



**Informe 2/2015. CM-AEP**

**27 de abril de 2015**

**DOCUMENTO TÉCNICO: INFORME DEL COMITÉ DE MEDICAMENTOS Y ACTUALIZACIÓN DE “LA SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS DE USO EN PEDIATRÍA” REVISADA POR LAS AGENCIAS REGULADORAS DESDE ENERO DE 2013**

Autores: Lourdes Cabrera García, Juan Bravo Acuña, Cristina Calvo Rey, Enrique A. Criado Vega, Cecilia Martínez Fernández-Llamazares, María José Mellado Peña y Roi Piñeiro Pérez.

**Resumen y antecedentes de la situación:**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define «*farmacovigilancia*» como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los “*efectos adversos*” de los medicamentos o de cualquier otro problema relacionado con ellos. Un “*efecto adverso*” es un suceso médico indeseado que puede aparecer durante el tratamiento con un producto farmacéutico; si se asume que tiene una relación causa-efecto con la medicación se puede denominar “*reacción adversa*”, y entonces se define como una respuesta nociva e indeseada a un fármaco—y que ocurre a dosis usadas normalmente en humanos para la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la modificación de una función fisiológica. (WHO Technical Report No 498 (1972)).

La evaluación de los medicamentos por parte de las autoridades reguladoras es un proceso que comienza antes de la comercialización de cada uno de ellos y continúa tras su puesta en el mercado. Una parte fundamental de este proceso es la evaluación de la seguridad de los fármacos. Esta se realiza durante la solicitud de comercialización evaluando los datos de los ensayos clínicos, que generalmente incluyen un número limitado de pacientes. Por tanto resulta imprescindible mantener un sistema vigilancia de la seguridad de los medicamentos tras su autorización con objeto de detectar posibles problemas de seguridad, analizarlos, realizar una reevaluación de la seguridad del producto y adoptar decisiones que permitan mantener la relación beneficio/riesgo de los medicamentos en una situación favorable, o incluso suspender su uso cuando esto no sea posible.

## Análisis de la situación

El Comité de Medicamentos de la AEP ha revisado las **notas de seguridad** publicadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) de aquellos fármacos de uso en la población pediátrica emitidas desde enero de 2013.

Durante este periodo se han publicado un total de 53 notas de seguridad, que afectan a distintos productos (algunos fármacos han sido objeto de una nota en más de una ocasión) excepto 5 notas de carácter general que no afectaban a ningún producto concreto.

Del total de notas de seguridad publicadas, 10 de ellas (sobre 9 fármacos distintos) afectan a medicamentos de uso en población pediátrica (tabla I). Adicionalmente tres antiinflamatorios no esteroideos (diclofenaco, aceclofenaco e ibuprofeno) utilizados en niños, también han sido revisados por cuestiones de seguridad cardiovascular en pacientes con patología cardiovascular grave (no propias de los niños) y con prescripción a altas dosis (muy por encima de las dosis recomendadas/administradas en menores).

**Tabla I: NOTAS DE SEGURIDAD que afectan a medicamentos de uso pediátrico publicadas por la AEMPS desde enero de 2013**

NOTA	Fecha publicación web AEMPS
Codeína: restricciones de uso como analgésico en pediatría.	17/06/2013
Preparados de hierro de administración intravenosa y reacciones de hipersensibilidad: nuevas recomendaciones.	2/07/2013
Ketoconazol de administración sistémica (comprimidos): suspensión de comercialización.	29/07/2013
Metoclopramida: restricciones de uso, actualización de indicaciones y posología.	30/07/2013
Anticonceptivos hormonales combinados: conclusiones de la revisión del riesgo de tromboembolismo venoso.	14/10/2013
Domperidona y riesgo cardíaco: restricciones en las condiciones de autorización.	10/03/2014
Ácido valproico: nuevas recomendaciones de uso en niñas y mujeres en edad fértil.	13/10/2014
Micofenolato mofetilo y sódico: riesgo de bronquiectasias e hipogammaglobulinemia.	12/12/2014
Hidroxizina (Atarax®): nuevas restricciones de uso para minimizar su riesgo arritmogénico.	13/12/2015
Codeína: nuevas restricciones de uso como antitusígeno en pediatría.	13/03/2015

A continuación se resumen las 10 notas de seguridad referidas previamente:  
El motivo de la misma, las conclusiones y las recomendaciones adoptadas (para más detalles consultar directamente la nota en la página web de la AEMPS: <http://www.aemps.es>).

## 1) CODEÍNA

Desde enero de 2013, se han emitido dos notas de seguridad que afectan a la codeína.

En la primera ocasión (junio 2013), se revisó el balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contenían codeína indicados para el tratamiento del dolor en la población pediátrica, tras detectar varios casos de niños que fallecieron o padecieron síntomas graves de intoxicación por morfina, después de administrarles codeína como analgésico tras una intervención de amigdalectomía o adenoidectomía, por síndrome de apnea obstructiva del sueño. Se adoptaron las siguientes restricciones

- La codeína está indicada únicamente para el tratamiento del dolor agudo moderado en niños mayores de 12 años para los que no se considere adecuado el uso de ibuprofeno o paracetamol como único analgésico.
- El uso de codeína se contraindica tras la amigdalectomía o adenoidectomía en menores de 18 años que sufran apnea obstructiva del sueño y en pacientes que se conozca que son metabolizadores ultrarrápidos.
- Se permite su uso en niños mayores de 12 años a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible (tratamientos limitados a tres días).
- No se recomienda su uso en niños en los que pueda existir un compromiso de la respiración o aquellos niños que hayan sido sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos.

Una segunda nota ha sido recientemente publicada (marzo 2015) en relación a su uso como antitusígeno. Tras la primera revisión de la codeína, se inició una nueva evaluación considerando que los riesgos detectados podrían ser extrapolables a la utilización de codeína para el tratamiento de la tos asociada a procesos catarrales en población pediátrica. El Comité de seguridad Europeo concluyó entre otras que: a) la evidencia científica que avala el uso de codeína para el tratamiento de la tos asociada a procesos catarrales en niños es escasa; b) se aconseja el tratamiento etiológico de la tos crónica y c) existe un mayor riesgo de intoxicación por morfina y reacciones adversas en menores de 12 años. Por tanto se han establecido las siguientes restricciones:

- No utilizar codeína en menores de 12 años de edad, en pacientes metabolizadores ultrarrápidos del CYP2D6 ni en mujeres durante la lactancia.

- No se recomienda el uso de codeína en pacientes de 12 a 18 años de edad que presenten compromiso de la función respiratoria.

Teniendo en cuenta las restricciones que afectan a la codeína por motivos de seguridad, el Comité de Medicamentos de la AEP decidió no incorporar su ficha en el PEDIAMECUM. El uso de codeína en la población pediátrica debería ceñirse a las estrictas restricciones de uso, y siempre valorando de forma estricta el perfil beneficio-riesgo para cada paciente concreto.

## 2) PREPARADOS DE HIERRO DE ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA (<http://pediamecum.es/hierro-carboximaltosa/>)

Tras la notificación en algunos países europeos de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes que habían recibido hierro intravenoso, en particular en mujeres embarazadas, se revisaron una serie de preparados (hierro-carboximaltosa, hierro-dextrano, hierro-gluconato, hierro-isomaltosido, hierro-sacarosa y hierro-sucrosa). Se concluyó que los preparados mantienen un balance beneficio/riesgo favorable aunque se deben establecer medidas específicas para la identificación temprana y el tratamiento inmediato de las reacciones alérgicas. Recomendaciones:

- Estos preparados solo deben utilizarse en lugares con acceso inmediato a medidas de tratamiento de emergencia de reacciones de hipersensibilidad.
- No se recomienda la administración de dosis de prueba ya que se han dado casos de reacciones alérgicas en pacientes que previamente habían tolerado bien el preparado. Se debe vigilar al paciente al menos durante 30 minutos después de la administración.
- Los preparados de hierro intravenoso están contraindicados en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los componentes del medicamento y tampoco se deben utilizar, en pacientes que han sufrido reacciones de hipersensibilidad graves a otro preparado diferente al que se va a administrar.
- Se debe prestar especial precaución en pacientes con alergias conocidas a otros medicamentos o con enfermedades inmunológicas o inflamatorias como son los pacientes con antecedentes de asma, eczema o pacientes atópicos.

## 3) KETOCONAZOL (<http://pediamecum.es/ketoconazol/>)

El motivo de esta revisión fue el riesgo ya conocido de alteraciones hepáticas teniendo en cuenta su eficacia en relación a las alternativas disponibles. Las conclusiones fueron que, si bien las reacciones hepáticas asociadas al uso de antifúngicos de tipo azólico son reacciones adversas conocidas, la incidencia y

gravedad del daño hepático son mayores con ketoconazol respecto a otros antifúngicos.

Por tanto, el balance beneficio/riesgo de ketoconazol de administración sistémica se considera desfavorable, recomendándose su suspensión de comercialización. Esta conclusión no se aplica para la administración tópica o local de ketoconazol, mediante la cual la absorción sistémica es muy pequeña. No obstante, además de sus indicaciones como antifúngico, ketoconazol se utiliza también en el tratamiento del síndrome de Cushing. Se considera que ketoconazol debe continuar como alternativa para estos pacientes en aquellos casos en los que no existan otras alternativas.

#### 4) METOCLOPRAMIDA

[\(http://pediamecum.es/metoclopramida/\)](http://pediamecum.es/metoclopramida/)

Se evaluaron los riesgos asociados a metoclopramida, en particular los efectos neurológicos (Ej: alteraciones extrapiramidales y discinesia tardía) y cardiovasculares, así como sus datos de eficacia en distintas indicaciones ya que estas no son uniformes en distintos países de la Unión Europea (UE). Esta revisión confirmó el riesgo ya conocido de reacciones extrapiramidales a corto plazo y de discinesia tardía. Este riesgo de reacciones adversas neurológicas agudas es mayor en niños, con dosis altas y en tratamientos a largo plazo, y es más probable que ocurran tras la administración de varias dosis. También se han notificado algunos casos de reacciones adversas cardiovasculares graves (incluyendo hipotensión, shock, síncope, bradicardia, bloqueo aurículo-ventricular y paro cardíaco), fundamentalmente tras la administración intravenosa en pacientes que presentaban factores de riesgo para patologías cardíacas. En base a los datos disponibles se recomendó:

- No utilizar metoclopramida en niños menores de 1 año.
- Restringir su uso en niños y adolescentes de 1 a 18 años como segunda línea de tratamiento en prevención de náuseas y vómitos retardados en quimioterapia y en tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios.
- Limitar la duración del tratamiento a un máximo de 5 días y una dosis máxima 0,5 mg por kg de peso en 24 horas.
- Precauciones y prevención de reacciones adversas: a) Las dosis intravenosas deben ser administradas lentamente (bolo lento), durante al menos 3 minutos. b) La administración intravenosa a pacientes con mayor riesgo de reacciones cardiovasculares debe realizarse con especial precaución (Ej: pacientes de edad avanzada, con alteraciones en la conducción cardíaca, desequilibrio electrolítico no corregido, bradicardia o aquellos en tratamiento con medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT).
- Suspensión de formulaciones: las formas orales líquidas con concentración superior a 1 mg/ml y las parenterales (intravenosas) con más de 5 mg/ml deberán suspenderse.

## 5) ANTICONCEPTIVOS HORMONALES COMBINADOS (AHC)

Esta revisión tuvo por objeto de actualizar la información sobre el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) y arterial asociado a los AHC, en particular en relación con los anticonceptivos orales combinados conocidos como de tercera y cuarta generación (aquellos que contienen como progestágeno los siguientes principios activos: desogestrel, gestodeno, norgestimato, drospirenona o nomegestrol). Tras la revisión se concluyó que: 1) El beneficio de los AHC en la prevención de embarazos no deseados continúa siendo superior a los posibles riesgos asociados a su uso. 2) El riesgo ya conocido de TEV es bajo, existiendo pequeñas diferencias entre las distintas combinaciones según el progestágeno que contienen, aquellos que contienen levonorgestrel, noretisterona o norgestimato como progestágenos presentan un riesgo más bajo. 3) La probabilidad de aparición de un cuadro de TEV es mayor durante el primer año, al reiniciar el uso tras una interrupción de al menos 4 semanas y en mujeres que presentan factores de riesgo (entre ellos mayor edad, tabaquismo, sobrepeso, migrañas, historia familiar de TEV o parto reciente). 4) El riesgo de tromboembolismo arterial se considera que, en todo caso, es muy bajo y no se dispone de información suficiente que permita establecer diferencias entre las distintas combinaciones. Esta revisión no conllevó ningún cambio en la ficha técnica pero si la recomendación a los prescriptores de valorar los factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento e informar a las mujeres sobre los signos y síntomas indicativos de TEV para facilitar el diagnóstico precoz.

## 6) DOMPERIDONA

[\(http://pediamecum.es/domperidona/\)](http://pediamecum.es/domperidona/)

Se procedió a evaluar la relación beneficio/riesgo de este medicamento para sus indicaciones autorizadas, motivada por las reacciones adversas a nivel cardiaco (arritmias ventriculares debidas a la prolongación del intervalo QT del electrocardiograma que pueden tener desenlace fatal). Estas se encontraban ya descritas en la ficha técnica y motivaron unos años antes (nota informativa de la AEMPS MUH (FV) 24/2011) la retirada de las presentaciones de administración parenteral. No obstante, se siguieron notificando casos. Los datos evaluados permitieron concluir que: 1) El riesgo conocido de aparición de trastornos del ritmo cardiaco aumenta en pacientes mayores de 60 años, en aquellos a los que se les administran altas dosis del medicamento y en los que toman simultáneamente otros medicamentos susceptibles de prolongar el intervalo QT. 2) Estas reacciones cardiacas graves pueden minimizarse si domperidona se administra a dosis bajas, se limita la duración de los tratamientos y se evita su utilización en pacientes de alto riesgo para el desarrollo de patologías cardiacas y en aquellos que tomen al mismo tiempo medicamentos susceptibles de prolongar el intervalo QT o que sean inhibidores potentes del CYP3A4.

3) Las formulaciones para administración por vía rectal no permiten ajustar la dosis de domperidona en función del peso corporal del paciente, por lo que existe el riesgo de exponer a la población pediátrica a dosis superiores a las recomendadas. 4) Los datos disponibles avalan una relación beneficio/riesgo favorable únicamente para el alivio de los síntomas de náuseas y vómitos, y siempre que se respeten las condiciones de uso anteriormente indicadas. 5) Los datos de eficacia de domperidona en población pediátrica, así como los referentes a la farmacocinética de la administración rectal son limitados, por lo que se exigirán estudios adicionales sobre estos aspectos. Se adoptaron las siguientes recomendaciones:

- Suspender la autorización de comercialización de las presentaciones rectales para administración pediátrica y las de administración oral superior a 10 mg/dosis
- Utilizar domperidona únicamente para el tratamiento sintomático de náuseas y vómitos, durante el menor tiempo posible y sin sobrepasar una dosis de 10 mg tres veces al día por vía oral para adultos y adolescentes de 35 Kg de peso o más. Para estos mismos pacientes se pueden utilizar supositorios de 30 mg/dosis, dos veces al día.
- En niños y adolescentes de menos de 35 Kg de peso se debe administrar por vía oral a dosis de 0,25 mg/Kg de peso corporal, hasta tres veces al día.
- No utilizar supositorios en niños.
- No utilizar domperidona si el paciente:
  - Está recibiendo otros medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT del electrocardiograma o que sean inhibidores potentes del citocromo CYP3A4.
  - Presenta alteraciones de la conducción o el ritmo cardíaco, o condiciones subyacentes de riesgo para la aparición de estas patologías.
  - Presenta insuficiencia hepática moderada o severa.

## 7) ACIDO VALPROICO

[\(http://pediamecum.es/acido-valproico/\)](http://pediamecum.es/acido-valproico/)

Aunque el riesgo asociado a ácido valproico de desarrollar malformaciones congénitas era conocido; las nuevas evidencias de la asociación de este medicamento con alteraciones en el desarrollo (retraso al caminar y hablar, problemas de memoria, dificultad en el habla y el lenguaje y menor cociente intelectual) en niños expuestos intraútero, motivaron la evaluación de su balance beneficio/riesgo cuando se administra a niñas, mujeres con capacidad de gestación y a mujeres embarazadas.

Con los datos disponibles se concluyó que tanto el riesgo de desarrollar malformaciones congénitas como el de presentar trastornos del desarrollo, son dependientes de la dosis, si bien no ha podido llegar a establecerse un umbral de dosis por debajo del cual dichos riesgos sean inexistentes. Se recomendó a los profesionales sanitarios:

- No administrar ácido valproico a niñas, mujeres con capacidad de gestación o embarazadas, a menos que otras terapias para el tratamiento de la epilepsia o los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar no hayan sido tolerados o hayan resultado ineficaces.
- Las mujeres con capacidad de gestación en tratamiento con ácido valproico deberán utilizar algún método anticonceptivo eficaz y se les explicarán los riesgos en caso de embarazo.
- Si una mujer se quedase embarazada mientras está tomando ácido valproico, se realizará una valoración minuciosa de los beneficios y riesgos, de la continuación del tratamiento, considerándose otras alternativas terapéuticas.
- Informar al pediatra y profesional de enfermería encargado de los controles de salud de los niños prenatalmente expuestos a ácido valproico acerca de esta exposición para que puedan vigilar posibles retrasos en la adquisición de los hitos del desarrollo y establecer precozmente las medidas más adecuadas a cada caso.

#### 8) MICOFENOLATO MOFETILO Y SÓDICO (<http://pediamecum.es/micofenolato-mofetil/>)

Se evidenció que el micofenolato mofetilo administrado en combinación con otros inmunosupresores, podía causar hipogammaglobulinemia y bronquiectasias. En la misma revisión, se puso de manifiesto que para el micofenolato sódico también deben ser considerados los citados riesgos. También se habían producido casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los cuales fueron mortales. Se establecieron las siguientes recomendaciones:

- Deberá realizarse determinación de inmunoglobulinas séricas a todos aquellos pacientes en tratamiento con micofenolato (mofetilo o sódico) que desarrollen infecciones recurrentes.
- En caso de hipogammaglobulinemia sostenida clínicamente relevante, se deberá considerar la acción clínica más apropiada. En algunos de los casos notificados, la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor, dio lugar a la normalización de los niveles de IgG en suero.



- Se recomienda llevar a cabo una monitorización lo más precoz posible de aquellos pacientes que desarrollen síntomas pulmonares persistentes como tos y disnea. En algunos de los casos confirmados de bronquiectasias, la sustitución del micofenolato (mofetilo o sódico) por otro inmunosupresor, condujo a una mejora de los síntomas respiratorios de los pacientes.

## 9) HIDROXIZINA

<http://pediamecum.es/hidroxicina-dihidrocloruro/>

El riesgo de prolongación del intervalo QT del electrocardiograma (ECG) y de arritmia ventricular (torsade de pointes) asociados al uso de hidroxizina es conocido y aparece descrito en la ficha técnica y prospecto. Con el objeto de caracterizar mejor dicho riesgo y valorar, entre otros aspectos, la conveniencia de la puesta en marcha de medidas adicionales, se han evaluado los datos disponibles hasta la fecha. Tras la evaluación se ha concluido: 1) Se ha confirmado que la hidroxizina aumenta el riesgo de prolongación del intervalo QT del ECG y la aparición de arritmias cardiacas (torsade de pointes). Este efecto parece estar mediado por el bloqueo que el fármaco ejerce sobre los canales del denominado “human ether-a go-go related gen (hERG)”. 2) Su riesgo arritmogénico es mayor conforme mayor es la duración del tratamiento. 3) El bloqueo de los canales del hERG parece depender de la concentración de hidroxizina, por lo que es importante utilizar hidroxizina a la menor dosis eficaz para el paciente. Por este mismo motivo también se recomienda reducir la dosis máxima diaria del medicamento. 4) Los pacientes con factores que predisponen a la prolongación del intervalo QT, así como aquellos en tratamiento con medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de hidroxizina presentan mayor riesgo de arritmias. Por tanto se adoptaron las siguientes restricciones de uso:

- Hidroxizina está contraindicada en pacientes con prolongación del intervalo QT congénito o adquirido o con factores de riesgo predisponentes para la prolongación del mismo.
- Se deberá administrar la menor dosis de hidroxizina que resulte eficaz y durante el menor tiempo posible. Las dosis máximas diarias no deberán superar 100 mg/día en adultos y 2 mg/kg/día en niños de hasta 40 kg de peso.

## **Conclusiones del Comité**

La evaluación riesgo-beneficio de los medicamentos es un proceso continuo que comienza antes de la comercialización de los mismos y se mantiene tras su autorización.

Es posible que a raíz de las nuevas evidencias disponibles (estudios post-autorización, estudios epidemiológicos, notificaciones espontáneas de reacciones adversas...) se adopten nuevas recomendaciones de uso que incluyen: restricciones de las condiciones de uso en cuanto a indicaciones, duración del tratamiento y posología en toda la población diana o en ciertos grupos de pacientes, adopción de precauciones y contraindicaciones. Además puede determinarse una suspensión de la comercialización del producto o de algunas formas de administración.

Aunque la publicación de notas de seguridad de fármacos comercializados, en muchas ocasiones de uso común, genera ciertas alarmas entre los usuarios y profesionales, resulta necesaria la difusión precoz que garantice un alcance masivo con el propósito de instaurar de forma eficiente las nuevas recomendaciones de uso.

El Comité de Medicamentos de la AEP revisa de manera periódica las fichas de los fármacos incluidos en el PEDIAMECUM y actualiza la información de las mismas en consonancia con las notas de seguridad publicadas por las agencias reguladoras.

## Bibliografía:

1. Portal de Información - Medicamentos Esenciales y Productos de Salud. Un recurso de la Organización Mundial de la Salud [sede Web]. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos [actualizado octubre de 2004; acceso 24 de abril de 2015]. Disponible en: [www.who.int/medicinedocs/pdf/s6166s/s6166s.pdf](http://www.who.int/medicinedocs/pdf/s6166s/s6166s.pdf)
2. Sociedad Española de Farmacología Clínica [sede Web]. Madrid: Sociedad Española de Farmacología Clínica. [acceso 24 de abril de 2015]. Generalidades. Qué es la Farmacovigilancia?. Disponible en: <https://se-fc.org/gestor/farmacovigilancia/generalidades.html>
3. Farmacovigilancia, hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos. Editada por Raquel Herrera Comoglio, Luis Alesso. En colaboración con el Uppsala Monitoring Centre. 2012. Disponible en: <http://bit.ly/1PqvDvx>
4. Notas informativas de medicamentos de uso humano [sede Web]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [acceso 24 de abril de 2015]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/home.htm>
5. Pediamecum [sed Web]. Madrid: Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría (CM-AEP); 2012- [fecha de acceso 24 de abril de 2015]. Disponible en: <http://pediamecum.es/>