

# BOLETÍN DEL CENTRO AUTONÓMICO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA RIOJA

Gobierno de La Rioja  
www.larioja.org



## ÍNDICE

- ▶ 1 INTERACCIONES DEL HÁBITO TABÁQUICO CON LOS MEDICAMENTOS
  
- ▶ 2 NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS) ENERO-JULIO 2016

## 1. INTERACCIONES DEL HÁBITO TABÁQUICO CON LOS MEDICAMENTOS

Existen más de 4800 compuestos en el humo del tabaco, habiéndose identificado 69 sustancias carcinógenas siendo 11 de ellas, conocidos carcinógenos humanos y 7 de ellas probables carcinógenos en humanos.

Se han identificado numerosas interacciones con el humo del tabaco, por lo que los médicos deben preguntar de forma rutinaria si un paciente es fumador habitual. Las interacciones que se producen son tanto de tipo farmacocinéticas como farmacodinámicas.

### INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS

Los hidrocarburos aromáticos policíclicos son los mayores carcinógenos pulmonares presentes en el humo del tabaco y unos potentes inductores del citocromo P-450, en concreto de las isoenzimas 1A1, 1A2 y probablemente 2E1. El humo del tabaco también es un potente inductor del CYP2B6. Contiene además otras sustancias como acetona, piridina, metales pesados, benceno... que también pueden interaccionar con las enzimas hepáticas pero sus efectos parecen ser menos significativos.

Muchos fármacos son sustratos del CYP1A2 hepático por lo que sus efectos farmacológicos pueden presentar una disminución clínicamente significativa en personas fumadoras. Las personas que realizan una brusca retirada del tabaco como puede ser en casos de hospitalización, ven reducida rápidamente la actividad del CYP1A2, de tal forma que hay autores de un estudio (Faber and Fuhr) que recomiendan disminuir diariamente un 10% la dosis de los fármacos hasta el 4º día de cese del hábito tabáquico con el fin de disminuir el riesgo de sufrir efectos secundarios. Esto es especialmente importante en el caso de fármacos con estrecho margen terapéutico. El estudio lo realizaron en grandes fumadores (> 20 cigarrillos/día) pero se desconoce cómo puede influir en la inducción del CYP1A2 el número de cigarrillos/día o la variabilidad interindividual.

Del mismo modo, el inicio del hábito tabáquico en una persona en tratamiento con fármacos que sean sustrato del CYP1A2, puede requerir un incremento de dosis.

### Autores:

Ana Marauri Baños<sup>1</sup>, María Jesús Torralba Díaz de Cerio<sup>2</sup>, Sonia Sáenz de Urturi Bacaicoa<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> José Aza Pascual-Salcedo<sup>1</sup>, Beatriz Barrio García<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Centro de Farmacovigilancia de La Rioja. Dirección General de Prestaciones y Farmacia.

<sup>2</sup>Servicio de Drogodependencias y otras adicciones. Dirección General de Salud Pública y Consumo

## INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS

Estas interacciones se deben principalmente a la presencia de nicotina, ya que estimula el sistema nervioso simpaticomimético, provocando la liberación de catecolaminas con efectos cardiovasculares como aumento del ritmo cardiaco y de la presión arterial, vasoconstricción coronaria y cutánea y un aumento de las secreciones gástricas y de la vigilia.

A continuación se muestran las interacciones más relevantes clínicamente asociadas con el consumo de tabaco.

## Interacciones Farmacocinéticas

FÁRMACO	MECANISMO Y EFECTO DE LA INTERACCIÓN
Cafeína	Inducción del metabolismo, ↑ aclaramiento (56%). Probable aumento de niveles tras el cese tabáquico.
Clozapina	Inducción del metabolismo, ↓ concentración plasmática (18%).
Fluvoxamina	Inducción del metabolismo, ↑ aclaramiento (24%), ↓ concentración plasmática (18%).
Insulina	↓ Absorción secundaria por vasoconstricción periférica, posible resistencia por liberación de sustancias endógenas. Los fumadores pueden necesitar ↑ dosis.
Olanzapina	Inducción del metabolismo, ↑ aclaramiento (98%), ↓ concentración plasmática (12%). Los fumadores pueden necesitar ↑ dosis.
Teofilina	Inducción del metabolismo, ↑ aclaramiento (58-100%), ↓ semivida (63%). Se deben monitorizar los niveles en caso de inicio o deshabituación tabáquica. Dosis de mantenimiento superiores en fumadores.

## Interacciones Farmacodinámicas

FÁRMACO	MECANISMO Y EFECTO DE LA INTERACCIÓN
Corticoides inhalados	Los fumadores pueden presentar menor respuesta a estos fármacos.
Anticonceptivos hormonales	Aumento del riesgo de eventos cardiovasculares (ictus, infarto, tromboembolismo) en fumadoras. El riesgo aumenta con la edad (>35 años) y con el consumo (>15 cigarrillos/día)
Benzodiazepinas	Menor sedación probablemente por la estimulación del sistema nervioso central.
Opioides β-bloqueantes	Menor efecto farmacológico por lo que los fumadores podrían necesitar dosis mayores.

### Bibliografía

1. Kroon LA. Drug interactions with smoking. Am J Health Syst Pharm 2007;64:1917-21.
2. Lucas C, Martin J. Smoking and drug interactions. Aust. Prescr. 2013; 36 (3):102-104a.
3. Drug Interactions with Tobacco Smoke. The Regents of the University of California. Disponible: <https://smokingcessationleadership.ucsf.edu/sites/smokingcessationleadership.ucsf.edu/files/Drug-Interactions-with-Tobacco-Smoke.pdf>. Acceso : 23/01/2016

## ACTUACIÓN DE LA DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD PÚBLICA Y CONSUMO EN COLABORACION CON EL COLEGIO OFICIAL DE FARMACÉUTICOS DE LA RIOJA EN MATERIA DE DESHABITUACIÓN TABAQUICA

El último Plan Riojano de Tabaquismo (2009-2013), prorrogado hasta 2014, recogía como objetivos primordiales: reducir la prevalencia del consumo de tabaco en la población de La Rioja y proteger la salud de la población riojana del aire contaminado por el humo de tabaco. Algunas de las acciones que se derivaban de ellos implicaban la intervención y colaboración con las Oficinas de Farmacia.

En cumplimiento de estos objetivos y dado que la Farmacia, por su accesibilidad y disponibilidad, es un establecimiento sanitario cercano no sólo para dispensar medicación sino para ofrecer consejo sanitario y contribuir a la promoción de la salud, en 2014 se puso en marcha, en colaboración con el Colegio de Farmacéuticos de La Rioja, una iniciativa en materia de tabaquismo. Consistió en la distribución, a través de las Oficinas de Farmacia, de una "Guía Práctica para dejar de fumar" al objeto de facilitar la deshabituación tabáquica de los usuarios.

### METODOLOGÍA

Tras una reunión con el Presidente del Colegio Oficial de Farmacéuticos de La Rioja, se acordó proponer esta iniciativa a las Farmacias de La Rioja intentando que no fuera una mera distribución, sino que la Guía se entregara individualmente a aquellas personas que acudieran a demandar tratamiento o ayuda para dejar de fumar.

Se previó, además, la recogida de datos para un posterior estudio; la valoración de la iniciativa por parte de los farmacéuticos y por otra parte, el registro de usuarios que, de manera voluntaria, accedieran a ser encuestados con posterioridad para comprobar la eficacia de la Guía.

Para completar la acción, se ofreció una formación breve al personal de farmacia a fin de facilitar el conocimiento de pautas de intervención con las que abordar a las personas interesadas en la deshabituación.

A finales de junio de 2014 se envió una primera Guía a las farmacias junto con una carta que explicaba la actuación. Se inscribieron en la misma, 90 de las 156 farmacias de La Rioja. Dado que la actuación coincidió en el tiempo con la implantación de la receta electrónica, se realizaron los envíos de manera escalonada para no sobrecargar al personal de farmacia que debía adaptarse al nuevo sistema de dispensación. Así, se remitieron quince ejemplares de la Guía primero a 66 farmacias de Logroño, localidades limítrofes y Rioja media y alta. Y posteriormente a otras 24 farmacias de Rioja Baja y Cameros.

Se impartieron dos charlas informativas sobre el "Abordaje de la deshabituación tabáquica en la Oficina de Farmacia" en la Sede del Colegio de Farmacéuticos de La Rioja el 8 de septiembre y 9 de octubre, respectivamente. Con posterioridad, se remitió el power point con el contenido de la charla a todas las farmacias de La Rioja.

En el primer trimestre de 2015, desde el Servicio de Drogodependencias y otras adicciones, nos pusimos en contacto con las Oficinas de Farmacia, a fin de concluir la recogida de información y se empezó a establecer contacto telefónico con los usuarios inscritos para comprobar la valoración y eficacia de la Guía, así como las dificultades que habían encontrado en el proceso de deshabituación.

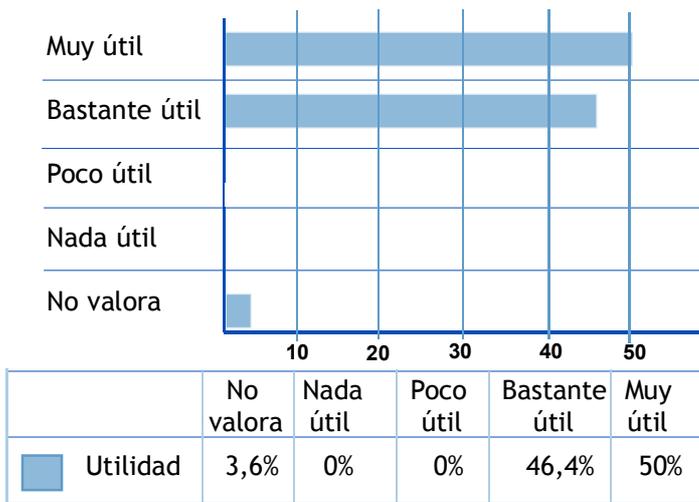
### RESULTADOS

#### Valoración de la iniciativa

De las 90 farmacias que participan en la iniciativa, 47 farmacias remiten información; éstas valoran positiva o muy positivamente la iniciativa y perciben que la guía puede resultar útil a los usuarios.

De los 41 usuarios inscritos por las Oficinas de Farmacia, se consigue encuestar a 28 lo que supone un 68,3%. La franja etaria más abundante entre los usuarios encuestados está entre los 40 y los 60 años, siendo la mayoría mujeres (23) y 5 hombres.

### Percepción de la utilidad de la guía por parte de los usuarios



La mayoría de los encuestados no había utilizado hasta el momento ningún tipo de tratamiento de deshabituación. Sólo 6 personas, un 21,4 %, declaran haber estado en tratamiento anteriormente mediante medicación específica tipo vareniclina y bupropión, chicles, parches o medicamentos para reducir la ansiedad.

#### Abandono del hábito entre los usuarios registrados

De los 28 usuarios que participan en la valoración posterior, 10 consiguen dejar de fumar o refieren que la guía les ha servido como motivación,

herramienta o refuerzo para dejar el tabaco: A los usuarios que no han conseguido dejar de fumar se les ofrece la posibilidad de acudir a los cursos gratuitos de deshabituación tabáquica que se organizan desde el Servicio de Drogodependencias y otras adicciones y se les facilita el teléfono de contacto para cualquier consulta o duda.

### CONCLUSIONES

A pesar de que la participación inicial de las oficinas de farmacia se redujo a la mitad a la hora de remitir la información solicitada, la distribución de Guías para dejar de fumar ha resultado positiva puesto que se ha acercado esta herramienta a los usuarios que acuden a la farmacia interesados en abandonar el hábito. Ha servido además para recopilar datos de interés como: eficacia de la misma, índice de abandono tabáquico o dificultades encontradas en la deshabituación y para que diez personas hayan dejado de fumar o reducido considerablemente el consumo. Y ha contribuido de manera especial a sensibilizar y formar al personal de farmacia, como agentes de salud, en el abordaje de la deshabituación tabáquica desde este ámbito.

Agradecemos desde la Dirección General de Salud Pública y Consumo, tanto al Colegio Oficial de Farmacéuticos como a las Oficinas de Farmacia de La Rioja, su apoyo y colaboración en esta actuación.

## 2. NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD DE LA AEMPS. ENERO-JULIO 2016

### • NITROFURANTOÍNA (FURANTOÍNA®): NUEVAS RESTRICCIONES DE USO

Nitrofurantoína es un antiinfeccioso que actúa inhibiendo varios sistemas enzimáticos en bacterias Gram-negativas (*Escherichia coli*) y Gram-positivas [*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae* (estreptococos grupo B)].

Se han recibido notificaciones de casos graves de reacciones adversas con nitrofurantoína, incluyendo alteraciones del aparato respiratorio y hepato-biliar. Un número significativo de estos casos se produjeron tras el uso prolongado de nitrofurantoína durante uno o varios años.

La AEMPS ha revisado las condiciones de uso autorizadas, actualizando la ficha técnica y el prospecto de Furantoína®. Con esta actualización se ha restringido la duración del tratamiento a un máximo de 7 días y se han introducido nuevas contraindicaciones y precauciones de uso, que se detallan a continuación:

- o Nitrofurantoína se usará exclusivamente en el tratamiento de la cistitis aguda. No está indicado en el tratamiento de infecciones urinarias en varones ni en infecciones del tracto urinario de vías altas, así como en el tratamiento de la bacteriemia o sepsis secundaria a la misma.
- o El tratamiento debe limitarse a 7 días como máximo. No debe utilizarse en tratamientos prolongados, continuos o intermitentes.
- o Está contraindicada en pacientes con un  $ClCr < 45$  ml/min. Se podría utilizar con  $ClCr$  de 30-44 ml/min en casos de antecedentes o sospecha de infección por microorganismos multirresistentes con la vigilancia adecuada.
- o Se informará a las pacientes de los riesgos pulmonares, hepáticos, alérgicos y neurológicos para que, en caso de aparición de los mismos, consulten al médico e interrumpan el tratamiento.

### • TRIMETAZIDINA: SU ÚNICA INDICACIÓN AUTORIZADA ES LA ANGINA DE PECHO

Desde el año 2012, el uso de trimetazidina quedó restringido al tratamiento sintomático coadyuvante en segunda línea de la angina de pecho. Dicha restricción se debió a las conclusiones de la revisión de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) del balance beneficio-riesgo

de trimetazidina para sus indicaciones autorizadas en la Unión Europea, la cual vino motivada por la aparición de síntomas neurológicos, tales como parkinsonismo, síndrome de piernas inquietas, temblor o inestabilidad en la marcha. Además, el uso de trimetazidina se contraindicó en pacientes con trastornos del movimiento o con insuficiencia renal grave.

No obstante y a pesar de esta restricción de uso, varios estudios de utilización realizados desde entonces han puesto de manifiesto que, aunque con menor uso en los últimos años, la trimetazidina continúa prescribiéndose para el tratamiento del vértigo, tinnitus y alteraciones de la visión, indicaciones que ya no están autorizadas.

Por ello, la AEMPS recuerda:

- o Trimetazidina está indicada exclusivamente en adultos como terapia adicional para el tratamiento sintomático de pacientes con angina de pecho estable que no están adecuadamente controlados o no toleran terapias antianginosas de primera línea.
- o No está autorizada para el tratamiento del vértigo, tinnitus y alteraciones de la visión, ya que en dichas indicaciones el balance beneficio riesgo del medicamento es desfavorable.

### • IDELALISIB (▼ ZYDELIG®): CONCLUSIONES DE LA REEVALUACIÓN EUROPEA DE SU BALANCE BENEFICIO-RIESGO

Idelalisib es un antineoplásico autorizado, en combinación con rituximab, para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en pacientes que hayan recibido un tratamiento previo. Además, está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular (LF) refractario a dos líneas de tratamiento anteriores.

En marzo de 2016, con motivo de una mayor incidencia de acontecimientos adversos graves y mortalidad observados en ensayos clínicos, la AEMPS informó sobre el establecimiento de restricciones temporales de uso para idelalisib y el inicio de la reevaluación europea del balance beneficio-riesgo en sus indicaciones autorizadas.

Tras esta reevaluación, la AEMPS informa:

- o Las indicaciones autorizadas se mantienen, pero el uso como tratamiento de primera

línea en pacientes de LLC portadores de delección en 17p o mutación de TP53 se limita a aquellos en los que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica disponible.

- o Debe vigilarse estrechamente la posible aparición de infecciones y establecer las medidas preventivas correspondientes.

**Por ello, la AEMPS recomienda:**

- No iniciar tratamiento con idelalisib en presencia de infecciones fúngicas, bacterianas o virales sistémicas.
- Instaurar profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii* en todos los pacientes y mantenerla 2-6 meses después de finalizar el tratamiento teniendo en cuenta los factores de riesgo de cada paciente.
- Realizar regularmente una valoración clínica y analítica de infección por citomegalovirus (CMV) en pacientes con serología positiva al inicio del tratamiento o antecedentes de infección por CMV. Los pacientes con viremia deben ser estrechamente monitorizados, valorándose la suspensión del tratamiento en caso de aparecer sintomatología clínica y mientras no se resuelva la infección. Si se reinicia el tratamiento después de la suspensión del mismo se debe considerar la administración de profilaxis frente a CMV.
- Realizar recuentos leucocitarios cada dos semanas durante los seis primeros meses de tratamiento, y al menos semanalmente si las cifras de neutrófilos son inferiores a 1000/mm<sup>3</sup>. Suspender el tratamiento si las cifras son inferiores a 500/mm<sup>3</sup>.
- Vigilar la aparición de signos y síntomas sugestivos de alteraciones respiratorias.

**● NOXAFIL®: COMPRIMIDOS Y SUSPENSIÓN ORAL NO SON INTERCAMBIABLES SIN AJUSTAR LA DOSIS**

Se han notificado casos de errores de medicación debido al intercambio entre los comprimidos y la suspensión oral de posaconazol (Noxafil®), sin el correspondiente cambio de dosis diaria, provocando falta de eficacia o sobredosificación.

Los comprimidos y la suspensión oral, no deben

usarse indistintamente, debido a que la dosis diaria y frecuencia de administración para cada presentación son diferentes, siendo mayores para la suspensión oral que para los comprimidos. La pauta posológica de los comprimidos es 300 mg/día en una sola toma (tras una dosis de carga de 300 mg/12h el primer día) y la de la suspensión oral es 600-800 mg/día repartidos en 3 ó 4 tomas. Ello se debe a que los comprimidos proporcionan una mayor exposición plasmática, alcanzándose el mismo efecto con una menor dosis diaria. Los comprimidos de posaconazol se pueden tomar con o sin alimentos, en cambio la suspensión oral debe administrarse durante o después de las comidas.

**Por ello, la AEMPS recuerda:**

- o Los comprimidos y la solución oral de posaconazol no son intercambiables sin ajuste de dosis.
- o Los médicos deberán especificar claramente la presentación oral prescrita y la pauta posológica.
- o Los farmacéuticos prestarán especial atención a la forma farmacéutica especificada por el médico.
- o Los pacientes deberán ser advertidos acerca de los riesgos de intercambiar los comprimidos por la solución oral, o viceversa, sin que se hayan ajustado previamente las dosis.

**● RIOCIQUAT (▼ADEMPAS): CONTRAINDICADO EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA A NEUMONÍAS INTERSTICIALES IDIOPÁTICAS (HP-NII)**

Se ha interrumpido prematuramente el estudio RISE-IIP tras detectarse un incremento de mortalidad y de eventos adversos graves, en el grupo de pacientes tratados con riociguat frente al grupo placebo.

El objetivo del estudio era investigar la eficacia y seguridad de riociguat en HTP sintomática asociada a neumonías intersticiales idiopáticas (HP-NII). Durante un análisis preliminar se detectó que en el grupo de tratamiento habían tenido lugar más fallecimientos y eventos adversos graves que en el grupo control.

**La AEMPS informa a los profesionales sanitarios:**

- o Se contraindica el uso de riociguat en pacientes con HP-NII.

- o Los datos disponibles no indican un beneficio clínicamente significativo de riociguat en este grupo de pacientes.
- o Se deberá suspender el tratamiento a todos los pacientes con HP-NII y se les realizará un seguimiento clínico.
- o El balance beneficio-riesgo permanece favorable para las indicaciones actualmente autorizadas.

---

- **CANAGLIFLOZINA: POSIBLE INCREMENTO DEL RIESGO DE AMPUTACIÓN NO TRAUMÁTICA EN MIEMBROS INFERIORES**

Canagliflozina es un medicamento antidiabético de administración oral, comercializado bajo los nombres de ▼Invokana® (canagliflozina) y ▼Vokanamet® (canagliflozina / metformina).

Las amputaciones no traumáticas de miembros inferiores (MMII) constituyen una de las complicaciones propias de la diabetes mellitus. Sin embargo, en un ensayo clínico se ha detectado un aumento del riesgo de estas amputaciones en el grupo tratado con canagliflozina, por lo que se ha considerado necesario llevar a cabo una evaluación a nivel europeo de su seguridad.

Mientras finaliza esta evaluación, la AEMPS establece, las siguientes recomendaciones:

- o Vigilar la aparición de signos y síntomas provocados por la depleción de agua y sales corporales en pacientes en tratamiento con canagliflozina, en particular en aquellos que presenten factores de riesgo para amputación, iniciando tratamiento precoz de los problemas clínicos que surjan en los pies.
- o Como medida de precaución, considerar la interrupción del tratamiento en caso de aparición de complicaciones importantes en los miembros inferiores, al menos hasta que se hayan resuelto.

---

- **RECOMENDACIONES SOBRE EL RIESGO DE CETOACIDOSIS DIABÉTICA ASOCIADA AL USO DE CANAGLIFLOZINA, DAPAGLIFLOZINA Y EMPAGLIFLOZINA**

Tras la revisión europea de la información disponible sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al tratamiento con los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), canagliflozina, dapagliflozina y empa-

gliflozina, se recomienda a los profesionales sanitarios:

- o Considerar el diagnóstico de cetoacidosis diabética ante síntomas sugestivos (como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual ) aun sin hiperglucemias elevadas, particularmente en situaciones de riesgo, e informar a los pacientes para que acudan al médico si estos aparecen.
- o Interrumpir el tratamiento ante la sospecha de cetoacidosis y en caso de hospitalización por cirugía mayor o enfermedad médica grave.
- o A los pacientes que hayan tenido una cetoacidosis durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2 no se les debería reintroducir el tratamiento, a no ser que haya otros factores que hayan sido claramente los precipitantes y éstos se hayan resuelto.
- o Tener en cuenta que estos medicamentos están indicados exclusivamente para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

---

- **FUSAFUNGINA (FUSALOYOS®): SUSPENSIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Desde el 21 de abril de este año está suspendida la comercialización de Fusaloyos®.

Dicha suspensión viene motivada por las reacciones alérgicas observadas (difíciles de prevenir en la práctica clínica) con el uso de fusafungina, así como la limitada eficacia clínica de este medicamento y que las patologías en las que está indicado (rinofaringitis) son en la mayoría de los casos de naturaleza vírica y autolimitada.

---

- **RIESGO DE REACTIVACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES TRATADOS CON IMATINIB, DASATINIB, NILOTINIB, BOSUTINIB Y PONATINIB (INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA BCR-ABL)**

Se han producido casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en portadores crónicos que estaban siendo tratados con inhibidores de la tirosina quinasa Bcr-Abl.

Antes de iniciar tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa Bcr-Abl se deberá realizar serología del VHB en todos los pacientes. En caso de que dicha serología diese un resultado positivo, se consultará con un experto en el manejo de la hepatitis B al igual que una vez iniciado el tratamiento si se obtiene un resultado positivo en la serología.

En los portadores del VHB que requieran tratamiento con estos fármacos se monitorizará estrechamente, durante la terapia y durante varios meses después de que ésta haya finalizado, cualquier signo o síntoma indicativo de infección activa por el virus.

#### ● CAMBIOS EN METOTREXATO WYETH® 2,5 MG COMPRIMIDOS PARA EVITAR ERRORES DE MEDICACIÓN

Metotrexato comprimidos está indicado en el tratamiento de diferentes patologías en reumatología, dermatología y oncología. La dosis y la posología varían según la indicación, pudiendo ser de administración diaria o semanal.

A pesar de las dos notas informativas emitidas por la AEMPS se siguen recibiendo casos graves de sobredosificación, incluso mortales, por la administración diaria de la dosis única semanal de metotrexato oral que debe tomar el paciente. Por este motivo, y con objeto de facilitar la correcta administración del medicamento, se ha modificado el formato de Metotrexato Wyeth® 2,5mg comp (desde el 1 de abril solo se comercializa el nuevo formato de 24 comprimidos, que sustituye al frasco de 50 comprimidos) y se ha mejorado la información de su ficha técnica y prospecto (se han incorporado imágenes para clarificar la toma de este medicamento).

Asimismo, se recomienda a los profesionales sanitarios que informen detenidamente al paciente sobre el riesgo de sobredosis por confusión de la pauta semanal y confirmar que han comprendido la pauta y la dosis que debe tomar.

#### ● REVISIÓN SOBRE EL RIESGO DE NEUMONÍA ASOCIADO A LA ADMINISTRACIÓN DE CORTICOIDES INHALADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA EPOC

Los corticoides inhalados son medicamentos ampliamente utilizados en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

(EPOC) tanto en monoterapia como en combinación con agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  de acción prolongada.

El riesgo de neumonía asociado a la administración de estos medicamentos se identificó en el año 2007. La posterior aparición de un amplio número de estudios sobre este tema planteó la necesidad de realizar una evaluación global de la información disponible para caracterizar mejor el riesgo de neumonía en esta población. Esta revisión, a nivel europeo, ha concluido con los siguientes resultados:

- o Se confirma el aumento de riesgo, ya conocido, de neumonía en los pacientes con EPOC que reciben tratamiento con corticoides inhalados.
- o Aunque existen datos que sugieren que el riesgo de neumonía en estos pacientes podría incrementarse conforme aumenta la dosis del corticoide, los resultados de los estudios no permiten realizar esta afirmación de un modo concluyente.
- o No hay evidencia que indique que existen diferencias en cuanto a la magnitud del riesgo entre los distintos corticoides inhalados.
- o En cualquier caso, la relación beneficio riesgo de estos medicamentos se mantiene favorable.

#### ● RIESGO DE OSTEONECROSIS MANDIBULAR ASOCIADO A LA ADMINISTRACIÓN DE AFLIBERCEPT (▼ZALTRAP)

Se han notificado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) en pacientes en tratamiento con aflibercept. Su etiología es desconocida, si bien se han identificado determinados factores de riesgo que favorecen su desarrollo como el tratamiento previo con bisfosfonatos, la edad avanzada, una higiene bucal deficiente, la realización de procedimientos dentales invasivos, la existencia de determinadas comorbilidades, hábito tabáquico, diagnóstico de cáncer con lesiones óseas y determinados tratamientos concomitantes.

En varios de los casos notificados existían factores de riesgo asociados para el desarrollo de ONM como el uso concomitante de bisfosfonatos intravenosos, o la realización de procedimientos dentales invasivos.

**En base a ello, la AEMPS recomienda:**

- o Antes de iniciar tratamiento con aflibercept es conveniente que el paciente se realice un examen dental y mantenga un cuidado dental

preventivo apropiado.

- o En la medida de lo posible deberán evitarse los procedimientos dentales invasivos en aquellos pacientes tratados con aflibercept que previamente hayan recibido o estén recibiendo bisfosfonatos intravenosos.

## ● NATALIZUMAB (▼ TYSABRI): NUEVAS RECOMENDACIONES PARA MINIMIZAR EL RIESGO DE LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA (LMP)

En base a la evaluación realizada por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia y con el objeto de intentar diagnosticar precozmente la LMP en pacientes que reciben natalizumab, mejorando así su pronóstico, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- o En pacientes con alto riesgo de desarrollar LMP, realizar una evaluación pormenorizada, y sólo instaurar natalizumab si se considera que el beneficio esperado supera los riesgos potenciales.
- o En cualquier caso, se recomienda:
  - **Antes de iniciar el tratamiento con natalizumab:**
    - ✓ Informar a los pacientes sobre el riesgo de LMP y los síntomas sugestivos de la enfermedad, indicándoles que consulten con un médico en caso de que estos aparezcan.
    - ✓ Realizar una determinación del título de anticuerpos anti virus JC y disponer de una resonancia magnética (RNM) cerebral (realizada en los tres últimos meses) con el objeto de

utilizar ambas pruebas como referencia.

- **Una vez iniciado el tratamiento con natalizumab:**
  - ✓ Vigilar la aparición de signos y síntomas de disfunción neurológica, realizando RNM al menos anualmente. En pacientes con riesgo mayor de LMP se recomienda realizar resonancias magnéticas abreviadas (p. ej. FLAIR) cada 3-6 meses.
  - ✓ Realizar determinaciones de anticuerpos cada 6 meses a los pacientes con anticuerpos anti virus JC negativos y a aquellos con un índice bajo de anticuerpos y sin tratamiento inmunosupresor previo, una vez hayan alcanzado los dos años de tratamiento.
  - ✓ Se considerará la LMP en el diagnóstico diferencial de cualquier paciente que reciba natalizumab y presente síntomas neurológicos y / o aparición de nuevas lesiones cerebrales en la resonancia magnética.
  - ✓ Siempre que se sospeche LMP, deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento y no iniciarse de nuevo hasta que no se haya excluido este diagnóstico.
  - ✓ Después de 2 años de tratamiento se informará de nuevo al paciente sobre el riesgo de LMP.
- **Una vez finalizado el tratamiento con natalizumab:**
  - ✓ Deberá mantenerse el protocolo de monitorización durante 6 meses, ya que han sido notificados casos de LMP durante ese periodo de tiempo, informando a los pacientes de que deberán mantener una actitud vigilante durante este periodo.

*Se puede ampliar la información de todas las notas informativas en la página web de la AEMPS:  
<http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/home.htm>*

## 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 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, así como las sospechas de transmisión de un agente infeccioso a través de un medicamento.
- ✓ 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 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@riojasalud.es](mailto:farmacovigilancia@riojasalud.es)

NOTIFICACIÓN VIA WEB: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es)