

SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS: SEÑALES Y ALERTAS GENERADAS EN 2013-2014

Sumario

INTRODUCCIÓN

FÁRMACOS PARA LA OSTEOPOROSIS

- Ranelato de estroncio (Osseor[®], Protelos[®]): riesgo de infarto agudo de miocardio
- Denosumab (Prolia[®], ▼ Xgeva[®]): riesgo de hipocalcemia y osteonecrosis mandibular

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

- Anticonceptivos hormonales combinados y riesgo de TEV
- Revisión del balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen acetato de ciproterona en combinación con estrógenos

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)

- Diclofenaco y aceclofenaco: riesgo cardiovascular

PROCINÉTICOS

- Metoclopramida: efectos neurológicos y cardiovasculares
- Domperidona y riesgo cardiaco

FÁRMACOS DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

- Ivabradina (Corlantor[®], Procoralan[®]): riesgo cardiovascular
- Uso combinado de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (IECA/ARA II/ aliskireno) y riesgo de hiperpotasemia, hipotensión y fallo renal

OTROS FÁRMACOS

- Micofenolato mofetilo (Cellcept[®]) y sódico (Myfortic[®]): riesgo de bronquiectasias e hipogammaglobulinemia
- Codeína e intoxicación por morfina
- Zolpidem: riesgo de somnolencia al día siguiente
- Diacereína: diarrea y alteraciones hepáticas
- Agomelatina (Thymanax[®], Valdoxan[®]) y toxicidad hepática
- Cilostazol (Ekistol[®], Pletal[®]) y toxicidad cardiovascular

SEÑALES QUE REQUIEREN SEGUIMIENTO Y EVALUACIÓN ADICIONAL

- Cotrimoxazol + fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina e hiperpotasemia
- Nitrofurantoína y reacciones adversas hepáticas y pulmonares
- Nuevos anticoagulantes orales (NACO): rivaroxabán y riesgo de toxicidad hepática

INTRODUCCIÓN

«El perfil de seguridad de los nuevos medicamentos en el momento de su comercialización no es bien conocido». Esta frase, que encabeza los anteriores boletines INFAC sobre seguridad de medicamentos y resume la justificación de la farmacovigilancia, sigue sin perder actualidad. De hecho, existen determinados medicamentos para los que es necesario reforzar su farmacovigilancia y priorizar la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM). En la Unión Europea se inició en 2013 un nuevo sistema para la identificación de estos medicamentos, denominados «medicamentos sometidos a seguimiento adicional de seguridad» y que se diferencian por un triángulo negro invertido (▼) en la ficha técnica, prospecto y otros materiales informativos¹.

Los medicamentos sometidos a seguimiento adicional son aquellos que, por contener nuevos principios activos, ser medicamentos biológicos de reciente autorización o porque se requieren datos o estudios adicionales posteriores a la autorización, están sujetos a una vigilancia más estricta de su seguridad. El tiempo durante el cual permanecerán en seguimiento adicional será de cinco años o hasta que se cumplan las condiciones por las que se ha impuesto este distintivo. La relación de estos medicamentos se puede consultar en la web de la **Agencia Europea de Medicamentos** (EMA).

En España, hasta el 2013, un triángulo amarillo diferenciaba aquellos medicamentos con nuevos principios activos. Con la nueva normativa europea, el triángulo amarillo (▲) desapareció, sustituyéndose en su caso por el de seguimiento adicional (▼).

Por otro lado, en un estudio publicado en 2014 se observó que más de un tercio de los medicamentos aprobados en EE. UU. entre 1996 y 2012 habían recibido alguna alerta (*boxed warning*) y el 42% de dicha alertas se conocieron durante el periodo postcomercialización². Por lo que se puede afirmar que el perfil de seguridad de los nuevos medicamentos es provisional.

Además, los problemas de seguridad son un motivo frecuente de retirada de medicamentos del mercado. Algunos ejemplos recientes son: medicamentos que contienen tetrazepam, Tredaptive® (ácido nicotínico + laropiprant), ketoconazol de administración sistémica y calcitonina intranasal.

En este boletín queremos destacar algunas señales y alertas relacionadas con la seguridad de medicamentos que se han generado a lo largo de 2013 y 2014.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nota informativa MUH (FV) 25/2013. Nueva legislación sobre ▼(medicamentos sometidos a seguimiento adicional de seguridad). AEMPS. (Accedido el 5/12/2014). Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_25-2013-seguimiento-adicional.htm
2. Cheng CM, Shin J, Guglielmo B. Trends in Boxed Warnings and Withdrawals for Novel Therapeutic Drugs, 1996 Through 2012. *JAMA Intern Med.* 2014;174 (10):1704-1705.

FÁRMACOS PARA LA OSTEOPOROSIS

RANELATO DE ESTRONCIO (OSSEOR®, PROTELOS®): RIESGO DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

El Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC), evaluó en 2013 la seguridad de ranelato de estroncio. La información analizada procedía de datos agrupados de ensayos clínicos que mostraban un incremento del riesgo de infarto de miocardio en los pacientes tratados con ranelato de estroncio respecto a placebo, sin que se observara un aumento en la mortalidad.

Teniendo en cuenta esta nueva información, así como los riesgos ya conocidos de tromboembolismo venoso y de reacciones cutáneas graves (**INFAC vol 21, nº1**), el PRAC reevaluó con detalle el balance beneficio-riesgo en las indicaciones autorizadas, concluyendo que era desfavorable, a pesar de lo cual la AEMPS decidió calificar Osseor® y Protelos® como medicamentos de diagnóstico hospitalario, restringiendo las indicaciones autorizadas.

- Ranelato de estroncio sólo debe utilizarse en la prevención de fracturas en pacientes con osteoporosis severa y alto riesgo de fractura, que no pueden utilizar otras alternativas terapéuticas y no presentan ni tienen antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o patología cerebrovascular. En caso de que alguna de estas circunstancias ocurriera durante el tratamiento, éste deberá interrumpirse.
- No debe utilizarse en pacientes con hipertensión arterial no controlada.
- La decisión de utilizar ranelato de estroncio debe basarse en la evaluación individual de cada paciente, valorándose además su riesgo cardiovascular antes del inicio del tratamiento y periódicamente durante el mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nota informativa MUH (FV) 11/2013. Ranelato de estroncio (Osseor[®], Protelos[®]): Riesgo de infarto agudo de miocardio. AEMPS. (Accedido el 5/12/2014). Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_11-2013-ranelato-estroncio.htm.
2. Nota informativa MUH (FV) 1/2014. (Accedido el 5/12/2014). Ranelato de estroncio (▼Osseor[®], ▼Protelos[®]): la revisión europea concluye que el balance beneficio-riesgo es desfavorable. AEMPS. (Accedido el 5/12/2014). Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_01-2014-ranelato-estroncio.htm.
3. Nota informativa MUH (FV) 2/2014. Finalización de la revisión del balance beneficio-riesgo de ranelato de estroncio (▼Osseor[®], ▼Protelos[®]): restricciones de uso. AEMPS. (Accedido el 5/12/2014). Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_02-2014-ranelato-estroncio.htm.
4. Nota informativa MUH (FV) 9/2014. Ranelato de estroncio (▼Osseor[®], ▼Protelos[®]): calificado como medicamento de diagnóstico hospitalario http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_09-2014-ranelato.htm.

DENOSUMAB (PROLIA[®], ▼XGEVA[®]): RIESGO DE HIPOCALCEMIA y OSTEONECROSIS MANDIBULAR

Denosumab está indicado para pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos (▼Xgeva[®]), así como para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con riesgo elevado de fracturas (Prolia[®]) y para el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata (Prolia[®]).

La hipocalcemia y la osteonecrosis mandibular (ONM) son dos RAM conocidas para denosumab. En el boletín **INFAC vol 21, nº1** ya se informó del riesgo de hipocalcemia relacionado con denosumab (además del riesgo de fracturas atípicas). El riesgo de que se produzca aumenta con el grado de insuficiencia renal del paciente. Se han producido casos de hipocalcemia sintomática grave, apareciendo la mayoría durante las primeras semanas de tratamiento.

Con objeto de evitar la aparición de hipocalcemia, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda corregir la hipocalcemia preexistente, utilizar los suplementos de calcio y vitamina D necesarios (especialmente en pacientes con insuficiencia renal grave o que se encuentren en diálisis), indicar a los pacientes que comuniquen cualquier síntoma sugestivo de hipocalcemia y seguir las recomendaciones sobre monitorización de la calcemia según el medicamento (Prolia[®]/▼Xgeva[®]), la indicación y el tipo de paciente:

- En el caso de ▼Xgeva[®], tanto antes de la dosis inicial como dentro de las dos semanas siguientes a la misma, en todos los pacientes.
- En el caso de Prolia[®], antes de cada dosis en todos los pacientes y dentro de las dos semanas siguientes a la primera dosis en caso de pacientes con riesgo de hipocalcemia (p.ej. pacientes con insuficiencia renal grave).
- Siempre en caso de aparición de síntomas que hagan sospechar hipocalcemia o en casos en los que esté clínicamente indicado.

La ONM puede aparecer en pacientes que reciben denosumab para el tratamiento de la osteoporosis, aunque la mayoría de los casos han tenido lugar en pacientes con cáncer. Su etiología es desconocida, si bien se han identificado determinados factores de riesgo que favorecen su desarrollo: tratamiento previo con bisfosfonatos, edad avanzada, higiene bucal deficiente, procedimientos dentales invasivos, existencia de determinadas comorbilidades (p. ej. enfermedad dental preexistente, anemia, coagulopatía, infección), hábito tabáquico, diagnóstico de cáncer con lesiones óseas y determinados tratamientos concomitantes (p. ej. quimioterapia, medicamentos biológicos antiangiogénicos, corticosteroides, radioterapia de cabeza y cuello).

En relación con el riesgo de ONM, la AEMPS establece las siguientes recomendaciones:

- Realizar una revisión y mantenimiento de la higiene bucal al inicio y durante el tratamiento, evitando en la medida de lo posible procedimientos dentales invasivos en pacientes con factores de riesgo.
- No iniciar tratamiento en pacientes con patologías odontológicas que requieran cirugía o que no se hayan recuperado aún de una cirugía maxilofacial previa.
- Informar a los pacientes acerca de la importancia de mantener una buena higiene bucal, realizarse revisiones dentales periódicas y comunicar inmediatamente cualquier anomalía en la boca.

BIBLIOGRAFÍA

Nota informativa MUH (FV) 13/2014. Denosumab (Prolia[®], ▼Xgeva[®]): riesgo de osteonecrosis mandibular e hipocalcemia. AEMPS. (Accedido el 5/12/2014). Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_13-2014-Denosumab.htm.

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES COMBINADOS Y RIESGO DE TEV

La seguridad de los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) ha sido revisada de forma continua por las agencias de medicamentos. La AEMPS ha informado sobre las diferencias entre los distintos anticonceptivos en el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en su [Nota Informativa 2001/10 de 1 de octubre de 2001](#) y en su [Informe Mensual de enero de 2012](#) (este último recogido en el [INFAC vol 19, nº 4](#)).

A petición de las autoridades francesas, el PRAC inició en febrero de 2013 la revisión del balance beneficio-riesgo de los AHC, en particular de los de tercera y cuarta generación que son aquellos que contienen como progestágeno desogestrel, gestodeno, norgestimato, drospirenona o nomegestrol.

La revisión confirma que el riesgo de TEV es pequeño como norma general, pero que aquellos que contienen levonorgestrel, noretisterona o norgestimato como progestágenos presentan un riesgo más bajo (ver tabla de estimación del riesgo de TEV asociado a AHC).

El riesgo de TEV es mayor durante el primer año de tratamiento y cuando se reinicia el tratamiento tras una interrupción de más de un mes.

La lista de los anticonceptivos hormonales sistémicos disponibles actualmente se puede consultar en el siguiente enlace: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/INFAC_tabla_Vol_23_n_3.pdf

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO ASOCIADO A AHC

Progestágeno (combinado con etinilestradiol-EE, excepto que se especifique)	Incidencia estimada (por 10.000 mujeres durante un año de uso)
No usuarias de AHC	2
Levonorgestrel/ Norgestimato/ Noretisterona	5-7
Etonogestrel/ Norelgestromina	6-12
Gestodeno/ Desogestrel/ Drospirenona	9-12
Clormadinona/ Dienogest/ Nomegestrol (combinados con estradiol-E2)	No disponible

BIBLIOGRAFÍA

1. Nota informativa MUH (FV) 6/2013. Inicio de la revisión de la seguridad de los anticonceptivos orales combinados de tercera y cuarta generación. AEMPS. (Accedido el 5/12/2014). Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_06-2013-anticonceptivos.htm.
2. Nota informativa MUH (FV) 27/2013. Anticonceptivos hormonales combinados: conclusiones de la revisión del riesgo de tromboembolismo venoso. AEMPS. (Accedido el 5/12/2014). Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_27-2013-anticonceptivos.htm.

REVISIÓN DEL BALANCE BENEFICIO-RIESGO DE LOS MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN ACETATO DE CIPROTERONA EN COMBINACIÓN CON ESTRÓGENOS

El PRAC ha revisado la seguridad de los medicamentos que contienen acetato de ciproterona en combinación con estrógenos. Ha concluido que la relación beneficio-riesgo se mantiene favorable para el tratamiento del hirsutismo y/o del acné andrógeno-dependiente moderado o severo que no responda a tratamientos tópicos y antibioterapia y que no deben administrarse solamente con fines de anticoncepción.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nota informativa MUH (FV) 7/2013. Inicio de la revisión del balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen acetato de ciproterona en combinación con etinilestradiol. AEMPS. (Accedido el 5/12/2014). Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_07-2013-etinilestradiol.htm.
2. Nota informativa MUH (FV) 12/2013. Medicamentos que contienen acetato de ciproterona en combinación con etinilestradiol. Actualización de sus condiciones de autorización. AEMPS. (Accedido el 5/12/2014). Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_12-2013-ciproterona.htm.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)

DICLOFENACO Y ACECLOFENACO: RIESGO CARDIOVASCULAR (RCV)

Los efectos adversos más conocidos de los AINE son los de tipo gastrointestinal y cardiorrenal, además de las reacciones de hipersensibilidad y el asma. En los últimos años se han observado efectos trombogénicos que pueden aumentar el riesgo de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

Durante el año 2013 se revisó el RCV de diclofenaco de administración sistémica, concluyéndose que su uso se asocia a un incremento en el riesgo de tromboembolismo arterial, de magnitud similar al observado con los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (coxibs), particularmente cuando se utiliza a dosis altas (150 mg/día) y durante periodos prolongados de tiempo. A la luz de estas conclusiones, y puesto que aceclofenaco se metaboliza en diclofenaco y se relaciona estructuralmente con él, se ha procedido también a evaluar su RCV. Dicha evaluación ha puesto de manifiesto que el perfil de aceclofenaco es similar al de diclofenaco en lo que respecta al riesgo trombótico.

Tras la revisión de los datos disponibles, la AEMPS recomienda:

- No administrar estos fármacos en pacientes con insuficiencia cardíaca [clasificación II-IV de la New York Heart Association (NYHA)], cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular.
- En caso necesario, se utilizarán con especial precaución en pacientes con factores de RCV, antecedentes de sangrado cerebrovascular o insuficiencia cardíaca congestiva (clasificación I NYHA), revisando periódicamente la necesidad del tratamiento y los beneficios obtenidos.
- En todos los pacientes, se debe utilizar la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nota informativa MUH (FV) 16/2013. Diclofenaco y riesgo cardiovascular: restricciones de uso. AEMPS. (Accedido el 5/12/2014). Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_16-2013-diclofenaco.htm.
2. Nota informativa MUH (FV) 15/2014. Aceclofenaco y riesgo cardiovascular: nuevas restricciones de uso. AEMPS. (Accedido el 5/12/2014). Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_15-aceclofenaco.htm.

PROGINÉTICOS

METOCLOPRAMIDA: EFECTOS NEUROLÓGICOS Y CARDIOVASCULARES

La EMA ha revisado el balance beneficio-riesgo de metoclopramida en sus indicaciones autorizadas, tanto para adultos como para pediatría, con el fin de evaluar los riesgos, en particular los efectos neurológicos y cardiovasculares, así como sus datos de eficacia en distintas indicaciones, ya que éstas no son uniformes en los distintos países de la Unión Europea. Previamente se había revisado la seguridad de metoclopramida en la población pediátrica (ver [nota informativa MUH \(FV\) 20/2011](#)).

Esta revisión confirma el riesgo ya conocido de reacciones extrapiramidales a corto plazo y de discinesia tardía. Este riesgo de reacciones adversas neurológicas agudas es mayor en niños, con dosis altas y en tratamientos a largo plazo, y es más probable que ocurran tras la administración de varias dosis. Los pacientes de edad avanzada mostraron un mayor riesgo de discinesia tardía irreversible tras tratamientos prolongados.

También se han notificado algunos casos de reacciones adversas cardiovasculares graves (incluyendo hipotensión, shock, síncope, bradicardia, bloqueo auriculo-ventricular y paro cardíaco), fundamentalmente tras la administración intravenosa en pacientes que presentaban factores de riesgo para patologías cardíacas.

Teniendo en cuenta esta información, la AEMPS recomienda:

- No utilizar metoclopramida en niños menores de un año.
- Restringir su uso en niños y adolescentes de 1 a 18 años como segunda línea en la prevención de náuseas y vómitos retardados en quimioterapia y en el tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios.

- Restringir su uso en pacientes adultos para prevención y tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (retardados), radioterapia, cirugía o migraña.
- Limitar la duración del tratamiento a un máximo de 5 días.
- Limitar la dosis máxima a 0,5 mg por kg de peso en 24 horas.
- Revisar el tratamiento de los pacientes que utilizan metoclopramida de forma habitual.

BIBLIOGRAFÍA

Nota informativa MUH (FV) 22/2013. Metoclopramida: restricciones de uso, actualización de indicaciones y posología. AEMPS. (Accedido el 5/12/2014). Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_22-2013-metoclopramida.htm.

DOMPERIDONA Y RIESGO CARDIACO

Las reacciones adversas de domperidona a nivel cardiaco (arritmias ventriculares debidas a la prolongación del intervalo QT que pueden tener desenlace fatal) son conocidas y motivaron hace unos años la retirada de las presentaciones de administración parenteral. Además, en 2011 la AEMPS emitió una nota informativa al respecto (incluida en el **INFAC vol 21, nº 1**).

No obstante, se han seguido notificando casos, por lo que el PRAC ha reevaluado el balance beneficio-riesgo, concluyendo que éste es favorable únicamente para el alivio de los síntomas de náuseas y vómitos, por lo que recomienda:

- Restringir las indicaciones autorizadas (utilizar únicamente para el tratamiento sintomático de náuseas y vómitos).
- Reducir la dosis (no sobrepasar una dosis de 10 mg tres veces al día por vía oral para adultos y adolescentes de 35 kg de peso o más, y en menores de 35 kg una dosis de 0,25 mg/kg de peso corporal hasta tres veces al día) y la duración del tratamiento.
- Nuevas contraindicaciones: uso concomitante con medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT o que sean inhibidores potentes del citocromo CYP3A4, presencia de alteraciones de la conducción o del ritmo cardiaco, insuficiencia hepática moderada o grave.
- Suspender la autorización de comercialización de las presentaciones rectales para administración pediátrica y las de administración oral de dosis superiores a 10 mg.

BIBLIOGRAFÍA

Nota informativa MUH (FV) 4/2014. Domperidona y riesgo cardiaco: restricciones en las condiciones de autorización. AEMPS. (Accedido el 5/12/2014). Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_04-2014-domperidona.htm.

FÁRMACOS DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

IVABRADINA (CORLENTOR®, PROCORALAN®): RIESGO CARDIOVASCULAR

Una de las indicaciones de ivabradina es el tratamiento sintomático de la angina de pecho crónica estable en adultos que presentan intolerancia o contraindicación al uso de beta-bloqueantes, o en asociación con beta-bloqueantes en pacientes no controlados adecuadamente con dosis óptimas de beta-bloqueante.

En base a la evaluación del estudio SIGNIFY y de estudios previos, el PRAC recomienda:

- El tratamiento sólo debe iniciarse si la frecuencia cardiaca en reposo del paciente es ≥ 70 latidos por minuto.
- La dosis de inicio no debe superar los 5 mg dos veces al día (2,5 mg en mayores de 75 años).
- La dosis de mantenimiento no debe superar los 7,5 mg dos veces al día.
- Antes de iniciar el tratamiento y después de un ajuste de dosis, se debe monitorizar la frecuencia cardiaca.
- Si los síntomas de angina no mejoran pasados tres meses de tratamiento deberá suspenderse su administración, y también en caso de aparición de fibrilación auricular.
- Se contraindica el uso concomitante de ivabradina con verapamilo y diltiazem.

BIBLIOGRAFÍA

Nota informativa MUH (FV) 17/2014. Ivabradina (Corlentor®, Procoralan®): restricciones de uso en pacientes con angina de pecho crónica estable. AEMPS. (Accedido el 5/12/2014). Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_17-ivabradina.htm.

USO COMBINADO DE MEDICAMENTOS QUE ACTÚAN SOBRE EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA (IECA/ARA II/ALISKIRENO) Y RIESGO DE HIPERPOTASEMIA, HIPOTENSIÓN Y FALLO RENAL

Tras la evaluación del balance beneficio-riesgo, el PRAC ha concluido que el uso combinado de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (IECA, ARA II, aliskireno) incrementa el riesgo de hiperpotasemia, hipotensión y fallo renal en comparación con la monoterapia. Además, con la combinación no se han observado beneficios adicionales significativos en términos de mortalidad global ni morbilidad cardiovascular o renal. En consecuencia, las recomendaciones del PRAC son:

- No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética. En los casos en los que se considerase imprescindible, debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista, con una estrecha monitorización de la función renal, balance hidroelectrolítico y tensión arterial.
- Está contraindicada la combinación de aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes.
- Candesartan y valsartan se mantienen autorizados para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en combinación con IECA únicamente en aquellos pacientes que no puedan utilizar antagonistas de los mineralocorticoides (espironolactona, eplerenona).

BIBLIOGRAFÍA

Nota informativa MUH (FV) 6/2014. Uso combinado de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (IECA/ARA II): restricciones de uso. AEMPS. (Accedido el 5/12/2014). Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_06-renina-angiotensina.htm.

OTROS FÁRMACOS

MICOFENOLATO MOFETILO (CELLCEPT®) Y SÓDICO (MYFORTIC®): RIESGO DE BRONQUIECTASIAS E HIPOGAMMAGLOBULINEMIA

Estos inmunosupresores están indicados, en combinación con ciclosporina y corticosteroides, en la profilaxis del rechazo agudo en pacientes adultos sometidos a determinados trasplantes.

Una revisión reciente llevada a cabo por el PRAC ha puesto de manifiesto que micofenolato (mofetilo o sódico), administrado en combinación con otros inmunosupresores, puede causar hipogammaglobulinemia y bronquiectasias.

La acción inhibitoria que micofenolato mofetilo ejerce sobre los linfocitos se ha postulado como el mecanismo causal de la hipogammaglobulinemia. El riesgo de bronquiectasias parece estar relacionado con la propia hipogammaglobulinemia o con un efecto farmacológico directo sobre el pulmón. También se han producido casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis pulmonar, algunos de los cuales fueron mortales.

Teniendo en cuenta esta información, la AEMPS recomienda realizar determinación de inmunoglobulinas séricas a todos aquellos pacientes en tratamiento con micofenolato (mofetilo o sódico) que desarrollen infecciones recurrentes, así como llevar a cabo una monitorización lo más precoz posible de aquellos pacientes que desarrollen síntomas pulmonares persistentes como tos y disnea.

BIBLIOGRAFÍA

Nota informativa MUH (FV) 19/2014. Micofenolato mofetilo y sódico: riesgo de bronquiectasias e hipogammaglobulinemia. AEMPS. (Accedido el 12/12/2014). Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_19-micofenolato.htm.

CODEÍNA E INTOXICACIÓN POR MORFINA

El efecto farmacológico de la codeína se debe a su transformación en morfina. Existen diferencias genéticas en cuanto a la expresión de la enzima implicada en dicha metabolización (CYP2D6). Así, en aquellas personas que tengan deficiencia de esta enzima se obtendrá menor efecto analgésico y, en cambio, en aquellas personas metabolizadoras ultrarrápidas la codeína se transformará en morfina rápidamente y tendrán más posibilidades de presentar RAM derivadas de la intoxicación por morfina.

Tras conocerse varios casos graves de intoxicación por morfina, algunos de ellos mortales, asociados a la administración de codeína en niños para el tratamiento sintomático del dolor, se recomiendan las siguientes restricciones:

- Codeína está indicada únicamente para el tratamiento del dolor agudo moderado en niños mayores de 12 años para los que no se considere adecuado el uso de ibuprofeno o paracetamol como único analgésico. Debe utilizarse la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible. No deben superarse los 3 días de tratamiento.
- Deberá usarse con precaución en mayores de 12 años que presenten compromiso de la función respiratoria o que hayan sido sometidos a cirugías extensas.
- El uso de codeína se contraindica en:
 - Pacientes menores de 18 años que vayan a ser intervenidos de amigdalectomía/adenoidectomía por síndrome de apnea obstructiva del sueño.
 - Pacientes metabolizadores ultrarrápidos, por presentar riesgo extremadamente alto de sufrir una intoxicación por morfina.
 - Mujeres durante la lactancia, debido al riesgo del lactante de sufrir RAM graves en caso de que la madre sea metabolizadora ultrarrápida.

Respecto al uso de codeína como antitusígeno en niños, tras la revisión realizada por el PRAC y en espera de la decisión final, la AEMPS recomienda no utilizar codeína en menores de 12 años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nota informativa MUH (FV) 17/2013. Codeína: restricciones de uso como analgésico en pediatría. AEMPS. (Accedido el 5/12/2014). Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_17-2013-codeina.htm
2. Nota informativa MUH (FV) 3/2015. Codeína: nuevas restricciones de uso como antitusígeno en pediatría. AEMPS. (Accedido el 16/03/2015). Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH_FV_03-codeina.htm

ZOLPIDEM (DALPARAN®, STILNOX®, Zolpidem EFG®): RIESGO DE SOMNOLENCIA AL DÍA SIGUIENTE

Tras la revisión de los datos de eficacia y seguridad de zolpidem, motivada por la notificación de casos de alteraciones en la atención, incluyendo parasomnias, y de efectos sobre la atención en la conducción de vehículos al día siguiente de la administración del medicamento, el PRAC ha recomendado actualizar las fichas técnicas de los medicamentos que contienen zolpidem:

- La dosis recomendada en adultos se mantiene en 10 mg/día. En pacientes de edad avanzada o con insuficiencia hepática la dosis recomendada es de 5 mg/día.
- Debe administrarse en una única dosis en el momento en que el paciente vaya a dormir y no debe tomarse ninguna dosis adicional.
- Se recomienda no conducir o realizar actividades que requieran atención y puedan ser peligrosas durante las siguientes 8 horas tras la toma del medicamento.

Se recuerda la recomendación de que la duración del tratamiento con cualquier hipnóticos no debería superar las 2-4 semanas (ver **INFAC vol 21, nº 3**)

BIBLIOGRAFÍA

- Nota informativa MUH (FV) 5/2014. Zolpidem (Dalparan®, Stilnox®, Zolpidem EFG®): riesgo de somnolencia al día siguiente. AEMPS. (Accedido el 5/12/2014). Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_05-2014-zolpidem.htm.

DIACEREÍNA: DIARREA Y ALTERACIONES HEPÁTICAS

En 2013, tras analizar datos de farmacovigilancia relacionados con el riesgo de diarrea grave y alteraciones hepáticas asociadas a diacereína, el PRAC concluyó que el balance beneficio-riesgo de este fármaco era desfavorable y recomendó la suspensión de la autorización de comercialización. Posteriormente los laboratorios titulares de estos medicamentos ejercieron su derecho de reexaminación, proponiendo nuevas medidas de prevención o minimización de riesgos. El PRAC ha con-

siderado que el balance beneficio-riesgo puede mantenerse favorable si se establecen las siguientes restricciones de uso:

- No se recomienda su uso a partir de los 65 años de edad.
- No debe utilizarse en pacientes con enfermedad hepática y se debe vigilar la aparición de signos y síntomas de alteración hepática.
- El tratamiento debe iniciarse con 50 mg/día durante las primeras 2-4 semanas, incrementándose posteriormente a 100 mg/día.
- El tratamiento debe suspenderse en el momento en que el paciente presente diarrea.
- Solo debe usarse en el tratamiento sintomático de la artrosis de rodilla y de cadera.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nota informativa MUH (FV) 30/2013. Diacereína: la evaluación europea concluye que el balance beneficio-riesgo es desfavorable. AEMPS. (Accedido el 5/12/2014). Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_30-2013-diacereina.htm.
2. Nota informativa MUH (FV) 3/2014. Diacereína: restricciones de uso tras la reexaminación de la información. AEMPS. (Accedido el 5/12/2014). Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_03-2014-diacereina.htm.

AGOMELATINA (THYMANAX®, VALDOXAN®) Y TOXICIDAD HEPÁTICA

El riesgo de alteraciones hepáticas asociadas a este antidepresivo es conocido y figura en su ficha técnica (**INFAC vol 21, nº 1**).

El PRAC, tras la revisión de los datos disponibles, ha concluido que su eficacia en pacientes mayores de 75 años no está demostrada y que además las reacciones hepáticas pueden ser más graves en este grupo de población.

Teniendo en cuenta las conclusiones del PRAC y en espera de la decisión final europea, la AEMPS recomienda:

- No iniciar nuevos tratamientos en pacientes de 75 años de edad o mayores. En pacientes de estas edades que estén ya en tratamiento, revisar la idoneidad de continuar el tratamiento.
- En todos los pacientes, seguir estrictamente las recomendaciones sobre monitorización de la función hepática establecidas en la ficha técnica.
- No iniciar el tratamiento, o suspenderlo, en aquellos pacientes que presenten un valor de enzimas hepáticas 3 veces superior al límite superior de la normalidad.
- Informar a los pacientes en tratamiento sobre los signos y síntomas de daño hepático, indicándoles que busquen asistencia médica en el caso de que estos se presenten.

BIBLIOGRAFÍA

- Nota informativa MUH (FV) 14/2014. Agomelatina (Thymanax®, Valdoxan®) y toxicidad hepática: nuevas recomendaciones de uso. AEMPS. (Accedido el 5/12/2014). Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_14-2014-agomelatina.htm.

CILOSTAZOL (EKISTOL®, PLETAL®) Y TOXICIDAD CARDIOVASCULAR

A raíz de una serie de sospechas de reacciones adversas de tipo cardiovascular (taquicardia, palpitaciones, taquiarritmia, hipotensión) y hemorrágicas recibidas en el Sistema Español de Farmacovigilancia, se ha realizado, a nivel europeo, la evaluación del balance beneficio-riesgo de cilostazol en sus indicaciones autorizadas, concluyéndose que la eficacia clínica de cilostazol es modesta y los beneficios solamente superan a sus potenciales riesgos en un limitado subgrupo de pacientes.

Por ello, en junio de 2013, la AEMPS informó de que se modificaban las condiciones de autorización de los medicamentos que contenían cilostazol (Ekistol® y Pletal®) y estos pasaban a ser de Diagnóstico Hospitalario.

Las recomendaciones dadas con respecto a sus indicaciones terapéuticas y a su dosificación son las siguientes:

- Cilostazol solo debe utilizarse para el tratamiento de la claudicación intermitente en aquellos pacientes en los que los cambios en el estilo de vida por sí solos no hayan resultado efectivos.
- Se debe evaluar el beneficio a los tres meses de instaurar el tratamiento y suspenderlo si éste no es clínicamente relevante.
- En pacientes que también utilizan inhibidores potentes del CYP3A4 o CYP2C19 es aconsejable reducir la dosis de cilostazol a 50 mg dos veces al día.

- No debe utilizarse en pacientes con angina inestable o que hayan sufrido infarto de miocardio o una intervención coronaria en los últimos seis meses. Tampoco debe emplearse en aquellos pacientes que presenten antecedentes de taquiarritmia severa ni en los que utilicen dos o más antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nota informativa MUH (FV) 8/2013. Cilostazol (Ekistol[®], Pletal[®]): finalización de la reevaluación de la relación beneficio-riesgo y restricciones de uso. AEMPS. (Accedido el 5/12/2014). Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_08-2013-cilostazol.htm
2. Nota informativa MUH (FV) 14/2013. Cilostazol (Ekistol[®], Pletal[®]): calificado como medicamento de diagnóstico hospitalario. AEMPS. (Accedido el 5/12/2014). Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_14-2013-cilostazol.htm

SEÑALES QUE REQUIEREN SEGUIMIENTO Y EVALUACIÓN ADICIONAL

COTRIMOXAZOL + FÁRMACOS INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA E HIPERPOTASEMIA

El riesgo de hiperpotasemia de cotrimoxazol (sulfametoxazol/trimetoprim) es conocido, y está reflejado en la ficha técnica. Trimetoprim es estructural y farmacológicamente similar a amilorida (diurético ahorrador de potasio). La hiperpotasemia por cotrimoxazol puede producirse rápidamente y conllevar un riesgo vital.

En un estudio observacional, del tipo caso-control, realizado en Canadá, a lo largo de un periodo de 14 años (1994-2008), se analizaron las hospitalizaciones por hiperpotasemia en pacientes mayores de 65 años, en tratamiento con IECA o ARA II, que habían recibido una prescripción antibiótica (cotrimoxazol, amoxicilina, norfloxacino, ciprofloxacino o nitrofurantoína) en los 14 días previos al ingreso. Comparado con la amoxicilina, el uso de cotrimoxazol se asoció con un riesgo casi 7 veces superior [OR = 6,7 (4,5-10,0)] de hospitalización por hiperpotasemia¹.

En otro estudio², realizado en la misma cohorte de pacientes (pero que se prolongó hasta el año 2012), se analizó el riesgo de muerte súbita ocurrida en los primeros 7 días de la prescripción de dichos antibióticos. Se observó que, en comparación con la amoxicilina, el riesgo era superior con cotrimoxazol [OR = 1,38 (1,09-1,76)] y con ciprofloxacino, fármaco del que ya se conoce su capacidad de prolongar el intervalo QT [OR = 1,29 (1,03-1,62)].

Los autores concluyen que en pacientes mayores en tratamiento con fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina (en los que el riesgo de hiperpotasemia es mayor), se deberían utilizar antibióticos alternativos a cotrimoxazol, y que, en caso de utilizar cotrimoxazol, se deberían monitorizar los niveles séricos de potasio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Antoniou T, Gomes T, Juurlink DN, Loutfy MR, Glazier RH, Mamdani MM. Trimethoprim-Sulfamethoxazole-Induced Hyperkalemia in Patients Receiving Inhibitors of the Renin-Angiotensin System: A Population-Based Study. *Arch Intern Med.* 2010;170(12):1045-1049.
2. Fralick M, Macdonald EM, Gomes T, Antoniou T, Hollands S, Mamdani MM, Juurlink DN. Co-trimoxazole and sudden death in patients receiving inhibitors of renin-angiotensin system: population based study. *BMJ* 2014;349:g6196

NITROFURANTOÍNA Y REACCIONES ADVERSAS HEPÁTICAS Y PULMONARES

La Agencia de Seguridad de Productos Sanitarios de Francia emitió dos cartas (en 2011 y 2012)^{1,2} dirigidas a los profesionales de la salud, relacionadas con la restricción de uso de nitrofurantoína debido al riesgo de efectos adversos graves hepáticos y pulmonares³.

La AEMPS no se ha pronunciado sobre el tema. Por ello, parece conveniente recordar algunas recomendaciones de las notas emitidas en Francia sobre el uso de nitrofurantoína.

La prescripción de nitrofurantoína se debe reservar para mujeres adultas y niñas a partir de 6 años, con diagnóstico de cistitis (por microorganismos sensibles) y cuando ningún otro antibiótico con una mejor relación beneficio-riesgo pueda ser usado por vía oral, quedando limitada la duración del tratamiento a 5-7 días. No debe ser utilizada en el tratamiento profiláctico de infecciones recurrentes del tracto urinario.

BIBLIOGRAFÍA

1. <http://www.ansm.sante.fr/content/download/32456/425545/version/1/file/lp-110311-nitrofurantoine.pdf>
2. <http://www.ansm.sante.fr/content/download/40221/524217/version/1/file/lp-120312-Nitrofuratoine.pdf>
3. Anónimo. Hemos leído 2014. Restricciones de uso a nitrofurantoína. <http://www.hemosleido.es/2014/06/25/restricciones-de-uso-a-nitrofurantoina>

NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES (NACO): RIVAROXABÁN Y RIESGO DE TOXICIDAD HEPÁTICA

La experiencia con los NACO indica que sus principales efectos adversos son las hemorragias, sobre todo digestivas. También se han descrito alteraciones cutáneas. Recientemente dos publicaciones han llamado la atención sobre la posible toxicidad hepática de rivaroxabán (la Agencia Suiza de medicamentos recibió 42 notificaciones de efectos adversos hepáticos, y 16 de ellos han sido descritos en dos publicaciones).

Tabla. **Notificaciones de sospechas de RAM hepáticas asociadas a anticoagulantes orales en la Base de Datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (a fecha 16/02/2015)**

Fármaco (nº de notificaciones)	Trastornos hepáticos (SMQ) Nº notificaciones (%)	Hepatitis (h), Insuficiencia Hepática (IH)
Dabigatrán (448)	24 (5,4)	4 h, 1 IH
Rivaroxabán (265)	19 (7,2)	7 h
Apixabán (59)	2 (3,4)	1 hepatitis aguda
Acenocumarol (2511)	248 (9,9)	7 h, 2 IH
Warfarina (327)	18 (5,5)	1 h

SMQ: Standardised MedDRA Query.

Los casos notificados subrayan la necesidad de una vigilancia proactiva. Al prescribir rivaroxabán se debería informar a los pacientes sobre los posibles síntomas de toxicidad hepática.

Se recuerda el antecedente de ximelagatrán, cuyo mecanismo de acción es el mismo que dabigatrán (inhibidor directo de la trombina), que fue retirado del mercado por su toxicidad hepática.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anónimo. Butlletí groc. 2014;27(2):7-8.
2. Russmann S, Niedrig DF, Budmiger M, Schmidt C, Stieger B, Hürlimann S, Kullak-Ublick GA. Rivaroxaban postmarketing risk of liver injury. *J Hepatol.* 2014;61:293-300.
3. Liakoni E, Rätz Bravo AE, Terracciano L, Heim M, Krähenbühl S. Symptomatic hepatocellular liver injury with hyperbilirubinemia in two patients treated with rivaroxaban. *JAMA Intern Med.* 2014;174(10):1683-6.

AGRADECIMIENTOS: Agradecemos al Dr. Carmelo Aguirre y a la Dra. Monserrat García de la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco la revisión del texto, así como sus acertados comentarios y sugerencias.

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar a través de OSABIDE, del formulario de notificación on line de la intranet de Osakidetza, rellenando la tarjeta amarilla o a través de la nueva web de la AEMPS: <https://www.notificaRAM.es>

Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: el farmacéutico de su organización sanitaria o CEVIME - tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@euskadi.eus

Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Julia Barroso, Arrate Bengoa, Saioa Domingo, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Eguzkiñe Ibarra, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M^o José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Olloquiegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

ISSN: 1575054-X