



## CONTENIDO

1. **La Seguridad de los Medicamentos en Pediatría.**
2. **Notas Informativas de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).**
  - I. **Metilfenidato: Actualización de las condiciones de uso.**
  - II. **Suspensión de comercialización de Raptival® (Efalizumab).**
  - III. **Error por administración de Salbutamol para nebulización por vía intravenosa.**
  - IV. **Seguridad de las vacunas frente al Virus del Papiloma Humano (VPH).**

### 1. LA SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS EN PEDIATRÍA.

Toda sustancia que es capaz de producir un efecto terapéutico también es capaz de producir efectos adversos, por ello las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) se presentan tanto en adultos como en niños, no siendo siempre posible extrapolar las descritas en adultos a la población infantil.

Algunas RAM son específicas debido al estado de desarrollo y al crecimiento propio de los niños (por ejemplo, la displasia del esmalte dental con tetraciclinas, el cloranfenicol asociado al síndrome gris), mientras que otras que se producen también en adultos lo hacen de manera más frecuente en los niños (por ejemplo, la distonía con metoclopramida).

Muchos medicamentos utilizados en pediatría no se han evaluado y desarrollado específicamente para esta población y de hecho se prescriben fuera de las indicaciones autorizadas que figuran en las fichas técnicas (uso off-label). Además, los ensayos clínicos, que normalmente se realizan en los adultos, pueden no ser una medida fiable para mostrar el riesgo de RAM en la población pediátrica.

Las evaluaciones científicas de RAM en niños se complican aún más por el hecho de que hay menos pacientes pediátricos que adultos en la población general.

Además hay que considerar que dentro de la población pediátrica existen subgrupos específicos de edad que requieren de investigaciones distintas, debido a los cambios fisiológicos que sufren en la infancia y a la influencia que pueden tener sobre los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos.

La estimación de las dosis a partir de datos obtenidos en adultos puede producir infra o sobredosificación en determinados grupos de edad.

Existe, por tanto, una escasez relativa de información sobre la seguridad de los medicamentos prescritos a niños y su uso seguro es una responsabilidad compartida por profesionales de la salud, investigadores, fabricantes y organismos reguladores.

Habría que añadir los problemas debidos a la ausencia de medicamentos convenientemente adaptados para niños, cómo son:

- la información inadecuada sobre la dosificación, que puede conducir a un mayor riesgo de reacciones adversas.
- la ineficacia de ciertos tratamientos por dosificación insuficiente.
- la imposibilidad de aprovechar determinados avances terapéuticos para el ámbito pediátrico.
- la no disponibilidad de formulaciones y rutas de administración convenientes para la población pediátrica.

El Reglamento 1901/2006, del Parlamento Europeo y del Consejo, sobre los medicamentos de uso en pediatría, pretendió facilitar el desarrollo y la disponibilidad de fármacos para la población pediátrica así como mejorar la información sobre los mismos, sin someter a los niños a ensayos innecesarios y sin que ello representara un retraso en la autorización de los destinados a la población adulta. En dicho Reglamento destaca la creación dentro de la Agencia Europea del Medicamento de un Comité Pediátrico que evalúa y aprueba, los planes de investigación

pediátrica (PIP). En este Reglamento se hace referencia a la farmacovigilancia reconociendo que la recogida de datos de seguridad en la población infantil plantea dificultades específicas, por lo que prevé que se pueda disponer de los mecanismos específicos en el seguimiento a largo plazo de las posibles reacciones adversas y la eficacia para esta población.

Con la introducción del PIP se pretende conseguir que la puesta a punto de medicamentos que potencialmente se utilizarán en niños se convierta en parte integrante del proceso de investigación, incluyéndose en los programas de desarrollo de medicamentos para adultos, con lo que se generaran los datos necesarios para determinar las condiciones para su administración en esta población. Dicho plan debe presentarse en la fase inicial de desarrollo del medicamento para que dé tiempo a realizar estudios en la población pediátrica, si procede, antes de presentar las solicitudes de autorización de comercialización.

Dado que no todos los medicamentos han de ser necesariamente desarrollados en niños el PIP podrá no presentarse cuando se espere que el medicamento sea ineficaz o nocivo en niños, o la enfermedad a tratar sólo se dé en adultos o cuando el medicamento no presente una ventaja terapéutica significativa con respecto a los tratamientos pediátricos existentes. Es de esperar que esta reglamentación contribuya a que los niños dispongan de medicamentos de calidad, seguros y eficaces y con la información suficiente para que se haga un uso correcto de los mismos.

En el año 2007 se hicieron efectivas en toda la Unión Europea las Recomendaciones para realizar la farmacovigilancia de los medicamentos destinados a la población pediátrica, en las que se indican que se refuerce la notificación de los profesionales sanitarios que atienden a los menores de 18 años, a participar en el Programa de Notificación Espontánea de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos. Se destaca además la notificación de las reacciones adversas producidas por errores de medicación, ya que estos pueden ser una fuente importante de RAM que además pueden ser prevenibles. En relación con esto y dada la relevancia del tema, en las VIII Jornadas de Farmacovigilancia celebradas en Murcia en el año 2008, el Comité Científico dedicó la primera mesa a la "Seguridad de los medicamentos pediátricos" en ellas el Dr. Alfonso Moreno presidente del Comité

de Seguridad moderó las ponencias del Dr. Fernando de Andrés, delegado de la AEMPS en el Comité Pediátrico de la EMEA, quien expuso las medidas que a nivel europeo se estaban tomando. En esa misma mesa también participo el Dr. Roi Piñeiro miembro de la Red TEDDY de Excelencia para la investigación de medicamentos en pediatría y finalmente el Dr. José Antonio Navarro responsable del Servicio de Prevención y Protección de la Salud de la Región de Murcia cerró la mesa con una ponencia sobre la importancia y seguridad de las vacunas. (El libro resumen y las ponencias están disponibles en [www.murciasalud.es/ciems](http://www.murciasalud.es/ciems)).

### ¿Por qué es importante comunicar una RAM en niños?

- La seguridad del medicamento es primordial en el cuidado del niño.
- Los estudios clínicos a menudo no los incluyen.
- Muchos medicamentos no están etiquetados para su uso específico por grupos de edad.
- La gravedad de los errores por un mal ajuste de la dosis.
- La prevención de una RAM depende de que se haya realizado una buena comunicación.

Con este artículo, se pretende potenciar las posibles líneas de actuación y reforzar la notificación de los profesionales sanitarios que atienden a esta población teniendo en cuenta que en el año 2008 solo se recibieron 15 notificaciones de sospecha de RAM en este grupo de edad. Puesto que la evaluación de una RAM tiene una estrecha relación con una buena comunicación por parte de los profesionales de la salud, queremos poner de manifiesto las peculiaridades de estas notificaciones, entre las que se encuentran el indicar en las mismas:

- si el lactante ha sido o no prematuro.
- el peso y la talla en cualquier grupo de edad.
- en el caso de las vacunas, los lotes administrados de cada presentación y también el formato comercial, con lo que se consigue su identificación exacta, en el caso de que dicha notificación requiera de una investigación adicional de forma retrospectiva, ya que esta puede estar asociada a una particularidad de un lote específico (cantidad de excipiente, inactivación parcial, contaminación en material de origen,...).

Durante los primeros años de uso de los medicamentos es cuando el Programa de Notificación de Sospechas de RAM alcanza su máxima eficiencia, por lo que desde aquí

queremos es recordar a los profesionales sanitarios la importancia de la notificación de las sospechas de RAM con medicamentos en población pediátrica y especialmente de aquellos medicamentos que llevan menos de cinco años en el mercado.

Como ejemplo de reacción adversa en pediatría, **el síndrome de Reye** es una enfermedad poco frecuente pero grave que afecta fundamentalmente a niños y adolescentes. Estudios epidemiológicos mostraron que existe una relación con el uso de fármacos que contienen ac. acetilsalicílico en niños que padecen una enfermedad viral. Como conclusión se anularon los medicamentos infantiles no sujetos a prescripción médica con aas/salicilatos y se estableció la necesidad de prescripción médica para los que los contienen en dosis inferiores a 500 mg por forma farmacéutica, introduciendo en la ficha técnica y prospecto la contraindicación de su uso en procesos febriles, gripe o varicela en niños menores de 16 años.

La Farmacogenética es un área emergente importante, pudiendo ser utilizada para la predicción de riesgos y monitorización de reacciones adversas, por ejemplo, la evidencia sugiere que el riesgo de mielosupresión por 6-mercaptopurina o azatioprina durante la leucemias infantiles es mucho mayor en pacientes con deficiencia genética de S-metil tiopurina transferasa.

## 2. INFORMACIÓN DE SEGURIDAD

### I. METILFENIDATO: ACTUALIZACIÓN DE LAS CONDICIONES DE USO

Metilfenidato es un medicamento indicado para el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en niños mayores de 6 años y adolescentes, cuando otras medidas son insuficientes, esta comercializado como formulación de liberación inmediata (Rubifen®) y prolongada (Concerta® y Medikinet®).

En los últimos años se ha asociado su uso con trastornos cardiovasculares y cerebrovasculares, con trastornos psiquiátricos y con posibles efectos a largo plazo como

alteración del crecimiento o maduración sexual. Tras las reevaluaciones del perfil de seguridad la EMEA ha llegado a la conclusión de que el beneficio supera los posibles riesgos siempre y cuando se utilice en las condiciones de uso autorizadas, que implica:

- el tratamiento debe realizarse bajo la supervisión de un especialista con experiencia en trastornos del comportamiento en niños y/o adolescentes.
- se deben realizar exámenes de tipo cardiovascular y psiquiátricos antes del inicio del tratamiento y seguimientos regulares durante el mismo.
- se debe monitorizar el peso y altura de los pacientes durante el tratamiento.
- se debe hacer una evaluación sobre la continuidad del tratamiento al menos una vez al año.

En relación con este asunto, la AEMPS considera oportuno recordar que el tratamiento con atomoxetina (Strattera®), medicamento con igual indicación se debe iniciar por un especialista con experiencia en el tratamiento de este trastorno.

### II. EFALIZUMAB ( RAPTIVA ) ®: SUSPENSIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Raptiva® fue autorizado en octubre de 2004 mediante un procedimiento centralizado europeo para “el tratamiento de psoriasis en placas, crónica, moderada o grave en pacientes adultos, en los que ha fracasado la respuesta, o tienen una contraindicación o intolerancia a otros tratamientos sistémicos que incluyen ciclosporina, metotrexato y PUVA.”

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha reevaluado el balance beneficio/riesgo de Raptiva® en sus indicaciones autorizadas debido a nueva información de seguridad, en particular la notificación de casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes que utilizaban efalizumab.

La conclusión ha sido que, con la información actualmente disponible, el balance beneficio/riesgo de Raptiva® es desfavorable, por lo que se ha procedido a la suspensión de comercialización del mismo. Se recuerda a los clínicos que se debe vigilar la aparición de síntomas neurológicos y de infección una vez suspendido el tratamiento en aquellos pacientes expuestos ya que el efecto sobre el sistema inmunológico puede durar entre 8 y 12 semanas.

En el centro de farmacovigilancia de la Región de Murcia se recibió una notificación de sospecha de RAM con este medicamento relacionada con amenorrea.

### III. ERROR POR ADMINISTRACIÓN DE SALBUTAMOL PARA NEBULIZACIÓN POR VÍA INTRAVENOSA

La AEMPS ha tenido conocimiento a través del Sistema Español de Farmacovigilancia y el Programa de Notificación de Errores de la Generalitat de Catalunya de casos de administración intravenosa de preparaciones líquidas para nebulizador de medicamentos broncodilatadores.

El error se produce por la utilización de jeringas de uso parenteral para la preparación de la solución que se va a utilizar en el vaporizador. Si el profesional sanitario que prepara estas jeringas no es el mismo que el que las administra, éste podría interpretar, de forma errónea, que la vía de administración es la intravenosa, en lugar de la inhalatoria. Los medicamentos con salbutamol para vía intravenosa (Ventolin® 6 amp. 1 ml) contienen 0,5 mg /ml, mientras que las soluciones para nebulizador (Ventolin® y Buto-Air®) contienen 5 mg /ml, o sea, una dosis 10 veces superior.

Para reducir este tipo de errores, se recomienda preparar las soluciones que se vayan a utilizar en el vaporizador, en jeringas diferentes, por ejemplo con un cono al que no se le pueda ajustar agujas de uso parenteral.

### IV. SEGURIDAD DE LAS VACUNAS FRENTE AL VPH

La AEMPS ha estado evaluando la calidad y la seguridad de las vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH) en colaboración con la Agencia Europea de Medicamentos y la red de agencias de los Estados miembro de la UE. La citada evaluación incluía la revisión de todos los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia y la de los registrados en la base de datos europea y se considera necesario informar a los profesionales sanitarios de lo siguiente:

1. La administración de las vacunas frente al VPH se puede asociar a síncope y como consecuencia del cual

pueden ocurrir movimientos musculares que semejan convulsiones. Se aconseja que se extienda la precaución para evitar dichos síncope o las caídas derivadas del mismo. De acuerdo con un estudio realizado por el Centro para la Prevención y Control de Enfermedades de EE.UU. no hay diferencia en la incidencia de síncope entre las vacunas frente al VPH y otras vacunas que se administran en la adolescencia.

2. Aunque se han notificado casos de convulsiones tanto en España como en otros países tras la administración de las vacunas frente al VPH, el análisis que se ha hecho de los mismos no sugiere que las vacunas incrementen el riesgo. En esta misma línea apunta el anterior estudio, donde se muestra que la incidencia de "convulsiones" que ocurren después de haber administrado las vacunas frente al VPH no es estadísticamente diferente de la que presentan otras vacunas administradas en la adolescencia.

3. De acuerdo con la valoración del Comité de Expertos, la AEMPS concluye que, tanto en los dos casos notificados en Valencia como en el caso notificado en Baleares, la ausencia de una base biológica que explique la posible asociación entre los trastornos paroxísticos presentados y las vacunas, hace muy improbable que dichos cuadros puedan considerarse como reacciones adversas a las mismas.

4. De acuerdo con todos los análisis realizados, tanto la AEMPS como la EMEA confirman que el lote de vacuna involucrado no presenta ningún defecto de calidad.

5. La AEMPS concluye, finalmente, que la relación beneficio-riesgo de las vacunas frente al VPH no ha sufrido variación y sigue siendo favorable.

**Disponibles en [www.murciasalud.es/ciems](http://www.murciasalud.es/ciems) los formularios para la notificación de incidentes adversos con productos sanitarios.**

Para cualquier consulta puede dirigirse a: **CIEMPS**

Teléfono: 968 36 66 44/45 Fax: 968 36 59 40

e-mail: [ciemps@listas.carm.es](mailto:ciemps@listas.carm.es)

Dirección: C/ Villaleal 1 bajo, 30.001 Murcia.

IMPRESA REGIONAL- DL. MU-1834-1993 ISSN: 1135-2647

Comité de Redacción: Casimiro Jiménez Guillén, Isabel Lorente Salinas,

M<sup>a</sup> José Peñalver Jara, M<sup>a</sup> de los Ángeles Brage Tuñón,

Manuel J. Méndez Romera, Elvira Navarro Pino.



Región de Murcia  
Consejería de Sanidad y Consumo

Dirección General de Planificación,  
Ordenación Sanitaria y Farmacéutica  
e Investigación



Centro de Información  
y Evaluación de Medicamentos  
y Productos Sanitarios  
de la Región de Murcia



agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios