. *Lancet* 1999; 354: 1625-33.
4. Guan Yap Y, Camm J. Risk of torsades de pointes with non-cardiac drugs: doctors need to be aware that many drugs can cause QT prolongation. *BMJ* 2000; 320: 1158-9.
5. Buckley NA, Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Saf* 2000; 23: 215-28.
6. Thomas SH, Cooper PN. Sudden death in a patient taking antipsychotic drugs. *Postgrad Med J* 1998; 74: 445-6.
7. Mehtonen OP, Aranko K, Mälkonen L, Vapaatalo H. A survey of sudden death associated with the use of antipsychotic or antidepressant drugs: 49 cases in Finland. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 84: 58-64.
8. Buckley NA, Whyte IM, Dawson AH. Cardiotoxicity more common in thioridazine overdose than with other neuroleptics. *Clin Toxicol* 1995; 33: 199-204.
9. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SHL. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000; 335: 1048-52.

## Riesgos del uso de antiinflamatorios no esteroideos durante el embarazo

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son utilizados con mucha frecuencia por las mujeres embarazadas. Aunque aparentemente inocuos, sus riesgos durante el embarazo no están bien establecidos. Recientemente un mismo trabajo publicado en el *British Medical Journal* (ver referencia) presenta dos estudios epidemiológicos (uno de cohortes y otro de casos y controles) cuyo objetivo es el valorar algunos de estos riesgos.

En el estudio de cohortes se analizó el riesgo de efectos adversos en los recién nacidos (anomalías congénitas, bajo peso, y parto pretérmino), comparando una cohorte de 1.462 mujeres embarazadas a las que se había prescrito AINE en el periodo comprendido entre los 30 días previos al embarazo y la fecha del parto, con otra cohorte de 17.259 embarazadas a las que no se

prescribió fármaco alguno durante la gestación. No se encontró asociación significativa entre la toma de AINE durante el embarazo y el riesgo de aparición de anomalías congénitas, bajo peso o parto pretérmino. En el estudio de casos y controles se evaluó el riesgo de aborto, comparando 4.268 mujeres que habían abortado (casos), de las que 63 habían tomado AINE, con un grupo de 29.750 embarazadas que habían tenido un parto normal (controles), detectándose un aumento en el riesgo de aborto asociado al uso de AINE en el embarazo. El valor del riesgo encontrado en este caso fue de 6,9 (2,7 a 17,7). Se consideró la exposición como la toma del AINE una semana antes de que ocurriera el aborto.

Esta observación es nueva y necesita ser confirmada, no obstante, plantea una actitud de cautela sobre el uso de AINE en mujeres embarazadas. La revisión se llevó a cabo como consecuencia de una consulta sobre embarazo y AINE: resulta frecuente la prescripción de estos fármacos como tocolíticos para prevenir los abortos.

### Bibliografía

1. Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, Pedersen P. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ* 2001; 322: 266-70.

## SELECCIÓN DE CASOS NOTIFICADOS

### Claritromicina (Bremón®) y lansoprazol (Opiren®) e insuficiencia renal aguda

La claritromicina es un antibiótico en general bacteriostático, perteneciente al grupo de los macrólidos, que demuestra actividad bactericida frente a *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Chlamydia trachomatis*. Entre el 4 y el 10% de los pacientes que toman este fármaco presentan efectos adversos de carácter leve y transitorio, predominando los de tipo digestivo, seguidos en menor frecuencia por los hepatobiliares y raramente alteraciones dermatológicas y síndrome de Stevens-Johnson. El lansoprazol es un antiulceroso con intensa acción antisecretora ácida gástrica, a través del bloqueo de la bomba de hidrogeniones en las células parietales. Entre sus principales indicaciones están la úlcera duodenal y gástrica, la esofagitis por reflujo y la erradicación de *Helicobacter pylori*. Como efectos adversos más frecuentes destacan diarrea o estreñimiento, cefalea y erupción exantemática.

A nuestro centro se ha notificado un caso de sospecha de insuficiencia renal aguda asociada a la toma de claritromicina (Bremón®) y lansoprazol (Opiren®):

*Paciente anciano, tratado con Bremón®, 500mg/12h, del 12 al 19/12/2000 como consecuencia de un cuadro catarral, y en tratamiento crónico con Almax® (almagato) y Opiren®, 30 mg/día, por hernia de hiato. El 19/12/2000 presentó un cuadro de insuficiencia renal aguda que requirió ingreso hospitalario y sueroterapia, recuperándose el 27/12/2000.*

La secuencia temporal de la reacción descrita, la mejora experimentada coincidente con la retirada de

uno de los fármacos y la inexistencia de causas alternativas, hace verosímil la posible relación de causalidad entre la insuficiencia renal aguda y la administración de claritromicina y lansoprazol. Existen estudios en los que se ha observado un aumento de la biodisponibilidad media del omeprazol - otro inhibidor de la bomba de protones- (91%), y de la claritromicina (15%) con posible potenciación de la acción y de la toxicidad de ambos medicamentos, por inhibición del metabolismo hepático del omeprazol e incremento de la absorción de la claritromicina. La administración concomitante de claritromicina y lansoprazol provoca alteraciones en la farmacocinética de ambos. Se reconoce una elevación del BUN en el 4% y un incremento de las concentraciones plasmáticas de creatinina inferior al 1% en pacientes que reciben claritromicina sola o con omeprazol. Este hecho se ve favorecido en pacientes mayores de 65 años debido a la reducción de la función renal propia de la edad. A pesar de no ser preciso un ajuste de dosis en ancianos conviene conocer el estado de la función renal.

### Quetiapina (Seroquel®) y diabetes

La quetiapina es un antipsicótico atípico estructuralmente relacionado con la clozapina. Estimula un amplio abanico de receptores, presentando mayor afinidad por los de la serotonina (5-HT<sub>2</sub>) que por los receptores D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub> de la dopamina. Tiene menor incidencia de reacciones adversas hematológicas que la

clozapina. Su perfil de efectos adversos incluye como más frecuentes (1-10%): astenia, leucopenia, hipotensión ortostática, taquicardia, rinitis, sedación, efectos anticolinérgicos, aumento de las transaminasas y aumento de peso. También se han descrito alteraciones del metabolismo lipídico (hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia) y de los glúcidos (diabetes mellitus de novo).

A nuestro centro se ha notificado un caso de sospecha de diabetes mellitus de nueva aparición asociada a Seroquel<sup>®</sup> (quetiapina):

*Mujer de mediana edad y 87 Kg. de peso que padece una psicosis y está en tratamiento con Risperdal<sup>®</sup> (risperidona) 3 mg/día; Rexer<sup>®</sup> (mirtazapina) 15 mg/día; Somnovit<sup>®</sup> (loprazolam) 1 mg/día e Idalprem<sup>®</sup> (lorazepam) 10 mg/día desde junio de 2000. En octubre de 2000 se sustituye Risperdal<sup>®</sup> por Seroquel<sup>®</sup> 200*

*mg/día. El 29 de noviembre de 2000 se le diagnostica una diabetes mellitus "de novo" y un aumento de las enzimas hepáticas. Se suspendió el Seroquel<sup>®</sup> el 28 de diciembre, normalizándose las enzimas hepáticas en febrero de 2001 si bien la diabetes continuaba en ese momento.*

La comercialización de la quetiapina es reciente (abril de 2000), por lo que las notificaciones de reacciones adversas son escasas. En la literatura hay varios casos de diabetes mellitus de novo descritos específicamente con la quetiapina, si bien está claramente establecida esta relación para su grupo. Hay que tener en cuenta que muchos pacientes con esquizofrenia presentan también sobrepeso, lo cual es un factor de riesgo para desarrollar diabetes. Ante la gravedad de estas reacciones adversas debería hacerse un seguimiento al respecto de todos los pacientes en los que se instaure un tratamiento con antipsicóticos atípicos.

## AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO

### Infliximab: infección tuberculosa e insuficiencia cardíaca congestiva

La Agencia Española del Medicamento (AEM) ha tenido conocimiento de 28 casos de tuberculosis notificados en pacientes tratados con infliximab (Remicade<sup>®</sup>). Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino que se une al factor de necrosis tumoral (TNF-alfa) e inhibe la actividad biológica de esta citoquina. Remicade<sup>®</sup> se aprobó inicialmente en los Estados Unidos en agosto de 1998. En la Unión Europea (UE), la autorización de comercialización se obtuvo en agosto de 1999 para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa grave, y para la enfermedad de Crohn fistulizante en pacientes que no responden a pesar de un curso de terapia completa y adecuada con el tratamiento convencional, como un corticosteroide y/o un inmunosupresor. En junio de 2000, en la UE se otorgó una aprobación adicional para la reducción de los signos y síntomas de la artritis reumatoide activa en pacientes cuya respuesta a los fármacos modificadores de la enfermedad, incluido el metotrexato, haya sido inadecuada.

Desde la primera autorización del Remicade<sup>®</sup> en los EE.UU., se estima que han sido tratados en todo el mundo aproximadamente 100.000 pacientes. Hasta la fecha se han notificado 28 casos de tuberculosis (7 de

ellos en España), uno de los cuales tuvo un desenlace mortal. Algunos de estos casos han sido de tuberculosis miliar y otros de localización extrapulmonar. La mayoría de los pacientes tenían historia previa de tratamiento con inmunosupresores y corticosteroides. En un porcentaje significativo de los pacientes, el inicio de la tuberculosis activa ocurrió después de la 2<sup>a</sup> o 3<sup>a</sup> infusión, hecho que apoya la posible relación con el comienzo del tratamiento con Remicade<sup>®</sup>. Como la experiencia clínica con Remicade<sup>®</sup> es todavía limitada, no se puede descartar que la tuberculosis (o su reactivación) u otras infecciones oportunistas comiencen tras un periodo más largo de tratamiento.

En la ficha técnica actualmente aprobada, se contraindica el uso de Remicade<sup>®</sup> cuando los pacientes presentan infecciones clínicamente graves. También se advierte del riesgo conocido de exacerbación de infecciones por la inhibición del TNF-alfa, ya que es un mediador importante de la inflamación y de la respuesta inmune celular.

Teniendo en cuenta la gravedad de estas notificaciones la AEM, de común acuerdo con la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA), hace las siguientes recomendaciones:

- Si se sospecha tuberculosis activa, debe suspenderse el tratamiento con infliximab (Remicade<sup>®</sup>) hasta que el diagnóstico se haya descartado, o la infección haya sido tratada de acuerdo con las pautas actualmente recomendadas.
- Antes de comenzar el tratamiento con infliximab (Remicade<sup>®</sup>), debe evaluarse la existencia de una tuberculosis activa o latente (inactiva), a través de una detallada historia clínica que incluya antecedentes personales de tuberculosis o posibles contactos previos con la enfermedad y la realización de pruebas apropiadas (radiografía de tórax, prueba de tuberculina). Debe tenerse presente que pueden aparecer falsos negativos en los resultados de las pruebas de tuberculina en pacientes gravemente enfermos o inmunodeprimidos. Si se diagnostica una tuberculosis latente (inactiva), deben tomarse medidas preventivas para evitar la activación de la misma y valorar la relación beneficio-riesgo para el paciente, antes de empezar la terapia con infliximab (Remicade<sup>®</sup>).
- El paciente ha de ser advertido de que debe informar a su médico si aparecen signos y/o síntomas sugerentes de tuberculosis (por ejemplo: tos persistente, debilidad, pérdida de peso y febrícula).

Estas medidas son especialmente relevantes en España, donde la prevalencia de tuberculosis es mayor que en otros países de Europa.

Como medida urgente, se ha modificado la información contenida en la ficha técnica y prospecto. La AEM considera necesario hacer pública esta información a los profesionales sanitarios. El informe de evaluación científica de Remicade<sup>®</sup> está disponible en la página web de la EMEA (<http://www.eudra.org/emea.html>).

Por otra parte, el Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP) -órgano científico de asesoramiento de la EMEA- ha tenido conocimiento de los hallazgos preliminares de un estudio realizado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), que muestran una mayor incidencia de mortalidad y hospitalización por empeoramiento de la ICC en los pacientes tratados con infliximab.

Remicade<sup>®</sup> no está indicado para el tratamiento de la ICC. En un estudio diseñado para evaluar la eficacia de Remicade<sup>®</sup> en ICC, 150 pacientes con ICC moderada a severa (clase III-IV de la NYHA) fueron tratados con 3 infusiones de Remicade<sup>®</sup> 5 mg/kg, 10 mg/kg, o placebo durante 6 semanas. Se observó una mayor incidencia de mortalidad y hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en los pacientes tratados con Remicade<sup>®</sup>, especialmente los tratados con la dosis más alta de 10 mg/kg. Actualmente, han fallecido 7 de 101 pacientes tratados con Remicade<sup>®</sup> en comparación con ningún fallecimien-

to en el grupo de los 49 pacientes tratados con placebo. Actualmente los datos son insuficientes para establecer conclusiones respecto al mecanismo patológico subyacente en estos hallazgos y respecto a una posible relación dosis-dependiente. Se ha solicitado información adicional y la evaluación de los datos continúa.

A la vista de la gravedad de estos hallazgos preliminares, y a falta de los datos adicionales, la EMEA y la AEM consideran necesario recomendar las siguientes medidas de precaución:

Los médicos que estén valorando la posibilidad de iniciar un tratamiento con Remicade<sup>®</sup> en pacientes con artritis reumatoide o enfermedad de Crohn:

- No iniciar la terapia en pacientes con ICC.

Los médicos deben reevaluar a sus pacientes con ICC tratados con Remicade<sup>®</sup> con respecto a su función cardíaca y adoptar las siguientes medidas:

- Debe suspenderse el tratamiento en pacientes cuya ICC empeora.
- Debe considerarse la suspensión del tratamiento en pacientes con ICC concomitante estable. Si se decide continuar con el tratamiento, debe vigilarse estrechamente la función cardíaca.

## **Orlaam<sup>®</sup> y alteraciones cardíacas potencialmente mortales. Retirada del producto**

La Comisión Europea concedió el día 1 de julio de 1997 una autorización de comercialización válida para toda la Unión Europea al medicamento Orlaam<sup>®</sup>, que contiene levacetilmetadol como principio activo. El titular de dicha autorización es Sipaco Internacional Lda. En la actualidad Orlaam<sup>®</sup> se comercializa en Alemania, Dinamarca, España, Holanda, Portugal y Reino Unido. Además el producto ha estado disponible en los Estados Unidos desde 1994. Orlaam<sup>®</sup> está indicado para el tratamiento de mantenimiento sustitutivo de la adicción a opiáceos en adultos, previamente tratados con metadona, como parte de un programa completo de tratamiento que incluye atención médica, social y psicológica.

En diciembre de 2000, a la vista de la comunicación de 10 casos de alteraciones cardíacas potencialmente mortales (incluyendo arritmias ventriculares del tipo de torsade de pointes) en pacientes tratados con Orlaam<sup>®</sup>, el Comité Científico (CPMP) de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMEA) decidió recomendar a los médicos prescriptores el no iniciar ningún nuevo tratamiento con Orlaam<sup>®</sup>. Esta

medida precautoria se adoptó de forma transitoria hasta disponer de una reevaluación completa del balance beneficio-riesgo del producto en comparación con otras alternativas terapéuticas. La Agencia Española del Medicamento (AEM) puso esta medida en conocimiento de las Consejerías de Salud de las Comunidades Autónomas por medio de una nota informativa distribuida el día 21 de diciembre de 2000.

La reevaluación, ya concluida, del balance beneficio-riesgo de Orlaam<sup>®</sup> en comparación con otras alternativas terapéuticas, ha demostrado un mayor potencial arritmógeno de Orlaam<sup>®</sup> ligado a su capacidad de alargar de forma significativa el intervalo QT. Este hecho ha sido puesto de manifiesto por estudios electrofisiológicos y clínicos y refrendado por los casos notificados a través de los sistemas de notificación espontánea. Además, al no disponerse de la evidencia científica necesaria, no ha sido posible identificar una indicación terapéutica en la que el beneficio aportado por el producto pudiera compensar el riesgo de aparición de las reacciones adversas cardíacas graves e impredecibles asociadas al uso de Orlaam<sup>®</sup>.

En consecuencia, el CPMP recomendó, por consenso y durante su reunión plenaria celebrada los días 26-28 de marzo de 2001, la suspensión de la autorización de comercialización de Orlaam<sup>®</sup>; la justificación de dicha recomendación puede consultarse en la página web de la EMEA ([www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int)).

A la vista de la decisión del CPMP, la AEM, de común acuerdo con la EMEA, recomienda las siguientes medidas:

- Se aconseja que los médicos que estén tratando a sus pacientes con Orlaam<sup>®</sup>, sustituyan éste por otra alternativa terapéutica.

Si Orlaam<sup>®</sup> se sustituye por metadona, se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis diaria de metadona equivalente al 80% de la dosis de Orlaam<sup>®</sup>. La primera dosis de metadona no debe ser administrada antes de que hayan transcurrido 48 horas desde la última dosis de Orlaam<sup>®</sup>. Posteriormente, y de acuerdo a la evolución clínica del paciente, pueden realizarse subidas y bajadas de entre 5 y 10 mg en la dosis diaria de metadona para tratar los síntomas de abstinencia y, menos frecuentemente, los de sedación excesiva.

- Si el médico decide retirar el tratamiento con Orlaam<sup>®</sup>, sin sustituirlo por otra alternativa terapéutica, tener en cuenta lo siguiente:

Esta decisión debe ser tomada de forma individual para cada paciente en tratamiento con Orlaam<sup>®</sup>; se han utilizado esquemas de retirada gradual (5% al 10% por semana) o abrupta, ambos con éxito. Es más probable el éxito si la retirada del tratamiento se intenta después de haberse logrado mejorías en la conducta y se acompaña de medidas de apoyo no farmacológicas.

- Los pacientes en tratamiento con Orlaam<sup>®</sup> deben contactar con su médico habitual de forma inmediata, y no interrumpir el tratamiento sin supervisión médica.

## Cerivastatina. Suspensión temporal de la comercialización

---

La Agencia Española del Medicamento, a solicitud del laboratorio farmacéutico Bayer, S.A., suspende temporalmente la comercialización de las especialidades farmacéuticas que contienen el principio activo cerivastatina. Estas especialidades son: Lipobay<sup>®</sup> (Bayer), Liposterol<sup>®</sup> (Vita), Vaslip<sup>®</sup> (Ferrer Internacional) y Zenas Micro<sup>®</sup> (Fournier S.A.).

El motivo de esta suspensión es bien conocido a través de los medios de comunicación y radica en que, a pesar de las precauciones adoptadas por las autoridades sanitarias de los diferentes países en que se comercializa cerivastatina, se sigue detectando el uso asociado de cerivastatina y gemfibrozilo. Las citadas precauciones hacen referencia a la modificación urgente de las fichas técnicas y prospectos de las especialidades farmacéuticas formuladas con cerivastatina. Entre dichas modificaciones se incluía como contraindicación absoluta la administración concomitante de cerivastatina y gemfibrozilo. La asociación de estos dos principios activos aumenta considerablemente el riesgo de rabiomilosis, trastorno cuya gravedad hace que el balance beneficio-riesgo del tratamiento con cerivastatina sea desfavorable.

## Sistema Español de Farmacovigilancia

Hasta noviembre de 2001 hay registradas en España 106 notificaciones de sospecha de rabiomilosis asociada al tratamiento con cerivastatina, en 76 de ellas (71,7%) al consumo de cerivastatina se asociaba la administración de gemfibrozilo. En 8 de los casos el desenlace fue mortal.

*Comentario.*— Con el llamado caso de la cerivastatina se ha puesto de manifiesto la utilidad del sistema de farmacovigilancia que lo ha detectado y se han adoptado las medidas oportunas, y además, se ha hecho patente una vez más que no todas las novedades representan un progreso.

## La Consulta Terapéutica

El servicio de Consulta Terapéutica puede considerarse como una "línea caliente", que se ofrece desde el Centro Regional de Farmacovigilancia gracias al apoyo de la Consejería de Sanidad y Bienestar Social de la Junta de Castilla y León, para dar información a los profesionales sanitarios sobre cualquier aspecto relacionado con los medicamentos, en particular sobre los interrogantes que pueden surgir ante pacientes concretos. La necesidad de ofrecer un servicio de Consulta Terapéutica se justifica al considerar, por un lado, que la información sobre medicamentos se actualiza permanentemente y se encuentra dispersa en multitud de fuentes y, por otro, que los profesionales sanitarios ocupan gran parte de su tiempo en la labor asistencial, en ocasiones carecen de medios para localizar la información que precisan, o una vez localizada, pueden tener dificultad en acceder a las fuentes bibliográficas.

Cualquier aspecto relacionado con la terapéutica puede ser objeto de consulta, entre los más frecuentemente solicitados se encuentran la actualización de un determinado problema terapéutico, las interacciones medicamentosas, las reacciones adversas, las alternativas al tratamiento habitual, el tratamiento en pacientes cuyas condiciones fisiológicas o patológicas condicionan la prescripción: niños, embarazadas, lactancia, insuficiencia renal, hepática, cardíaca, trasplantes, alergias, porfiria, etc. Como otras actividades, la Consulta Terapéutica es una labor de equipo en la que participan, junto al médico especialista en Farmacología Clínica responsable de la misma, farmacólogos, farmacéuticos, secretaria y profesionales sanitarios que colaboran habitualmente en este centro.

Como contactar con nosotros:

• Instituto de Farmacoepidemiología.  
Consulta Terapéutica.  
Facultad de Medicina  
Avda. Ramón y Cajal, 7  
47005 Valladolid.

• Tfno: (983) 26 30 21  
• Fax: (983) 42 30 22  
• Correo electrónico: [ife@ife.uva.es](mailto:ife@ife.uva.es) o  
[franguru@ife.uva.es](mailto:franguru@ife.uva.es)

## ¿Qué notificar?

1. Las reacciones adversas que sean graves o mortales.
2. Todas las reacciones a fármacos recientemente introducidos en el mercado.
3. Las reacciones que aparezcan en pacientes especiales: ancianos, niños, embarazadas, hepatópatas, diabetes, etc.
4. Las reacciones poco frecuentes y desconocidas.
5. Las interacciones.

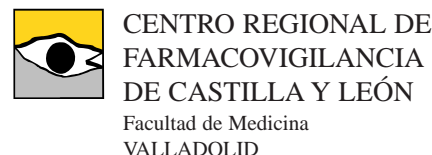
## Notificación a través del teléfono

Puede hacerlo llamando al  
983 263021

**Notificación a través de la página WEB**  
Puede hacerlo conectando con la dirección  
[http:// www.ife.med.uva.es](http://www.ife.med.uva.es)

## IMPORTANTE

Se ruega a todos aquéllos que deseen recibir la versión electrónica de este Boletín, envíen una petición en este sentido: [kika@ife.uva.es](mailto:kika@ife.uva.es)



## BOLETIN

Consejo de Redacción: Alfonso Carvajal García-Pando, Luis H. Martín Arias, y M.ª Teresa Gallardo López.

Colaboran en este número: Francisco Gutiérrez Rubio, M.ª Antonia Maestre Fullana, Manolo Méndez Díaz, Mónica Robles García, Judith Ceruelo Bermejo y Marta Fernández.  
Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León. Instituto de Farmacoepidemiología. Avda. Ramón y Cajal, s/n. 47005 Valladolid  
Tfno.: 983 26 30 21 – Fax: 983 42 30 22 – e-mail: [ife.med.uva.es](mailto:ife.med.uva.es) – Internet: <http://www.ife.med.uva.es> – Depósito Legal: VA/44-90



Impreso en Papel 100% Reciclado y Ecológico  
GRVFCVS GERMINVL, S. Coop. Ltda.