



1. INFORMACIÓN SOBRE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS.

A continuación se resume información de seguridad sobre medicamentos procedentes de Notas Informativas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Para consultar los textos completos puede hacerlo a través de www.murciasalud.es/ciems.

EVALUACIÓN DEL PERFIL DE SEGURIDAD Y RELACIÓN

BENEFICIO-RIESGO

Fingolimod (Gilenya®): revisión del balance beneficio-riesgo.

Gilenya®(fingolimod) está indicado para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente en los que la enfermedad es grave y de rápida evolución, o bien no ha respondido al tratamiento con interferón beta.

Tras haberse producido varios casos de muerte y eventos cardiovasculares graves en pacientes que habían iniciado el tratamiento con fingolimod recientemente, y dados sus conocidos efectos a nivel cardiaco, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), ha llevado a cabo una revisión de su **balance beneficio-riesgo**, concluyendo que dicho balance continúa siendo **favorable**, si bien han de tenerse en cuenta **nuevas advertencias**:

- No se recomienda la administración en pacientes en tratamiento con antiarrítmicos de clase Ia o III, pacientes con antecedentes de patología cardiovascular o cerebrovascular en los que la aparición de bradicardia pudiera empeorar su situación clínica y pacientes en tratamiento con medicamentos que puedan provocar descensos de la frecuencia cardiaca.
- A todos los pacientes que se les vaya a administrar fingolimod por primera vez se les deberá realizar un electrocardiograma antes de la primera dosis y a las 6 horas de ésta, medir la tensión arterial y la frecuencia cardiaca cada hora durante las 6 primeras horas, siendo recomendable una monitorización electrocardiográfica continua durante este periodo.

- Se recomienda prolongar el tiempo de monitorización más allá de las 6 horas posteriores si el paciente presenta frecuencia cardiaca más baja de las observadas desde que se le administró la dosis del medicamento, prolongando la monitorización hasta que la frecuencia se normalice y en cualquier caso al menos, durante un periodo de 2 horas. Si durante las 6 horas posteriores a la primera dosis se presenta frecuencia cardiaca ≤ 45 lpm, intervalo QTc ≥ 500 msec y/o bloqueo AV (no preexistente) de 2º grado o superior, se recomienda prolongar la monitorización toda la noche.

Aliskireno (Rasilez®, Riprazo®, Rasilez HTC®): conclusiones de la reevaluación del balance beneficio-riesgo.

Aliskireno es un inhibidor de la renina, indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial. Se encuentra comercializado en España como monofármaco o asociado a hidroclorotiazida.

Los datos analizados muestran un riesgo incrementado de hipotensión, síncope, ictus, hiperpotasemia y alteraciones de la función renal, incluyendo insuficiencia renal, cuando aliskireno se utiliza en combinación con IECA o ARAII, especialmente en pacientes diabéticos o con alteración de la función renal, no pudiendo excluir este riesgo para otros pacientes.

Por tanto se ha **contraindicado el uso de aliskireno en combinación con IECA o ARA II** en pacientes diabéticos y en aquellos con insuficiencia renal moderada o grave, no recomendando para los demás pacientes esta asociación.

Ranelato de estroncio (Osseor®, Protelos®): riesgo de tromboembolismo venoso y reacciones dermatológicas graves. Nuevas contraindicaciones de uso.

Ranelato de estroncio está indicado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres tras la menopausia a fin de reducir la aparición de fracturas vertebrales y de cadera.

Después de la revisión del balance beneficio-riesgo, se ha concluido que **el riesgo de TEV es mayor en los pacientes con antecedentes de TEV** (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar), en pacientes inmovilizados y en pacientes de edad avanzada. Respecto a las reacciones dermatoló-

gicas graves, su incidencia es baja, considerándose de gran importancia vigilar la aparición de signos y síntomas relacionados con estas condiciones clínicas. El periodo de mayor riesgo de aparición de SSJ o NET son las primeras semanas de tratamiento, y para DRESS las 3-6 primeras semanas.

La AEMPS recomienda suspender y no iniciar nuevos tratamientos en pacientes con TEV actual o previo, y en aquellos inmovilizados temporal o permanentemente, así como valorar la necesidad de continuar con el tratamiento en mayores de 80 años, e informar al paciente sobre la posible aparición de reacciones dermatológicas graves para facilitar su detección, y en el caso de aparición de reacciones de hipersensibilidad graves suspender el tratamiento y no reiniciarse en ningún momento.

Trimetazidina (Idaptan®, Trimetazidina EFG): restricciones de indicaciones.

Trimetazidina se encuentra autorizada en España para el tratamiento profiláctico de las crisis de angina de pecho y tratamiento adyuvante sintomático de vértigo y tinnitus. En otros países de la UE se encuentra también autorizada para el tratamiento de alteraciones visuales.

Con motivo de la aparición de síntomas neurológicos durante el tratamiento con trimetazidina el CHMP ha concluido que en la profilaxis de la angina de pecho se utilizará como tratamiento coadyuvante de segunda línea, debiéndose utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada y en pacientes de edad avanzada. Así mismo, no utilizar en pacientes con enfermedad de Parkinson, temblores, síndrome de piernas inquietas y otras alteraciones del movimiento, y en el caso de que se presenten alteraciones del movimiento, se deberá suspender permanentemente el tratamiento con trimetazidina. También ha concluido que con los datos disponibles actualmente, el balance beneficio riesgo en el tratamiento de vértigo y tinnitus es desfavorable.

Calcitonina: uso restringido a corta duración.

La calcitonina es una hormona que inhibe la resorción ósea, se encuentra comercializada en medicamentos para uso por vía parenteral indicados para la prevención de la pérdida aguda de masa ósea debida a inmovilización repentina, en enfermedad de Paget y en hipercalcemia maligna, y para administración mediante pulverización intranasal para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica para reducir el riesgo de fracturas vertebrales.

Tras una revisión europea del balance beneficio-riesgo, el CHMP recomienda que los medicamentos que contienen calcitonina solo se utilicen en tratamientos de corta duración debido a que los **tratamientos prolongados incrementa ligeramente el riesgo de tumores**. Esto, unido a la disponibilidad de otras alternativas terapéuticas, desaconseja la utilización de calcitonina para el tratamiento de osteoporosis, por ello se ha recomendado que la **solución para pulverización intranasal sea retirada del mercado**.

En la enfermedad de Paget se recomienda limitar el uso de calcitonina parenteral a segunda línea, no debiendo superar los 3 meses de tratamiento, a menos que se den circunstancias excepcionales, en las que este puede ser ampliado a 6 meses. Para la prevención de pérdida aguda de masa ósea debida a inmovilización repentina el tratamiento deberá tener una duración limitada a 2-4 semanas.

La AEMPS recomienda no iniciar nuevos tratamientos con calcitonina intranasal, revisar los ya instaurados y valorar el cambio a otras alternativas terapéuticas. El tratamiento con calcitonina inyectable debe limitarse al periodo de tiempo mas corto posible y usando la dosis mínima eficaz.

Doripenem (Doribax®): nuevas recomendaciones en neumonía nosocomial.

Doripenem es un antibiótico carbapenémico indicado para el tratamiento en adultos de neumonía nosocomial, infecciones intraabdominales complicadas e infecciones urinarias complicadas. El CHMP ha llevado a cabo una **revisión sobre el balance beneficio-riesgo** del tratamiento con doripenem en la neumonía nosocomial, dicha evaluación ha concluido que tanto la dosis como el tiempo de **tratamiento actualmente recomendados pueden no ser suficientes** para obtener los beneficios esperados, por lo que se establecen nuevas recomendaciones de uso:

- En la neumonía nosocomial (incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica) se establece como **duración habitual de tratamiento 10 a 14 días**. Para infecciones por patógenos Gram-negativo no fermentadores se considerarán periodos de tratamiento en el rango superior recomendado.
- La dosis actualmente recomendada de doripenem puede no ser suficiente para tratar a todos los pacientes con neumonía nosocomial. Se valorará administrar 1g/8h. durante un tiempo de perfusión de 4 horas cuando exista un aumento del aclaramiento renal (≥ 150 ml/min.) y/o infección por patógenos Gram-negativos no fermentadores como *Pseudomonas* spp. o *Acinetobacter* spp.
- Cuando se sospeche o confirme la existencia de infección por *Pseudomonas aeruginosa*, se valorará la posibilidad de utilizar además un antibiótico aminoglucósido.

INFORMACIÓN

DE RIESGOS

Paracetamol de administración intravenosa (iv): casos de errores de dosificación.

Se ha notificado a nivel mundial de varios casos de **sobredosis accidental** con Perfalgan® (paracetamol) 10mg/ml solución para perfusión, algunos incluso mortales, en pacientes pediátricos, debido a administrar por confusión en mililitros dosis que fueron prescritas en miligramos, y también casos en la población adulta, 2 de ellos con desenlace

mortal en adultos de bajo peso (≤ 50 kg).

La AEMPS recomienda que de forma adicional a la prescripción en miligramos se **especifique en mililitros la dosis de paracetamol IV**, y siempre que sea posible, en pacientes ≤ 10 kg, no perfundir el medicamento directamente desde el vial o la bolsa (el volumen de paracetamol a administrar se diluirá hasta 1/10 en una solución de cloruro sódico al 0.9% o de glucosa al 5% y se administrará en perfusión continua durante al menos 15 minutos), el intervalo mínimo entre cada administración debe ser de al menos 4 horas y no deben administrarse más de 4 dosis en 24 horas, para los pacientes ≤ 50 kg, los cálculos de dosificación se realizarán en función del peso.

Brivudina (Brinix®, Nervinex® y Nervol®):

interacción potencialmente mortal con 5-fluoropirimidinas.

La brivudina es un análogo nucleósido de timidina que actúa inhibiendo la replicación de los virus herpes simple tipo1 y varicela zóster, a través del bloqueo de la ADN polimerasa; se encuentra indicada para el tratamiento precoz del herpes zóster agudo en adultos inmunocompetentes. Su administración se encuentra contraindicada durante el tratamiento con medicamentos de la familia de las fluoropirimidinas, dicha interacción es conocida y se encuentra descrita en la ficha técnica y prospecto del medicamento. Tras tener conocimiento recientemente de un caso mortal asociado a esta interacción, y debido a la gravedad de la misma, la AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- La administración de **brivudina está contraindicada**, entre otros, en pacientes sometidos a **quimioterapia antineoplásica**, especialmente si están tratados con **5 fluorouracilo**. Esta interacción, que provoca un aumento de la toxicidad de las fluoropirimidinas, es potencialmente mortal.
- Es necesario respetar un intervalo mínimo de 4 semanas entre la finalización del tratamiento con brivudina y el comienzo del tratamiento con medicamentos 5-fluoropirimidínicos. Como precaución adicional debe monitorizarse la actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa antes de empezar un tratamiento con medicamentos tipo 5-fluoropirimidina en pacientes que hayan sido tratados recientemente con brivudina.
- En caso de administración accidental ambos medicamentos deberán de ser interrumpidos y deberán tomarse medidas inmediatas para reducir la toxicidad de las fluoropirimidinas. Los síntomas más comunes de toxicidad por fluoropirimidinas son náuseas, vómitos, diarrea y, en muchos casos estomatitis, neutropenia y depresión de la médula ósea.

Utilización de Emla® crema (lidocaína y prilocaína) sobre superficies extensas de piel: riesgo de metahemoglobinemia.

Emla® es una crema anestésica compuesta por lidocaína (25 mg/g) y prilocaína (25 mg/g) indicada para la anestesia tópica.

Se han notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia 11 casos de **metahemoglobinemia** en pacientes tratados con **Emla® sobre superficies extensas de la piel**, en 9 de los casos se utilizó la crema antes de una sesión de **fotodepilación**. La metahemoglobinemia es una entidad clínica que produce hipoxia tisular, siendo su principal manifestación clínica la cianosis. En fase avanzadas puede producir disnea, confusión, fallo cardiopulmonar, crisis convulsivas, coma e incluso el fallecimiento del paciente. La AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios:

- Emla® crema es un **medicamento de prescripción**, y la metahemoglobinemia es una reacción adversa descrita en la ficha técnica del producto.
- Cuando se prescriba para su uso en superficies extensas de la piel, y en concreto para fotodepilación, se deberá evitar el uso concomitante de otros medicamentos que puedan incrementar los niveles de metahemoglobina.
- Se instruirá al paciente para que no utilice una dosis mayor a 60 gramos, que se aplique en un área máxima de 600cm² (30 x 20 cm), aprox. 1g/10cm², durante un mínimo de una hora y un máximo de 5, y que acudan al médico de inmediato si tras la administración presentan signos o síntomas sugestivos de metahemoglobinemia: taquicardia, disnea, síntomas neurológicos, sensación de mareo con cefalea pulsátil, cianosis central y periférica.

Ambrisentan (Volibris®): contraindicación en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática.

Ambrisentan (Volibris®) es un antagonista selectivo del receptor de endotelina A indicado para el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) clasificados como clase funcional II y III de la OMS, para mejorar su capacidad para realizar ejercicio.

Se ha interrumpido de forma prematura del ensayo clínico ARTEMIS_IPF, en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI), debido a que se observaron tasa superiores de hospitalización por causas respiratorias, mortalidad y reducción en la función pulmonar en estos pacientes. Por lo que se **contraindica el uso de ambrisentan en pacientes con FPI**, incluyendo aquellos con HAP, y se recomienda a los profesionales sanitarios, revisar el tratamiento de los pacientes con FPI que pudieran estar recibiendo ambrisentan y valorar el uso de otras alternativas terapéuticas.

Ondansetrón: prolongación del intervalo QT del electrocardiograma y nuevas recomendaciones de uso.

Ondansetrón es un medicamento antiemético indicado en el control de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia citotóxicas, y en la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios. Existe un riesgo conocido de prolongación del intervalo QTc del electrocardiograma y de arritmia cardíaca, incluyendo Torsade de Pointes. La AEMPS informa:

Número 26, 2012

- **No deberá administrarse una dosis única superior a 16 mg de ondansetrón por vía intravenosa (iv)** para la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia.
- No hay cambios en la dosis recomendada de ondansetrón cuando se administra por vía iv para la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios en adultos, cuando se administra por vía oral, o en cualquiera de las indicaciones para pacientes pediátricos.
- No se debe utilizar ondansetrón en pacientes con síndrome de QT largo congénito.
- Se administrará con precaución en pacientes que presenten factores de riesgo de prolongación del intervalo QT o arritmias cardíacas (alteraciones hidroelectrolíticas, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias y la administración de otros fármacos que prolonguen el intervalo QT).

Victrelis® (boceprevir): interacción con inhibidores de la proteasa del VIH atazanavir, darunavir y lopinavir potenciados con ritonavir.

Boceprevir es un inhibidor de la proteasa del virus de la hepatitis C indicado para el tratamiento de la infección crónica de la hepatitis C de genotipo 1, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada que no han recibido tratamiento previamente, o en los que ha fracasado el tratamiento previo. La introducción de los inhibidores de proteasa (telaprevir y boceprevir) en la Guía Farmacoterapéutica de los Hospitales del Servicio Murciano de Salud, se rige por la Instrucción 3/2012, de 29 de junio, BORM 158, publicado en 10 de julio de 2012.

A la espera de conocer los resultados de ensayos clínicos en curso en pacientes co-infectados con ambos virus, se recomienda a los profesionales sanitarios **no administrar conjuntamente Victrelis® con darunavir o lopinavir** (administrados éstos con ritonavir) y valorar la administración conjunta de Victrelis® con **atazanavir** (con ritonavir) caso a caso en pacientes que muestren supresión virológica y tengan cepas no resistentes al tratamiento frente al VIH.

Suscripción al boletín en formato electrónico: los boletines de farmacovigilancia solo se editarán en formato electrónico, si desea suscribirse a la lista de distribución envíe un e-mail a ciemps@listas.carm.es facilitando su nombre y apellidos y la dirección de correo donde desea recibirlo. Todos los boletines están disponibles en www.murciasalud.es/ciemps.

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.**
- **Reacciones adversas a medicamentos autorizados utilizados en condiciones diferentes a las autorizadas.**
- **Reacciones adversas a medicamentos no comercializados en España pero que se haya autorizado su importación.**

Se recuerda el deber de notificar con celeridad al Centro de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, incluidas aquellas derivadas de errores de medicación, mediante el formulario de recogida de sospechas de reacciones adversas (tarjeta amarilla), según el art. 53 de la ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, y el art. 7 del RD 1344/2007 por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

Para cualquier duda puede dirigirse a: CIEMPS (Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios).

C/ Pinares nº 6 planta baja, 30.001 Murcia. Teléfono: 968 36 66 45/44. Fax: 968 36 59 40

e-mail: ciemps@listas.carm.es

Comité de Redacción: Casimiro Jiménez Guillén, Isabel Lorente Salinas, M^a José Peñalver Jara, Belén Sánchez Torrecillas.
ISSN: 1135-2647 - D.L.: MU-1834-1993