



## SUMARIO:

1. Novedades en la vigilancia de productos sanitarios: el responsable de vigilancia en los centros sanitarios.
2. Retirada de todos los lotes de Octagamocta ® 50 mg/ml y 100 mg/ml por un incremento del riesgo de eventos tromboembólicos
3. Altellus® (adrenalina autoinyectable): retirada de existencias tras errores de administración.
4. Inicio de la evaluación en Europa del perfil de seguridad de somatropina
5. Corticoesteroides de administración inhalada o intranasal: revisión europea de reacciones adversas psiquiátricas y sistémicas.
6. Formoterol y salmeterol: revisión de su seguridad en el tratamiento del asma.
7. Bifosfonatos de administración oral y riesgo de cáncer de esófago: evidencia científica insuficiente
8. Tamoxifeno: riesgo de reducción de respuesta en pacientes metabolizadores lentos de CYP2D6 o que utilizan medicamentos que inhiben el CYP2D6

## **1.- NOVEDADES EN LA VIGILANCIA DE PRODUCTOS SANITARIOS: EL RESPONSABLE DE VIGILANCIA EN LOS CENTROS SANITARIOS.**

El pasado mes de marzo de 2010 entró en vigor el **Real Decreto 1591/2009, de 16 de Octubre, por el que se regulan los productos sanitarios (BOE nº 268 de 6 de noviembre de 2009)**. Este Real Decreto traspone a nuestro ordenamiento jurídico la Directiva 2007/47/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de Europa e incorpora en un único texto todas las modificaciones habidas hasta la fecha, facilitando así su aplicación. Asimismo deroga el Real Decreto 414/1996, de 1 de marzo que era el que regulaba hasta entonces a los productos sanitarios.

Este nuevo Real Decreto **hace especial hincapié en el sistema de vigilancia de productos sanitarios** incorporando en su capítulo IX varias disposiciones relativas al sistema de vigilancia de productos sanitarios, y que **suponen algunas novedades respecto a la anterior normativa. Una de las novedades más importantes es la obligación de los centros sanitarios de designar un responsable de vigilancia de productos sanitarios, figura creada “ad hoc” por esta misma norma legal.**

Hasta fechas muy recientes, el sistema de vigilancia de productos sanitarios se ha estado ejecutando mediante un procedimiento específico para la notificación de incidentes adversos por parte de los profesionales sanitarios recogido en la Nota Informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) de referencia 002/Noviembre 2005, de la que ya se informó en el Boletín Informativo de Farmacovigilancia de la Ciudad Autónoma de Ceuta nº 5 de enero de 2009 (<http://www.ceuta.es:8080/sanidad/boletin/boletines.htm>). Sin embargo, el pasado Octubre y como consecuencia de la entrada en vigor del nuevo Real Decreto que regula los productos sanitarios, la AEMPS, en coordinación con las Comunidades y Ciudades Autónomas, **ha elaborado y publicado una actualización de dicho sistema de vigilancia mediante el documento denominado “Directrices para la aplicación del sistema de vigilancia por los centros y profesionales sanitarios”** (<http://www.aemps.es/actividad/pschb/vigilancia/vigProfesionales/home.htm>)

**Estas Directrices abarcan las responsabilidades de los centros y profesionales sanitarios en relación con la notificación de incidentes adversos al Sistema de Vigilancia de Productos Sanitarios, la cumplimentación de las tarjetas de implantación para la identificación de los pacientes portadores y la designación del responsable de vigilancia en los centros.**

El documento, además de su contenido informativo, incorpora orientaciones prácticas para dar cumplimiento a estas responsabilidades, tales como los modelos de formularios para las notificaciones y la designación del responsable, o la relación de los puntos de vigilancia de las distintas Comunidades y Ciudades Autónomas.

Estas nuevas Directrices afectarán a todos los profesionales sanitarios, y a todos los establecimientos y centros sanitarios de atención especializada y de atención primaria, públicos o privados. Por su parte el ámbito del Sistema de Vigilancia comprende a los productos, tanto con marcado CE, como sin marcado CE, que se incluyen en las definiciones de “producto sanitario”, “producto sanitario para diagnóstico “in vitro” y “accesorio” dados en el RD 1591/2009.

Los Centros y los Profesionales Sanitarios que utilizan los productos tienen la consideración de “usuarios” en el marco de la regulación de los productos sanitarios, por lo que les resultan de aplicación las alusiones que se realizan a tal figura en dicha reglamentación.

Los Centros y los Profesionales Sanitarios son los destinatarios, en particular, de las obligaciones que se establecen en el artículo 99 de la Ley 14/1986, General de Sanidad y por los Reales Decretos 1616/2009, por el que se regulan los productos sanitarios implantables activos, 1591/2009, por el que se regulan los productos sanitarios y 1662/2000, de 29 de septiembre, sobre productos sanitarios para diagnóstico “in vitro”, respecto a la comunicación de incidentes adversos causados por productos sanitarios cuando de ellos pueda derivarse un peligro para la vida o salud de los pacientes, de los usuarios o de terceras personas.

Para poder responder a estas obligaciones es importante que se conozcan los requisitos establecidos en los Reales Decretos que regulan los productos sanitarios. Igualmente, es importante que los profesionales sanitarios consulten sistemáticamente las indicaciones que figuran en el etiquetado y en las instrucciones de uso de los productos sanitarios y se familiaricen con las leyendas y símbolos que pueden encontrar en ellos, al objeto de que la utilización de los mismos se ajuste a las finalidades y condiciones señaladas en dichas indicaciones puesto que son aquellas en las cuales el fabricante ha demostrado la seguridad y las prestaciones que ofrece el producto.

#### **RESPONSABLE DE VIGILANCIA EN LOS CENTROS SANITARIOS**

El artículo 32 del Real Decreto 1591/2009, que regula los productos sanitarios, así como el artículo 28 del Real Decreto 1616/2009, que regula los productos sanitarios implantables activos, **establecen que los centros sanitarios deberán designar un responsable de vigilancia para todos los procedimientos del sistema de vigilancia de productos sanitarios.** Este responsable supervisará, asimismo, el cumplimiento de las obligaciones establecidas en dichos Reales Decretos (artículos 33 y 29, respectivamente), en relación con las tarjetas de implantación.

**Los centros sanitarios comunicarán dicha designación a las autoridades sanitarias de la correspondiente Comunidad o Ciudad Autónoma y a**

**la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.**

**En el caso de la Ciudad de Ceuta, esta comunicación se deberá realizar a la Consejería de Sanidad y Consumo.**

Los centros sanitarios pertenecientes a la Red Sanitaria de la Defensa efectuarán dicha comunicación a través de la Inspección General de Sanidad de la Defensa, quien la trasladará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y a las autoridades sanitarias de la correspondiente Comunidad o Ciudad Autónoma.

#### **1.- ÁMBITO DE APLICACIÓN.**

**Los centros sanitarios que deberán designar expresamente un responsable de vigilancia de productos sanitarios y proceder a la comunicación oportuna, serán los siguientes:**

- **Centros sanitarios con internamiento (hospitales).**
- **Centros especializados sin internamiento: Centros de cirugía mayor ambulatoria.**

**En el resto de los centros sanitarios, la responsabilidad de vigilancia de productos sanitarios recaerá en el director médico/responsable sanitario del centro que conste en el Registro de Centros y Servicios Sanitarios de la Comunidad Autónoma correspondiente.**

#### **2.- PERFIL DEL RESPONSABLE DE VIGILANCIA DE PRODUCTOS SANITARIOS.**

Se consideran profesionales idóneos para ser designados como responsables de vigilancia de productos sanitarios aquellos profesionales con titulación universitaria sanitaria que ejerzan un puesto de responsabilidad en el centro, tales como directores médicos, jefes de servicio/sección de farmacia, jefes de servicio/sección de medicina preventiva o responsables de enfermería, entre otros.

#### **3.- FUNCIONES Y RESPONSABILIDADES DEL RESPONSABLE DE VIGILANCIA DE PRODUCTOS SANITARIOS.**

1.- Supervisar, en su centro, el cumplimiento de las obligaciones establecidas en el artículo 32 del Real Decreto 1591/2009, así como en el artículo 28 del Real

Decreto 1616/2009, por el que se regulan los productos sanitarios implantables activos.

2.- Supervisar y coordinar el cumplimiento, por parte de los profesionales sanitarios del centro, del procedimiento establecido de notificación a las autoridades sanitarias de incidentes adversos graves o potencialmente graves asociados con la utilización de productos sanitarios, y en general, de aquellos de los que tenga conocimiento en el ejercicio de su actividad sanitaria.

3.- Actuar como interlocutor del centro con las autoridades sanitarias, en materia de vigilancia de productos sanitarios.

4.- Facilitar a las autoridades sanitarias la documentación que le sea requerida para la investigación de los incidentes adversos notificados.

5.- Garantizar la difusión de las notas informativas/alertas de productos sanitarios emitidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y transmitidas por las autoridades sanitarias autonómicas competentes, a los profesionales sanitarios implicados de su centro, y supervisar, en su caso, la aplicación de las actuaciones establecidas en la misma.

6.- Velar por el cumplimiento de las obligaciones establecidas en el artículo 33 del citado Real Decreto 1591/2009, así como en el artículo 29 del Real Decreto 1616/2009, relativas a las tarjetas de implantación.

#### 4.- PROCEDIMIENTO DE DESIGNACIÓN DEL RESPONSABLE DE VIGILANCIA DE PRODUCTOS SANITARIOS.

El director médico/responsable sanitario o el representante legal del centro deberán designar al responsable de vigilancia de productos sanitarios **cumplimentando el formulario de notificación que figura en el anexo VI** (disponible en <http://www.aemps.es/actividad/pschb/vigilancia/vigProfesionales/home.htm>)

El formulario de notificación de designación del responsable de vigilancia de productos sanitarios deberá ser remitido, debidamente cumplimentado y firmado, a las autoridades sanitarias de la Comunidad o Ciudad Autónoma donde esté ubicado el centro quienes trasladarán dicha información a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Como ya se expresó con anterioridad, en **el caso de la Ciudad de**

**Ceuta, esta comunicación se deberá realizar a la Consejería de Sanidad y Consumo.**

La notificación se podrá efectuar por correo electrónico, fax o correo postal, así como por vía telemática, a través de las páginas web, cuando esté disponible dicha vía.

Cualquier variación que se produzca en la designación del responsable de vigilancia de productos sanitarios deberá ser notificada a las mismas autoridades sanitarias, siguiendo el procedimiento descrito con anterioridad.

**2.- RETIRADA DE TODOS LOS LOTES DE OCTAGAMOCTA ® 50 MG/ML Y 100 MG/ML POR UN INCREMENTO DEL RIESGO DE EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS. Resumen de la Nota Informativa 2010/13.**

*La AEMPS ha ordenado la retirada de todos los lotes de Octagamocta de 50 mg/ml y 100 mg/ml solución para perfusión, del laboratorio Octapharma S, A. de los puntos de distribución o dispensación donde se encuentren.*

La AEMPS ha ordenado la retirada de la totalidad de los lotes de Octagamocta (inmunoglobulina humana) 5% y 10%, por lo que ha dejado de estar disponible para su uso.

**La retirada se produce por el incremento en las notificaciones de eventos tromboembólicos (isquemia cerebral y miocárdica, así como trombosis venosa y arterial) detectado en Europa durante el segundo y tercer trimestres de 2010.**

Las causas de este incremento de eventos tromboembólicos está en estudio por parte de las autoridades reguladoras de toda Europa y en tanto no se esclarezcan las razones de este incremento se mantendrán las medidas cautelares.

Aunque el uso de inmunoglobulinas se asocia a un mayor riesgo de eventos tromboembólicos y la propia enfermedad y situación basal de los pacientes puede incrementar el riesgo de tales eventos, la tasa de notificación se ha incrementado significativamente en varios países de Europa.

El Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (SEFV-H) no ha detectado un incremento significativo de casos notificados a lo largo de 2010. En concreto, se han recibido dos casos de eventos tromboembólicos a lo largo del tercer trimestre de

2010. En ambos casos los pacientes presentaban otros factores de riesgo para la aparición de eventos tromboembólicos ya contemplados en la ficha técnica del medicamento. El consumo en España de Octagamocta 50 mg/ml y 100 mg/ml es bajo, representando sólo en torno al 10% del consumo global de inmunoglobulinas en España.

**3.- ALTELLUS® (Adrenalina autoinyectable): RETIRADA DE EXISTENCIAS TRAS ERRORES DE ADMINISTRACIÓN. Resumen de la Nota Informativa 2010/14.**

*Se ha modificado el etiquetado del envase del medicamento a raíz de errores en la administración, algunos de ellos con consecuencia graves. Estos errores habrían sido debidos a que el dibujo del autoinyector de la etiqueta inducía a confusión. Debido a esto se han retirado las existencias del medicamento disponibles en el mercado, autorizando el reetiquetado de nuevas unidades que estarán disponibles en muy breve plazo.*

Las **recomendaciones para las personas alérgicas que dispongan de este medicamento** son las siguientes:

- Antes de utilizar el medicamento, leer detenidamente el prospecto para evitar errores en su administración. Las normas para la correcta administración del medicamento se encuentran claramente especificadas en el apartado “Como usar Altellus: instrucciones de uso” del prospecto.
- En caso de duda sobre el uso correcto del medicamento, consulte con un profesional sanitario.
- Es especialmente importante que esté familiarizado con el uso de este medicamento, especialmente sobre:
  - La localización de la aguja en el autoinyector (extremo de color negro).
  - No presionar o poner la mano o los dedos en el extremo negro, donde se localiza la aguja del autoinyector.
  - Extraer el tapón de seguridad (extremo de color gris), solo inmediatamente antes de proceder a la inyección.

**4.- INICIO DE LA EVALUACIÓN EN EUROPA DEL PERFIL DE SEGURIDAD DE SOMATROPINA. Resumen de la Nota Informativa 2010/17.**

*La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa a los profesionales sanitarios sobre el inicio de la evaluación del perfil de seguridad de los medicamentos que contienen somatropina.*

Somatropina es hormona de crecimiento humana obtenida por tecnología de ADN recombinante. Se utiliza para el tratamiento de distintas entidades clínicas con un déficit de hormona del crecimiento y baja talla, entre las que se encuentran: trastorno del crecimiento por secreción insuficiente de hormona de crecimiento y trastorno del crecimiento asociado a Síndrome de Turner o insuficiencia renal crónica.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), comité científico de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) constituido por los representantes de todas las agencias nacionales europeas, ha iniciado un proceso de revisión del perfil de seguridad de los medicamentos que contienen somatropina.

Esta revisión se ha puesto en marcha una vez se han conocido los resultados preliminares en Francia de un estudio epidemiológico que sugieren que los pacientes adultos que habían sido tratados con somatropina durante la infancia presentaban un riesgo de mortalidad superior al de la población general. El estudio se está llevando a cabo por un consorcio de especialistas en ocho países de la Unión Europea y se está a la espera de obtener resultados adicionales del resto de los países participantes.

La AEMPS informa que en tanto no concluya el proceso de evaluación iniciado, los prescriptores deberán seguir las indicaciones terapéuticas y dosis que han sido autorizadas para estos medicamentos. Se recuerda que la dosis máxima de somatropina es de 50µg/kg de peso y día, dosis que no deberá ser excedida. Consultar en todo caso las fichas técnicas de los medicamentos que contienen somatropina.

**5.- CORTICOESTEROIDES DE ADMINISTRACIÓN INHALADA O INTRANASAL: REVISIÓN EUROPEA DE REACCIONES ADVERSAS PSIQUIÁTRICAS Y SISTÉMICAS. Informe Mensual de la AEMPS de Noviembre de 2010**

*Pueden presentarse reacciones adversas sistémicas con el uso de corticosteroides de administración inhalada o intranasal, incluyendo reacciones psiquiátricas y del comportamiento. Se*

*recomienda vigilar el crecimiento en niños que utilizan corticosteroides inhalados o intranasales.*

Las reacciones adversas psiquiátricas y conductuales están descritas para los corticosteroides administrados por vía sistémica, por lo que es posible que su administración en forma inhalada o intranasal se pueda asociar a este tipo de reacciones adversas. Sin embargo, estas no están descritas de forma uniforme en las fichas técnicas y prospectos de estos medicamentos en los distintos países europeos. Por ello, las agencias de medicamentos europeas han llevado a cabo una revisión de la información disponible a este respecto.

**Los principios activos revisados han sido: beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, dexametasona, flunisolida, fluticasona, mometasona, prednisolona, tixocortol y triamcinolona.**

Algunas de estas reacciones adversas incluyen: hiperactividad psicomotora, alteraciones del sueño, ansiedad, depresión o agresividad. Se han descrito otras reacciones adversas no psiquiátricas asociadas al uso de corticosteroides inhalados, como síndrome de Cushing, supresión adrenal, retraso en el crecimiento en niños y adolescentes, catarata o glaucoma.

La revisión llevada a cabo ha incluido información procedente de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas, de estudios publicados, así como información sobre datos farmacocinéticos y de exposición sistémica al medicamento después de la administración inhalada o intranasal.

#### Reacciones adversas psiquiátricas

Los datos de notificación espontánea indican que para corticosteroides inhalados o intranasales se han notificado casos de reacciones adversas psiquiátricas y conductuales. Aún teniendo en cuenta las propias limitaciones del sistema de notificación espontánea (p. ej. tratamientos concomitantes que pueden producir este tipo de efectos), algunos casos se asociaron claramente al uso de corticosteroides (p. ej. por reexposición positiva o ausencia de causas alternativas), por lo que no puede descartarse este riesgo para la administración inhalada o intranasal de corticosteroides.

Por otra parte, en esta revisión se ha encontrado una baja evidencia relativa a reacciones psiquiátricas graves (p. ej. psicosis o comportamiento suicida). Por otra

parte, entre los casos notificados son más frecuentes los que incluían a pacientes pediátricos que a adultos.

#### Otras reacciones adversas sistémicas

En cuanto a otras reacciones sistémicas no psiquiátricas, existen casos notificados y publicados en la bibliografía para los corticoides inhalados, en particular de efectos sistémicos conocidos para los corticosteroides como supresión adrenal, retraso en el crecimiento en niños y adolescentes o alteraciones oculares. Aunque el número de casos es reducido en relación al amplio uso de estos medicamentos, en algunos de ellos existe una relación de causalidad razonable, en especial cuando el corticosteroide se administró a dosis altas o durante periodos prolongados de tratamiento.

Para los corticosteroides intranasales, se ha considerado que el riesgo de reacciones adversas sistémicas puede ser menor que para los inhalados, dado que las dosis utilizadas son inferiores con duraciones de tratamiento más cortas (o estacionales) y la absorción sistémica puede ser menor para la administración intranasal que para la sistémica.

**Como conclusión**, dado que se han notificado casos de reacciones adversas psiquiátricas asociadas al uso de corticosteroides inhalados e intranasales, que existe plausibilidad biológica de efectos sistémicos y el conocimiento de la posible aparición de reacciones adversas psiquiátricas con el uso sistémico de corticosteroides, las agencias de medicamentos han decidido actualizar las fichas técnicas y prospectos de los corticosteroides inhalados e intranasales a este respecto.

Las fichas técnicas de los corticosteroides inhalados se actualizarán con advertencias relativas a la posible aparición de reacciones adversas psiquiátricas. Para la administración intranasal este tipo de reacciones se consideran menos probables, no obstante se armonizarán las fichas técnicas y prospectos en los distintos países europeos con nueva información sobre la posible aparición de reacciones adversas psiquiátricas y sistémicas, así como con recomendaciones sobre la vigilancia del crecimiento en niños y adolescentes.

**La AEMPS actualizará las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos con corticosteroides de administración inhalatoria o intranasal.**

**6.- FORMOTEROL Y SALMETEROL: REVISIÓN DE SU SEGURIDAD EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA. Informe Mensual de la AEMPS de Octubre de 2010**

*Los broncodilatadores beta2-agonistas de acción larga deben utilizarse en el tratamiento del asma con corticoides inhalados, debiéndose valorar cuidadosamente las dosis utilizadas.*

*Las guías clínicas sobre diagnóstico y tratamiento del asma recogen adecuadamente las conclusiones y recomendaciones de la revisión realizada tras la publicación de estudios recientes.*

La seguridad de los beta2-agonistas de acción larga (BAAL) en el tratamiento del asma fue revisada en el año 2006 por las agencias de medicamentos después de que los resultados de los ensayos clínicos (fundamentalmente el estudio SMART: Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial) sugiriesen un riesgo incrementado de acontecimientos y muertes relacionadas con el asma, asociado al uso de salmeterol en comparación con otros medicamentos antiasmáticos. Después de dicha revisión se actualizaron las fichas técnicas de los medicamentos con salmeterol y formoterol con esta nueva información.

Posteriormente a 2006, se han publicado nuevos estudios observacionales, metaanálisis y revisiones Cochrane, entre otros, cuyos resultados apuntan en el mismo sentido.

Aunque las principales guías clínicas de manejo y tratamiento del asma consultadas reflejan claramente que los BAAL sólo deben utilizarse cuando el paciente recibe corticoides inhalados (GCI) y no deben administrarse como monoterapia (ver Guía Española para el Manejo del Asma: GEMA en [www.gemasma.es](http://www.gemasma.es)), **la AEMPS considera pertinente insistir en las siguientes recomendaciones** y que las mismas se tengan en cuenta para la actualización de las guías de práctica clínica:

1.- Los BAAL deben siempre ser utilizados de forma concomitante con corticoides inhalados (GCI) y solamente en el caso de que con el uso de estos últimos en monoterapia, no se controle la sintomatología del paciente.

2.- Las combinaciones a dosis fijas de BAAL y GCI deben prescribirse cuando se considere apropiado para mejorar el cumplimiento terapéutico.

3.- Los BAAL no deben utilizarse para mejorar la sintomatología del asma inducida por el ejercicio sin el uso regular de GCI.

4.- El tratamiento con BAAL no debe iniciarse en pacientes con un deterioro rápido del asma.

5.- El tratamiento con BAAL debe iniciarse a dosis bajas y valorarse cuidadosamente la eficacia obtenida antes de decidir un incremento de dosis.

6.- Una dosis diaria de 24 mcg de formoterol suele ser suficiente en la mayoría de los pacientes pediátricos. Dosis más elevadas deberían utilizarse sólo esporádicamente y únicamente cuando el control no se pueda mantener a dosis bajas.

7.- El tratamiento con BAAL debe revisarse regularmente, considerándose el paso al escalón inferior de tratamiento cuando se consigue un control prolongado del asma.

Se recomienda a los profesionales sanitarios seguir las recomendaciones de tratamiento del asma incluidas en la guías de práctica clínica.

La Guía Española de Manejo del Asma (GEMA) ha sido revisada recientemente e incluye los puntos fundamentales de las recomendaciones indicadas anteriormente sobre el uso de los BAAL.

**7.- BIFOSFONATOS DE ADMINISTRACIÓN ORAL Y RIESGO DE CÁNCER DE ESÓFAGO: EVIDENCIA CIENTÍFICA INSUFICIENTE. Informe Mensual de la AEMPS de Octubre de 2010**

*La evidencia disponible es insuficiente para establecer una relación causal entre el uso de bisfosfonatos de administración oral y el cáncer de esófago. Los bisfosfonatos pueden producir irritación esofágica, por lo que los pacientes deben seguir las instrucciones del prospecto sobre la correcta administración e informar a su médico en el caso de aparición de síntomas de irritación del esófago como dificultades para tragar, dolor en el pecho o ardor.*

Después de la publicación de un estudio epidemiológico en el que se observó un incremento del riesgo de cáncer de esófago asociado al uso de bisfosfonatos de administración oral, las agencias de medicamentos europeas han revisado la información disponible a este respecto.

Los resultados del mencionado estudio mostraron un ligero incremento de riesgo de cáncer de esófago en pacientes que recibieron tratamiento con bisfosfonatos orales, en relación con aquellos no tratados con bisfosfonatos. Este riesgo no se observó para cáncer colorrectal ni para cáncer de estómago.

La incidencia acumulada de cáncer de esófago en la población general para un periodo de 5 años en hombres y mujeres de 60 a 79 años de edad se estima 0,5 casos por cada 1.000 mujeres y 1 caso por cada 1.000 hombres. En este estudio se observó un incremento de la incidencia para el uso de bisfosfonatos durante 5 años a 1 caso por cada 1.000 mujeres y 3 casos por cada 1.000 hombres.

Aunque este estudio tiene un diseño adecuado, un tamaño muestral y seguimiento elevados, la información disponible sobre factores de riesgo de cáncer de esófago presentes en los participantes es limitada, así como el hecho de que los pacientes tratados con bisfosfonatos pueden estar sometidos a una mayor vigilancia de alteraciones esofágicas que los pacientes que no reciben este tipo de tratamiento (por lo que la detección de cáncer esofágico puede estar incrementada en estos pacientes), hacen que sus resultados deban interpretarse con cautela.

Por otra parte, otro estudio publicado recientemente no mostró este incremento de riesgo, aunque este segundo estudio también tiene las mismas limitaciones en cuanto a la información incompleta sobre factores de riesgo en los pacientes incluidos y una probabilidad mayor de detección de cáncer de esófago en pacientes tratados con bisfosfonatos. Otros dos estudios adicionales tampoco indican una posible relación causal.

En consecuencia, por las limitaciones indicadas y la ausencia de otros estudios que apoyen la asociación, se ha concluido que no existe evidencia científica suficiente que permita establecer la relación causal entre el uso de bisfosfonatos de administración oral y el cáncer de esófago.

**8.- TAMOXIFENOS: RIESGO DE REDUCCIÓN DE RESPUESTA EN PACIENTES METABOLIZADORES LENTOS DE CYP2D6 O QUE UTILIZAN MEDICAMENTOS QUE INHIBEN EL CYP2D6. Informe Mensual de la AEMPS de Septiembre de 2010.**

*Se recomienda evitar el uso concomitante de tamoxifeno con medicamentos inhibidores potentes del CYP2D6 y se tendrá en cuenta que los pacientes metabolizadores lentos de dicho citocromo pueden tener una respuesta terapéutica reducida a tamoxifeno.*

Tamoxifeno es un modulador selectivo de receptores estrogénicos indicado para el tratamiento paliativo y adyuvante del cáncer de mama (con presencia de receptores de estrógenos) en mujeres pre y posmenopáusicas. Se metaboliza, predominantemente a

través de la enzima CYP2D6 del citocromo P450, para dar lugar a metabolitos activos de actividad farmacológica similar o superior.

Recientemente han sido publicados en la literatura médica diversos estudios sobre el efecto potencial de las variaciones genéticas del CYP2D6 en la respuesta terapéutica a tamoxifeno utilizado para el tratamiento del cáncer de mama. Dichos estudios sugieren que los pacientes con alelos no funcionales del CYP2D6 o que se encuentren en tratamiento concomitante con medicamentos que inhiben el CYP2D6, no son adecuados para recibir tamoxifeno.

Sobre la base de esta cuestión, las agencias europeas de medicamentos iniciaron una exhaustiva evaluación del asunto. Para ello, revisaron todos los datos disponibles hasta el momento, teniendo en cuenta las limitaciones e incluso las controvertidas interpretaciones de algunos de los estudios publicados, asimismo se tuvieron en cuenta las opiniones de distintos grupos asesores competentes en la materia.

La revisión ha concluido con las siguientes consideraciones:

1.- Los datos publicados, principalmente en mujeres posmenopáusicas tratadas por cáncer de mama con tamoxifeno, sugieren que el polimorfismo de CYP2D6 podría estar asociado con una variabilidad en la respuesta terapéutica al tratamiento, de tal modo que los metabolizadores lentos de CYP2D6 pueden presentar una respuesta terapéutica reducida. No obstante, los datos disponibles no muestran claramente la utilidad de las pruebas de tipaje de CYP2D6 para predecir la eficacia de tamoxifeno y los resultados clínicos del tratamiento. Por tanto no existe evidencia suficiente como para poder recomendar este tipo de pruebas antes de iniciar el tratamiento con tamoxifeno.

2.- En cuanto a la administración concomitante de tamoxifeno con medicamentos inhibidores de CYP2D6, se ha concluido que a pesar de la controversia encontrada en los resultados de los diferentes estudios, no se puede excluir una posible reducción en la eficacia de tamoxifeno en tales circunstancias, por lo que se debe evitar en la medida de lo posible la administración concomitante de tamoxifeno con inhibidores potentes del CYP2D6 (p.ej: paroxetina, fluoxetina, quinidina, cinacalcet o bupropion).

La información de las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos que contengan tamoxifeno serán convenientemente actualizadas para incluir las consideraciones anteriormente mencionadas.

## RECORDATORIO DEL PROGRAMA DE TARJETA AMARILLA

### ¿QUÉ NOTIFICAR?

- De los medicamentos de nueva comercialización (menos de 5 años en el mercado), cualquier sospecha de reacciones adversas.
- Del resto de fármacos, interesa especialmente:
  - las reacciones no descritas previamente en la ficha técnica del medicamento.
  - las reacciones graves, es decir, aquellas que hayan provocado fallecimientos, ingresos hospitalarios o incapacidades de cualquier tipo.
  - las acontecidas en los grupos de población más vulnerables: niños, ancianos, embarazadas.
  - las provocadas por las vacunas
  - las derivadas de la dependencia, abuso y uso incorrecto de los medicamentos (incluyendo las causadas por uso fuera de la indicaciones aprobadas o por errores de medicación)

### ¿COMO NOTIFICAR?

- Mediante la “tarjeta amarilla” por correo ordinario o directamente a su servicio de farmacia.
- A través de la “tarjeta amarilla electrónica” en la web [www.ceuta.es/sanidad](http://www.ceuta.es/sanidad)

### ¿DONDE CONSEGUIR LA TARJETA AMARILLA?

- En el Servicio de Farmacia de la Consejería de Sanidad y Consumo
- En el Servicio de Farmacia de su ámbito profesional
- En los Colegios Oficiales de la rama sanitaria
- En la web [www.ceuta.es/sanidad](http://www.ceuta.es/sanidad)

Todas las Notas informativas sobre seguridad en medicamentos están disponibles en <http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/home.htm>

Los informes mensuales de medicamentos de la AEMPS y las fichas técnicas están en <http://www.aemps.es>

Notifique todas las RAMs de medicamentos con este pictograma  delante del nombre.



Ciudad Autónoma de Ceuta  
Consejería de Sanidad y Consumo



Sistema Español de Farmacovigilancia

**Consejo de Redacción:** Mauricio Vázquez Cantero, Ana Isabel Rivas Pérez

**Puede dirigir su correo a:**

Servicio de Farmacia y Productos Sanitarios. Consejería de Sanidad y Consumo.  
Carretera de San Amaro nº 12. 51.001. Ceuta

**Tfno:** 856200680; **Fax:** 856200723; **E-mail:** [boletin@ceuta.es](mailto:boletin@ceuta.es) ; **Web:** [www.ceuta.es/sanidad](http://www.ceuta.es/sanidad)

**Edita:** Consejería de Sanidad y Consumo

**Imprime:** Sociedad Cooperativa Imprenta Olimpia

I.S.S.N: 1988-8880

**Depósito Legal:** CE.95-2007