

BOLETÍN DEL CENTRO AUTONÓMICO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA RIOJA

Gobierno de La Rioja
www.larioja.org



ÍNDICE

- ▶ 1 INTERACCIONES ENTRE MEDICAMENTOS Y ZUMOS DE FRUTAS
- ▶ 2 INFORMACIÓN SOBRE EL BUEN USO DE LOS MEDICAMENTOS EN CASO DE OLA DE CALOR. AÑO 2012
- ▶ 3. NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS).
- ▶ 4. INFORMACIÓN SOBRE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

1. INTERACCIONES ENTRE MEDICAMENTOS Y ZUMOS DE FRUTAS

El agua es el componente mayoritario en el cuerpo humano y es esencial para numerosos procesos fisiológicos (digestión, metabolismo, regulación de la temperatura corporal...). La deshidratación puede provocar cansancio, dolor de cabeza, dificultad de concentración... y es un factor que contribuye a empeorar algunas enfermedades. Constituye un mayor riesgo en grupos de población más sensibles, como niños, personas mayores, deportistas o personas que trabajan al aire libre.

El agua contenida en los alimentos junto con la que bebemos y el resto de líquidos que ingerimos, tienen que garantizar una correcta hidratación en todas las edades y circunstancias vitales.

Durante los meses de verano, debido a las condiciones climatológicas, se realizan más actividades al aire libre y nos movemos más. El calor, la humedad y el ejercicio físico hacen que el organismo requiera mayor hidratación para seguir funcionando correctamente. Por este motivo, en verano resulta especialmente importante prestar más atención a la hidratación e incrementar la ingesta de líquido.

Se ha demostrado científicamente que con bebidas de distintos sabores se consume mayor cantidad de líquidos, lo que permite optimizar mejor la hidratación. Por eso los especialistas recomiendan variar el consumo.

El verano es una de las épocas del año en la que más bebidas se consumen, incluyendo los zumos de frutas. Por ello que es conveniente conocer el efecto que puede producir su ingesta en personas que estén tomando algún medicamento.

Autores:

Autores: Ana Marauri Baños, Jara Gallardo Anciano, M^a José Aza Pascual-Salcedo

Centro de Farmacovigilancia de La Rioja.
Dirección General de Asistencia, Prestaciones y Farmacia.

Los zumos de frutas como el pomelo, pueden alterar de forma significativa la farmacocinética de diferentes fármacos. Las modificaciones que se produzcan dependerán del tipo de zumo ingerido y de las características del propio fármaco.

Son diversos los mecanismos por los que los zumos de frutas pueden alterar la biodisponibilidad de los medicamentos¹:

- **Inhibición del CYP3A4**

El CYP3A4 se encuentra en diversas localizaciones como el intestino delgado y el hígado entre otras. El 50% de los fármacos son sustratos de este citocromo y son metabolizados parcialmente al atravesar la pared del tubo digestivo, contribuyendo a la inactivación y eliminación de los mismos. Los zumos de pomelo, de naranja agria y de lima pueden inhibir el CYP3A4 intestinal e incrementar la biodisponibilidad de varios fármacos.

- **Inhibición de la glicoproteína-P (gp-P)**

La gp-P es un transportador que protege al organismo de productos tóxicos y fármacos devolviéndolos a la luz intestinal. Es fácilmente saturable por altas concentraciones de fármacos en el lumen intestinal lo que sugiere que puede tener una escasa importancia en las interacciones medicamentosas. In vitro se ha demostrado que los zumos de pomelo y de naranja dulce inhiben este mecanismo.

- **Inhibición del transportador de polipéptidos orgánicos aniónicos (OATP)**

Es un transportador que ayuda a la absorción de algunos fármacos. Los zumos de pomelo, naranja dulce y manzana lo inhiben, disminuyendo la biodisponibilidad de sus sustratos como el antihistamínico la fexofenadina.

ZUMO DE POMELO

Una de las interacciones más conocidas entre zumos y fármacos es la del pomelo. El descubrimiento se produjo de forma casual en 1989, durante la realización de un estudio ciego en el que se empleó zumo de pomelo para enmascarar el sabor del alcohol. El estudio estaba diseñado para conocer el efecto del alcohol sobre el felodipino. Se observó que las concentraciones que alcanzaba el medicamento en sangre eran bastante superiores a las obtenidas cuando se administraba con agua².

En años posteriores se ha estudiado un gran número

de medicamentos y su posible interacción con el pomelo. Se ha observado que los medicamentos metabolizados por el CYP3A4, son los que presentan mayor susceptibilidad de interaccionar con el zumo de pomelo.

Un estudio³ muestra que esta interacción persiste durante más de 72 horas, por lo que separar las tomas del zumo y de los fármacos no soluciona el problema. La razón del efecto prolongado del zumo de pomelo en el organismo es que éste actúa como un inhibidor suicida del CYP3A4, por lo que el cuerpo necesita regenerar los mecanismos de protección del intestino delgado sintetizando nuevas enzimas.

La magnitud de la interacción es diferente según las cantidades ingeridas. Por ejemplo tras el consumo de un vaso de zumo con un fármaco hipocolesterolemizante se observa un ligero incremento del fármaco en sangre. Sin embargo la administración de elevadas cantidades (3 vasos durante 2 días consecutivos) aumenta sus niveles hasta 12 veces. El consumo a largo plazo del zumo de pomelo no disminuye la magnitud de la interacción y no desarrolla tolerancia⁴.

Es difícil predecir cuáles son las consecuencias de esta interacción debido al polimorfismo genético, por el cual aquellas personas con una mayor concentración intestinal de CYP3A4 son más susceptibles a las interacciones entre el pomelo y los fármacos.

La interacción con el zumo de pomelo sólo es relevante para los fármacos administrados por vía oral. Hay estudios de formas intravenosas de fármacos que son sustratos del CYP3A4 hepático que no han demostrado alteraciones de las concentraciones plasmáticas^{5, 6}. Esto se debe a que la sustancia activa que contiene el pomelo se fija a los enzimas a nivel intestinal afectando al metabolismo presistémico. Aquellos fármacos con elevado efecto de primer paso son los que tienen mayor riesgo de sufrir interacciones con repercusión clínica.

Ante la posible interacción zumo de frutas-medicamentos, hay que determinar si la misma es clínicamente relevante. Especialmente importante será en aquellos medicamentos que tengan un margen terapéutico estrecho, ya que pequeñas modificaciones de sus concentraciones plasmáticas pueden provocar efectos tóxicos o ausencia de efecto farmacológico. El incremento de las concentraciones plasmáticas en ocasiones puede ser un inconveniente o una ventaja. Será un inconveniente cuando ese aumento de con-

centración pueda provocar la aparición de diversas reacciones adversas y será una ventaja en aquellos fármacos en los que es difícil alcanzar la biodisponibilidad deseada y en los que su intervalo posológico sea corto. Sin embargo esta ventaja es teórica ya que no todos los pacientes reaccionan igual a los fármacos debido a la variabilidad interindividual y al polimorfismo genético.

ZUMO DE PIÑA

La piña contiene bromelina, uno de los mayores inhibidores del citocromo P₄₅₀ (CYP2C9), que es la principal enzima responsable del metabolismo hepático de los anticoagulantes orales como la warfarina o el acenocumarol. El zumo de piña puede potenciar la acción anticoagulante de estos fármacos.

TABLA 1: FÁRMACOS QUE AUMENTAN SU BIODISPONIBILIDAD ORAL AL ADMINISTRARLOS CON ZUMO DE POMELO.

RECOMENDACIÓN: EVITAR SU ADMINISTRACIÓN CONJUNTA

CLASE DE FÁRMACOS	FÁRMACOS	POSIBLES EFECTOS ADVERSOS
ANTIARRÍTMICOS ANTIISTAMÍNICOS	Amiodarona, quinidina Terfenadina, astemizol	Arritmias Arritmias, prolongación del intervalo QT CETIRIZINA, LORATADINA Y DESLORATADINA PODRÍAN CONSIDERARSE UNA ALTERNATIVA
ANSIOLÍTICOS	Bupiriona, diazepam, midazolam, triazolam	Aumento de sedación
BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO	Felodipino, nifedipino, nimodipino, nicardipino, nisoldipino	Taquicardia, hipotensión
COSTICOSTEROIDES	Etinilestradiol, metilprednisolona	
ESTATINAS	Atorvastatina, lovastatina, simvastatina,	Miopatía, rabdomiolisis, dolor de cabeza FLUVASTATINA Y ROSUVASTATINA PODRÍAN CONSIDERARSE UNA ALTERNATIVA
INHIBIDORES DE LA PROTEASA	Saquinavir	Dolor de cabeza, fatiga, insomnio, ansiedad
INMUNOSUPRESORES	Ciclosporina, tacrólimus, sirólimus	Aumento de la inmunosupresión y de la toxicidad hepática y renal
NEUROPSIQUIÁTRICOS	Carbamazepina	Mareo, ataxia, náuseas
VASODILATADOR	Sildenafil	
PROCINÉTICO	Cisaprida	

No existe una lista única y exhaustiva de los fármacos que interaccionan con el zumo de pomelo. En la Tabla 1 se recogen los fármacos más frecuentes encontrados en la bibliografía consultada. Ante un paciente que ingiera de forma habitual o esporádica este zumo con medicamentos es conveniente realizar una consulta sobre la posible interacción entre ellos y su relevancia clínica y si fuera necesario, se recomendará la sustitución del pomelo por otra fruta.

Otros fármacos que también se pueden ver afectados son algunos antibióticos como la amoxicilina y las tetraciclinas, potenciando los efectos adversos de estos medicamentos.

ZUMO DE NARANJA AMARGA⁷

Los inhibidores de la monoaminoxidasa (iMAO) disminuyen la metabolización de los principios activos simpaticomiméticos que contiene la naranja amarga, pudiéndose producir crisis hipertensivas.

Por ello, los pacientes tratados con IMAO deben evitar el consumo de alimentos ricos en sustancias simpaticomiméticas o amins vasopresoras exógenas, como la naranja amarga.

Esta interacción es especialmente importante si se utilizan dosis de selegilina superiores a 10 mg al día, ya que a estas dosis ejerce una actividad IMAO no selectiva.

Bibliografía:

- Drug Interactions with Fruit Juices From Clinical Pharmacology Department, Christchurch Hospital, New Zealand. June 2006 008/06
1. Stump AL, Mayo T, Blum A. Management of grapefruit-drug interactions. Am Fam Physician. 2006;74:605-8.
2. Takanaga H, Ohnishi A, Murakami H, Matsuo H, Higuchi S, Urae A, et al. Relationship between time alter intake of grapefruit juice and the effect on pharmacokinetics and pharmacodynamics of nisoldipine in healthy subjects. Clin Pharmacol Ther 2000;67:201-14.
3. Grapefruit juice: potencial drug interactions. CMAJ aug.6: 2002;167(3)
4. Dresser GK, Bailey DG. The efectos of fruit jueces on drug disposition: a new model for drug interactions. European Journal of Clinical Investigation (2003) 33 (Supl. 2), 10-16.
5. Double-whammy: Food-Drug Interactions. Northwest Science and Technology. Winter 2001.
6. Medinteract. Base de datos de Interacciones entre principios activos, medicamentos y plantas medicinales.
7. <http://www.medinteract.net/interacciones.php>. Acceso 01/08/2012.

2. INFORMACIÓN SOBRE EL BUEN USO DE LOS MEDICAMENTOS EN CASO DE OLA DE CALOR. AÑO 2012

Las altas temperaturas que pueden alcanzarse durante el verano pueden ser especialmente nocivas para las personas tratadas con medicamentos. Las poblaciones más vulnerables son los pacientes con terapias farmacológicas prolongadas, los pacientes polimedicados principalmente de edad avanzada, y los niños.

Por ello se informa que la AEMPS ha publicado un documento de recomendaciones para los profesionales sanitarios que contiene información acerca de:

- la correcta conservación de los medicamentos en estos periodos
- situaciones clínicas especiales en 4 grupos de personas: con trastornos mentales y/ o que utilicen psicótopos, con patología cardiovascular, con patología endocrina, con patología uronefrológica
- control de la temperatura corporal
- conservación y utilización de los medidores de glucemia

Dicho documento se puede encontrar en la dirección
http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/ola_calor-2012.htm

A continuación se resumen algunos aspectos:

MENSAJES CLAVE

1. Los principales grupos de riesgo son: ancianos, lactantes y niños, personas que requieren tratamientos crónicos con medicamentos y personas dependien-

tes. El aislamiento social también aumenta la fragilidad ante una ola de calor.

Los ancianos son particularmente vulnerables por el deterioro de la sensación de sed, del equilibrio hidroelectrolítico y de la termorregulación.

2. Los medicamentos que pueden agravar el síndrome de agotamiento-deshidratación o golpe de calor son aquellos que:
 - Provocan alteraciones hidroelectrolíticas.
 - Pueden afectar la función renal.
 - Su perfil farmacocinético puede ser afectado por la deshidratación.
 - Pueden alterar la termorregulación central o periférica.
3. La adaptación de un tratamiento con medicamentos en curso debe considerarse caso a caso. No se deben reducir o interrumpir sistemáticamente los fármacos que pueden alterar la adaptación al calor si se utilizan correctamente, ya que no se consideran desencadenantes por sí mismos de los estados patológicos inducidos por el calor, sino que pueden contribuir al agravamiento de los mismos.
4. En caso de persistencia de la ola de calor, debe ser revisado periódicamente el estado de hidratación (evaluación clínica, evaluación de la ingesta de líquidos, medición del peso, de la frecuencia cardiaca, de la presión arterial y del balance electrolítico completo con la creatininemia y la evaluación del aclaramiento de creatinina).
5. Se recomienda revisar la lista de medicamentos utilizados por el paciente, tanto prescritos como de auto-

medicación, e identificar aquellos que suponen un riesgo.

- Reevaluar la necesidad de cada uno de los medicamentos y suprimir cualquiera que parezca inadecuado o no indispensable; en particular prestar atención a los pacientes mayores.
- Evitar la prescripción de AINEs, especialmente nefrotóxicos en caso de deshidratación.
- Cuando se prescriba un diurético, verificar que la ingesta de líquidos y sodio están adaptadas.
- Recomendar a los pacientes que no tomen ningún medicamento sin consejo médico, incluidos los medicamentos sin receta.

DEFINICIONES

- **Síndrome de agotamiento-deshidratación:** se produce por la alteración del metabolismo hidro-sódico provocado principalmente por la pérdida por el sudor. Aparece en pocos días.
- **Golpe de calor:** se origina por fracaso agudo de la termorregulación y constituye una urgencia médica extrema porque, a la vez, es de aparición muy rápida (1 a 6 horas) y de evolución fatal (en menos de 24 horas) si no se trata rápidamente.

FACTORES DE RIESGO DE APARICIÓN DEL SÍNDROME DE AGOTAMIENTO-DESHIDRATACIÓN O DE GOLPE DE CALOR EN PACIENTES VULNERABLES

- Patologías existentes como diabetes, aterosclerosis, HTA no controlada, insuficiencia cardiaca.
- Factores medio-ambientales como ausencia de climatización, falta de acceso a una zona fresca durante la jornada, trabajar bajo el calor o con vestimenta gruesa o impermeable.
- Factores personales como formar parte de las poblaciones de riesgo, dependencia o invalidez, antecedentes de trastornos por calor extremo, alcohol, drogas, situación de exclusión o de precariedad.
- Tratamiento con medicamentos:
 - que alteren el equilibrio hidroelectrolítico (diuréticos), la función renal (AINES, IECAS, ARAI, neurotóxicos en general) o la termorregulación (ISRS, tiotropio, triptanes, beta-bloqueantes, hormonas tiroideas)
 - que vean modificada su farmacocinética por deshidratación (digoxina, antiepilépticos)
 - que puedan inducir una hipertermia (neurolepticos, agonistas serotoninérgicos)
 - que puedan producir hipotensión (todos los antihipertensivos, antianginosos) que alteren el estado de vigilia

CONSERVACIÓN

Cuando los particulares transportan sus medicamentos, deben aplicar las siguientes precauciones de conservación:

- Los medicamentos a conservar entre +2°C y +8°C deben ser transportados en condiciones que respetan

la cadena de frío (embalaje isotérmico refrigerado), pero sin provocar la congelación del producto.

- Los medicamentos a conservar a temperatura ambiente no deben ser expuestos mucho tiempo a temperaturas elevadas como las que frecuentemente se alcanzan en los maleteros o los habitáculos de los coches expuestos a pleno sol. Se aconseja, como medida de prudencia, transportarlos en un embalaje isotérmico no refrigerado.

ALMACENAMIENTO Y UTILIZACIÓN DE LOS MEDIDORES DE GLUCEMIA Y SUS REACTIVOS ASOCIADOS, EN CASO DE OLA DE CALOR

Cuando se exponen al calor, ya sea durante una ola de calor o durante el transporte en condiciones en las que la temperatura no se controla, pueden ser útiles las siguientes recomendaciones:

- Tiras reactivas (o electrodos): deben mantenerse en un lugar fresco y seco en el rango de temperaturas indicadas en el envase y en las instrucciones de uso. Por ejemplo, puede mencionarse que no se guarden en la nevera, ya que el cambio brusco de temperatura en el momento de uso provoca una condensación incompatible con el buen uso de las tiras.

No se deben exponer a la luz del sol, ni a altas temperaturas, ni a fuertes variaciones en la temperatura y ni a una atmósfera demasiado húmeda. No deben congelarse. Si la temperatura supera la temperatura máxima recomendada durante varios días, todos los resultados de las medidas que entrañen una modificación terapéutica no habitual, debe ser motivo de consulta a un profesional sanitario (consulta de médico, farmacia, laboratorio de análisis clínicos o biológicos).

- Soluciones de control: se deben aplicar las mismas recomendaciones
- Medidores de la glucemia: El intervalo de temperatura de almacenamiento suele ser más amplio que el de las tiras reactivas (o electrodos). Sin embargo, los lectores no deben ser expuestos a la luz solar directa, ni a fuertes calores, ni a altas variaciones de la temperatura.
- Temperatura de funcionamiento: Deben respetarse los intervalos de temperatura que indica el fabricante. De acuerdo con su manual de uso, cuando se muestra el resultado, algunos lectores indican un mensaje de error si el medidor se utiliza fuera de los rangos de temperatura especificados. El resultado que aparece no es fiable. En otros casos, puede que no se muestre resultado alguno. Por último, algunos medidores no tienen una alarma de temperatura. En este caso, el cumplimiento de los rangos de temperatura debe ser riguroso.

Por otra parte, si el material (lector, tiras y soluciones de control) se somete a un cambio brusco de temperatura, es imprescindible dejar que se equilibre a temperatura ambiente antes de realizar una medición de la glucosa.

Si los rangos de temperatura indicados no se pueden cumplir, cualquier resultado que dé lugar a una modificación terapéutica no habitual debe ser motivo de consulta a un profesional sanitario.

- La deshidratación del paciente: En caso de deshidratación, es difícil obtener una gota de sangre. Por esta razón, los resultados pueden ser falsos o distorsionados.
- Transporte: Las tiras y las soluciones de control deben ser transportadas en sus envases originales. Es aconsejable transportar las tiras y las soluciones de control, además de en sus envases originales, en bolsas isotermales, pero sin nada de hielo.

3. NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD DE LA AEMPS

CALCITONINA: USO RESTRINGIDO A TRATAMIENTOS DE CORTA DURACIÓN

La calcitonina se encuentra comercializada en España en forma de medicamentos para uso por vía parenteral y en medicamentos para administración mediante pulverización intranasal. Los preparados parenterales están indicados en la prevención de la pérdida aguda de masa ósea debida a inmovilización repentina, en enfermedad de Paget y en hipercalcemia maligna. Los preparados para administración intranasal están indicados en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica para reducir el riesgo de fracturas vertebrales.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), comité científico de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), ha revisado el balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen calcitonina. Ha encontrado que existe un ligero incremento del riesgo de tumores en pacientes que recibieron durante un tiempo prolongado calcitonina y ha concluido que los beneficios del uso de calcitonina en reducir el riesgo de fracturas vertebrales en la osteoporosis postmenopáusica no superan los riesgos. Por tanto, ha recomendado que la solución para pulverización intranasal sea retirada del mercado.

Para el resto de las indicaciones autorizadas, el balance beneficio-riesgo de calcitonina por vía parenteral permanece favorable, pero se recomienda que el tratamiento se limite al periodo de tiempo más corto posible.

La AEMPS informará sobre el momento en que sea efectiva la suspensión de la autorización de comercialización de los medicamentos que contienen calcitonina intranasal.

Hasta que se adopte la decisión final la AEMPS recomienda:

- no iniciar nuevos tratamientos y revisar los tratamientos en curso para la indicación de osteoporosis, valorando posibles alternativas terapéuticas.
- el tratamiento con calcitonina inyectable debe limitarse a periodos cortos de tratamiento.

AMBRISENTAN (▲VOLIBRIS®): CONTRAINDICACIÓN EN PACIENTES CON FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

- Se contraindica el uso de ambrisentan (Volibris®) en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI).
- Se recomienda valorar otras alternativas terapéuticas en pacientes con FPI que actualmente se encuentren en tratamiento con ambrisentan.

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

Dada su actividad antagonista de endotelina A, se iniciaron algunos ensayos clínicos para evaluar la seguridad y eficacia de ambrisentan en el tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Un ensayo ha finalizado prematuramente tras observarse tasas superiores de hospitalización por causas respiratorias, mortalidad y reducción en la función pulmonar en pacientes con FPI tratados con ambrisentan respecto a placebo.

TRIMETAZIDINA (IDAPTAN®, TRIMETAZIDINA EFG): RESTRICCIÓN 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. El CHMP ha revisado el balance beneficio-riesgo de trimetazidina en sus indicaciones autorizadas, con motivo de los datos de seguridad relacionados con la aparición de síntomas neurológicos durante el tratamiento con trimetazidina, tales como parkinsonismo, síndrome de piernas inquietas, temblor o inestabilidad en la marcha.

Finalizada la revisión del balance beneficio-riesgo de trimetazidina en sus indicaciones autorizadas, se recomienda lo siguiente:

- En angina de pecho, trimetazidina debe utilizarse como tratamiento sintomático coadyuvante con otras alternativas de primera línea. No deberá de administrarse en pacientes con enfermedad de Parkinson o con alteraciones del movimiento, y se suspenderá permanentemente el tratamiento en caso de que aparezcan estos síntomas, así como en pacientes con insuficiencia renal grave.
- Con los datos disponibles actualmente, el balance beneficio-riesgo en el tratamiento de vértigo y tinnitus es desfavorable.

DORIPENEM (DORIBAX®): NUEVAS RECOMENDACIONES DE USO EN PACIENTES CON NEUMONÍA NOSOCOMIAL

Doripenem está indicado para el tratamiento en adultos, de las siguientes infecciones:

- Neumonía nosocomial (incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica).
- Infecciones intraabdominales complicadas.
- Infecciones urinarias complicadas.

El CHMP ha revisado su balance beneficio-riesgo en el tratamiento de la neumonía nosocomial y ha concluido que: tanto la dosis como el tiempo de tratamiento actualmente recomendados de doripenem para el abordaje terapéutico de la neumonía nosocomial pueden no ser suficientes para obtener los beneficios esperados en los pacientes por lo que establece nuevas recomendaciones de uso.

La AEMPS informa sobre las nuevas recomendaciones de uso de doripenem:

- **Duración del tratamiento:** en la neumonía nosocomial se establece como duración habitual de tratamiento 10 a 14 días. Para infecciones por patógenos Gram-negativos no fermentadores se considerarán periodos de tratamiento en el rango superior recomendado.
- **Dosificación:** Se valorará administrar 1 g de doripenem cada 8 horas durante un tiempo de perfusión de 4 horas cuando exista:
 - Un aumento del aclaramiento renal (particularmente $ClCr \geq 150$ ml/min) y/o
 - Infección por patógenos Gram-negativos no fermentadores, como es el caso de *Pseudomonas spp.* y *Acinetobacter spp.*
- Cuando se sospeche o confirme la infección por *Pseudomonas aeruginosa*, se valorará la posibilidad de utilizar además un antibiótico aminoglucósido.

UTILIZACIÓN DE EMLA® CREMA (LIDOCAÍNA Y PRILOCAÍNA) SOBRE SUPERFICIES EXTENSAS DE PIEL: RIESGO DE METHEMOGLOBINEMIA

Emla® es una crema anestésica indicada para la anestesia tópica de:

- **la piel intacta**, en intervenciones menores o procedimientos dermatológicos como por ejemplo la depilación láser.
- **la mucosa genital en adultos**, antes de intervenciones quirúrgicas superficiales o de anestesia por infiltración.
- **úlceras en extremidades inferiores**, para facilitar la limpieza mecánica/desbridamiento.

Se han notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano 11 casos de metahemoglobinemia en pacientes que se administraron Emla® sobre superficies extensas de piel, que motivaron en la mayoría de ellos el ingreso en servicio de urgencia hospitalaria.

Dada la gravedad de los casos notificados y debido al uso frecuente en nuestro medio de anestésicos locales en fotodepilación, la AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios:

- Emla® crema sólo debe dispensarse con receta médica.
- Es necesario respetar estrictamente las condiciones de uso autorizadas para el medicamento, especificadas en su ficha técnica y prospecto.

Los profesionales sanitarios deben informar a los pacientes que no debe usarse sobre superficies extensas de piel. Se tratará como máximo un área corporal de 600cm² (20x30 cm), y no se aplicarán más de 60 gramos de producto.

BRIVUDINA (BRINIX®, NERVINEX® Y NERVOL®): INTERACCIÓN POTENCIALMENTE MORTAL CON 5-FLUOROPYRIMIDINAS

Brivudina se encuentra indicada para el tratamiento precoz del herpes zóster agudo en adultos inmunocompetentes.

La interacción entre brivudina y 5-fluoropirimidinas es conocida. Sin embargo, tras tener conocimiento de notificaciones en los distintos sistemas de farmacovigilancia de pacientes a los que se les administró brivudina a pesar de estar siendo tratados en ese momento con algún medicamento de la familia de las fluoropirimidinas, la AEMPS considera necesario recordar a los profesionales sanitarios la siguiente información:

- La administración de brivudina está contraindicada en

pacientes sometidos a quimioterapia antineoplásica, especialmente si están tratados con 5 fluorouracilo incluyendo también sus preparaciones tópicas, sus pro-fármacos (capecitabina, floxuridina, tegafur) y combinación de medicamentos que contengan estos principios activos u otras 5-fluoropirimidinas (flucitosina). 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 dehidrogenasa antes de empezar un tratamiento con medicamentos tipo 5-fluoropirimidina en pacientes que hayan sido tratados recientemente con brivudina.
- En caso de administración accidental de 5 fluorouracilo o medicamentos relacionados a pacientes tratados con brivudina, ambos medicamentos deberán ser interrumpidos y deberán tomarse medidas inmediatas para reducir la toxicidad de fluoropirimidinas.

FINGOLIMOD (▲GILENYA®): CONCLUSIONES SOBRE LA REVISIÓN DEL BALANCE BENEFICIO-RIESGO

El CHMP ha finalizado la revisión del balance beneficio-riesgo de fingolimod concluyendo que continúa siendo favorable 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.

La AEMPS recomienda que para prevenir el posible riesgo cardiovascular se debe llevar a cabo una estrecha monitorización de los pacientes y tener en cuenta unas advertencias que se pueden consultar en la página web de la AEMPS.

Asimismo se modificará la ficha técnica del medicamento para incluir esta información.

Se puede ampliar la información de todas las notas informativas en la página web de la AEMPS: <http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/home.htm>

4. INFORMACIÓN SOBRE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

FEBUXOSTAT (▲ADENURIC®): RIESGO DE REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD GRAVES INCLUYENDO SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON Y REACCIONES ANAFILÁCTICAS AGUDAS/SHOCK

Las conclusiones de una revisión de los datos de seguridad poscomercialización que se ha realizado sobre febuxostat indican:

1. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, y reacciones anafilácticas agudas/shock con febuxostat. En la mayoría de los casos estas reacciones ocurrieron durante el primer mes de tratamiento.
2. Algunos de los pacientes que experimentaron estas reacciones adversas tenían historia previa de hipersensibilidad a alopurinol y/o presencia de enfermedad renal.
3. Los pacientes deben ser advertidos de los signos y síntomas que definen la hipersensibilidad severa.
4. El tratamiento se debe interrumpir de forma inmediata si aparecen signos o síntomas de hipersensibilidad grave puesto que la retirada temprana del tratamiento se asocia a un mejor pronóstico.
5. Si el paciente ha sufrido reacciones de hipersensibilidad, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y/o reacciones anafilácticas agudas/shock tras el uso de febuxostat, este tratamiento no debe ser administrado de nuevo bajo ningún concepto.

TACROLIMUS TÓPICO (PROTOPIC POMADA 0,03% Y 0,1%): PREVENCIÓN DE RIESGOS EN DERMATITIS ATÓPICA

Con objeto de prevenir los riesgos asociados al uso de tacrolimus tópico se recuerda:

- Protopic se debe utilizar en pacientes con dermatitis atópica moderada a grave, que no responden adecuadamente o no toleran las terapias convencionales, como los corticosteroides tópicos.
- No se debe prescribir Protopic a pacientes menores de 2 años de edad.
- El uso de Protopic en niños de 2 a 16 años de edad está restringido únicamente a la formulación de menor concentración.
- Protopic pomada no debe aplicarse en lesiones consideradas potencialmente malignas o premalignas.

LAMOTRIGINA: LA EVIDENCIA DISPONIBLE ACTUALMENTE DESCARTA EL RIESGO DE MUERTE SÚBITA INESPERADA EN EPILEPSIA CON LAMOTRIGINA

Tras la revisión de la información disponible, no se confirma la relación causal del uso de lamotrigina con un incremento de riesgo de muerte súbita inesperada en epilepsia.

Tras la publicación de los resultados de un estudio observa-

cional', cuyos datos sugerían un incremento de riesgo de muerte súbita inesperada, en mujeres epilépticas tratadas con lamotrigina respecto a las no tratadas con este antiepiléptico, las agencias de medicamentos de la Unión Europea han revisado la información disponible sobre este tema.

En esta revisión, se ha evaluado la información disponible en la bibliografía biomédica, la procedente de ensayos clínicos con lamotrigina y la de estudios in vitro suministrada por el titular de la autorización de comercialización original.

SUDEP hace referencia a la muerte súbita de una persona con epilepsia, que generalmente se presenta durante o inmediatamente después de una crisis tónico-clónica.

La conclusión de esta revisión ha sido que la evidencia disponible no confirma el incremento de riesgo de SUDEP asociado a lamotrigina y que en este momento no es necesario adoptar medidas reguladoras sobre el uso de este medicamento. Se considera como factor de riesgo importante la falta de control de las crisis tónico-clónicas generalizadas; y la politerapia, sexo masculino y edad temprana de inicio de la epilepsia como otros factores de riesgo adicionales.

1. Aurlen D, Larsen J, Tauboll E, Gjerstad L. Increased incidence of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) with lamotrigine in Rogaland County, Norway [abstract]. 2010; 64th Meeting of the American Epilepsy Society.

COLORANTES AZULES UTILIZADOS PARA MAPEO LINFÁTICO (EJ. AZUL PATENTE V, AZUL SULFÁN): RIESGO DE REACCIONES ALÉRGICAS GRAVES

Los colorantes azules utilizados para realizar el mapeo linfático durante la cirugía de cáncer de mama pueden provocar reacciones alérgicas graves, incluidas reacciones anafilácticas. Por este motivo, se recomienda tener accesibles los soportes de emergencia adecuados durante al menos una hora después de la administración de dichos colorantes.

Los colorantes azules utilizados para realizar el mapeo linfático durante la cirugía de cáncer de mama pueden provocar reacciones alérgicas graves, incluidas reacciones anafilácticas. Por este motivo, se recomienda tener accesibles los soportes de emergencia adecuados durante al menos una hora después de la administración de dichos colorantes.

Ha concluido la evaluación sobre el uso de los colorantes azules utilizados en la biopsia del ganglio centinela. Durante el proceso de evaluación llevado a cabo, se han revisado los datos de notificación espontánea, así como los procedentes del estudio ALMANAC1 y del programa de formación para cirujanos NEW START2.

Referencias:

1. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, Yiangou C, Horgan K, Bundred N, Monypenny I, England D, Sibbering M, Abdullah TI, Barr L, Chetty U, Sinnett DH, Fleissig A, Clarke D, Ell PJ. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98: 599-609.

2. Barthelme L, Goyal A, Newcombe RG, McNeill F, Mansel RE; NEW START and ALMANAC study groups. Adverse reactions to patent blue V dye - The NEW START and ALMANAC experience. *Eur J Surg Oncol.* 2010; 36: 399-403.

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS QUE DEBEN SER NOTIFICADAS AL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA

Todas las sospechas de reacciones adversas a medicamentos de las que se tenga conocimiento durante su práctica clínica habitual y en especial:

- Reacciones adversas ocasionadas por medicamentos con principios activos autorizados en los últimos cinco años.
- Reacciones adversas graves, es decir, que ocasionen la muerte o pongan en peligro la vida, exijan la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasionen una discapacidad o invalidez significativa o persistente o constituyan una anomalía congénita o defecto de nacimiento.
- Reacciones adversas inesperadas cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no sean coherentes con la información descrita en la ficha técnica.

Las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos se dirigirán a:

**CENTRO AUTONÓMICO DE FARMACOVIGILANCIA
DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE LA RIOJA**

C/ Obispo Lepe, 6. Edificio CARPA (Centro de Alta Resolución San Millán) 26071 LOGROÑO

Tel.: 941 29 99 29. Fax: 941 29 61 34

e-mail: farmacovigilancia@larioja.org/ farmacovigilancia@riojasalud.es