

Informaciones sobre seguridad de medicamentos

Notas Informativas de Farmacovigilanciaⁱ

Seguidamente se relacionan algunas de las actuaciones relacionadas con la seguridad de medicamentos, tanto por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) como de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA).

Se transcribe de forma textual algunas de las notas informativas publicadas recientemente por la AEMPS. La nota informativa original se puede encontrar en www.aged.es >>profesionales >>farmacovigilancia >> consulta alertas.

Moxifloxacino: riesgo de alteraciones hepáticas y reacciones cutáneas graves (ref.: 2008/04, febrero).

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa a los profesionales sanitarios sobre datos importantes de seguridad relativos al riesgo de alteraciones hepáticas y reacciones cutáneas graves (síndrome de Stevens Johnson - SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), asociadas al uso de moxifloxacino (Actira[®], Proflox[®], Octegra[®]).

Moxifloxacino está autorizado en España desde 1999 para el tratamiento de infecciones bacterianas tales como exacerbación aguda de la bronquitis crónica, neumonía adquirida en la comunidad (excepto casos graves) y sinusitis bacteriana aguda (adecuadamente diagnosticada).

Recientemente, a requerimiento de las agencias europeas de medicamentos, se ha realizado una revisión de los casos graves notificados a nivel mundial para moxifloxacino. La información procedente de esta revisión indica lo siguiente:

- Se han notificado casos de lesiones hepáticas graves que se consideraron relacionadas con

el tratamiento con moxifloxacino, ocho de las cuales fueron mortales. Algunos casos tuvieron una reexposición positiva, lo que refuerza la relación causal. La mayoría de los pacientes con lesiones hepáticas graves y desenlace conocido mostraron mejoría o recuperación. Los síntomas aparecieron, por lo general a los 3-10 días de tratamiento. Así mismo hubo casos aislados de efectos hepatotóxicos tardíos, que ocurrieron casi siempre entre los 5 y los 30 días después de finalizar el tratamiento con moxifloxacino.

- También se han notificado casos de necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens Johnson. De estos, dos casos de NET y tres de SSJ tuvieron un desenlace mortal y otros 7 casos de SSJ tuvieron alteraciones que pusieron en peligro la vida del paciente.

En consecuencia, partiendo de las conclusiones de esta revisión, la AEMPS considera necesario que los profesionales sanitarios tengan en cuenta lo siguiente:

- *Aunque no se conoce su frecuencia con precisión, el tratamiento con moxifloxacino se puede asociar con la aparición de hepatitis fulminante que puede dar lugar a insuficiencia hepática y de reacciones cutáneas ampollosas de tipo síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica, que pueden poner en peligro la vida del paciente.*
- *Moxifloxacino está contraindicado en pacientes con alteración de la función hepática y en aquellos con un aumento de las transaminasas 5 veces por encima del límite superior de la normalidad.*
- *Se debe recomendar a los pacientes y/o familiares que consulten con su médico antes de continuar con el tratamiento, si aparecen signos o síntomas de daño hepático como una rápida aparición de astenia asociada con ictericia, orina oscura o tendencia al sangrado. En tal caso,*

i. Se recuerda a los profesionales sanitarios que deben notificar **todas las sospechas de reacciones adversas** a los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, cuyo directorio se puede consultar en <http://www.aged.es/directorio/pdf/dir-serfv.pdf>.

deben realizarse pruebas/investigaciones de la función hepática.

- *Cuando se prescriba moxifloxacino se deben considerar las recomendaciones de las guías clínicas sobre el uso adecuado de los agentes antibacterianos.*

Desmopresina intranasal en enuresis nocturna: riesgo de hiponatremia, nuevas restricciones de uso (ref.: 2008/05, marzo).

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa a los profesionales sanitarios de las nuevas condiciones de uso autorizadas para desmopresina de administración nasal en el tratamiento de enuresis nocturna primaria (ENP), introducidas como consecuencia de la evaluación de los datos de farmacovigilancia disponibles.

Desmopresina es un análogo sintético de la hormona antidiurética natural, vasopresina, pero con mayor actividad antidiurética y mayor duración de acción. Dado que su efecto es fundamentalmente la reducción del volumen de orina puede producirse intoxicación acuosa e hiponatremia cuando el aporte de líquidos es inadecuado. La biodisponibilidad de la administración nasal es superior a la obtenida tras su administración oral (25 veces superior), con mayor variabilidad interindividual.

La hiponatremia es una reacción adversa rara pero potencialmente grave que se puede asociar al uso de desmopresina, fundamentalmente por sobredosificación, ingesta elevada de líquidos y/o al uso inapropiado del medicamento. La sintomatología que puede acompañar a la hiponatremia está constituida por aumento repentino de peso, edema, cefalea, náuseas y en casos graves pueden aparecer convulsiones, edema cerebral y coma.

Los datos de farmacovigilancia procedentes de notificación espontánea a nivel mundial indican que la presencia de hiponatremia es más frecuente cuando se administra desmopresina por vía intranasal que cuando la administración es por vía oral. El riesgo parece mayor al inicio del tratamiento, en niños más jóvenes, con una ingesta excesiva de líquidos o sobredosificación por falta de administración supervisada por un adulto.

Según estos datos, entre 1995 y 2005 se habían notificado 441 casos de hiponatremia, de los cuales el 68% (299) se asociaron con la administración intranasal del medicamento. De estos casos asociados

a la administración intranasal el 60% (181) se presentaron en menores de 18 años (en el 80% el uso de desmopresina intranasal fue para el tratamiento de ENP). Respecto a la administración oral (comprimidos), se habían notificado 71 casos de hiponatremia, de los cuales 12 (17%) se presentaron en menores de 18 años (6 casos correspondían al tratamiento de ENP).

Como consecuencia de la evaluación de la información disponible por el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) y teniendo en cuenta sus recomendaciones, la AEMPS ha actualizado la información y condiciones de uso establecidas en la ficha técnica y el prospecto de los medicamentos con desmopresina de administración nasal indicados en el tratamiento de ENP (Minurin®, Desmopresina Mede®), las cuales se pueden consultar en la Web de la AEMPS (www.agemed.es).

Las modificaciones introducidas son fundamentalmente las siguientes:

- *Reducción de la dosis en la indicación de ENP:* La dosis diaria recomendada se ha reducido de 10-40 µg a 10-20 µg (dosis inicial 10 µg; dosis máxima 20 µg)
- *Nuevas contraindicaciones:* Insuficiencia renal moderada y severa.
- *Nuevas advertencias y precauciones especiales de uso:*
 - Desmopresina nasal se debe usar únicamente en pacientes donde las formulaciones de administración oral no sean factibles.
 - Cuando se prescribe desmopresina nasal se recomienda:
 - Empezar con la dosis más baja, asegurando el cumplimiento con las instrucciones de restricción de líquidos (no beber líquidos entre 1h antes y 8h después de la administración).
 - La dosis se puede aumentar progresivamente con precaución, hasta un máximo de 20 µg/día en ENP.
 - Asegurar que la administración en niños se realiza bajo la supervisión de personas adultas para comprobar la dosis administrada, evitando así una sobredosificación accidental.

Además, deben tenerse en cuenta las siguientes condiciones de uso especificadas en la ficha técnica:

- En ENP, desmopresina está indicada para el tratamiento de corta duración en pacientes mayores de 5 años.

- La duración del tratamiento debe ser, como máximo, de 12 semanas seguidas de al menos una semana de interrupción del tratamiento, para determinar si se ha resuelto el problema o si la terapia debe continuar.

La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios seguir estrictamente las recomendaciones de uso indicadas en la ficha técnica de los medicamentos con desmopresina e informar a los pacientes y/o a sus cuidadores sobre el riesgo de hiponatremia, síntomas asociados, medidas de prevención y uso adecuado del medicamento.

Abacavir+Didanosina: incremento del riesgo de infarto de miocardio (ref.: 2008/06, abril).

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) considera necesario informar a los profesionales sanitarios sobre los resultados del estudio D:A:D (*Data Collection of Adverse effects of anti-HIV Drugs*)^{1,2} en relación con la posible asociación del uso de abacavir y didanosina con incremento del riesgo de infarto de miocardio.

Abacavir y didanosina están indicados en la terapia de combinación para el tratamiento de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). Ambos son inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del virus (INTI), por lo que impiden su replicación. Abacavir se encuentra comercializado con el nombre comercial de Ziagen®, Kivexa® (en combinación con lamivudina) y Trizivir® (en combinación con lamivudina y zidovudina). El nombre comercial de didanosina es Videx®.

El estudio D:A:D es un estudio observacional prospectivo que incluye más de 33.000 pacientes infectados por VIH-1, procedentes de Estados Unidos, Europa y Australia. El tiempo de seguimiento de los pacientes fue de aproximadamente 5 años. Se inició en 1999 con el objetivo de estudiar la asociación entre el tratamiento con medicamentos antirretrovirales y el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Los resultados obtenidos en este estudio para abacavir indican un incremento del riesgo de infarto de miocardio en relación con un uso actual o reciente (período inferior a los seis meses previos) del medicamento en comparación con la no utilización o uso del fármaco anterior a este período, con un riesgo relativo de 1,90 (IC 95%: 1,47-2,45). En cambio, no se ha obtenido un incremento significativo del riesgo en pacientes que estuvieron en tratamiento con aba-

cavir pero que no lo tomaban desde hacía más de 6 meses (uso en el pasado).

Con didanosina también se ha encontrado un incremento estadísticamente significativo del riesgo de infarto de miocardio para su uso actual o reciente (riesgo relativo 1,49; IC 95%: 1,14-1,95), pero inferior al obtenido para abacavir. Y de igual modo, tampoco se obtuvo incremento del riesgo en pacientes que estuvieron en tratamiento con didanosina pero que no la tomaban desde hacía más de 6 meses (uso en el pasado).

No se encontró incremento del riesgo para otros INTIs (estavudina, zidovudina o lamivudina). La información obtenida para otros medicamentos de este grupo (tenofovir y emtricitabina) fue insuficiente para el estudio de esta asociación.

En una revisión posterior de 54 ensayos clínicos promocionados por GlaxoSmithKline (laboratorio titular de los medicamentos que contienen abacavir), en el que se incluían más de 10.000 pacientes en tratamiento con abacavir³, no se encontró incremento de riesgo de infarto de miocardio para este medicamento (riesgo relativo 0,86; IC95%: 0,4-1,86). No obstante, estos estudios no estaban diseñados específicamente para el estudio de los efectos cardiovasculares de abacavir.

El Comité de Evaluación de Medicamentos (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y su Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia (PhvWP) ha evaluado este asunto, y ha solicitado información sobre otros estudios epidemiológicos en marcha para estimar este riesgo. *El CHMP ha concluido que la información disponible no permite obtener una conclusión definitiva respecto al establecimiento de dicha asociación y, por el momento, no se iniciará ningún procedimiento de modificación de la información sobre estos productos contenida en sus Fichas Técnicas y Prospectos.*

No obstante, mientras se obtiene información adicional y se completa dicha evaluación, la AEMPS estima conveniente emitir las siguientes recomendaciones:

- *Los pacientes no deben interrumpir el tratamiento con abacavir o didanosina. Ante cualquier duda deben consultar a su médico.*
- *Los médicos prescriptores de abacavir o didanosina deben controlar o minimizar los diferentes factores de riesgo conocidos del riesgo de infarto de miocardio (por ejemplo, consumo de tabaco, diabetes, hipertensión arterial e hipercolesterolemia).*

Pueden encontrar más información en la página Web de la EMEA (Nota de Prensa y documento de preguntas y respuestas). Asimismo, pueden consultar la ficha técnica de estos medicamentos en la página Web de la AEMPS.

1. D:A:D Study Group. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration.

Lancet -Published Online April 2, 2008 (DOI:10.1016/S0140-6736(08)60423-7).

2. James H Stein, Judith S Currier. Risk of myocardial infarction and nucleoside analogues. *Lancet* Published Online April 2, 2008 DOI:10.1016/S0140-6736(08)60491-2.

3. Cutrell A, Brothers C, Yeo J, Hernandez J, Lapierre D. Abacavir and the potential risk of myocardial infarction. *Lancet* 2008; published online April 2. DOI:10.1016/S0140-6736(08)60492-4.