

Doripenem (Doribax®): nuevas recomendaciones de uso en pacientes con neumonía nosocomial

(Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 25 de junio de 2012. Ref: MUH (FV), 10/2012)

Se modifica la pauta de administración de doripenem (dosis y tiempo 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®). 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.

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 autorizadas (1). La pauta administrada de doripenem fue de 1 g cada 8 horas durante 7 días, mientras que el grupo de comparación recibió 1 g 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:

- **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.
- **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.***
- **Cuando se sospeche o confirme la existencia de infección por *Pseudomonas aeruginosa*, se valorará la posi-**

bilidad de utilizar además un antibiótico aminoglucósido.

Para mayor información puede leer la ficha técnica de Doribax® disponible en el Centro de Información de Medicamentos (CIMA) de la página web de la AEMPS (<http://www.aemps.gob.es/>)

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigi-

lancia correspondiente.

NOTA: La dosis recomendada hasta ahora de doripenem para el tratamiento de la neumonía nosocomial (incluida la neumonía asociada a ventilación mecánica) era de 500 miligramos cada 8 horas por vía intravenosa a lo largo de un tiempo de perfusión de 1 ó 4 horas. La duración habitual del tratamiento es de 5-14 días en función de la gravedad, el foco de infección y la respuesta clínica del paciente.

Ambrisentan (ΔVolibris®): contraindicación en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 5 de julio de 2012. Ref: MUH (FV), 12/2012

- **Se contraindica el uso de ambrisentan (Volibris®) en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI).**
- **Se ha interrumpido prematuramente un ensayo clínico en pacientes con FPI, en el que se han observado tasas superiores de hospitalización por causas respiratorias, mortalidad y reducción en la función pulmonar en pacientes con FPI tratados con ambrisentan, respecto a placebo.**
- **Se recomienda valorar otras alternativas terapéuticas en pacientes con FPI que actualmente se encuentren en tratamiento con ambrisentan.**

Ambrisentan (Volibris®) es un antagonista selectivo del receptor de endotelina A, autorizado en Europa desde abril de 2008. Está indicado para el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) clasificados como 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. Recientemente se ha finalizado de forma prematura el ensayo clínico ARTEMIS_IPF (1), por considerarse que el objetivo principal de eficacia no se alcanzaría.

ARTEMIS_IPF era un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de ambrisentan en pacientes con FPI (1). El objetivo principal de este estudio era determinar la eficacia de ambrisentan en retrasar la progresión de la enfermedad y en la reducción de la mortalidad. Los pacientes se aleatorizaron a ambrisentan o placebo en una proporción 2:1. Se incluyeron 492 pacientes (392 ambrisentan, 163 placebo), de los cuales el 11% tenían HAP secundaria.

Los resultados de este estudio mostraron 90 acontecimientos (27%) de progresión de FPI (incluyendo hospitalización por causas respiratorias) o muerte en el grupo tratado con ambrisentan, en comparación con 28 acontecimientos (17%) en el grupo que recibió placebo (HR 1,74; IC 95%: 1,14-2,66).

La evaluación del objetivo principal del estudio mostró tasas superiores de hospitalización por causas respiratorias, mortalidad y disminución de la función pulmonar en los pacientes tratados con ambrisentan respecto al grupo placebo. En el reducido número de pacientes que presentaban HAP al inicio del tratamiento también se observó una tendencia al aumento de progresión de la enfermedad y mortalidad, desfavorable para ambrisentan.

Tras la evaluación de los datos disponibles, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), comité científico de la Agencia Euro-

pea de Medicamentos (EMA) constituido por representantes de todas las agencias nacionales europeas, ha recomendado contraindicar el uso de ambrisentan en pacientes con FPI, incluyendo aquellos con HAP. La ficha técnica y el prospecto de Volibris® se han actualizado para incluir esta contraindicación.

La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios, revisar el tratamiento de los pacientes con FPI que pudieran estar recibiendo ambrisentan y valorar el uso de otras alternativas terapéuticas.

Referencias

1. (ARTEMIS-IPF) Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate Safety and Effectiveness of Ambrisentan in IPF. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00768300?term=ARTEMIS&rank=5>.

Calcitonina: uso restringido a tratamientos de corta duración

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 24 de julio de 2012. Ref: MUH (FV), 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, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) 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 aso-

ciado 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 postmenopáusicas, 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 ex-

cepcionales, 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:

- **No iniciar nuevos tratamientos con calcitonina intranasal.**
- **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.**
- **El tratamiento con calcitonina inyectable para las indicaciones autorizadas debe limitarse al periodo de tiempo más corto posible y usando la dosis mínima eficaz.**
- **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.

Restricción de indicaciones de trimetazidina (Idaptan®), Trimetazidina EFG)

Nota informativa de la AEMPS publicada con fecha 25 de junio de 2012. Ref: MUH (FV), 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**

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.

- **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) para el tratamiento profiláctico de las crisis de angina de pecho y tratamiento adyuvante sintomático de vértigo y tinnitus (ver ficha técnica de Idaptan®). 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).

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) 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 del CHMP indican que actualmente, el balance beneficio-riesgo de trimetazidina no es favorable en el tratamiento del vértigo, tinnitus y alteraciones de la visión y que en angina de pecho, se debe utilizar como tratamiento sintomático coadyuvante de segunda línea.

Adicionalmente se recomienda contraindicar su uso en pacientes con enfermedad de Parkinson, parkinsonismo, temblores, síndro-

me de piernas inquietas u otras alteraciones del movimiento, así como en pacientes con insuficiencia renal grave. Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada y en pacientes de edad avanzada.

Las recomendaciones del CHMP se harán efectivas mediante la correspondiente decisión de la Comisión de la UE.

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

- **No iniciar nuevos tratamientos con trimetazidina para el tratamiento de cuadros de vértigo o tinnitus.**
- **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.**
- **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.**
- **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.**
- **Valorar la reducción de dosis en pacientes de edad avanzada o con insuficiencia renal moderada.**
- **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.**

Puede consultarse la nota informativa completa en www.aemps.gob.es