



CONTENIDO

1. **Implanon®: interacción y fallo del anticonceptivo.**
2. **Notas Informativas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en el segundo trimestre de 2007:**
 - I. **Pioglitazona y Rosiglitazona: conclusiones de la evaluación del balance beneficio-riesgo en Europa (2007/13) (2008/02).**
 - II. **Suspensión cautelar de la comercialización de Trasydol® (Aprotinina) asociado al uso en cirugía extracorpórea (2007/14 y 2007/15).**
 - III. **Levetiracetam (Keppra®): errores de dosificación asociados a la administración de concentrado para solución para perfusión (2007/16).**
 - IV. **Ranelato de estroncio (Protelos®, Osseor®): riesgo de reacciones graves de hipersensibilidad (2007/17).**
 - V. **Suspensión de comercialización de Carisoprodol (Mio-relax®, Relaxibys®) (2007/18).**

1. IMPLANON®: INTERACCIÓN Y FALLO DEL ANTICONCEPTIVO.

Los medicamentos inductores enzimáticos pueden reducir la eficacia de los anticonceptivos, incluyendo los que se implantan, pudiendo provocar un embarazo no deseado.

Tras haber tenido conocimiento de un caso de embarazo no deseado debido posiblemente a la interacción de rifampicina con Implanon®, hemos considerado revisar la situación en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA).

Implanon® es un anticonceptivo hormonal comercializado como implante para uso subdérmico, cuyo principio activo es etonogestrel, el metabolito activo de desogestrel, un progestágeno ampliamente utilizado en anticonceptivos orales. Rifampicina es un potente inductor del CYP 3A4, se trata de un antibiótico utilizado, entre otras, en la terapia antituberculosa.

En FEDRA aparecen 12 notificaciones relacionadas con Implanon® y éste es el único caso que aparece descrito por interacción. En la base de datos de Australia (ADRAC) se recogen 594 notificaciones con este anticonceptivo y 32 figuran por sospecha de interacción, los principales fárma-

cos implicados en la posible interacción fueron carbamazepina (26), fenitoína (4), metilfenobarbital (1) y también hay un caso con rifampicina (1). Estos cuatro fármacos son potentes inductores del CYP 3A4 y ya que la vía principal para el metabolismo hepático de los progestágenos y del etinilestradiol es la hidroxilación por la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, los inductores de esta enzima pueden aumentar la eliminación de los esteroides anticonceptivos y posiblemente reducir la eficacia anticonceptiva.

Otros medicamentos que pueden interaccionar con etonogestrel y así producir sangrado por disrupción y/o fallo del anticonceptivo son primidona, oxcarbazepina, topiramato, felbamato, ritonavir, nelfinavir, griseofulvina y productos que contengan la hierba de San Juan (hipérico). La actividad enzimática no se normaliza hasta varias semanas después de suspender el tratamiento, por lo que es necesario tomar medidas anticonceptivas idóneas hasta al menos 4 semanas después de suspenderlo.

Las mujeres que reciben tratamientos en ciclos cortos con cualquiera de los medicamentos arriba indicados o con otros inductores enzimáticos deben utilizar temporalmente un método barrera además de Implanon® mientras tome el fármaco inductor y hasta por lo menos cuatro semanas

después. Se recuerda a los profesionales que las mujeres que van a recibir un tratamiento de larga duración con inductores enzimáticos, se recomienda extraer el Implanon® y utilizar un método anticonceptivo no hormonal.

Tabla 1. Inductores enzimáticos que han demostrado reducir la eficacia y/o aumentar el metabolismo de los anticonceptivos hormonales

Antibacterianos	Rifabutina, rifampicina
Anticonvulsivos	Barbitúricos (fenobarbital, primidona) carbamazepina, fenitoína, topiramato
Atimicóticos	Griseofulvina
Antivíricos	Inhibidores de las proteasas (nelfinavir, ritonavir), nevirapina
Otros fármacos	Aprepitant, hipérico, modafinilo

1. Ficha Técnica de Implanon®
2. Australian Adverse Drug Reactions Bulletin Vol. 26, N.º 4, 2007
3. Guía de Prescripción Terapéutica 1. Ministerio de Sanidad y Consumo.
4. Interacciones farmacológicas Stokley 2.ª Edición

2. NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS AEMPS

I. PIOGLITAZONA Y ROSIGLITAZONA: CONCLUSIONES DE LA EVALUACIÓN DEL BALANCE BENEFICIO-RIESGO EN EUROPA. (2007/13) (2008/02)

Como continuación de anteriores notas informativas en las que se informaba sobre el riesgo de fracturas asociado a rosiglitazona y pioglitazona y sobre el riesgo cardiovascular de rosiglitazona, se informa sobre las conclusiones de la evaluación del balance beneficio-riesgo llevada a cabo por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

- Los beneficios, tanto de pioglitazona como de rosiglitazona, en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, continúan superando sus potenciales riesgos, manteniendo un balance beneficio-riesgo favorable en sus condiciones de uso autorizadas.
- El uso combinado de rosiglitazona e insulina, solamente debería de llevarse a cabo en casos excepcionales y bajo una estrecha supervisión médica. Esta combinación aumenta el riesgo de retención de líquidos y de insuficiencia cardíaca.

- Desde enero de 2008 se incluyen nuevas contraindicaciones y restricciones de uso de rosiglitazona en su ficha técnica. Éstas son:
 - El uso de rosiglitazona está contraindicado en pacientes con síndrome coronario agudo.
 - No se recomienda utilizar rosiglitazona en pacientes con cardiopatía isquémica y/o arteriopatía periférica.
- Respecto a pioglitazona los datos disponibles no permiten confirmar ni descartar un incremento de riesgo cardiovascular y si sería diferente al observado con rosiglitazona.

II. SUSPENSIÓN CAUTELAR DE LA COMERCIALIZACIÓN DE TRASYDOL® (APROTIMINA) ASOCIADO AL USO EN CIRUGÍA EXTRACORPÓREA. (2007/14 y 2007/15)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) acordó, suspender la comercialización del medicamento Trasyol®, que contiene aprotinina por vía parenteral.

La aprotinina (Trasyol®) es un agente anti-fibrinolítico, inhibidor de la serina-proteasa, que se utiliza en el ámbito de la cirugía extracorpórea de derivación aorto-coronaria con la finalidad de reducir las pérdidas perioperatorias de sangre. Es un medicamento de Uso Hospitalario.

a.- Riesgos cardiovasculares y renales:

Recientes estudios publicados han puesto en duda el balance beneficio-riesgo de este medicamento, al encontrarse un incremento del riesgo de insuficiencia renal, así como los tratados con otros anti-fibrinolíticos o con respecto a los no tratados.

b.- Riesgo de reacciones anafilácticas graves:

La posibilidad de aparición de reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia es un riesgo reconocido de este medicamento. Se venía administrando una dosis de prueba de aprotinina, previa a la intervención quirúrgica, con el fin de identificar a los pacientes a riesgo de reacciones de hipersensibilidad. Sin embargo:

- Continuaban notificándose casos con desenlace mortal por reacciones de hipersensibilidad con aprotinina.

- Una proporción de los casos graves lo fueron tras la administración de la propia dosis de prueba, incluyendo casos mortales. En otros casos la reacción ocurrió después de la administración satisfactoria de la dosis de prueba.
- La mayor parte de los pacientes habían sido expuestos a aprotinina en los meses anteriores.

III. LEVETIRACETAM (KEPPRA): ERRORES DE DOSIFICACIÓN ASOCIADOS A LA ADMINISTRACIÓN DE CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN. (2007/16)

Se han notificado en Francia varios casos de incorrecta administración de Keppra® (levetiracetam), los pacientes recibieron una dosis de Keppra® superior a la prescrita.

El concentrado para solución para perfusión de levetiracetam esta indicado en el tratamiento de diferentes formas de epilepsia, cuando la administración oral no es viable temporalmente.

El error de dosificación se ha debido a una incorrecta interpretación del etiquetado y cartonaje que acompaña a los viales, cuya concentración "100 mg/ml" aparece en negrita y con caracteres de tamaño superior a los que indican el contenido total del vial "500 mg/5 ml de levetiracetam". Como consecuencia, se administró a los pacientes una dosis cinco veces superior a la prescrita por interpretarse que el contenido total del vial era de 100 mg/ml.

A pesar de que no se han notificado reacciones adversas graves en los pacientes que recibieron erróneamente una dosis superior, se considera importante advertir a los profesionales sanitarios de este riesgo potencial. Se ha procedido a la modificación oportuna del etiquetado del vial y de su cartonaje exterior.

IV. RANELATO DE ESTRONCIO (PROTELOS®, OSSEOR®): RIESGO DE REACCIONES GRAVES DE HIPERSENSIBILIDAD. (2007/17)

Ranelato de estroncio, es un hipocalcemiante e inhibidor de la resorción ósea, indicado en el tratamiento de la

osteoporosis en mujeres postmenopáusicas.

Desde su comercialización se han notificado en la UE 16 casos, dos de ellos mortales, de un cuadro clínico infrecuente pero grave conocido como DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), consistente en erupción cutánea, fiebre, y afectación de diversos órganos, como el riñón y el hígado. En la mayoría de los casos notificados, los síntomas aparecieron entre 3 y 6 semanas después de iniciar el tratamiento. Se ha procedido a actualizar de forma urgente la ficha técnica y el prospecto de Protelos® y Osseor® con la siguiente información:

- Incluir una advertencia sobre el riesgo de síndromes de hipersensibilidad graves incluyendo DRESS, habiéndose notificado algunos casos mortales. La recuperación del paciente puede ser lenta y se han notificado casos de recurrencia después de suspender el tratamiento con corticoides, indicados para la reacción adversa.
- Recomendar a los pacientes que interrumpan el tratamiento en el caso de que aparezca una erupción cutánea y se consulte inmediatamente al médico.
- Los pacientes que han suspendido el tratamiento por una reacción de hipersensibilidad no deben reiniciar el mismo.

V. SUSPENSIÓN DE COMERCIALIZACIÓN DE CARISOPRODOL (MIO-RELAX®, RELAXIBYS®) (2007/18)

Carisoprodol es un relajante muscular de acción central disponible en España bajo los nombres comerciales de Mio-Relax® (monofármaco) y Relaxibys® (asociado a paracetamol).

Tras una reevaluación del balance beneficio-riesgo del Carisoprodol, la AEMPS ha decidido suspender la comercialización de los medicamentos autorizados en España que contienen carisoprodol: Mio-Relax® y Relaxibys®, a partir del 1 de junio de 2008. Así no se deben iniciar nuevos tratamientos con carisoprodol y no deben dispensarse medicamentos que contengan carisoprodol sin receta médica.

Recomendaciones para los profesionales sanitarios:

1. En los pacientes en tratamiento con carisoprodol, debe valorarse la suspensión progresiva del mismo y tratar de controlar el dolor con otras alternativas terapéuticas disponibles, fundamentalmente analgésicos y antiinflamatorios.

2. Los pacientes que estén utilizando carisoprodol a dosis terapéuticas durante periodos breves de tiempo (menos de 15 días), es poco probable que produzca síntomas de retirada. No obstante se aconseja realizar la retirada de forma progresiva. En caso necesario podría realizarse una cobertura con 5-10 mg de diazepam al día, que tendrá que ser retirado después de forma paulatina.

3. Los pacientes que llevan utilizando carisoprodol a dosis terapéuticas durante un tiempo prologado, y en especial si utilizan dosis superiores a las recomendadas,

debe hacerse de forma lenta. Conviene explorar si durante el tratamiento presentaban síntomas de abstinencia al levantarse por las mañanas o cuando habían pasado 12 horas desde la última toma. Podría ser necesaria una cobertura con diazepam (hasta un límite de 30 mg/día paralelo a la retirada del carisoprodol), que tendrá que ser después retirado también de forma progresiva. Si los síntomas de retirada son muy intensos el paciente debería ser referido a una unidad especializada.

4. El paciente que sufre importante abuso o dependencia del medicamento, con búsqueda activa de la sustancia, debe ser referido a una unidad especializada en el tratamiento de trastornos adictivos.

Las notas completas pueden consultarse en la página Web de la AEMPS en la dirección: (<http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/home.htm>).

REACCIONES QUE DEBEN SER NOTIFICADAS AL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA

Todas las reacciones adversas a medicamentos de las que tenga conocimiento durante la práctica habitual y en especial:

- Reacciones adversas inesperadas cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no sean coherentes con la información descrita en su ficha técnica.
- Reacciones adversas graves, es decir, que ocasionen la muerte o ponen en peligro la vida, exijan la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasionen su discapacidad o invalidez significativa o persistente o constituyan una anomalía congénita o defecto de nacimiento. A efectos de su notificación se tratarán también como graves aquellas que se consideren importantes desde el punto de vista médico.
- Reacciones adversas a medicamentos nuevos introducidos hace menos de cinco años en el mercado, identificados por el triángulo amarillo (\triangle).

Para cualquier consulta puede dirigirse a:

CIEMPS (Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios).

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

e-mail: ciemps@listas.carm.es

Dirección: C/ Villaleal 1 bajo, 30.001 Murcia.

Los boletines de Farmacovigilancia están disponibles en MurciaSalud: <http://www.murciasalud.es/ciemps>

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

Comité de Redacción: Casimiro Jiménez Guillén, Isabel Lorente Salinas, M.^a José Peñalver Jara, M.^a de los Ángeles Brage Tuñón, Francisca Tornel Miñarro, Elvira Navarro Pino.



Región de Murcia
Consejería de Sanidad

Dirección General de Planificación,
Financiación Sanitaria y Política Farmacéutica



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



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios