

# SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

## Información generada en 2010

M<sup>a</sup> Pilar Ardanaz Mansoa. Centro de Información de Medicamentos

El conocimiento de los efectos adversos de los medicamentos y su difusión, son herramientas fundamentales para la protección de la salud pública. Aunque actualmente los procedimientos de autorización y control de los medicamentos obligan a demostrar la eficacia y la seguridad de los medicamentos antes de su comercialización, la información sobre seguridad que aportan los estudios preclínicos y los ensayos clínicos precomercialización resulta, con frecuencia, insuficiente. El pequeño n° de sujetos, los criterios de selección y el escaso tiempo de seguimiento entre otros factores, hacen que presenten limitaciones como la dificultad de detectar reacciones adversas poco frecuentes, el desconocimiento de los efectos del fármaco en pacientes habitualmente excluidos de los ensayos (niños, ancianos, gestantes, polimedicados...) y la incapacidad para detectar reacciones adversas que puedan aparecer en tratamientos a largo plazo.

En la práctica clínica, el uso adecuado de los medicamentos exige un conocimiento más amplio de su perfil de seguridad, de manera que el seguimiento y control de las reacciones adversas después de su comercialización es imprescindible. En este sentido, la farmacovigilancia desempeña un papel fundamental en la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados al uso de los medicamentos comercializados, determinando que un número creciente de efectos adversos sean comunicados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios a través de las alertas de seguridad, una vez iniciada la comercialización de los medicamentos.

En este contexto, el papel del farmacéutico de oficina de farmacia es esencial para garantizar un uso seguro y efectivo de los medicamentos. Como profesional sanitario, tiene la obligación de mantenerse informado sobre los datos de seguridad relativos a los medicamentos que dispense, para garantizar el adecuado uso de los medicamentos de

acuerdo con lo establecido por la AEMPS en las alertas de seguridad de los medicamentos de uso humano y prevenir los riesgos asociados a los medicamentos objeto de las mismas.

A continuación destacamos algunas de las notas informativas y/o alertas sanitarias relacionadas con problemas de seguridad de medicamentos remitidas en 2010 por la AEMPS a los profesionales sanitarios. En algunos casos, estas notificaciones han supuesto el inicio de los procedimientos de modificación de las fichas técnicas y prospectos e incluso la suspensión de comercialización de los medicamentos afectados. En otros, confirman la ausencia de evidencia científica sobre posibles reacciones adversas, facilitan información sobre errores de medicación o actualizan la información existente sobre la seguridad de los medicamentos objeto de revisión.

### SUSENSIONES DE COMERCIALIZACIÓN

#### Sibutramina: riesgo cardiovascular

Tras la revisión de los resultados del estudio SCOUT (*Sibutramine Cardiovascular OUTcome Trial*) que mostraron un incremento del riesgo cardiovascular de sibutramina vs placebo en pacientes con alto riesgo y los datos disponibles sobre su eficacia, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos concluyó que, con la información actualmente disponible, el balance beneficio-riesgo de sibutramina era desfavorable, recomendando por tanto la suspensión de comercialización de los medicamentos con sibutramina (*Reductil*®), efectiva a partir del 1 de febrero de 2010.

*Nota informativa 2010/01 sobre sibutramina (Reductil®): suspensión cautelar de comercialización*

#### Dextropropoxifeno: riesgo de sobredosis

Basándose en su limitada eficacia, el importante riesgo de sobredosis mortal (especialmente sobredosis de tipo accidental) y la falta de medidas que puedan garantizar la minimización o prevención de este riesgo, el CHMP concluyó que el balance beneficio/riesgo de este principio activo resultaba desfavorable, recomendando la suspensión de comercialización de los medicamentos que lo contuvieran (*Deprancol*®), a partir del 1 de octubre de 2010.

*Nota informativa 2010/07 sobre la suspensión de comercialización de Deprancol®*

#### Rosiglitazona: riesgo cardiovascular

La re-evaluación de la relación beneficio-riesgo realizada en Europa, concluyó que los potenciales riesgos de tipo cardiovascular de los medicamentos que contienen rosiglitazona superan sus posibles beneficios, de manera que desde la AEMPS se comunicó su suspensión de comercialización (*Avandia*®, *Avaglim*®, *Avandamet*®).

## S U M A R I O

► Suspensiones de comercialización	pag. 1
► Errores de medicación	pag. 2
► Modificación de fichas técnicas y prospectos	pag. 2
► Evidencia científica insuficiente	pag. 5
► Revisiones de seguridad	pag. 5

Nota informativa 2010/08, sobre la evaluación beneficio/riesgo de rosiglitazona

Notas informativas 2010/12 y 2010/18 sobre rosiglitazona (Avandia®, ΔAvaglim®, ΔAvandamet®): suspensión de comercialización.

## ERRORES DE MEDICACIÓN

### Perfalgan® - paracetamol 10mg/ml solución para perfusión: Riesgo de sobredosis en lactantes por error de dosificación con desenlace grave

Hasta diciembre de 2009 se habían notificado 22 casos de sobredosis por paracetamol en niños con edades comprendidas entre 1 día y 1 año. El origen de este error recaía en la confusión en las unidades de administración, cuando a los niños se les daba "x" ml en lugar de los "x" mg prescritos, lo que resultaba en una administración 10 veces superior a la prescrita.

Las autoridades reguladoras acordaron introducir actividades de minimización de riesgos, entre las que se incluyen comunicaciones a los profesionales sanitarios (Tabla 1) y un póster para las unidades pediátricas hospitalarias.

<http://www.aemps.es/actividad/notaMensual/docs/2010/inforMensual-marzo10.pdf>

**Tabla 1.**  
**INFORMACIÓN SOBRE PERFALGAN 10 MG/ML SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN:**

- La concentración es 10 mg de paracetamol por 1 ml de solución
- La dosis recomendada para neonatos a término, lactantes y niños con peso menor de 10 Kg (hasta aproximadamente 1 año) es de 7.5 mg/Kg, hasta 4 veces al día
- Administración de pequeño volumen en pacientes pediátricos
- Necesidad de precaución en la prescripción y en la administración del producto

**Benzidamina: riesgo de errores de administración por ingestión oral de preparaciones tópicas ginecológicas**  
Recientemente, las agencias europeas de regulación de medicamentos han evidenciado la existencia de errores en la administración de benzidamina por los pacientes, al utilizar por error preparados tópicos vaginales para la administración oral. La mayoría de los casos ocurrieron con la presentación en sobres, destinados a la preparación de la solución ginecológica. En los casos analizados se presentó sintomatología clínica fundamentalmente de tipo gastrointestinal, aunque también se presentaron síntomas

de afectación del sistema nervioso central, cardiovasculares y de afectación bucofaríngea.

Con objeto de prevenir errores en la administración del medicamento, la AEMPS adoptará las medidas oportunas para mejorar la información para los pacientes y, hasta entonces, recomienda a los profesionales sanitarios que les adviertan claramente de que estos medicamentos son exclusivamente de uso tópico o bucofaríngeo, dado que no hay comercializados medicamentos con benzidamina como monofármaco, con estas indicaciones para su administración oral.

<http://www.aemps.es/actividad/notaMensual/docs/2010/inforMensual-sep10.pdf>

### Colchicina: riesgo de sobredosis por errores de medicación

La AEMPS ha tenido conocimiento de varios casos graves de sobredosis accidental por colchicina, en pacientes que recibían tratamiento para el ataque agudo de gota, procedentes de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas y de errores de medicación, así como de casos publicados en la bibliografía. En consecuencia, emitió una nota informativa para recordar a los profesionales sanitarios el riesgo de sobredosis por este medicamento y las medidas necesarias para prevenir estas situaciones (Tabla 2).

Nota informativa 2010/11 sobre colchicina: casos de sobredosis graves por errores de medicación

### Adrenalina autoinyectable: cambio en la etiqueta para evitar errores de administración

A raíz de errores en la administración, algunos de ellos con consecuencia graves, se ha modificado el etiquetado del envase del medicamento. Estos errores habrían sido debidos a que el dibujo del autoinyector de la etiqueta inducía a confusión (Figura 1 y Figura 2).

Nota informativa 2010/14: Altellus® (Adrenalina Autoinyectable): Retirada de existencias tras errores de administración

Alerta Farmacéutica 36/2010

## MODIFICACIÓN DE FICHAS TÉCNICAS Y PROSPECTOS

A continuación se citan los principales problemas de seguridad incluidos en los informes mensuales de la AEMPS, que han supuesto el inicio los procedimientos de modificación de las fichas técnicas y prospectos (información completa en la web de la AEMPS) de los medicamentos afectados.

**Tabla 2.**  
**COLCHICINA: RECOMENDACIONES PARA LOS PROFESIONALES SANITARIOS**

- Antes de prescribir colchicina el médico debe descartar alteración de la función renal del paciente. Se necesitará un ajuste de la dosis en los casos de insuficiencia renal moderada (Clcr 30-50 ml/min). En caso de Clcr < 30ml/min está contraindicado su uso.
- El tratamiento del ataque agudo de gota, se inicia con la administración de 1mg de colchicina. Si el alivio del dolor no se consigue, se puede administrar de nuevo 1 mg pasadas una o dos horas después de la primera toma. No se debe administrar más de 2 mg en 24 horas. Se puede continuar la administración hasta 4 días seguidos, pero sin superar la dosis total acumulada de 6 mg durante los 4 días.
- Se desaconseja el uso concomitante de colchicina junto con inhibidores de CYP3A4 o de la glicoproteína-P, ya que su uso simultáneo elevará los niveles plasmáticos de colchicina e incrementará su toxicidad: antibióticos macrólidos como claritromicina, telitromicina, eritromicina, josamicina; con ketoconazol, itraconazol, fluconazol; indinavir, atazanavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, amprenavir, fosamprenavir; diltiazem, verapamilo, zumo de pomelo y otros cítricos amargos. Tampoco debe utilizarse junto con ciclosporina. En casos necesarios se ajustará la dosis de colchicina.
- La colchicina es un medicamento de estrecho margen terapéutico y en sobredosis es muy tóxico, con gran variabilidad en cuanto a la dosis letal, entre 0,5 y 0,8 mg/kg de peso.
- Los síntomas de sobredosificación pueden tardar horas en manifestarse. Por ello, los pacientes que hayan recibido sobredosis requieren una inmediata evaluación médica. En su evolución se distinguen 3 fases: inicialmente se presentan síntomas gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal); en la segunda fase aparece fallo multiorgánico con hipotensión, shock cardiogénico, distress respiratorio, insuficiencia renal, daño hepático, afectación del SNC, hipocalcemia y supresión medular, con elevada morbi-mortalidad; finalmente, en una tercera fase, y si se recuperan, presentan leucocitosis de rebote, estomatitis y caída del cabello.
- Solo se debe utilizar bajo prescripción médica, explicando claramente al paciente la pauta posológica con el fin de evitar errores en la dosificación.

Figura 1: autoinyector con el dibujo actual

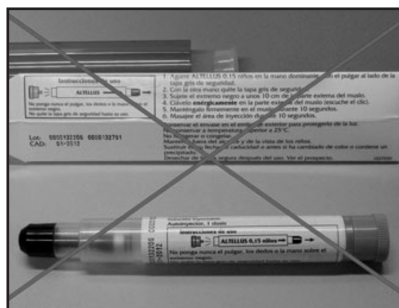
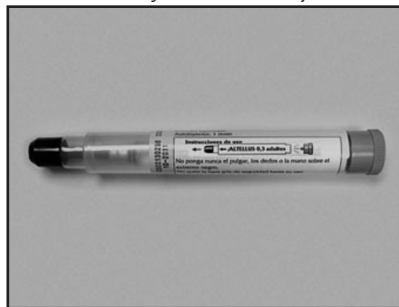


Figura 2: modelo de autoinyector con el dibujo adecuado



## Ácido valproico: interacción con carbapenems

*Se debe evitar el uso concomitante de carbapenems y ácido valproico debido a la reducción de las concentraciones plasmáticas de valproato.*

La interacción entre carbapenems y ácido valproico es conocida gracias a los estudios publicados, casos notificados y la información procedente de un estudio en voluntarios sanos (no publicado). Aunque el mecanismo por el que se produce no se conoce exactamente, se ha evidenciado una reducción del 60-100% en los niveles plasmáticos de valproato en un corto periodo de tiempo (dos días), por lo que su efecto terapéutico del ácido valproico puede verse reducido, considerándose una interacción clínicamente relevante, que no puede resolverse adecuadamente mediante la monitorización de niveles plasmáticos o ajustes de dosis.

Teniendo en cuenta esta información, se ha acordado actualizar las fichas técnicas y prospectos de todos los medicamentos autorizados con carbapenems (doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem) y con ácido valproico, para incluir información y una advertencia específica sobre esta interacción. En España todos los carbapenems son especialidades de uso hospitalario (H).

## Fluoxetina: aumento del riesgo de malformaciones congénitas cardiovasculares

*El riesgo asociado al uso de fluoxetina durante el primer trimestre de embarazo se ha estimado en aproximadamente un 2/100, frente*

*a la tasa estimada en la población general de aproximadamente un 1/100.*

Después de la publicación de un estudio que sugería una posible asociación causal entre el uso de fluoxetina durante el primer trimestre de embarazo y la aparición de defectos congénitos cardiovasculares, las agencias europeas de medicamentos han evaluado los datos disponibles a este respecto, incluido un metaanálisis de los datos epidemiológicos sobre riesgo de malformaciones congénitas y, particularmente, sobre problemas cardíacos.

Los resultados sugieren que existe un incremento de riesgo de nacimiento con defectos cardiovasculares cuando se utiliza fluoxetina durante el primer trimestre de embarazo. Se ha considerado que este ligero incremento de riesgo debe valorarse frente al riesgo de no tratar la depresión en el embarazo, por lo que no se ha introducido una contraindicación. En consecuencia, la AEMPS actualizará con esta nueva información las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos que contienen fluoxetina.

## Antidepresivos: Riesgo de fracturas óseas

*Estudios epidemiológicos muestran un aumento del riesgo de fracturas óseas asociado al uso de antidepresivos tricíclicos o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)*

Aunque las limitaciones de los estudios disponibles no permiten establecer una conclusión definitiva respecto a la relación dosis-respuesta, relación temporal o mecanismo subyacente, las agencias europeas de medicamentos actualizarán las fichas técnicas de ISRS y antidepresivos tricíclicos con información sobre el aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes que toman estos medicamentos, en base a los estudios epidemiológicos realizados en pacientes mayores de 50 años.

La actualización de las fichas técnicas y prospectos se aplicarán a los siguientes principios activos:

- 1) Antidepresivos tricíclicos: amitriptilina, clomipramina, dosulepina, doxepina, imipramina, lofepramina, nortriptilina
- 2) ISRS: citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina.

## Antidepresivos serotoninérgicos: Riesgo de hipertensión pulmonar en neonatos

*Las mujeres deben indicar a su médico si han tomado antidepresivos serotoninérgicos durante el embarazo debido al riesgo de hipertensión pulmonar persistente (HPPN) en el neonato.*

Los resultados de una revisión de la asociación entre HPPN y el uso de citalopram,

duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, mirtazapina, paroxetina, sertralina y venlafaxina, indican que existe una asociación entre el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) durante el embarazo y la aparición de HPPN, apoyando los resultados de estudios previos.

En términos cuantitativos, el riesgo de (HPPN) tras la exposición a antidepresivos serotoninérgicos se consideró bajo (aproximadamente, 5 casos por cada 1.000 nacimientos). En la población general, el riesgo estimado es de 1 ó 2 casos por cada 1.000 nacimientos.

Las agencias europeas de medicamentos han recomendado la actualización de la información de la ficha técnica de los antidepresivos serotoninérgicos y, aunque las evidencias disponibles se refieren a los ISRS, se consideró necesario modificar la ficha técnica de otros antidepresivos serotoninérgicos (duloxetina, mirtazapina, venlafaxina), que poseen un mecanismo de acción similar.

La información dirigida a profesionales sanitarios y pacientes deberá incluir la precaución en el uso de antidepresivos serotoninérgicos durante el embarazo, especialmente en la fase final del mismo, y la necesidad de avisar al médico inmediatamente en caso de aparición de los síntomas de la enfermedad, que generalmente se manifiestan en las primeras 24 horas tras el nacimiento.

## Anticonceptivos orales con drospirenona y etinilestradiol y riesgo de tromboembolismo venoso

*Nuevos estudios sitúan al riesgo de tromboembolismo venoso de YASMIN® y YIRA® en un punto intermedio entre el de los anticonceptivos de segunda y tercera generación.*

Recientemente se han publicado dos estudios epidemiológicos que valoran el riesgo de tromboembolismo venoso en mujeres que toman distintos tipos de anticonceptivos orales. Además de confirmar lo que ya se conocía, los resultados sugieren que el riesgo de Yasmin® y Yira® puede ser superior al inicialmente estimado, de tal modo que habría que situarlo en un punto intermedio entre el asociado a los anticonceptivos de segunda y tercera generación.

Los dos estudios han sido convenientemente evaluados, concluyéndose que esta información debe aparecer recogida en la ficha técnica de los medicamentos que contienen drospirenona y etinilestradiol.

## Rosuvastatina: Riesgo de diabetes

*El uso de rosuvastatina se asocia con un riesgo de diabetes ligeramente incrementado en pacientes pre-diabéticos (con niveles de*

**glucosa plasmática en ayunas entre 5,6 - 6,9 mmol/L).**

Las agencias de medicamentos europeas han revisado los datos sobre el riesgo de desarrollar diabetes mellitus (DM) asociado al uso de rosuvastatina, después de que los resultados de ensayos clínicos recientes, estudio JUPITER, mostrasen este posible riesgo.

A la vista de los datos obtenidos se ha concluido que los pacientes pre-diabéticos (glucemia en ayunas: 5,6-6,9 mmol/l) tratados con rosuvastatina están expuestos a un ligero incremento de riesgo de desarrollar DM. Los beneficios del tratamiento con rosuvastatina continúan siendo superiores a sus riesgos, manteniéndose el balance beneficio/riesgo favorable en sus indicaciones autorizadas.

Esta información se incorporará en la ficha técnica de rosuvastatina.

**Isotretinoína: riesgo de reacciones cutáneas graves.**

*Los pacientes que desarrollen reacciones adversas cutáneas graves durante el tratamiento con isotretinoína oral, deben suspender el tratamiento y consultar con el médico inmediatamente.*

En marzo de 2010 las agencias reguladoras de medicamentos revisaron la información disponible sobre la asociación de reacciones cutáneas graves como eritema multiforme, necrolisis epidérmica tóxica (NET) y síndrome de Stevens-Johnson (SSJ). La revisión concluía que, aunque existía suficiente evidencia de asociación entre el uso de isotretinoína y la aparición de eritema multiforme, sin embargo no era posible establecer esta asociación en los otros dos casos (NET y SSJ), fundamentalmente por la existencia de otras posibles causas alternativas en la mayoría de los casos analizados.

Posteriormente informaciones procedentes de notificación espontánea de reacciones adversas, en particular de SSJ, han motivado una nueva revisión, poniendo de manifiesto que no puede descartarse la asociación del uso de isotretinoína y la aparición de SSJ o NET, por lo que estas reacciones adversas se incluirán en las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos con isotretinoína de administración oral.

**Ketoprofeno y dexketoprofeno tópicos: reacciones de fotosensibilidad.**

*Según los datos disponibles hasta el momento, el balance beneficio-riesgo de ketoprofeno de administración tópica continúa siendo favorable.*

Con objeto de prevenir posibles reacciones de fotosensibilidad asociadas al uso de

ketoprofeno tópico, el CHMP ha recomendado reforzar determinadas medidas encaminadas a minimizar este riesgo, entre las que se incluyen la dispensación bajo prescripción médica de todos los medicamentos con ketoprofeno de administración tópica en aquellos países de la UE en los que no se daba esta circunstancia (en España estos medicamentos son de prescripción médica), así como reforzar la información de la ficha técnica y el prospecto sobre contraindicaciones y advertencias encaminadas a evitar la exposición a la luz solar directa y a evitar las reacciones cruzadas con otros productos que incluyen la benzofenona en su estructura química.

Las mismas consideraciones son de aplicación para dexketoprofeno de administración tópica.

*Nota informativa 2010/07 de seguridad de ketoprofeno y dexketoprofeno de administración tópica y reacciones de sensibilidad*

**Tamoxifeno: riesgo de reducción de respuesta terapéutica en pacientes metabolizadores lentos de CYP2D6 o que utilizan medicamentos que inhiben el CYP2D6**

*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 se metaboliza predominantemente a través del 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, así como las opiniones de distintos grupos asesores competentes en la materia.

La revisión ha concluido con las siguientes consideraciones:

- 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.

- 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.

**Corticosteroides de administración inhalada o intranasal: revisión europea de reacciones adversas psiquiátricas y sistémicas**

*El uso de corticosteroides por vía inhalatoria o intranasal, puede asociarse a la aparición de reacciones adversas sistémicas, incluyendo reacciones psiquiátricas, conductuales y problemas de crecimiento, entre otras.*

Las agencias de medicamentos europeas han llevado a cabo una revisión de la información disponible respecto a las reacciones adversas sistémicas asociadas al uso de corticosteroides por vía inhalatoria o intranasal, procedente de notificación espontánea, estudios publicados, así como información sobre datos farmacocinéticos y de exposición sistémica al medicamento después de la administración inhalada o intranasal.

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

Los datos de notificación espontánea incluyen casos de reacciones adversas psiquiátricas y conductuales, tras la administración

inhalatoria o intranasal de corticoides. 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. Algunas de estas reacciones adversas incluyen: hiperactividad psicomotora, alteraciones del sueño, ansiedad, depresión o agresividad.

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.

Como conclusión, las fichas técnicas de los corticosteroides inhalados se actualizarán con advertencias relativas a la posible aparición de reacciones adversas psiquiátricas y sistémicas. 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.

### Fluoroquinolonas y prolongación del intervalo QT: actualización de la información.

*Las distintas fluoroquinolonas pueden presentar diferentes potenciales de riesgo para inducir un incremento del intervalo QT.*

Con objeto de actualizar la información en las fichas técnicas de las distintas fluoroquinolonas, las agencias de medicamentos europeas han llevado a cabo una nueva revisión de los datos disponibles sobre el riesgo de prolongación del intervalo QT asociado a estos medicamentos "torsade de pointes".

La información revisada ha sido la procedente de estudios clínicos y no clínicos, estudios postautorización y de notificación espontánea

de reacciones adversas, disponible para enoxacino<sup>1</sup>, gemifloxacino<sup>1</sup>, levofloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, ofloxacino, pefloxacino, prulifloxacino<sup>1</sup> y rifloxacino<sup>1</sup>.

La revisión llevada a cabo ha concluido que el riesgo de prolongación del intervalo QT, puede ser diferente para las distintas fluoroquinolonas, estableciéndose tres niveles de riesgo según la información disponible para cada una de ellas:

1. Fluoroquinolonas con **riesgo potencial** de inducir prolongación del intervalo QT: gemifloxacino<sup>1</sup> y moxifloxacino.

Para estos principios activos se introducirán contraindicaciones de uso en pacientes con factores de riesgo o en tratamiento concomitante con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT. Adicionalmente, se actualizará la información en la ficha técnica y el prospecto sobre interacciones farmacológicas y se incluirán como posibles reacciones adversas prolongación del intervalo QT, taquiarritmia ventricular, síncope, torsade de pointes y fallo cardíaco.

2. Fluoroquinolonas con **riesgo bajo** de inducir prolongación del intervalo QT: levofloxacino, norfloxacino y ofloxacino.

Para estos principios activos se actualizará en la ficha técnica la información sobre precauciones de uso e interacciones con medicamentos que pueden inducir la prolongación del intervalo QT. Adicionalmente se incluirán como posibles reacciones adversas arritmia ventricular, torsade de pointes y prolongación del intervalo QT.

3. Fluoroquinolonas con **riesgo muy bajo** de inducir prolongación del intervalo QT: enoxacino<sup>1</sup>, pefloxacino, prulifloxacino<sup>1</sup> y rifloxacino<sup>1</sup>.

Para estos principios activos no se establecen contraindicaciones ni precauciones especiales de empleo a este respecto, aunque se incluirá en la ficha técnica este posible riesgo como advertencia y posible reacción adversa, dependiendo de la información disponible para cada quinolona.

### EVIDENCIA CIENTÍFICA INSUFICIENTE

#### Lamotrigina: no se confirma el riesgo de fallo hepático mortal

*Lamotrigina puede causar fallo hepático, pero el riesgo de desenlace mortal asociado al mismo no ha sido confirmado.*

Es bien conocido, y así aparece convenientemente recogido en su ficha técnica, que lamotrigina puede producir elevación de los enzimas hepáticas, así como disfunción y fallo hepático no mortal, por lo que a los pacientes que presentan alteración hepática se les

debe reducir la dosis de este principio activo.

Se ha realizado una exhaustiva evaluación de los 12 casos de fallo hepático con desenlace mortal que han sido comunicados mediante los sistemas de notificación espontánea, algunos de ellos publicados en la bibliografía. Seis de los casos tuvieron lugar en mujeres de entre 15 y 35 años.

Tras la evaluación se ha concluido que actualmente no existe la suficiente evidencia para poder establecer una relación causal entre la administración de lamotrigina y fallo hepático con desenlace mortal. Una vez excluidos todos aquellos casos en los que concurrían otros factores de riesgo, tan solo queda uno posiblemente relacionado, relativo a un paciente que tomaba concomitantemente lamotrigina y paracetamol. Este único caso, no proporciona la suficiente evidencia como para justificar una modificación en la información de la ficha técnica en relación con una posible interacción de ambos principios activos.

[http://www.aemps.es/actividad/notaMensual/docs/2010/infor\\_medicamentos-marzo10.pdf](http://www.aemps.es/actividad/notaMensual/docs/2010/infor_medicamentos-marzo10.pdf)

### Bisfosfonatos de administración oral y riesgo de cáncer de esófago: evidencia científica insuficiente

*La evidencia disponible para establecer una relación causal entre el uso de bisfosfonatos de administración oral y el cáncer de esófago, es insuficiente. 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.

Tras el análisis de los resultados obtenidos 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.

[http://www.aemps.es/actividad/notaMensual/docs/2010/infor\\_medicamentos-oct10.pdf](http://www.aemps.es/actividad/notaMensual/docs/2010/infor_medicamentos-oct10.pdf)

### REVISIONES DE SEGURIDAD

#### Clopidogrel e interacción con los inhibidores de la bomba de protones (IBP)

Como continuación de la **nota informativa 2009/07**, la AEMPS ha difundido la **nota informativa 2010/04**, informando a los profesionales sanitarios sobre las conclusiones

(1) No autorizadas en España.

de la última revisión de los datos disponibles sobre la posible interacción de clopidogrel con los IBP, que incluye las siguientes recomendaciones a los profesionales sanitarios:

Se desaconseja el uso concomitante de clopidogrel con omeprazol o esomeprazol o con otros inhibidores de la isoenzima CYP2C19 como fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazol, fluconazol, ticlopidina, ciprofloxacino, cimetidina, carbamazepina, oxcarbazepina y cloramfenicol, excepto cuando se considere estrictamente necesario. En este último caso, no se recomienda espaciar en el tiempo la administración de ambos medicamentos, ya que no previene la interacción entre clopidogrel y omeprazol o esomeprazol.

Estas recomendaciones no se aplican al resto de IBP diferentes a omeprazol o esomeprazol, ya que, aunque no puede descartarse completamente esta interacción, la evidencia actualmente disponible no apoya esta precaución. En cualquier caso, se recomienda valorar individualmente la necesidad del tratamiento con IBP en pacientes tratados con clopidogrel y los beneficios esperados del mismo en relación a sus posibles riesgos.

*Nota informativa 2010/04 sobre interacción de clopidogrel con los inhibidores de la bomba de protones: actualización de la información y recomendaciones de uso. Corrección de 27 de abril de 2010*

**Modafinilo: balance beneficio-riesgo favorable únicamente en el tratamiento de narcolepsia. Riesgo de trastornos cardiovasculares, de reacciones cutáneas y de hipersensibilidad.**

Las agencias reguladoras de medicamentos, han llevado a cabo una exhaustiva evaluación del balance beneficio/riesgo de los medicamentos que contienen modafinilo, motivada por la aparición de determinadas reacciones adversas (tras-

tornos psiquiátricos y reacciones cutáneas y de hipersensibilidad), así como por el uso fuera de las indicaciones autorizadas y el potencial de abuso que comporta.

Las conclusiones de esta revisión indican que el balance beneficio-riesgo sólo es favorable para la indicación de narcolepsia, que se observa un mayor riesgo de desarrollar reacciones de hipersensibilidad o cutáneas de tipo grave en población infantil que en la adulta y que existe un aumento del riesgo cardiovascular asociado a la administración de modafinilo.

*Nota informativa 2010/09 sobre la evaluación beneficio/riesgo de modafinilo*

**Formoterol y salmeterol: revisión de su seguridad en el tratamiento del asma**

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 antiastmáticos. Después de dicha revisión se actualizaron las fichas técnicas de los medicamentos con salmeterol y formoterol con esta nueva información.

Posteriormente 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 y no deben administrarse como monoterapia (ver Guía Española para el Manejo del Asma: GEMA), 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:

- 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.

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

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

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

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

- 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.

- 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. <http://www.aemps.es/actividad/notaMensual/docs/2010/inforMensual-oct10.pdf>

**Centro de Información de Medicamentos**

**Farmacéuticos:** M<sup>a</sup> Pilar Ardanaz, Arantza Viamonte, Marta Irujo, Ana Conchillo, Manuel Serrano.

**Teléfonos** 948 22 48 05 - 948 22 16 16 **Fax** 948 22 16 16 **e-mail** [cimna@redfarma.org](mailto:cimna@redfarma.org)

**Edita** Colegio Oficial de Farmacéuticos de Navarra. c/ Navas de Tolosa, 19-3º. 31002 PAMPLONA

**Depósito legal** NA-569/2003

**Horario del CIM**

**Lunes a Viernes:** de 8,30 h. a 19,30 h. ininterrumpido

**Sábados:** de 8,30 h. a 13,30 h.