



SUMARIO:

1. Calcitonina: uso restringido a tratamientos de corta duración.
2. Trimetazidina (Idaptan® y Trimetazidina efg): restricción de indicaciones
3. Utilización de Emla® crema (lidocaína y prilocaína) sobre superficies extensas de piel: riesgo de metahemoglobinemia.
4. Brivudina (Brinix®, Nervinex® y Nervol®): interacción potencialmente mortal con 5-Fluoropirimidinas.
5. Ondansetrón: Prolongación del intervalo "QT" del electrocardiograma y nuevas recomendaciones de uso.
6. Lamotrigina: la evidencia disponible descarta el riesgo de muerte súbita inesperada por lamotrigina.
7. Doripenem (Doribax®): nuevas recomendaciones de uso en pacientes con neumonía nosocomial

1.- CALCITONINA: USO RESTRINGIDO A TRATAMIENTOS DE CORTA DURACIÓN. *Nota Informativa de la AEMPS, ref. 13/2012.*

Tras una revisión europea del balance beneficio-riesgo, el comité científico de la Agencia Europea de Medicamentos (CHMP) recomienda que los medicamentos que contienen calcitonina solo se utilicen en tratamientos de corta duración debido a que nuevos datos indican que tras tratamientos prolongados se incrementa ligeramente el riesgo de tumores. Este hecho, unido a la disponibilidad de otras alternativas terapéuticas, desaconseja la utilización de calcitonina para el tratamiento de osteoporosis, indicación de las calcitoninas de administración intranasal.

Hasta que se adopte la decisión final por parte de la Comisión Europea, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda como medida de precaución no iniciar nuevos tratamientos para la indicación de osteoporosis y revisar los tratamientos en curso en pacientes con osteoporosis, valorando posibles alternativas terapéuticas.

El tratamiento con calcitonina inyectable debe limitarse a periodos cortos de tratamiento en enfermedad de Paget, prevención de pérdida aguda de masa ósea debida a inmovilización repentina e hipercalcemia causada por cáncer.

La calcitonina es una hormona que inhibe la resorción ósea. Se encuentra comercializada en España (en forma de calcitonina de salmón o calcitonina de anguila –elcatonina-) en 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.

Como consecuencia del análisis de los resultados de nuevos ensayos clínicos, en concreto de los datos de seguridad, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha realizado una revisión del balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen calcitonina. El análisis de todos los datos disponibles ha mostrado que, aunque el número de casos de tumores identificados fue bajo, existe un ligero incremento del riesgo de tumores en pacientes que recibieron durante un tiempo prolongado calcitonina, sin que se haya asociado a un determinado tipo de tumor. El riesgo absoluto en comparación con los pacientes que recibieron placebo osciló entre el 0,7% y el 2,4% en los ensayos clínicos realizados a largo plazo con la calcitonina intranasal.

No es posible determinar el mecanismo biológico de este ligero incremento del riesgo, los resultados de diferentes estudios experimentales publicados y algunos datos de los ensayos clínicos podrían sugerir un efecto sobre la progresión tumoral en personas que han desarrollado por otro motivo algún tipo de tumor.

Teniendo en cuenta la eficacia limitada de la calcitonina en comparación con otros tratamientos disponibles para reducir el riesgo de fracturas vertebrales en la osteoporosis postmenopáusica, el CHMP ha concluido que los beneficios del uso de calcitonina en esta indicación no superan los riesgos. Por tanto, ha recomendado que la solución para pulverización intranasal, únicamente indicada para el tratamiento de la osteoporosis, sea retirada del mercado.

Para el resto de las indicaciones autorizadas, enfermedad de Paget, prevención de pérdida aguda de masa ósea debida a inmovilización repentina e hipercalcemia causada por cáncer, 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.

Para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Paget se recomienda limitar el uso de calcitonina parenteral a una segunda línea de tratamiento en pacientes que no respondan a tratamientos alternativos o para aquellos en los que estos tratamientos no son adecuados (por ejemplo, en aquellos con insuficiencia renal grave). El tratamiento no debe superar los 3 meses, a menos que se den circunstancias excepcionales, en las que el tratamiento puede ser ampliado a 6 meses. La repetición intermitentemente del tratamiento puede valorarse si los beneficios potenciales superan los riesgos.

Para la prevención de pérdida aguda de masa ósea debida a inmovilización repentina, como en el caso de pacientes con fracturas osteoporóticas recientes, el tratamiento con calcitonina parenteral deberá tener una duración limitada a 2 – 4 semanas.

Hasta tanto no se produzca la correspondiente decisión de la Comisión Europea, y como medidas de precaución, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), recomienda lo siguiente:

- 1.- No iniciar nuevos tratamientos con calcitonina intranasal.
- 2.- Revisar el tratamiento de los pacientes que actualmente utilizan calcitonina intranasal y valorar el cambio a otras alternativas terapéuticas. No son necesarias otras acciones o pruebas complementarias que no se justifiquen clínicamente.
- 3.- El tratamiento con calcitonina inyectable para las indicaciones autorizadas debe limitarse al periodo de tiempo más corto posible y usando la dosis mínima eficaz.
- 4.- Los pacientes que reciban tratamiento con calcitonina para la osteoporosis deberán acudir a su médico habitual para decidir la mejor alternativa de tratamiento.

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

2.- TRIMETAZIDINA (IDAPTAN® Y TRIMETAZIDINA EFG): RESTRICCIÓN DE INDICACIONES *Nota Informativa de la AEMPS, ref. 11/2012.*

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 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.

Con los datos disponibles actualmente, el balance beneficio-riesgo en el tratamiento de vértigo y tinnitus es desfavorable.

Trimetazidina se encuentra autorizada en España desde 1985 con el nombre comercial Idaptan® y posteriormente como medicamento genérico (Trimetazidina Cinfa, Davur, Pensa, Ratiopharm y Rimafar) para el tratamiento profiláctico de las crisis de angina de pecho y tratamiento adyuvante sintomático de vértigo y tinnitus. En otros países de la UE también se encuentra autorizada para el tratamiento de alteraciones visuales (pérdida de agudeza visual y defectos de campo visual de origen vascular).

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha finalizado la revisión del balance beneficio-riesgo de trimetazidina en sus indicaciones autorizadas en los distintos países de la UE.

Esta revisión se inició 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, así como la necesidad de revisar los datos de eficacia del medicamento en sus indicaciones autorizadas. Los síntomas neurológicos mencionados revierten en la mayoría de los pacientes en unos cuatro meses tras la suspensión del tratamiento.

Las conclusiones y recomendaciones de la EMA han sido las siguientes:

- 1.- Con los datos disponibles actualmente, el balance beneficio-riesgo de trimetazidina no es favorable en el tratamiento del vértigo, tinnitus y alteraciones de la visión.
- 2.- En angina de pecho, se utilizará como tratamiento sintomático coadyuvante de segunda línea.

3.- Además de estas restricciones en las indicaciones, se recomienda contraindicar su uso en pacientes con enfermedad de Parkinson, parkinsonismo, temblores, síndrome de piernas inquietas u otras alteraciones del movimiento, así como en pacientes con insuficiencia renal grave.

4.- Trimetazidina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada y en pacientes de edad avanzada, debiéndose valorar el uso de dosis bajas en estos pacientes ya que en ellos la exposición al medicamento puede ser mayor.

5.- El tratamiento con trimetazidina debe suspenderse permanentemente en el caso de que se presenten alteraciones del movimiento, tales como síntomas de parkinsonismo, síndrome de piernas inquietas, temblores o inestabilidad en la marcha.

Estas recomendaciones se harán efectivas mediante la correspondiente decisión de la Comisión de la UE.

Mientras tanto, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), recomienda a los profesionales sanitarios:

1.- No iniciar nuevos tratamientos con trimetazidina para el tratamiento de cuadros de vértigo o tinnitus.

2.- Su uso en angina de pecho debe ser como tratamiento sintomático coadyuvante de otras alternativas de primera línea cuando el paciente no se controla adecuadamente o en caso de intolerancia a las mismas.

3.- No utilizar trimetazidina en pacientes con enfermedad de Parkinson, parkinsonismo, temblores, síndrome de piernas inquietas y otras alteraciones del movimiento, así como en pacientes con insuficiencia renal grave.

4.- Aunque no se considera urgente, se debe revisar el tratamiento de los pacientes que utilizan actualmente trimetazidina según lo expuesto anteriormente y, valorar el cambio a otras alternativas terapéuticas.

5.- Valorar la reducción de dosis en pacientes de edad avanzada o con insuficiencia renal moderada.

6.- Suspender el tratamiento con trimetazidina en el caso de que el paciente presente alteraciones del movimiento. Si estos síntomas perduran después de cuatro meses después de suspender el tratamiento, la situación clínica del paciente deberá ser valorada por un neurólogo.

La AEMPS informará puntualmente en el caso de que nuevos datos así lo aconsejen o los criterios de uso de trimetazidina finalmente establecidos en la decisión de la Comisión de la UE fuesen diferentes o adicionales a los expuestos en esta nota informativa.

3.- UTILIZACIÓN DE EMLA® CREMA (LIDOCAÍNA Y PRILOCAÍNA) SOBRE SUPERFICIES EXTENSAS DE PIEL: RIESGO DE METAHEMOGLOBINEMIA. Nota Informativa de la AEMPS ref. 08/2012.

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.

Emla® es una crema anestésica compuesta por lidocaína (25 mg/g) y prilocaína (25 mg/g) que está indicada para la anestesia tópica de:

- **la piel intacta**, en intervenciones menores como punciones e intervenciones quirúrgicas superficiales 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. **En 9 de estos casos se utilizó el medicamento antes de llevar a cabo una sesión de fotodepilación.**

En los casos notificados se describen cuadros de sensación de mareo con cefalea pulsátil, cianosis central y periférica de aparición súbita, 1 o 2 horas después de utilizar Emla® crema, que motivaron en la mayoría de ellos el ingreso en servicio de urgencia hospitalaria. Algunos de estos casos se han publicado en la literatura científica.

La metahemoglobinemia es una entidad clínica que produce hipoxia tisular. Su principal manifestación clínica es la cianosis que no responde a suplementos de oxígeno a alto flujo, a pesar de confirmarse una baja saturación en sangre arterial. En fases avanzadas puede producir disnea, confusión, fallo cardiopulmonar, crisis convulsivas, coma e incluso el fallecimiento del paciente. Dado que se trata de una entidad poco común y que las manifestaciones clínicas son inespecíficas, es necesario un alto índice de sospecha para llegar a su diagnóstico.

Los anestésicos locales que forman parte de Emla® crema, si alcanzan concentraciones suficientemente elevadas en la circulación sistémica, pueden interferir con

el mecanismo fisiológico compensador de formación de metahemoglobina.

Dada la gravedad de los casos notificados y debido al uso frecuente en nuestro medio de anestésicos locales en fotodepilación, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios desea recordar a los profesionales sanitarios lo siguiente:

1.- Emla® crema es un medicamento de prescripción, por lo que sólo deberá dispensarse con receta médica.

2.- La metahemoglobinemia es una reacción adversa descrita en la ficha técnica de Emla® crema.

3.- Los facultativos que la prescriban para su uso en superficies extensas de piel y, en concreto, para fotodepilación deberán evitar el uso concomitante de otros medicamentos que pueden incrementar los niveles de metahemoglobina como sulfonamidas (sulfasalazina, sulfametoxazol, sulfatiazida...), antimicrobianos (cloroquina, dapsona, primaquina), nitritos y nitratos (nitroglicerina, nitroprusiato), anestésicos locales (benzocaína, lidocaína, prilocaína) y otros como flutamida, fenobarbital, quinina, metoclopramida, riluzol, entre otros.

4.- En fotodepilación, Emla® crema se utiliza bajo vendaje oclusivo, éste aumenta la absorción sistémica del preparado, por lo que, en el caso de utilizarse en zonas extensas, puede existir un mayor riesgo de metahemoglobinemia.

5.- Asimismo, **los profesionales sanitarios** que la prescriban o dispensen para su uso sobre superficies extensas y, en concreto, **para fotodepilación deberán instruir a los pacientes:**

- Para que no utilicen una dosis superior a los 60 gramos de producto (2 tubos).
- Para que se la apliquen en un área máxima de 600cm², esto es un área de 30 x 20 cm, aproximadamente 1g / 10 cm² durante un mínimo de 1 hora y un máximo de 5 horas.
- Para que acudan al médico inmediatamente, si tras la administración del medicamento presentan síntomas o signos sugestivos de metahemoglobinemia como taquicardia, disnea, síntomas neurológicos (en casos graves convulsiones, coma), sensación de mareo con cefalea pulsátil, cianosis central y periférica.

Para mayor información puede leer la ficha técnica de Emla®.

4.- BRIVUDINA (BRINIX®, NERVINEX® y NERVOL®): INTERACCIÓN POTENCIALMENTE MORTAL CON 5-FLUOROPIRIMIDINAS. Nota Informativa de la AEMPS, Ref. 07/2012.

Se recuerda a los profesionales sanitarios que la administración de brivudina está contraindicada en pacientes inmunodeprimidos y en aquellos sometidos a quimioterapia antineoplásica, especialmente si están tratados con medicamentos del grupo de las 5-fluoropirimidinas.

La brivudina es un análogo nucleósido de timidina que actúa inhibiendo la replicación de los virus, herpes simple tipo 1 y varicela zóster, a través del bloqueo de la ADN polimerasa. Brivudina se encuentra indicada para el tratamiento precoz del herpes zóster agudo en adultos inmunocompetentes. Actualmente en España están autorizados desde el año 2002 tres medicamentos con este principio activo: Brinix®, Nervinex® y Nervol®.

Recientemente ha sido notificado al Centro Andaluz de Farmacovigilancia el fallecimiento de un paciente al que se le administró 5-fluorouracilo tres días después de que finalizase tratamiento con brivudina por un herpes zóster. Tras tener conocimiento del caso, se ha revisado la base de datos de notificaciones de sospechas de reacciones adversas del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA), así como la base de datos análoga europea (Eudravigilance) y la bibliografía científica, habiéndose encontrado 29 notificaciones correspondientes a 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 mayoría de esos pacientes (23/29) fallecieron.

La interacción entre brivudina y 5-fluoropirimidinas es conocida y aparece ampliamente referenciada en la ficha técnica y prospecto de los medicamentos con dicho principio activo. **No obstante y teniendo en cuenta los datos expuestos anteriormente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) considera necesario recordar a los profesionales sanitarios la siguiente información relativa a las contraindicaciones y precauciones especiales de uso de brivudina:**

1.- La administración de brivudina está contraindicada, entre otros, en pacientes sometidos a quimioterapia antineoplásica, especialmente si están tratados con 5 fluorouracilo incluyendo también sus preparaciones tópicas, sus profármacos (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.**

2.- 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 (incluyendo también sus preparaciones tópicas) tales como capecitabina, floxuridina y tegafur (o combinación de medicamentos que contengan estos principios activos) o flucitosina. **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.**

3.- 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. Se recomienda una rápida hospitalización así como medidas para prevenir infecciones sistémicas y la deshidratación. Los síntomas más comunes de toxicidad por fluoropirimidinas son náuseas, vómitos, diarrea y, en muchos casos, estomatitis, neutropenia y depresión de la médula ósea.

Se ruega se lea atentamente la ficha técnica de los medicamentos que contienen brivudina (Brinix®, Nervinex® y Nervol®).

5.- ONDANSETRÓN: PROLONGACIÓN DEL INTERVALO “QT” DEL ELECTROCARDIOGRAMA Y NUEVAS RECOMENDACIONES DE USO. Nota Informativa de la AEMPS, Ref. 14/ 2012.

Se establecen nuevas recomendaciones de uso de ondansetrón debido a su potencial arritmogénico. No deberá administrarse una dosis única de ondansetrón por vía intravenosa (iv) superior a 16 mg para la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia.

Ondansetrón es un medicamento antiemético indicado en el control de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia citotóxicas, y en la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios. Las formas parenterales de ondansetrón se encuentran disponibles en España con los nombres comerciales de Zofran®, Yatrox® y diversas Especialidades Farmacéuticas Genéricas (EFG).

Existía un riesgo ya conocido de prolongación del intervalo QTc del electrocardiograma y de arritmia cardíaca, incluyendo Torsade de Pointes, asociado al uso de ondansetrón que ya se recoge en la información del

medicamento. Sin embargo, aún no se había establecido la magnitud exacta de dicha prolongación.

El efecto de ondansetrón sobre el intervalo QTcF del electrocardiograma ha sido recientemente evaluado en un estudio doble ciego, aleatorizado, cruzado y controlado con placebo y control positivo (moxifloxacino), realizado en 58 adultos sanos de ambos sexos. En los grupos de tratamiento se administraron 8 mg ó 32 mg de ondansetrón mediante una infusión intravenosa de 15 minutos.

En dicho estudio se determinó la máxima diferencia entre las medias observadas de QTcF respecto a placebo (ddQTcF). En los pacientes que fueron tratados con la dosis de 32 mg se observó una prolongación del intervalo QTcF que podría dar lugar a la aparición de arritmias. En este grupo de pacientes, la ddQTcF fue de 19,6 mseg (límite superior del IC del 90% 21,5 mseg).

Para la dosis de 8 mg, la ddQTcF fue menor (5,8 mseg; límite superior del IC del 90% 7,8 mseg). Por lo que se considera que la dosis de 8 mg presenta menor riesgo arritmogénico.

Por todo ello, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios desea informar a los profesionales sanitarios de lo siguiente:

1.- No deberá administrarse una dosis única superior a 16 mg de ondansetrón por vía iv para la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia.

2.- No hay cambios en la dosis recomendada de ondansetrón cuando se administra por vía iv para la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios en adultos, cuando se administra por vía oral, o en cualquiera de las indicaciones para pacientes pediátricos.

3.- No se debe utilizar ondansetrón en pacientes con síndrome de QT largo congénito.

4.- Ondansetrón deberá administrarse con precaución en pacientes que presenten factores de riesgo de prolongación del intervalo QT o arritmias cardíacas. Entre dichos factores de riesgo se incluyen: alteraciones hidroelectrolíticas, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias y la administración concomitante de otros fármacos que prolonguen el intervalo QT del electrocardiograma.

Las fichas técnicas de todos los medicamentos que contienen como principio activo ondansetrón están siendo actualizadas para recoger esta nueva información de seguridad.

6.- LAMOTRIGINA: LA EVIDENCIA DISPONIBLE DESCARTA EL RIESGO DE MUERTE SÚBITA INESPERADA POR LAMOTRIGINA. Informe Mensual de la AEMPS, Mayo 2012.

Después de la revisión de toda 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 observacional, las agencias de medicamentos de la Unión Europea han revisado la información disponible sobre la asociación del uso de lamotrigina con el incremento de riesgo de muerte súbita inesperada en epilepsia (SUDEP: *sudden unexpected death in epilepsy*).

Dicho estudio¹ sugería un incremento de riesgo de SUDEP en mujeres epilépticas tratadas con lamotrigina respecto a las no tratadas con este antiepiléptico. Este estudio se llevó a cabo después de la publicación por los mismos autores, de 4 casos de SUDEP en pacientes tratados con lamotrigina².

En esta revisión, además de estas dos publicaciones, se ha evaluado la información disponible en la bibliografía biomédica³⁻⁷, la procedente de ensayos clínicos con lamotrigina y la de estudios *in vitro* suministrada por el titular de la autorización de comercialización original (innovador).

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 frecuencia de SUDEP depende de la gravedad de la epilepsia, pero en términos generales se considera que es 20 veces más frecuente que la muerte súbita en la población general.

Análisis previos de SUDEP en ensayos clínicos con lamotrigina indican una incidencia de 3,5 casos por 1.000 personas-año. Esta tasa es similar a la observada con otros antiepilépticos como levetiracetam, gabapentina y topiramato. En la bibliografía médica, existe una gran variabilidad de los datos de incidencia de SUDEP según la población epiléptica estudiada, variando de 0,09-0,35/1.000 personas-año en poblaciones no seleccionadas de nuevos casos de epilepsia (incidentes), 0,9-2,3/1.000 personas-año en población general con epilepsia, 1,1-5,9/1.000 personas-año en pacientes refractarios ó 6,3-9,3/1.000 personas-año en pacientes candidatos a cirugía.

Los estudios que motivaron esta revisión^{1,2} tienen algunas limitaciones. En ambos casos se trata de observaciones casos-control en los que no se ajustó por otros factores clínicos asociados a SUDEP. En el caso del primer estudio¹, en el que se observó que SUDEP era mas

frecuente en mujeres que en hombres, esto podría estar motivado por el uso de anticonceptivos orales, los cuales se relacionan con la disminución (uso del anticonceptivo) o incremento (semana libre de anticonceptivo) de los niveles de lamotrigina, lo que puede afectar al control de las crisis. Este estudio fue llevado a cabo antes de que la información sobre esta interacción se incluyese en las fichas técnicas de lamotrigina. Por otra parte, los casos de SUDEP observados en ambos estudios fueron reducidos (26 casos en el primero y 4 casos en el segundo). Teniendo en cuenta estas limitaciones, la dimensión de esta señal podría estar sobreestimada.

Un meta-análisis recientemente publicado⁵ que incluyó 112 ensayos clínicos que compararon tratamiento antiepiléptico complementario frente a placebo en pacientes con crisis parciales o tónico-clónicas generalizadas, mostró que el tratamiento antiepiléptico complementario a dosis efectivas, parece reducir en mas de 7 veces la incidencia de SUDAP probable o definitiva en relación con placebo en pacientes con crisis no controladas. En este estudio se incluyeron 16 ensayos clínicos con lamotrigina como tratamiento complementario en epilepsia refractaria.

Otras dos publicaciones recientes^{6,7} han analizado los datos procedentes de cuatro estudios caso-control, los cuales incluían pacientes epilépticos como controles. El análisis agrupado de estos estudios mostró que ninguno de los medicamentos antiepilépticos estudiados se asoció con un incremento de riesgo de SUDEP en monoterapia o en politerapia cuando se tuvo en cuenta la frecuencia de las crisis generalizadas tónico-clónicas. Esto supone que el aumento de riesgo de SUDEP se relaciona más con el número de este tipo de crisis que con el medicamento antiepiléptico.

Por último, los datos procedentes de la base de datos de ensayos clínicos del laboratorio innovador muestran que la tasa de incidencia de SUDEP con lamotrigina se sitúa dentro del rango de la incidencia observada para la población con epilepsia refractaria. Se ha requerido al titular de la autorización de comercialización innovador que haga una nueva estimación de la tasa de SUDEP en los ensayos clínicos con lamotrigina. Los resultados se esperan para el último trimestre de 2012.

La conclusión de esta revisión ha sido que la evidencia disponible no confirma la señal de un 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.

Referencias:

1.- Aurlien 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.

2.- Aurlen D, Tauboll E, Gjerstad L. Lamotrigine in idiopathic epilepsy: increased risk of cardiac death? *Acta Neurol Scand.* 2007; 115:199-203.

3.- Shorvon S, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy. *Lancet.* 2011; 378: 2028-2038.

4.- Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia.* 2012; 53: 227-233.

5.- Ryvlin P, Cucherat M, Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 961-968.

6.- Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, Nilsson L, Langan Y, Walczak TS, Beghi E, Brodie MJ, Hauser A; ILAE Commission on Epidemiology (Subcommission on Mortality). Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia.* 2011; 52: 1150-1159.

7.- Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, Nilsson L, Langan Y, Walczak TS, Beghi E, Brodie MJ, Hauser WA; ILAE Commission on Epidemiology (Subcommission on Mortality). Do antiepileptic drugs or generalized tonic-clonic seizure frequency increase SUDEP risk?: a combined analysis. *Epilepsia.* 2012; 53: 249-252.

7.- DORIPENEM (DORIBAX®): NUEVAS RECOMENDACIONES DE USO EN PACIENTES CON NEUMONÍA NOSOCOMIAL. Nota Informativa de la AEMPS, ref. 10/2012.

Se modifica la pauta de administración de doripenem (dosis y tiempo de de tratamiento) en el abordaje terapéutico de la neumonía nosocomial (incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica).

Doripenem es un antibiótico carbapenémico autorizado en España desde el año 2008 (Doribax®).

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

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

Recientemente el Comité de Medicamentos de Uso Humano, comité científico de la Agencia Europea de Medicamentos constituido por representantes de todas las agencias nacionales europeas, ha finalizado la revisión sobre su balance beneficio-riesgo en el tratamiento de la neumonía nosocomial. Dicha revisión se inició tras conocerse los resultados de un ensayo clínico (DORINOS3008) realizado con este medicamento en pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica, y que fue interrumpido de forma prematura.

El objetivo de dicho estudio era investigar los efectos del tratamiento con doripenem cuando se administra a dosis superiores a las actualmente autorizadas¹. La pauta

administrada de doripenem fue de 1g cada 8 horas durante 7 días, mientras que el grupo de comparación recibió 1g de imipenem-cilastatina cada 8 horas durante 10 días.

La tasa de curación clínica fue inferior en el grupo de pacientes tratados con doripenem en comparación con el grupo tratado con imipenem-cilastatina (45,6% versus 56,8%; IC95%: -26,3%- 3,8%). La tasa de mortalidad también resultó numéricamente superior en el grupo de pacientes tratados con doripenem (21,5% versus 14,8%; IC 95%: -5,0%-18,5%).

La evaluación, en la que también se tuvieron en cuenta el resto de ensayos clínicos, ha concluido, que tanto la dosis como el tiempo de tratamiento actualmente recomendados de doripenem para el abordaje terapéutico de la neumonía nosocomial (incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica) pueden no ser suficientes para obtener los beneficios esperados en los pacientes afectados por esta patología, por lo que establece nuevas recomendaciones de uso.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informa a los profesionales sanitarios sobre las nuevas recomendaciones de uso de doripenem:

1.- Duración del tratamiento: en la neumonía nosocomial (incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica) 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.

2.- Dosificación: la dosis actualmente recomendada de doripenem puede no ser suficiente para tratar a todos los pacientes con neumonía nosocomial (incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica). 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 cifras de aclaramiento de creatinina ≥ 150 ml/min) y/o
- Infección por patógenos Gram-negativos no fermentadores, como es el caso de *Pseudomonas spp.* y *Acinetobacter spp.*

3.- Cuando se sospeche o confirme la existencia de infección por *Pseudomonas aeruginosa*, se valorará la posibilidad de utilizar además un antibiótico aminoglucósido.

RECORDATORIO DEL PROGRAMA DE TARJETA AMARILLA

¿QUÉ NOTIFICAR?

- ☐ Cualquier sospecha de reacción adversa de los medicamentos de nueva comercialización (menos de 5 años en el mercado).
- ☐ Del resto de medicamentos, interesa especialmente:
 - las reacciones no descritas previamente en su ficha técnica.
 - las reacciones graves, es decir, aquellas que hayan provocado fallecimientos, ingresos hospitalarios o incapacidades de cualquier tipo.
 - las acontecidas en los grupos de población más vulnerables: niños, ancianos, embarazadas.
 - las provocadas por las vacunas
 - las derivadas de la dependencia, abuso y uso incorrecto de los medicamentos (incluyendo las causadas por uso fuera de la indicaciones aprobadas o por errores de medicación)

¿COMO NOTIFICAR?

- ☐ Directamente a su servicio de farmacia mediante la “tarjeta amarilla” de cumplimentación manual.
- ☐ “On line” a través de la “tarjeta amarilla electrónica” disponible en la web www.ceuta.es/sanidad

¿DONDE CONSEGUIR LA TARJETA AMARILLA?

- ☐ En el Servicio de Farmacia de la Consejería de Sanidad y Consumo
- ☐ En el Servicio de Farmacia de su ámbito profesional
- ☐ En los Colegios Oficiales de la rama sanitaria
- ☐ En la web www.ceuta.es/sanidad

Todas las Notas informativas sobre seguridad en medicamentos están disponibles en <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/home.htm>

Los informes mensuales de medicamentos de la AEMPS y las fichas técnicas están en <http://www.aemps.gob.es>

Notifique todas las RAM de medicamentos con este pictograma  delante del nombre.



Ciudad Autónoma de Ceuta
Consejería de Sanidad y Consumo



Sistema Español de Farmacovigilancia

Consejo de Redacción: Mauricio Vázquez Cantero, Ana Isabel Rivas Pérez

Puede dirigir su correo a:

Servicio de Farmacia y Productos Sanitarios. Consejería de Sanidad y Consumo.

Carretera de San Amaro nº 12. 51.001. Ceuta

Tfno: 856200680; Fax: 856200723; E-mail: boletin@ceuta.es ; Web: www.ceuta.es/sanidad

Edita: Consejería de Sanidad y Consumo

Imprime: Sociedad Cooperativa Imprenta Olimpia

I.S.S.N: 1888-5624

Depósito Legal: CE.95-2007