REVISTA DE LA

ISSN 1131-9429

OFIL

Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy

VOL. 27 - Nº 2 - 2017

Editorial

Fármacos y seguridad vial
González Luque JC **109**

Originales

Medicamentos de dispensación hospitalaria que pueden interferir en la conducción y su categorización según el proyecto DRUID
García Muñoz S, García Martínez T, Soler Company E, Pérez Pons JC, Mengual Sendra A, Montesinos Ortí S **111**

Recomendaciones para garantizar la estabilidad de medicamentos fotosensibles
Achau Muñoz R, Gaspar Carreño M, Andrés Avilés S, Torrico Martín F, Beltrán Daudén G, Sánchez Santos JC **121**

Profilaxis antiemética de carboplatino en cáncer de ovario, ¿moderada o altamente emetógeno?
Escudero Vilaplana B, Santiago Prieto E, Manso Manrique M, Sánchez Guerrero A **154**

Estudio de estabilidad de fenilefrina 1,5% intracamerular
Riestra Ayora AC, Berisa Prado S, Fernández Llano L, Navarro Hernández C, Hernández Santos D, Fanjul Bolado P, Merayo-Lloves J **159**

Análisis de los factores que influyen en la respuesta a agentes estimulantes de la eritropoyesis en enfermedad renal crónica
Pérez-Diez C, Navarro-Aznárez H, Lou-Arnal LM, Abad Sazatornil MR **171**

Estudio del coste de las terapias biológicas en patologías reumáticas según práctica clínica de un hospital
Martiarena Ayestarán A, Martínez Martínez C, Mínguez Cabeza AC **181**

Estudio comparativo de la efectividad de adalimumab e infliximab en pacientes con enfermedad de Crohn
Almanchel Rivadeneyra M, García Molina O, Tomás Luiz A, Muñoz Contreras MC, Menéndez Naranjo L, de la Rubia Nieto MA **187**

Análisis farmacoeconómico de las infecciones complicadas de la piel y partes blandas con ceftarolina o la combinación de vancomicina y aztreonam en España
González García J, Madueño Alonso A, Gutiérrez Nicolás F, Nazco Casariego GJ, Valcárcel Nazco C, González de la Fuente GA, García Gil S **193**

Casos Clínicos

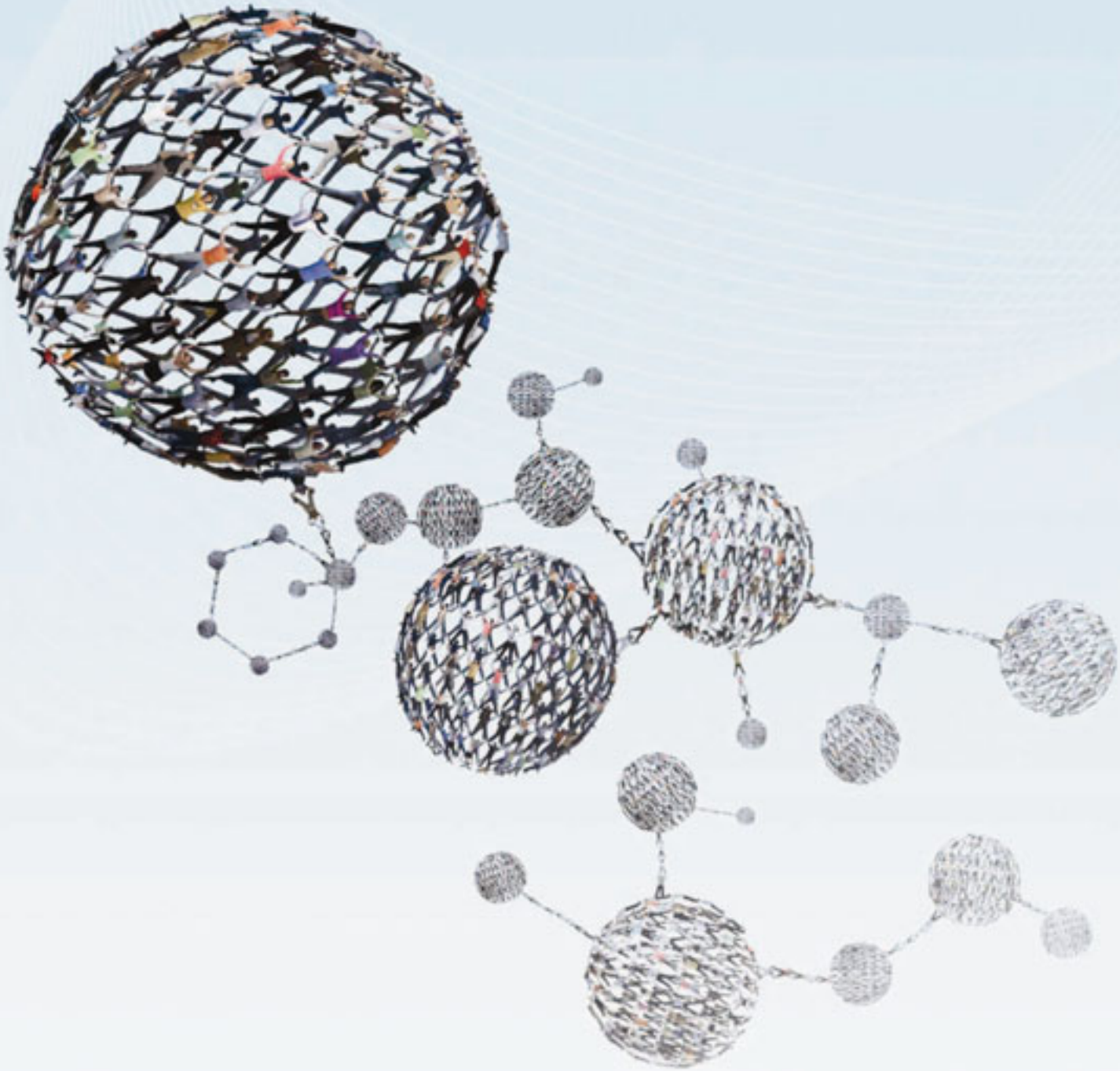
Intervención farmacéutica en el tratamiento de la queratoconjuntivitis vernal con tacrolimus 0,03% colirio en paciente pediátrico, a propósito de un caso
González Freire L, Dávila Pousa MC, Crespo Diz C **201**

Posible trombopenia por ombitasvir, paritaprevir y dasabuvir en hepatitis C. A propósito de un caso
Llorente Serrano M, Valera Rubio M, Busto Medina MJ, Barreda Hernández D **207**

Reducing frequency in respiratory infections in glycogen storage disease Ib with a nutritional supplement. Case report
Carnero Gregorio M, Torres Crigna A, Carnero Gregorio O, Corbalán Rivas A, Rodríguez Cerdeira C **210**

PUBLICACIÓN CIENTÍFICA DE LA ORGANIZACIÓN DE FARMACÉUTICOS IBERO-LATINOAMERICANOS

www.revistadelaofil.org



El compromiso de Pfizer es poner a disposición de los pacientes y los profesionales sanitarios, medicamentos innovadores de la manera más rápida, segura y eficaz, para que nuestras vidas sean más sanas, largas y de mayor calidad. Tomamos la responsabilidad de descubrir, desarrollar y fabricar medicamentos para paliar el dolor, erradicar las enfermedades y satisfacer necesidades médicas no cubiertas.

facebook facebook/spain.pfizer

twitter twitter/pfizer_spain

YouTube youtube/user/pfizerspain

Pfizer www.pfizer.es

Pfizer

Trabajando juntos por un mundo más sano

REVISTA DE LA

OFIL

Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy

www.revistadelaofil.org

PUBLICACIÓN CIENTÍFICA DE LA ORGANIZACIÓN DE FARMACÉUTICOS IBERO-LATINOAMERICANOS • FUNDADA EN 1991

Director
Dr. Enrique Soler Company
Hospital Arnau de Vilanova. Universidad de Valencia. Valencia (España)
director@revistadelaofil.org

Comité Editorial
Raymundo Escutia Gutiérrez
Instituto Jalisciense de Salud Mental. Secretaría de Salud Jalisco/Universidad de Guadalajara (México)
Mariano Madurga Sanz
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid (España)
José Luis Marco Garbayo
Hospital Francesc de Borja. Gandia. Valencia (España)
Diana González Bermejo
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid (España)
Elisa Rabito de Pino
Hospital Dr. Emilio Cubas IPS. Asunción (Paraguay)

Redactora Jefe
Cristina Sangrador Pelluz

Comité de Redacción
José Mª Alonso Herreros
Ana Álvarez Díaz
Miguel Ángel Calleja Hernández
Sara Cobo Sacristán
Xochitl Cortez-Gonzalez
Carlos Crespo Diz
Ismael Escobar Rodríguez
José Espejo Guerrero
Raul Ferrando Piqueres
Sergio García Muñoz
Pilar Gomis Muñoz
Ana Herranz Alonso
Anne Marie Liere de Godoy
Diego Marro Ramón
Patricia Mastroianni
Javier Merino Alonso
Jean Mesa
Andrés Navarro Ruiz
Fabián Alfredo Pardón
Juan Carlos Pérez Pons

Secretaría de Redacción
Alvaro Medina Guerrero

Comité Asesor Científico
Benito del Castillo García
Catalina Domecq Jeldres
Borja García de Bikuña
Alberto Herreros de Tejada
José López Guzmán
Manuel Machuca González
Eduardo L. Mariño Hernández
José Luis Poveda Andrés
Joaquín Ronda Beltrán
Carmen Sandoval Moraga

Director de Comunicación
Íñigo Soler Montaner
comunicacion@revistadelaofil.org

Incluida en: Bibliothekssystem Universität Hamburg, Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dulcinea, EZB Electronic Journals Library Social Science Research Center Berlin, Free Medical Journal, Índice Médico Español (IME), Journals4free, Latindex, LIS-Infomed, Siic Salud, Max Planck Institute, MIZ ZHdK Medien- und Informationszentrum, Ochanomizu University Online Public Access Catalog, Real Academia Nacional de Farmacia, Salud y Fármacos, SERPA/RoMEO, Siic Salud, Universia Biblioteca de Recursos, University Librery of Regensburg, University of Strathclyde Library Glasgow, University of Texas, VUBIS - Catalogus Universiteits-bibliotheek

Suscripción y pedidos
Ibáñez&Plaza Asociados S.L.
Precios: Suscripción anual 100 € (135 $USA)
Número suelto 30 € (40 $USA)
ofil@ibanezyplaza.com

Redacción y edición
Ibáñez&Plaza Asociados S.L.
Avda. Reina Victoria, 47 (6º D)
28003 Madrid (España)
Telf: +34 915 538 297
correo@ibanezyplaza.com
www.ibanezyplaza.com

Diseño y maquetación
Concepción García

Impresión
Gráficas 82, S.L.

Depósito Legal: M–3645–2013
ISSN: 1131–9429

Envío de originales
publicacion@revistadelaofil.org

Normas de publicación
http://www.revistadelaofil.org/normas/

© Revista de la OFIL
La Dirección de la Revista de la OFIL no coincide necesariamente ni es responsable de las opiniones vertidas por sus colaboradores.

Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos (OFIL)

La Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos (OFIL) surge en 1981, a partir de una idea del compañero colombiano Juan R. Robayo. Nació ante la necesidad de colaborar y de unir a los colegas ibero-latinoamericanos para el progreso de la profesión farmacéutica y conseguir así un mayor reconocimiento de la sociedad a nuestros esfuerzos en favor de la salud y el progreso científico en nuestros pueblos. Nuestra Organización es la única que reúne a farmacéuticos de Latinoamérica y de la Península Ibérica con los fines citados y hablando en nuestros idiomas, español y portugués.

Son sus OBJETIVOS:

1º Difundir la profesión farmacéutica en el ámbito ibero-latinoamericano.

2º Colaborar en la revisión y adecuación de los "curricula" académicos de Farmacia, con especial énfasis en Farmacia de Hospital, Farmacia Comunitaria, Farmacia Clínica, Información de Medicamentos y Tecnología Farmacéutica.

3º Fortalecer la influencia de la profesión farmacéutica en la sociedad.

4º Identificar y promover los mecanismos para la integración del farmacéutico en grupos interdisciplinarios de salud y a diferentes niveles de atención.

5º Unificar las disposiciones legales transnacionales de la práctica de la Farmacia y establecer los criterios básicos de la misma.

6º Incentivar y practicar las mejores relaciones y servicios entre los farmacéuticos de todos los países ibero-latinoamericanos.

Junta Directiva de la OFIL

Presidente
José Luis Marco Garbayo (ES)
presidente@ofil-internacional.org

Vicepresidenta
Estela Sarries (UY)
vicepresidente@ofil-internacional.org

Secretaria
Ana Catalina Venegas Campo (CR)
secretario@ofil-internacional.org

Tesorera
Elisa Rabito de Pino (PA)
tesorero@ofil-internacional.org

Vocal 1
Mario Borges Rosa (BR)
brasil@ofil-internacional.org

Vocal 2
Laura Beatriz Davide (AR)
argentina@ofil-internacional.org

Presidente anterior
Mariano Madurga (ES)

Expresidentes de la OFIL

† ***Juan Robayo*** **(Fundador de OFIL)** Colombia/EE.UU.

José Aleixo Prates e Silva (1984-1986)	Brasil
Joaquín Ronda Beltrán (1986-1988)	España
Luz Milagros Gutiérrez (1988-1990)	Puerto Rico
Antonio Iñesta García (1990-1992)	España
Teresa Catalina Domecq Jeldres (1992-1994)	Chile
Ana María Menéndez (1994-1996)	Argentina
Alberto Herreros de Tejada (1996-1998)	España
† *Guadalupe Solís Chavarín (1998-2000)*	México
Zully Moreno de Landivar (2000-2002)	Bolivia
Yaritza Castillo (2002-2003)	Venezuela
Martha Nelly Cascavita (2003-2006)	Colombia
Joaquín Ochoa Valle (2006-2008)	Honduras
Carmen Sandoval Moraga (2008-2010)	Chile
Manuel Machuca González (2010-2012)	España
Maria Elisa Rabito de Pino (2012-2014)	Paraguay
Mariano Madurga (2014-2016)	España

Delegados de la OFIL

Argentina
Laura Davide
argentina@ofil-internacional.org
Bolivia
Liliana Ivone Velasco Narváez
bolivia@ofil-internacional.org
Brasil
Divaldo Lyra Junior
brasil@ofil-internacional.org
Chile
Mª Elena Sepúlveda
chile@ofil-internacional.org
Colombia
Jorge León Salcedo
colombia@ofil-internacional.org
Costa Rica
Mario Acosta González
costarica@ofil-internacional.org
Cuba
Zeina Mirella Bárzaga Arencibia
cuba@ofil-internacional.org
Ecuador
Marco Antonio Dehesa Gómez
ecuador@ofil-internacional.org
El Salvador
Wendi Osorio
elsalvador@ofil-internacional.org
España
José Luis Marco Garbayo
espana@ofil-internacional.org
Guatemala
Eleonora Gaitán
guatemala@ofil-internacional.org
Honduras
Leonardo A. Sánchez Núñez
honduras@ofil-internacional.org
México
Mª Guadalupe Juarez Coiffier
mexico@ofil-internacional.org
Nicaragua
Roger González González
nicaragua@ofil-internacional.org
Panamá
Leida Barrios
panama@ofil-internacional.org
Paraguay
Gladys Mabel Maidana
paraguay@ofil-internacional.org
Perú
Moisés Eliseo Mendocilla Risco
peru@ofil-internacional.org
Portugal
Ana Gusmao
portugal@ofil-internacional.org
Puerto Rico
Wanda T Maldonado
puertorico@ofil-internacional.org
República Dominicana
Ana Isabel Herrera
r.dominicana@ofil-internacional.org
Uruguay
Estela Sarries
uruguay@ofil-internacional.org
Venezuela
Rafael Amaro
venezuela@ofil-internacional.org
Coordinador de la Web-OFIL
Raymundo Escutia Gutiérrez
CoordinacionWeb@ofil-internacional.org

▼ ferinject®
carboximaltosa de hierro

Su mundo le espera

El déficit de hierro no altera lo que a un paciente le gusta hacer pero si la capacidad para llevarlo a cabo .
La elección del tratamiento adecuado del déficit de hierro debería centrarse en la rápida recuperación de los pacientes.
Ferinject permite una vuelta a la normalidad en la vida de sus pacientes gracias a la recuperación de los depósitos de hierro. [1-3]

Vifor Pharma
www.viforpharma.es
www.DeficienciadeHierro.es
@ViforPharmaES

(▼) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento

1. Ferinject: Ficha técnica de Ferinject. Ultima actualización: Julio de 2016. 2. Evstatiev R et al. Gastroenterology 2011; 141:846-53 3. Kulnigg S et al. Am J Gastroenterol 2008; 103:1182-92

▼ **Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad.**
Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

Ficha técnica o resumen de las características del producto

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Ferinject® 50 mg/ml Solución inyectable y para perfusión. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Un ml de solución contiene 50 mg de hierro en forma de carboximaltosa de hierro. Cada vial de 2 ml contiene 100 mg de hierro en forma de carboximaltosa de hierro. Cada vial de 10 ml contiene 500 mg de hierro en forma de carboximaltosa de hierro. Cada vial de 20 ml contiene 1.000 mg de hierro en forma de carboximaltosa de hierro. Un ml de solución contiene hasta 5,3 mg (0,24 mmol) de sodio, ver sección 4.4. Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Solución inyectable y para perfusión. Solución acuosa de color marrón oscuro, no transparente. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas:** Ferinject® está indicado para el tratamiento de la deficiencia de hierro cuando los preparados de hierro orales son ineficaces o no pueden utilizarse. El diagnóstico del déficit de hierro debe fundamentarse en pruebas analíticas. **4.2 Posología y forma de administración:** Supervisar atentamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad durante y después de cada administración de Ferinject®. Ferinject® únicamente se debe administrar cuando exista disponibilidad inmediata de personal capacitado para evaluar y tratar reacciones anafilácticas, en un entorno en el que se pueda garantizar un dispositivo completo de reanimación. Debe observarse al paciente durante al menos 30 minutos después de cada inyección de Ferinject® por si surgieran efectos adversos (consulte la sección 4.4). **Posología:** La posología de Ferinject® sigue un enfoque gradual: (1) determinación de las necesidades individuales de hierro, (2) cálculo y administración de las dosis de hierro y (3) evaluaciones tras la reposición de hierro. Estos pasos se describen a continuación. *Paso 1: Determinación del hierro necesario.* Las necesidades individuales de hierro para su reposición con Ferinject® se determinan según el peso corporal y el nivel de hemoglobina (Hb) del paciente. Consulte la Tabla 1 para determinar las necesidades de hierro.

Tabla 1: Determinación del hierro necesario

Hb		Peso corporal del paciente		
g/dl	mmol/l	Menos de 35 kg	35 kg a < 70 kg	70 kg o más
< 10	< 6,2	500 mg	1.500 mg	2.000 mg
10 a 14	6,2 a 8,7	500 mg	1.000 mg	1.500 mg
> 14	> 8,7	500 mg	500 mg	500 mg

Se debe confirmar el déficit de hierro con pruebas analíticas, tal y como se establece en la sección 4.1. *Paso 2: Cálculo y administración de la(s) dosis máxima(s) individual(es) de hierro.* Según la necesidad de hierro determinada anteriormente, debe administrarse la dosis adecuada de Ferinject teniendo en cuenta lo siguiente: Una única administración de Ferinject® no debe superar: • 15 mg de hierro/kg de peso corporal (para administración mediante inyección intravenosa) o 20 mg de hierro/kg de peso corporal (para administración mediante perfusión intravenosa), • 1.000 mg de hierro (20 ml de Ferinject®). La dosis máxima acumulada recomendada a la semana de Ferinject® es 1.000 mg de hierro (20 ml de Ferinject®). *Paso 3: Evaluaciones tras la reposición de hierro.* El médico debe llevar a cabo una nueva evaluación en función del cuadro clínico particular del paciente. Se debe reevaluar el nivel de Hb una vez transcurridas al menos 4 semanas tras la última administración de Ferinject®, a fin de permitir que pase suficiente tiempo para la eritropoyesis y la utilización de hierro. En el caso de que el paciente necesite más reposición de hierro, deben volver a calcularse las necesidades de hierro con la Tabla 1 anterior. (ver sección 5.1). *Población especial: pacientes con nefropatía crónica que dependen de hemodiálisis.* No debe superarse una dosis única máxima diaria de inyección de 200 mg de hierro en pacientes con nefropatía crónica que dependen de hemodiálisis (ver también la sección 4.4). *Población pediátrica.* No se ha estudiado el uso de Ferinject® en niños y, por lo tanto, no se recomienda en niños menores de 14 años. **Forma de administración:** Ferinject® solo debe administrarse por vía intravenosa. • mediante inyección o, • mediante perfusión o, • durante una sesión de hemodiálisis sin diluir directamente en el brazo venoso del dializador. Ferinject® no debe administrarse por vía subcutánea o intramuscular. *Inyección intravenosa.* Ferinject® puede administrarse mediante una inyección intravenosa con una solución sin diluir. La dosis única máxima es de 15 mg de hierro/kg de peso corporal, pero no debe superar los 1.000 mg de hierro. Las pautas de administración se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Pauta de administración para inyección intravenosa de Ferinject®

Volumen de Ferinject® necesario	Dosis de hierro equivalente	Pauta de administración/Tiempo mínimo de administración
2 a 4 ml	100 a 200 mg	No existe tiempo mínimo prescrito
>4 a 10 ml	>200 a 500 mg	100 mg de hierro/min
>10 a 20 ml	>500 a 1.000 mg	15 minutos

Perfusión intravenosa. Ferinject® puede administrarse mediante perfusión intravenosa, en cuyo caso debe estar diluida. La dosis única máxima es de 20 mg de hierro/kg de peso corporal, pero no se debería superar los 1.000 mg de hierro. Para perfusión, Ferinject® solo se puede diluir en una solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/V como se muestra en la Tabla 3. Nota: Por motivos de estabilidad, Ferinject no se debe diluir a concentraciones inferiores a 2 mg de hierro/ml (sin incluir el volumen de la solución de carboximaltosa férrica).

Tabla 3: Pauta de dilución de Ferinject para perfusión intravenosa

Volumen de Ferinject® necesario	Dosis de hierro equivalente	Cantidad máxima de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/V	Tiempo mínimo de administración
2 a 4 ml	100 a 200 mg	50 ml	-
>4 a 10 ml	>200 a 500 mg	100 ml	6 minutos
>10 a 20 ml	>500 a 1.000 mg	250 ml	15 minutos

4.3 Contraindicaciones: El uso de Ferinject está contraindicado en casos de: •hipersensibilidad al principio activo, a Ferinject® o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, • hipersensibilidad grave conocida a otros productos parenterales que contengan hierro, • anemia no atribuida a una deficiencia de hierro, por ej., otra anemia microcítica, • indicios de sobrecarga de hierro o problemas en la utilización del hierro. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** *Reacciones de hipersensibilidad.* Las preparaciones de hierro administradas por vía parenteral pueden producir reacciones de hipersensibilidad, entre las que se incluyen reacciones anafilácticas/anafilactoides graves y potencialmente mortales. También se han notificado reacciones de hipersensibilidad tras la administración de dosis previas sin incidentes de complejos de hierro parenteral. El riesgo es mayor en pacientes con alergias conocidas, por ejemplo alergias a medicamentos, así como en pacientes con una historia clínica que presente asma grave, eczemas u otras alergias atópicas. También existe un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad a los complejos de hierro parenteral en los pacientes con trastornos inmunitarios o inflamatorios (p.ej. lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide). Ferinject® únicamente se debe administrar cuando exista disponibilidad inmediata de personal capacitado para evaluar y tratar reacciones anafilácticas, en un entorno en el que se pueda garantizar un dispositivo completo de reanimación. Se debe observar al paciente durante al menos 30 minutos después de cada inyección de Ferinject® por si surgiesen efectos adversos. Si se presentan reacciones de hipersensibilidad o signos de intolerancia durante la administración, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente. Deberá disponerse de un dispositivo para la reanimación cardiorrespiratoria y de equipo para el manejo de las reacciones anafilácticas/anafilactoides agudas, incluida una solución inyectable de adrenalina 1:1.000. Deberá administrarse tratamiento adicional con antihistamínicos y/o corticoesteroides, según corresponda. *Insuficiencia hepática e renal.* A los pacientes con insuficiencia hepática, sólo se les deberá administrar hierro parenteral después de valorar cuidadosamente los beneficios y los riesgos. Deberá evitarse la administración de hierro parenteral a los pacientes con insuficiencia hepática cuando la sobrecarga de hierro sea un factor desencadenante, en concreto de porfiria cutánea tarda (PCT). Se recomienda monitorizar cuidadosamente el estado de hierro a fin de evitar la sobrecarga de hierro. No se disponen de datos de seguridad relativos a pacientes con insuficiencia renal crónica y dependientes de hemodiálisis, que reciben dosis únicas superiores a 200 mg de hierro. *Infección.* El hierro parenteral debe utilizarse con cautela en casos de infección aguda o crónica, asma, eczema o alergias atópicas. Se recomienda interrumpir el tratamiento con Ferinject® en pacientes con bacteriemia en curso. Por tanto, en pacientes con infección crónica, debe realizarse una evaluación de los beneficios y riesgos, teniendo en cuenta la inhibición de la eritropoyesis. *Extravasación.* Deberá tenerse cuidado para evitar el derrame paravenoso al administrar Ferinject®. El derrame paravenoso de Ferinject® en el lugar de administración podrá producir una irritación de la piel y una posible decoloración marrón de larga duración. En caso de derrame paravenoso, debe pararse inmediatamente la administración de Ferinject®. *Excipientes.* Un ml de Ferinject® sin diluir contiene hasta 5,5 mg (0,24 mmol) de sodio. Esto ha de tenerse en cuenta en los pacientes que sigan una dieta hiposódica. *Población pediátrica.* No se ha estudiado el uso de Ferinject® en niños. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** La absorción de hierro oral se reduce cuando se administra de forma simultánea con preparaciones parenterales de hierro. Por lo tanto, en caso necesario, no deberá comenzarse la terapia con hierro oral hasta que hayan transcurrido al menos 5 días desde la última inyección de Ferinject®. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia: Embarazo.** No existen ensayos adecuados y bien controlados de Ferinject en mujeres embarazadas. En consecuencia, se requiere una cuidadosa evaluación del balance beneficio/riesgo antes de su uso durante el embarazo y Ferinject® no se debe utilizar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. La deficiencia de hierro durante el primer trimestre del embarazo puede en muchos casos tratarse con hierro oral. El tratamiento con Ferinject® debe limitarse al segundo y tercer trimestre, en el supuesto de que el beneficio que reportaría fuera mayor que el riesgo potencial para la madre y el feto. Los datos en animales indican que el hierro liberado de Ferinject® puede atravesar la placenta y que su uso durante el embarazo puede afectar al desarrollo del esqueleto en el feto (ver apartado 5.3). **Lactancia:** Los estudios clínicos mostraron que el traspaso de hierro de Ferinject® a la leche materna fue insignificante (≤ 1%). En función de los datos limitados sobre madres en período de lactancia es poco probable que Ferinject® represente un riesgo para el niño lactante. **Fertilidad.** No existen datos acerca del efecto de Ferinject® en la fertilidad humana. En estudios animales, la fertilidad no se vio afectada por el tratamiento con Ferinject (ver apartado 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Es poco probable que Ferinject® afecte a la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas:** La Tabla 4 presenta las reacciones farmacológicas adversas (RFA) recogidas durante los ensayos clínicos en los que 4.755 pacientes recibieron Ferinject, así como aquellas notificadas a partir de la experiencia posterior a la comercialización (ver las notas al pie de la tabla para más información). La RFA comunicada con mayor frecuencia fue náuseas (que se produce en el 3,1% de los pacientes), seguida por cefalea, mareos e hipertensión. Las reacciones en el lugar de inyección clasificadas como frecuentes en la Tabla 4 se componen de varias RFA comunicadas de forma individual con una frecuencia de poco frecuente o rara. Puede producirse hipofosfatemia (frecuente). En los ensayos clínicos, los valores mínimos se obtuvieron después de aproximadamente 2 semanas, y entre 4 y 12 semanas después del tratamiento con Ferinject®, los valores habían vuelto a los del rango inicial. La RFA más grave son las reacciones anafilactoides con una frecuencia de raras.

Tabla 4: Reacciones farmacológicas adversas durante los ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización

Clasificación de sistemas de órganos	Frecuentes (de ≥ 1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (de ≥ 1/1.000 a <1/100)	Raras (de ≥ 1/10.000 a <1/1.000)
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	Reacciones anafilactoides
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareos	Parestesia, disgeusia	Pérdida de la conciencia [1]
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad[2]
Trastornos cardiacos		Taquicardia	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Hipotensión, sofocos	Flebitis, síncope[3], presíncope[3]
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Broncoespasmo[3]
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, dispepsia, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea	Flatulencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, urticaria, eritema, erupción cutánea[3]	Angioedema[3], palidez[3] y edema facial[3]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia, dolor de espalda, artralgia, espasmos musculares	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de inyección[4]	Pirexia, fatiga, dolor de tórax, temblores, edema periférico, escalofríos	Escalofríos violentos, malestar, enfermedad similar a la gripe[5]
Exploraciones complementarias	Aumento de la alanina-aminotransferasa	Aumento de aspartato-aminotransferasa, aumento de γ-glutamil-transferasa, aumento de lactato-deshidrogenasa sanguínea, aumento de la fosfatasa alcalina	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipofosfatemia		

1 Incluye los siguientes términos: exantema (la frecuencia de esta reacción adversa individual se ha considerado como poco frecuente) y exantema eritematoso, generalizado, macular, maculo-papular, pruriginoso (la frecuencia de todas las reacciones adversas individuales se ha considerado como rara). 2 Incluye los siguientes términos: quemazón, dolor, hematoma, cambio de color, extravasación, irritación, reacción en el lugar de la perfusión (la frecuencia de estas reacciones adversas individuales se ha considerado como poco frecuente) y parestesia (la frecuencia de esta reacción adversa individual se ha considerado como rara). 3 RFA notificadas exclusivamente en el contexto posterior a la comercialización. 4 RFA notificadas en el contexto posterior a la comercialización que también se observaron en el contexto clínico. Nota: RFA = reacción farmacológica adversa. Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano en www.notificaRAM.es. **4.9 Sobredosis:** La administración de Ferinject® en cantidades superiores a la cantidad necesaria para corregir la deficiencia de hierro en el momento de la administración podrá dar lugar a la acumulación de hierro en depósitos que a la larga producirá hemosiderosis. La monitorización de los parámetros de hierro tales como la ferritina sérica y la saturación de transferrina podrá ayudarle a reconocer la acumulación de hierro. Si se produce acumulación de hierro, tratar de acuerdo con la práctica médica habitual, es decir, considerar el uso de un quelante de hierro. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes:** Hidróxido de sodio (E 524) (para ajustar el pH), Ácido clorhídrico (E 507) (para ajustar el pH), Agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades:** Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en el epígrafe 6.6. Se desconoce la compatibilidad con otros envases que no sean de polietileno y cristal. **6.3 Periodo de validez: *Periodo de validez del producto envasado para la comercialización:*** 2 años. ***Periodo de validez una vez abierto el envase:*** Desde un punto de vista microbiológico, los preparados de administración parenteral deberán utilizarse inmediatamente. ***Periodo de validez después de la dilución con solución de cloruro de sodio al 0,9% m/V estéril:*** Desde un punto de vista microbiológico, los preparados de administración parenteral deberán utilizarse inmediatamente después de la dilución con solución de cloruro de sodio al 0,9% m/V estéril. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. No conservar a temperatura superior a 30ºC. No congelar. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** Ferinject® se presenta en viales (cristal de tipo I) con un tapón de caucho de bromobutilo y una cápsula de cierre de aluminio que contienen: 2 ml de solución equivalen a 100 mg de hierro. Disponible en envases de 1, 2 y 5 viales. 10 ml de solución equivalen a 500 mg de hierro. Disponible en envases de 1, 2 y 5 viales. 20 ml de solución equivalen a 1.000 mg de hierro. Disponible en envases de 1 vial. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Antes del uso, se deben inspeccionar los viales visualmente en busca de sedimentos o defectos. Utilice sólo aquellos viales cuya solución sea homogénea y carezca de sedimento. Cada vial de Ferinject® es únicamente para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales. Ferinject® debe mezclarse únicamente con solución de cloruro de sodio al 0,9% m/V estéril. No se debe utilizar ninguna otra solución de dilución intravenosa ni agentes terapéuticos, ya que existe el potencial de precipitación y/o interacción. Para las instrucciones de dilución, ver sección 4.2. **PRESENTACIÓN PVL y PVP:** Ferinject® 5 viales con 10 ml. PVL 500 €. PVP 550,91 €. Ferinject 5 viales con 2 ml. PVL 100 €. PVP 145,91 €. Ferinject 1 vial de 20 ml. PVL 200 €. PVP 265,91 €. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** medicamento de uso hospitalario. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Vifor France, 100-101 Terrasse Boieldieu, Tour Franklin La Défense 8, 92042 Paris La Défense Cedex, Francia. Tel. +33 (0)1 41 06 58 90. Fax +33 (0)1 41 06 58 99. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** 69777. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: abril de 2008. Fecha de la última renovación: 18 de junio de 2012. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Julio de 2016.

SUMARIO

Vol. 27 - 2 - Abril-Junio 2017

EDITORIAL

Fármacos y seguridad vial
GONZÁLEZ LUQUE JC 109

ORIGINALES

Medicamentos de dispensación hospitalaria que pueden interferiren la conducción y su categorización según el proyecto DRUID
GARCÍA MUÑOZ S, GARCÍA MARTÍNEZ T, SOLER COMPANY E, PÉREZ PONS JC, MENGUAL SENDRA A, MONTESINOS ORTÍ S 111

Recomendaciones para garantizar la estabilidad de medicamentos fotosensibles
ACHAU MUÑOZ R, GASPAR CARREÑO M, ANDRÉS AVILÉS S, TORRICO MARTÍN F, BELTRÁN DAUDÉN G, SÁNCHEZ SANTOS JC 121

Profilaxis antiemética de carboplatino en cáncer de ovario, ¿moderada o altamente emetógeno?
ESCUDERO VILAPLANA B, SANTIAGO PRIETO E, MANSO MANRIQUE M, SÁNCHEZ GUERRERO A 154

Estudio de estabilidad de fenilefrina 1,5% intracamerular
RIESTRA AYORA AC, BERISA PRADO S, FERNÁNDEZ LLANO L, NAVARRO HERNÁNDEZ C, HERNÁNDEZ SANTOS D, FANJUL BOLADO P, MERAYO-LLOVES J 159

Análisis de los factores que influyen en la respuesta a agentes estimulantes de la eritropoyesis en enfermedad renal crónica
PÉREZ-DIEZ C, NAVARRO-AZNÁREZ H, LOU-ARNAL LM, ABAD SAZATORNIL MR 171

Estudio del coste de las terapias biológicas en patologías reumáticas según práctica clínica de un hospital
MARTIARENA AYESTARÁN A, MARTÍNEZ MARTÍNEZ C, MÍNGUEZ CABEZA AC 181

Estudio comparativo de la efectividad de adalimumab e infliximab en pacientes con enfermedad de Crohn
ALMANCHEL RIVADENEYRA M, GARCÍA MOLINA O, TOMÁS LUIZ A, MUÑOZ CONTRERAS MC, MENÉNDEZ NARANJO L, DE LA RUBIA NIETO MA 187

Análisis farmacoeconómico de las infecciones complicadas de la piel y partes blandas con ceftarolina o la combinación de vancomicina y aztreonam en España
GONZÁLEZ GARCÍA J, MADUEÑO ALONSO A, GUTIÉRREZ NICOLÁS F, NAZCO CASARIEGO GJ, VALCÁRCEL NAZCO C, GONZÁLEZ DE LA FUENTE GA, GARCÍA GIL S 193

CASOS CLÍNICOS

Intervención farmacéutica en el tratamiento de la queratoconjuntivitis vernal con tacrolimus 0,03% colirio en paciente pediátrico, a propósito de un caso
GONZÁLEZ FREIRE L, DÁVILA POUSA MC, CRESPO DIZ C 201

Posible trombopenia por ombitasvir, paritaprevir y dasabuvir en hepatitis C. A propósito de un caso
LLORENTE SERRANO M, VALERA RUBIO M, BUSTO MEDINA MJ, BARREDA HERNÁNDEZ D 207

Reducing frequency in respiratory infections in glycogen storage disease Ib with a nutritional supplement. Case report
CARNERO GREGORIO M, TORRES CRIGNA A, CARNERO GREGORIO O, CORBALÁN RIVAS A, RODRÍGUEZ CERDEIRA C 210

HospitalLogistics

StocKey® RFID

Control y trazabilidad para productos de alto coste

- Almacenamiento seguro con acceso controlado
- Trazabilidad completa de movimientos de producto, con registro de números de serie/lote
- Visibilidad de stocks y movimientos en tiempo real
- Alertas proactivas sobre caducidades
- Cargo a paciente o asignación de costes por área/tipo de procedimiento

Para más información:
hospital.latam@grifols.com

GRIFOLS

www.grifols.com

REVISTA DE LA
OFIL
Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy

SUMMARY

Vol. 27 - 2 - April-June 2017

EDITORIAL

Drugs and road safety
GONZÁLEZ LUQUE JC 109

ORIGINALS

Hospital dispensing drugs that may interfere with driving and categorization according to the DRUID project
GARCÍA MUÑOZ S, GARCÍA MARTÍNEZ T, SOLER COMPANY E, PÉREZ PONS JC, MENGUAL SENDRA A, MONTESINOS ORTÍ S. 111

Recommendations to ensure the stability of photosensitive medicines
ACHAU MUÑOZ R, GASPAR CARREÑO M, ANDRÉS AVILÉS S, TORRICO MARTÍN F, BELTRÁN DAUDÉN G, SÁNCHEZ SANTOS JC. 121

Antiemetic prophylaxis of carboplatin in ovarian cancer, moderate or highly emetogenic?
ESCUDERO VILAPLANA B, SANTIAGO PRIETO E, MANSO MANRIQUE M, SÁNCHEZ GUERRERO A 154

Stability of phenylephrine 1,5% for intracamerular use
RIESTRA AYORA AC, BERISA PRADO S, FERNÁNDEZ LLANO L, NAVARRO HERNÁNDEZ C, HERNÁNDEZ SANTOS D, FANJUL BOLADO P, MERAYO-LLOVES J 159

Analysis of factors influencing the response of erythropoiesis stimulating agents in chronic kidney disease
PÉREZ-DIEZ C, NAVARRO-AZNÁREZ H, LOU-ARNAL LM, ABAD SAZATORNIL MR 171

Cost study of biological therapies in clinical practice of rheumatic diseases in a hospital
MARTIARENA AYESTARÁN A, MARTÍNEZ MARTÍNEZ C, MÍNGUEZ CABEZA AC. 181

Comparative effectiveness study of adalimumab and infliximab in patients with Crohn's disease
ALMANCHEL RIVADENEYRA M, GARCÍA MOLINA O, TOMÁS LUIZ A, MUÑOZ CONTRERAS MC, MENÉNDEZ NARANJO L, DE LA RUBIA NIETO MA 187

Cost-effectivness of ceftaroline fosamil versus vancomycin and aztreonam among patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus complicated skin and skin structure infections
GONZÁLEZ GARCÍA J, MADUEÑO ALONSO A, GUTIÉRREZ NICOLÁS F, NAZCO CASARIEGO GJ, VALCÁRCEL NAZCO C, GONZÁLEZ DE LA FUENTE GA, GARCÍA GIL S 193

CLINICAL CASES

Pharmaceutical intervention in the treatment of vernal keratoconjunctivitis with a 0,03% tacrolimus eye drops for a pediatric patient: a case report
GONZÁLEZ FREIRE L, DÁVILA POUSA MC, CRESPO DIZ C 201

Thrombocytopenia possibly induced by ombitasvir, paritaprevir and dasabuvir in hepatitis C: a case report
LLORENTE SERRANO M, VALERA RUBIO M, BUSTO MEDINA MJ, BARREDA HERNÁNDEZ D. 207

Reducción de la frecuencia de infecciones respiratorias en glucogenosis Ib con un suplemento nutricional. Caso clínico
CARNERO GREGORIO M, TORRES CRIGNA A, CARNERO GREGORIO O, CORBALÁN RIVAS A, RODRÍGUEZ CERDEIRA C 210

Tu Farmacéutico de Guardia

www.tufarmaceuticodeguardia.org

Un cómplice en el tratamiento de su paciente

Noticias y consejos para el día a día de la enfermedad

Vídeos e información detallada de cómo medicarse

Contacto para dudas y **pedir o modificar cita**

LA WEB CON TODA LA INFORMACIÓN QUE NECESITA SU PACIENTE

◂ *Vídeo de muestra de la web*

@Tufarmaweb

hospital Arnau de Vilanova valencia

Hospital Comarcal de Llíria

CASTELLÓ DEPARTAMENT DE SALUT

SEFAF

Editorial

Fármacos y seguridad vial

Rev. OFIL 2017, 27;2:109-110 *Fecha de recepción: 09/05/2017 - Fecha de aceptación: 11/05/2017*

González Luque JC
Subdirector Adjunto de Investigación e Intervención. Dirección General de Tráfico. Madrid (España)

La morbimortalidad por accidentes de tráfico continúa constituyendo un problema de salud pública mundial. Según los datos de la Organización Mundial de la Salud, durante 2013 fallecieron 1,3 millones de personas en el mundo a causa de los traumatismos de tráfico, observándose además una disparidad en las tendencias de mortalidad entre países de rentas más bajas, donde continúa incrementándose el problema, y los países de rentas altas, donde la mortalidad tiende a reducirse (OMS, 2015).

En España, en 2015, se registraron 97.756 accidentes con víctimas, con 1.689 fallecidos, 9.495 ingresos hospitalarios y 124.960 heridos no hospitalizados, según fuentes policiales. Con 36 fallecidos por millón de habitantes, España es el sexto país de la Unión Europea con mejores resultados en seguridad vial, y ya ha alcanzado el objetivo de mortalidad para 2020, aunque aún supone la tercera causa de fallecimiento prematuro entre los varones, con una pérdida media de casi 33 años por fallecido (DGT, 2016a).

Son múltiples los determinantes de la siniestralidad vial, y están en relación al comportamiento de los usuarios, al entorno vial y a los vehículos utilizados como medio de transporte. Como en otros problemas de salud, la prevención de las lesiones por tráfico puede contener estrategias de prevención primaria, secundaria o terciaria, con intervenciones de efectividad contrastada.

Entre los factores relacionados con el comportamiento de los usuarios hay que destacar, sin duda, el consumo de sustancias psicoactivas. Además del consumo de alcohol, ampliamente estudiado, otras drogas, entre las que se incluyen medicamentos, pueden identificarse en la génesis de la accidentalidad vial. Desgraciadamente, no se dispone de datos primarios sobre la implicación de las sustancias psicoactivas en todos los accidentes, puesto que en España aún no es posible obtener con carácter sistemático dicha información cuando se trata de ingresos o atenciones sanitarias. En el caso de los fallecidos, en cambio, se dispone de información procedente del Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses. Durante el año 2015, el 43% de los conductores fallecidos registrados por el citado Instituto presentaron resultados positivos a drogas de comercio ilegal y/o psicofármacos y/o alcohol (INTCF, 2016).

El riesgo atribuido a la conducción bajo el efecto del alcohol es extraordinariamente elevado. Entre 0,5 g/L (límite legal para conductores de turismos) y 0,8 g/L de alcoholemia, la probabilidad de implicación en accidente grave o mortal se multiplica por cuatro (Zador, 2000).

En el caso de los medicamentos, el riesgo de accidente está relacionado con multitud de variables de confusión, tales como la enfermedad de base, la dosis, los efectos secundarios, etc. Opioides, benzodiacepinas, ciertos hipnóticos y sedantes y algunos antidepresivos, entre otros, se han asociado a un incremento en la implicación en accidentes de tráfico (Rudisill *et al.*, 2016). Aun con riesgos atribuibles menos elevados que para el alcohol, el consumo de otras drogas o medicamentos es muy prevalente entre los conductores de vehículos. La prevalencia de consumo de cannabis o cocaína se sitúa en nuestro país en torno al 8% de todos los conductores (DGT, 2016b). La de medicamentos es probablemente menor, según los datos disponibles del proyecto europeo DRUID (Gómez-Talegón, 2012).

Las medidas de control del alcohol durante la conducción desarrolladas en España desde hace cuatro décadas han conseguido que actualmente la prevalencia de consumo durante la conducción sea casi cuatro veces menor para el alcohol que para las drogas de comercio ilegal. Así pues, aún queda pendiente concienciar a la población acerca de la necesidad de disociar el consumo de drogas de la conducción. Por ello, la actual Ley de Tráfico y Seguridad Vial establece un marco de tolerancia cero en cuanto al consumo de drogas y conducción, a excepción del consumo de medicamentos, cuando se acredite la prescripción correspondiente. Por su parte, la norma penal determina el delito de conducción bajo influencia tanto para sustancias terapéuticas como no terapéuticas, siempre que se objetive dicha influencia. Pero aparte de las intervenciones sancionadoras, la prevención de la reincidencia pasa por vincular la acción policial con la de la salud, la recuperación del carnet de conducir con la rehabilitación o el control del problema de consumo.

Las medidas disuasorias tampoco son probablemente eficaces en solitario frente al problema del consumo de medicamentos. El adecuado control de la enfermedad es clave en reducir el riesgo de accidente de tráfico asociado a la misma, por lo que hay que evitar que los conductores dejen sus tratamientos por miedo a ser sancionados en carretera. El tratamiento correcto puede reducir el riesgo de accidente en enfermedades tan prevalentes como la apnea obstructiva del sueño, la diabetes mellitus o ciertos trastornos psicóticos. El riesgo de accidente a menudo se

restringe al inicio del tratamiento o a los cambios en los mismos (Lagarde *et al.*, 2012).

El autoconsumo y el consumo abusivo de fármacos constituyen un "núcleo resistente" donde dirigir la intervención en seguridad vial. La exigencia legal de prescripción como exención a la sanción administrativa es un paso que ayuda a evitar el consumo sin control facultativo. Tal vez completar esta medida con la determinación de niveles supra terapéuticos en los conductores implicados en accidente o infracción muy grave podría ser eficaz en la prevención de los consumos adictivos. Sin embargo, la cuantificación de niveles de medicamentos en saliva no se correlaciona bien con los niveles en sangre, y hay que recordar que la utilización de saliva es la base de nuestro actual sistema de cribado de consumos en conductores.

Finalmente, pero no por ello con menor importancia, es preciso acudir a la práctica profesional en el ámbito de la salud como medida de prevención. El consejo sanitario, la prescripción teniendo en cuenta los hábitos de conducción del paciente, la dispensación informada y formada en materia de seguridad vial, la advertencia en el embalaje (pictograma), prospecto y ficha técnica al paciente, entre otras, son medidas necesarias, en las que ya se viene trabajando. Muestra de ello es el trabajo del Servicio de Farmacia del Departamento de Salud Valencia Arnau de Vilanova-Lliria (Garcia, 2017), publicado en este mismo número de la revista, que aborda la problemática de los medicamentos de dispensación hospitalaria, en los que habitualmente pasa desapercibida su posible interferencia en la capacidad de conducción.

Las oficinas de farmacia y los servicios de farmacia de los hospitales, con su consejo en el acto de la dispensación de medicamentos (incluidos aquéllos que no precisan receta médica) son herramientas clave en la información acerca de los potenciales efectos secundarios que afectan la conducción, en evitar el consumo simultáneo de alcohol u otras drogas o para reducir la conducción en los primeros días del tratamiento. En definitiva, la labor del farmacéutico es clave para fomentar una verdadera "cultura de salud vial" en la población general.

BIBLIOGRAFÍA

- OMS (2015). Informe sobre la situación mundial de la seguridad vial 2015. Organización Mundial de la Salud, Ginebra. Disponible en: http://www.who.int/violence_injury_prevention/road_safety_status/2015/en/.
- DGT (2016a). Las principales cifras de la accidentalidad vial, 2015. Dirección General de Tráfico, Madrid. Disponible en: http://www.dgt.es/Galerias/seguridad-vial/estadisticas-e-indicadores/publicaciones/principales-cifras-siniestralidad/Las-principales-cifras-2015.pdf.
- INTCF (2016). Víctimas mortales en accidentes de tráfico. Memoria Anual 2015. Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses, Ministerio de Justicia. Madrid.
- Zador PL, Krawchuk SA, Voas RB. (2000). Alcohol-related relative risk of driver fatalities and driver involvement in fatal crashes in relation to driver age and gender: an update using 1996 data. Journal of Studies on Alcohol. 61(3),387-395.
- Rudisill TM, Zhu M, Kelley GA, Pilkerton C, Rudisill BR. (2016). Medication use and the risk of motor vehicle collisions among licensed drivers: A systematic review. Accident Analysis and Prevention. 96,255-270.
- DGT (2016b). Estudio sobre la prevalencia del consumo de drogas y alcohol en conductores de vehículos de España (EDAP´15). Dirección General de Tráfico, Madrid. Disponible en: http://www.dgt.es/Galerias/seguridad-vial/investigacion/estudios-e-informes/2015/20161003.-INFORME-EDAP15-avance-resultados2.pdf.
- Gómez-Talegón T, Fierro I, González-Luque JC, Colás M, López-Rivadulla M, Javier Álvarez F. (2012). Prevalence of psychoactive substances, alcohol, illicit drugs, and medicines, in Spanish drivers: a roadside study. Forensic Science International. 223(1-3),106-13.
- Lagarde E, Queinec R, Philip P, Gadegbeku B, Delorme B, Moore N. (2012). Risk of injurious road traffic crash after prescription of antidepressants. Injury Prevention. 18(Suppl 1), A187LP-A187.
- García Muñoz S, García Martínez T, Soler Company E, Pérez Pons JC, Mengual Sendra A, Montesinos Ortí S. (2017). Medicamentos de dispensación hospitalaria que pueden interferir en la conducción y su categorización según el proyecto DRUID. Rev. OFIL 2017,27;2:111-118.

Originales

Medicamentos de dispensación hospitalaria que pueden interferir en la conducción y su categorización según el proyecto DRUID

Rev. OFIL 2017, 27;2:111-118 *Fecha de recepción: 20/03/2017 - Fecha de aceptación: 27/03/2017*

García Muñoz S, García Martínez T, Soler Company E, Pérez Pons JC, Mengual Sendra A, Montesinos Ortí S
Servicio de Farmacia. Hospital Arnau de Vilanova-Lliria. Valencia (España)

RESUMEN

Introducción: Los medicamentos pueden interferir en la capacidad de conducir vehículos debido a su efecto terapéutico, sus efectos secundarios o sus posibles interacciones con otras sustancias. El objetivo de este estudio es identificar los medicamentos de dispensación hospitalaria de uso ambulatorio que tengan algún efecto en la conducción de vehículos y categorizarlos siguiendo la metodología propuesta en el proyecto DRUID.

Material y métodos: Se seleccionaron los medicamentos dispensados en la Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos que incluían el pictograma de conducción y se realizó una revisión de la sección 4.7 "Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas" y del apartado 4.8 "Efectos adversos" de la ficha técnica del medicamento, valorando los efectos adversos frecuentes y muy frecuentes.

Resultados: Se incluyeron 158 medicamentos, de los cuales, 50 (31,6%) incluían en su cartonaje o en el apartado de "Condiciones de Prescripción y Uso" de la página de la Agencia Española del Medicamento el pictograma de conducción. La distribución resultante entre categorías fue: 29 medicamentos en la Categoría I (58%), 18 medicamentos en la Categoría II (36%) y 3 medicamentos en la Categoría III (6%).

Conclusiones: La adaptación de estos medicamentos a la clasificación DRUID sirve como herramienta en la dispensación activa. Por lo que es importante conocer cuáles tienen mayor influencia sobre la conducción, informando adecuadamente a los pacientes.

Palabras clave: **Accidente tráfico, conducción, utilización de medicamentos, valoración del riesgo, tráfico, proyecto DRUID.**

Hospital dispensing drugs that may interfere with driving and categorization according to the DRUID project

SUMMARY

Introduction: Medications may interfere with the ability to drive vehicles because of their therapeutic effect, side effects or possible interactions with other drugs and alcohol. The aim of this study is to identify the hospital dispensing drugs that have some effect in driving vehicles and categorize them according to the methodology proposed in the DRUID project.

Material and methods: Medications dispensed at the Pharmaceutical Unit that included the driving pictogram and review of section 4.7 "Effects on ability to drive and use machines" and section 4.8 "Adverse effects" of the product information, assessing the very frequent and frequent adverse effects.

Results: A total of 158 drugs were found, of them, fifty (31.6%) were included the driving pictogram in the carton or in the section on "Prescription and Use Conditions" on the CIMA page. The resulting distribution among categories was: 29 drugs in Category I (58%), 18 drugs in Category II (36%) and 3 drugs in Category III (6%).

Conclusions: The adaptation of these drugs to the DRUID classification serves as a tool for dispensing so it is important to know which drugs have an important influence on driving and adequately inform patients.

Key Words: **Accidents traffic, automobile driving, drug utilization, risk assessment, traffic, DRUID proyect.**

Correspondencia:
Sergio García Muñoz
Hospital Arnau de Vilanova-Lliria
Edificio Consultas Externas. Servicio de Farmacia
C/San Clemente, 12
46015 Valencia
Correo electrónico: garcia_sermun@gva.es

INTRODUCCIÓN

Los accidentes de tráfico produjeron 1,3 millones de muertes en 2015 en el mundo, siendo la décima causa de defunción en dicho año[1].

Los factores que influyen en los accidentes de tráfico son muy diversos, siendo el consumo de medicamentos un factor de creciente interés al ser un factor prevenible y por tanto evitable.

Los medicamentos pueden afectar de manera positiva a la capacidad de conducir vehículos debido a su efecto terapéutico, pero también pueden afectar negativamente ya sea por el propio efecto terapéutico, por los efectos secundarios así como por sus posibles interacciones con otras sustancias (alcohol, medicamentos, fitoterapia, etc.).

El 5% de los accidentes de tráfico en España están relacionados con los medicamentos y en la mayoría de los casos el paciente desconoce el efecto de estos sobre la capacidad de conducción al no haber recibido información específica. Un 17,3% de los conductores afirma estar bajo tratamiento farmacológico y se estima que, aproximadamente en el 26,4% de los casos, estos medicamentos contienen el pictograma sobre su posible relación con la capacidad de conducción. Además, en torno al 25-30% de la población se automedica en algún momento y no conoce los riesgos que pueden suponer todos esos medicamentos a la hora de conducir[2].

En la legislación española desde el año 2007 se exige que todos los medicamentos que afecten a la capacidad de conducir o manejar maquinaria que incluyan en su cartonaje un pictograma (Figura 1) con el fin de alertar al paciente, para que lea las advertencias relativas a los efectos sobre la conducción recogidos en el prospecto[3]. A partir del año 2015 se indica que en el prospecto de los medicamentos se deben especificar los efectos sobre la conducción de vehículos y otros datos que se determinen con el fin de promover un correcto uso del tratamiento prescrito[4].

Un grupo de trabajo de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), tras la autorización de un medicamento con un principio activo nuevo, revisa la información de su ficha técnica y prospecto para decidir la inclusión o no del pictograma. A modo de ejemplo, señalar que a finales de enero de 2016, un 20% de los principios activos disponibles en España debían incorporar el citado pictograma en su cartonaje exterior[5].

Figura 1
Pictograma vigente en España

En Europa se inició en el año 2006 el proyecto europeo DRUID (del inglés "DRiving Under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines", conducción bajo la influencia de alcohol, drogas y medicamentos) promovido por la Comisión Europea, que tuvo como objetivos principales profundizar en el conocimiento del problema del consumo de alcohol, otras drogas y medicamentos en los conductores, revisar las posibilidades de intervención y armonizar las actuaciones en el marco europeo de la Unión[6].

El proyecto DRUID planteaba en una de sus áreas de trabajo la categorización de los medicamentos en relación a sus efectos sobre la conducción de vehículos[7]. Así, se proponía un sistema de clasificación europea de medicamentos como herramienta para mejorar los procedimientos de prescripción y dispensación de medicamentos que alteran la conducción; y como instrumento para que los pacientes y los profesionales sanitarios tomen conciencia del papel que juegan los medicamentos en la seguridad del tráfico[8], lo cual constituía otra de las áreas de trabajo del proyecto.

El proyecto DRUID estableció y acordó que, según su influencia en la capacidad para conducir, un medicamento podría clasificarse en cuatro categorías (Tabla 1).

Además, los expertos del proyecto DRUID decidieron desarrollar, para cada categoría, información práctica que deberían utilizar los profesionales de la salud para el asesoramiento de los pacientes, así como una sencilla etiqueta que podría ser fácilmente comprensible (Figura 2)[9].

En la informe de coordinación y síntesis del proyecto DRUID no aparecen categorizados la mayoría de los principios activos incluidos en los medicamentos de dispensación hospitalaria de uso ambulatorio (DHa)[10].

En este estudio se incluyen como medicamentos de DHa: los medicamentos de uso hospitalario, medicamentos de diagnóstico hospitalario sin cupón precinto, los medicamentos extranjeros y aquellos principios activos incluidos en la resolución del Director Gerente de la Agencia Valenciana de Salud con fecha 17 de noviembre de 2009[11].

El objetivo de este estudio es identificar los medicamentos de DHa que contienen principios activos con algún efecto sobre la conducción de vehículos y categorizarlos siguiendo la metodología propuesta en el proyecto DRUID.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron todos los medicamentos dispensados en la Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos (UFPE) del Departamento de Salud Valencia Arnau de Vilanova-Lliria desde enero 2016 hasta la marzo de 2017. Se obtuvieron todas las dispensaciones a través del sistema informático Orion Logis (© 2006 Oracle).

Se incluyeron tanto aquellos medicamentos en los que aparecía en su cartonaje el pictograma de conducción como en los que aparecía en el apartado de "Condiciones de Prescripción y Uso" de la página del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA)[12]. Se seleccionó un medicamento por principio activo.

Tabla 1
Categorías DRUID

Categoría	Efectos sobre la conducción
0	Influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir
I	Menor influencia en la capacidad para conducir
II	Moderada influencia en la capacidad para conducir
III	Marcada influencia en la capacidad para conducir

Figura 2
Categorías de medicamentos en relación con su efecto sobre la capacidad de conducir

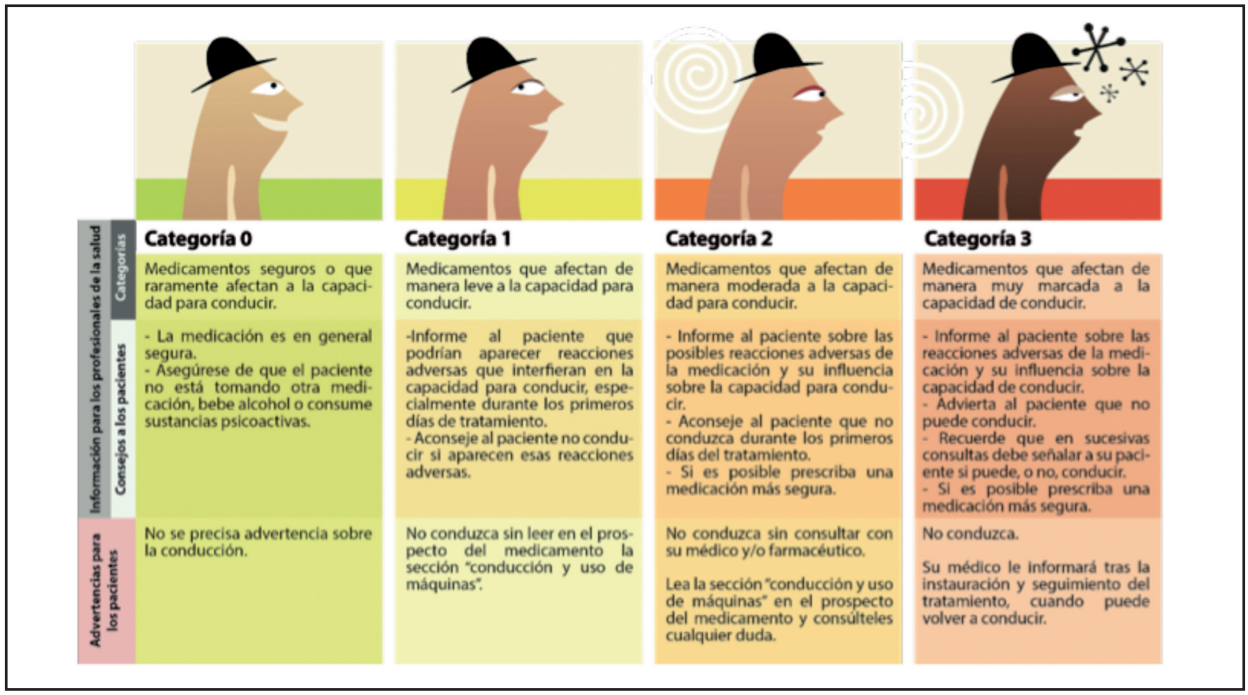


Tabla 2
Reacciones adversas que pueden afectar a la conducción

Clasificación de órganos y sistemas	Reacción adversa
Efectos indeseables del sistema nervioso	- Somnolencia y mareos - Confusión, trastorno cognitivo y desorientación - Movimientos involuntarios: ataxia, temblor, parkinsonismo, distonía y discinesias - Convulsiones
Efectos indeseables psiquiátricos	- Alteraciones de percepción (alucinaciones visuales, alucinaciones auditivas) - Reacciones psicóticas y trastornos psicóticos (psicosis, paranoia) - Otros: inestabilidad emocional, cambios de humor, agresividad, nerviosismo, irritabilidad, trastornos de la personalidad, pensamiento anormal, comportamiento anormal, despersonalización, euforia, ansiedad
Efectos indeseables oculares	- Diplopía (visión doble) - Visión borrosa - Reducción de la agudeza visual - Fotofobia - Otros: defectos del campo visual, pérdida de la visión periférica y estereoscopia
Efectos indeseables auditivos	- Vértigo - Pérdida auditiva - Acúfenos y zumbidos
Efectos indeseables metabólicos	- Hipoglucemia

Para la categorización de los medicamentos y su influencia en la capacidad de conducción se siguió la metodología propuesta en el proyecto DRUID:

• Revisión pormenorizada de la sección 4.7 de la ficha técnica o resumen de las características del producto: "Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas" y de la sección "Conducción y uso de máquinas" del prospecto de estos medicamentos.

• Revisión del apartado 4.8 "Efectos adversos", de la ficha técnica del producto, valorando, fundamentalmente, los efectos adversos muy frecuentes (≥1/10) y frecuentes (≥1/100 a <1/10).

• Análisis del tipo de reacción adversa que puede afectar a la capacidad de conducción de vehículos (Tabla 2)[9].

Los criterios para la clasificación fueron los siguientes:

- Categoría 0: si el principio activo no presentaba efectos sobre la conducción.

- Categoría I: si el principio activo presentaba como máximo dos efectos adversos (frecuentes y/o muy frecuentes) en dos grupos diferentes de la clasificación de órganos y sistemas (apartado 4.8 de la ficha técnica).

- Categoría II: si el principio activo presentaba más de dos efectos adversos (frecuentes y muy frecuentes) en más de dos grupos diferentes de la clasificación de órganos y sistemas (apartado 4.8 de la ficha técnica).

- Categoría III: cumpliendo los criterios de la Categoría 2, en la sección específica de "Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas" de la ficha técnica (apartado 4.7) advertía de la peligrosidad de conducir.

RESULTADOS

Se revisaron 158 medicamentos diferentes, encontrándose 50 (31,6%) que incluían en su cartonaje o en el apartado de "Condiciones de Prescripción y Uso" en la página de CIMA el pictograma de conducción.

En la revisión de los medicamentos de DHa, se encontraron discrepancias entre la lista de medicamentos que incorporaban el pictograma en la caja del medicamento y la del CIMA. Estas discrepancias se encontraron en siete medicamentos: donde cuatro de ellos (temozolamida, dasatinib, topotecan e interferón beta 1-b) no incorporaban el pictograma en el cartonaje y en otros tres casos (sofosbuvir, sofosbuvir/ledipasvir y dronabinol/cannabidiol) no aparecía el pictograma en el CIMA.

La distribución resultante entre categorías fue: 29 medicamentos en la Categoría I (58%) (Tabla 3), 18 medicamentos en la Categoría II (36%) (Tabla 4) y 3 medicamentos en la Categoría III (6%) (Tabla 5).

Las reacciones adversas de estos medicamentos que podrían afectar a la conducción fueron: trastornos neurológicos (en 36 medicamentos), trastornos psiquiátricos (en 20 medicamentos), trastornos oculares (en 18 medicamentos), trastornos auditivos (en 14 medicamentos) y trastornos metabólicos (en 2 medicamentos) (Figura 3).

DISCUSIÓN

La Orden de 31 de julio de 2001, de la Conselleria de Sanidad de la Comunidad Valenciana, de Creación de Unidades de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos, en su artículo 3, especifica que las UFPE asumirán como funciones propias informar y asesorar a los pacientes externos en lo que respecta a: correcta administración, efectos adversos, interacciones y recomendaciones sobre promoción de la salud y estilo de vida saludable[13]. Es importante, por tanto, tener en cuenta también aquella información relativa a la capacidad de conducir y su posible afectación por la toma de algún medicamento.

Dado que existe una estrecha correlación entre el estado de salud, la toma de medicamentos y la capacidad de conducir, es importante la información y el consejo al paciente sobre la medicación, consumo de alcohol y drogas. Avala esta afirmación la existencia de estudios que evidencian una reducción de aproximadamente el 45% en la tasa anual de accidentes por cada 1.000 pacientes solamente con la información del médico sobre los riesgos que conlleva la enfermedad o su tratamiento[5].

En el prospecto de los medicamentos se incluyen los efectos sobre la conducción de vehículos aunque en ocasiones se trata de información poco precisa. A ello hay que añadir que según los resultados de una encuesta realizada por Rodríguez MG y cols.[14], el 40% de la población lee el prospecto y únicamente el 20% se considera informado. El sistema de clasificación propuesto en el proyecto DRUID proporciona una información más clara y precisa. Presenta una propuesta diferenciada de "Consejos a los pacientes", dirigida a los profesionales y otro apartado dirigido a los pacientes, "Advertencias a los pacientes", en relación a los posibles efectos de los medicamentos sobre la capacidad para conducir, con el fin de adecuar dicha información en función del receptor al que va dirigida.

De los medicamentos de DHa revisados, aproximadamente un tercio afectan a la capacidad de conducir; de ellos un 42% lo hacen de manera moderada o muy marcada, clasificándose, según la categorización DRUID como Categoría II y III. En cuanto a los subgrupos terapéuticos a los que pertenecen, los principios activos de la Categoría II pertenecen en su mayoría al grupo L – Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, mientras que los de la Categoría III corresponden en gran parte al grupo N – Sistema Nervioso Central.

Cabe destacar que se encontraron discrepancias entre la lista de medicamentos que incorporaban el pictograma en la caja del medicamento y la del CIMA en siete medicamentos (14%).

Por otro lado se detectó una incoherencia aparente con el principio activo sofosbuvir. En el caso de Sovaldi®, según la información de la ficha técnica, afecta de manera moderada a la conducción, mientras que cuando forma parte del Harvoni®, su ficha técnica indica que afecta de forma nula o insignificante a la capacidad de conducción; lo que nos ha obligado a clasificarlos en distintas Categorías, II y I respectivamente, en tanto en cuanto no dispongamos de más información al respecto. Lo que se ha puesto en conocimiento del laboratorio fabricante para su aclaración.

A su vez, se han observado diversas situaciones de etiquetado en el cartonaje de los medicamentos extranjeros incluidos en este trabajo, al no ajustarse a las normas de etiquetado vigentes en España.

Con este trabajo se pretende, siguiendo los objetivos del proyecto DRUID, proporcionar una herramienta de consulta rápida para la identificación de los principios activos que afecten a la capacidad de conducir y mejorar la utilización del medicamento, por lo que se ha elaborado un póster informativo para la utilización por profesionales sanitarios donde se recogen los resultados de este trabajo y las recomendaciones para cada grupo de medicamentos (Figura 4).

CONCLUSIÓN

Los medicamentos DHa también pueden afectar la capacidad de conducción en distinto grado, resulta imprescindible informar de esta circunstancia a los pacientes afectados, tanto de forma oral como visual (información escrita en la hoja de información al paciente, pictograma, recursos web, etc.). Para ello puede resultar de gran utilidad la categorización de los medicamentos según la clasificación DRUID que permite su rápida identificación visual al utilizar distintos colores según el grado de afectación de la capacidad de conducción.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Tabla 3
Principios activos de DHa incluidos en la Categoría I según sus efectos sobre la conducción

Adaptación a Categoría DRUID	Clasificación ATC	Principio activo
Categoría I Medicamentos que afectan de manera **leve**	C01B – Antiarrítmicos	Mexiletina
	G04B – Otros preparados urológicos, incluidos antiespasmódicos	Tadalafilo
	J05A – Agentes de acción directa contra el virus (SISTEM)	Daclatasvir
		Efavirenz
		Emtricitabina, Tenofovir alafenamida, Elvitegravir y Cobicistat
		Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato
		Emtricitabina, Tenofovir dosipril, Elvitegravir y Cobicistat
		Rilpivirina
		Sofosbuvir y Ledispavir
		Tenofovir disoproxilo
	L01B – Antimetabolitos (antineoplásicos)	Capecitabina
	L01X – Otros antineoplásicos	Anagrelida
		Axitinib
		Crizotinib
		Everolimus
		Ibrutinib
		Imatinib
		Lapatinib
		Lenvatinib
		Miltefosina
		Ruxolitinib
		Sunitinib
		Topotecán
		Trametinib
	L03A – Citoquinas e inmunomoduladores	Interferón beta-1a
		Interferón beta-1b
		Peginterferón beta-1a
	L04A – Inmunosupresores	Pirfenidona
	N07A – Parasimpaticomiméticos (otros medicamentos acción SNC)	3,4 Diaminopiridina

Tabla 4
Principios activos de DHa incluidos en la Categoría II según sus efectos sobre la conducción

Adaptación a Categoría DRUID	Clasificación ATC	Principio activo
Categoría II Medicamentos que afectan de manera **moderada**	C04A – Vasodilatadores periféricos	Fenoxibenzamina
	G04B – Otros preparados urológicos, incluidos antiespasmódicos	Sildenafilo
	J02A – Antimicóticos de uso sistémico	Voriconazol
	J05A – Agentes de acción directa contra el virus (SISTEM)	Efavirez/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil fumarato
		Emtricitabina, Tenofovir disopril y Rilpivirina
		Sofosbuvir
		Valganciclovir
	L01A – Agentes alquilantes (antineoplásicos)	Temozolomida
	L01X – Otros antineoplásicos	Bexaroteno
		Dasatinib
		Nilotinib
		Vandetanib
	L03A – Citokinas e inmunomoduladores	Glatirámero, acetato de
		Peginterferón alfa-2a
		Peginterferón alfa-2b
	L04A – Inmunosupresores	Lenalidomida
		Pomalidomida
		Talidomida

Tabla 5
Principios activos de DHa incluidos en la Categoría III según sus efectos sobre la conducción

Adaptación a Categoría DRUID	Clasificación ATC	Principio activo
Categoría III Medicamentos que afectan de manera **muy marcada**	N02B – Otros analgésicos y antipiréticos	Dronabinol, Cannabidiol
	N04B – Dopaminérgicos (antiparkinsonianos)	Levodopa con Carbidopa
	N07X – Otros medicamentos de acción sistema nervioso	Oxibato sódico

Figura 3
Distribución de reacciones adversas que afectan a la conducción

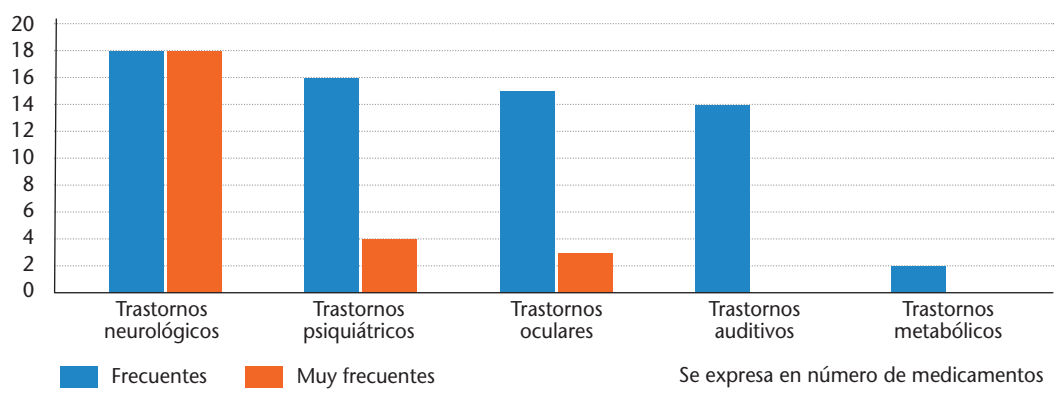
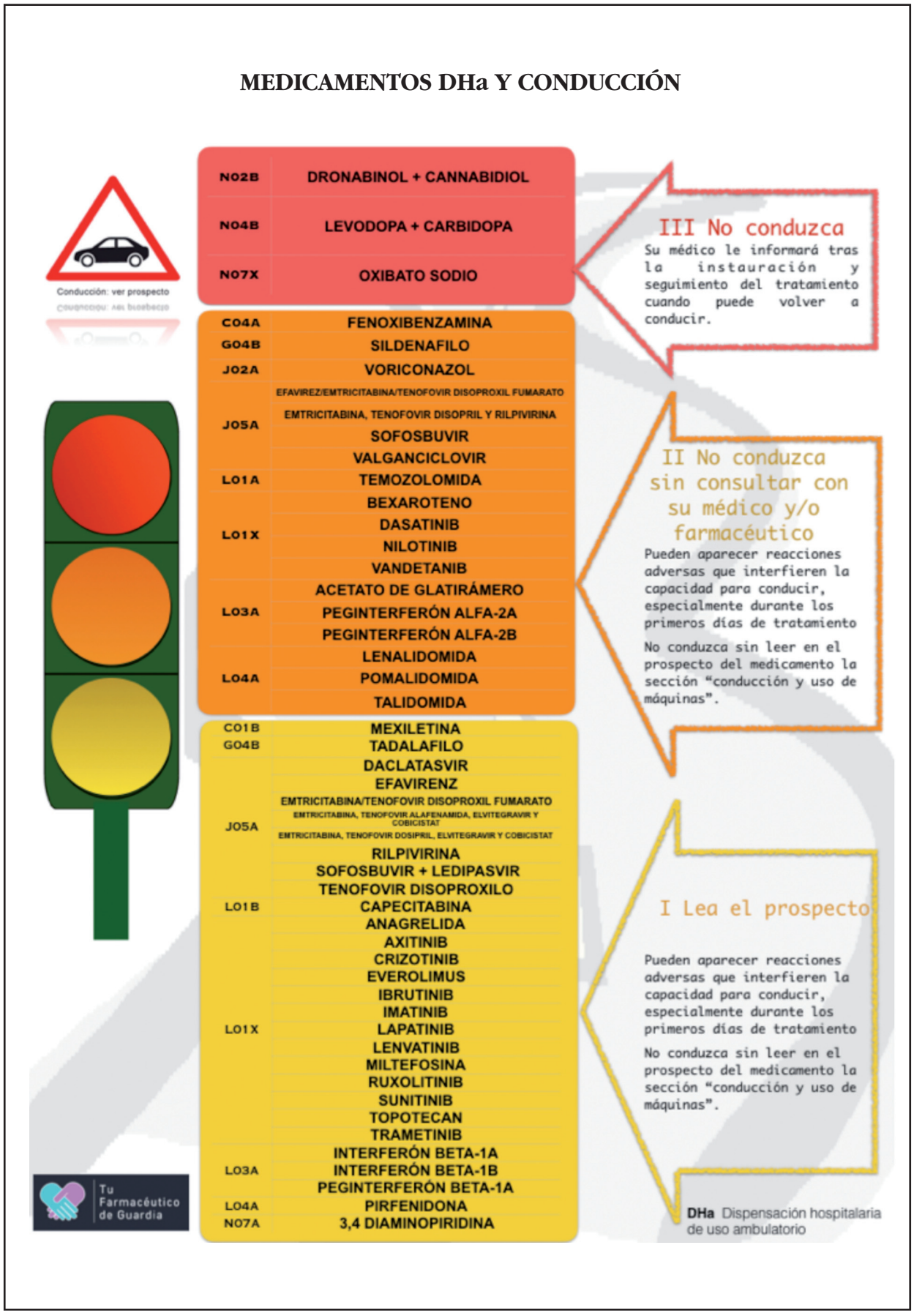


Figura 4
Póster informativo "Medicamentos DHa y conducción"



BIBLIOGRAFÍA

1. Nota descriptiva de la Organización Mundial de la Salud. Enero 2017. [Consultado 27 Marzo 2017]. Disponible en http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es/.
2. Portalfarma. Medicamentos y conducción. Organización farmacéutica colegial, 2012. [Consultado en enero de 2015]. Disponible en: http://www.portalfarma.com/profesionales/campanaspf/categorias/Paginas/informacion medicamentosyconducciónseguridadvial.aspx .
3. Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. BOE Núm. 267, de 7 de noviembre de 2007:45652-45698.
4. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE núm. 177, de 25 de julio de 2015, páginas 62935 a 63030.
5. Grupo de trabajo sobre fármacos y conducción de vehículos. Documento de consenso sobre medicamentos y conducción en España: información a la población general y papel de los profesionales sanitarios. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Ministerio del Interior, 2016.
6. Álvarez J, González JC. Drogas, adicciones y aptitud para conducir. Edita: F. Javier Alvárez. Universidad de Valladolid. Segunda edición, Abril 2014.
7. Ministerio del Interior Presencia de alcohol, drogas y medicamentos en conductores españoles. Informe final. 2011. [consultado el 30 de Marzo 2017]. Disponible en: http://www.dgt.es/was6/portal/contenidos/documentos/seguridad_vial/estudios_informes/informe_final_druid_prevalencia_espana.pdf.
8. Ayestaran IJ. Pictograma "Medicamentos y Conducción": comprensión, aceptación y legibilidad. Fármacos oftalmológicos: categorización DRUID. [Tesis doctoral] Valladolid: Universidad de Valladolid, Facultad de Medicina; 2015.
9. Ravera S, Monteiro SP, de Gier JJ, van der Linder T, Gómez-Talegón T, Alvarez FJ, Pil K, Verstraete A, Mallaret M, Mercier-Guyon C, Mercier-Guyon I, Heißing M, Touliou K, Fierro I. A European approach to categorizing medicines for fitness to drive: outcomes of the DRUID project. British Jounal of Clinical Pharmacology. 2012;74:920-31.
10. de Gier JJ, Ravera S, Monteiro SP, Álvarez FJ. 2011. Establishment of criteria for a European categorisation system for medicinal drugs and driving. Deliverable 4.2.1, 2011. DRUID (Driving under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines). 6th Framework programme. Available at http://www.druid-project.eu/ [consultado el 20 de Marzo 2017].
11. Resolución del Director Gerente de la Agencia Valenciana de Salud con fecha 17 de Noviembre de 2009. Disponible en: http://publicaciones.san.gva.es/cas/prof/dgf/pdf/20091112Inclusion_determinados_medicamentos.pdf.
12. Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, [disponible en https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar], [consultado el 8 de mayo de 2017].
13. ORDEN de 31 de julio de 2001, de la Conselleria de Sanidad, de Creación de Unidades de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos (UFPE). [2001/X8208].
14. Rodríguez MG, Rodríguez E, Vázquez FJ, Rodríguez J, San Miguel A. Medicamentos y conducción de vehículos. Offarm. 2001;20:92-9.

FUTURE.
FORWARD.

Opsumit▼
macitentan

Una nueva realidad en el tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP)

AYÚDELE A LLEGAR A SU PRÓXIMA META

ACTELION

HAP.
Lideramos
el futuro

(▼) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.
Ficha Técnica en el dorso.

OPS23MAY15

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO. ▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección de Reacciones adversas, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** Opsumit 10 mg comprimidos recubiertos con película. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de macitentan. Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido recubierto con película contiene aproximadamente 37 mg de lactosa (en forma de monohidrato) y aproximadamente 0,06 mg de lecitina (soja) (E322). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido recubierto con película (comprimido). Comprimidos recubiertos con película de color blanco a blanquecino, redondos, biconvexos y de 5,5 mm con el grabado "10" en una cara. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas Opsumit**, en monoterapia o en combinación, está indicado para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes adultos clasificados como clase funcional (CF) II a III de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se ha demostrado su eficacia en una población con HAP, incluidos HAP idiopática o heredable, HAP asociada a trastornos del tejido conjuntivo e HAP asociada a cardiopatía congénita corregida simple. **Posología y forma de administración.** El tratamiento debe ser iniciado y supervisado únicamente por un médico con experiencia en el tratamiento de la HAP. Posología: Opsumit se debe tomar por vía oral en una dosis de 10 mg una vez al día, con o sin alimentos. Los comprimidos recubiertos con película no se deben romper y se deben tragar enteros, con agua. Opsumit se debe tomar cada día sobre la misma hora. Si el paciente olvida una dosis de Opsumit, deberá tomársela lo antes posible y tomar la siguiente dosis a la hora habitual. El paciente debe ser advertido de que no podrá tomar una dosis doble si se olvida de tomar una. Pacientes de edad avanzada: No se requieren ajustes de la dosis en pacientes mayores de 65 años. Existe una experiencia clínica limitada en pacientes mayores de 75 años. Por tanto, Opsumit se debe utilizar con precaución en esta población (ver sección de Advertencias y precauciones especiales de empleo). Pacientes con insuficiencia hepática. Según los datos de farmacocinética, no se precisan ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa (ver sección de Advertencias y precauciones especiales de empleo). Sin embargo, no existe experiencia clínica con el uso de macitentan en pacientes con HAP e insuficiencia hepática moderada o severa. Opsumit no se debe iniciar en pacientes con insuficiencia hepática severa, o elevación clínicamente significativa de las aminotransferasas hepáticas (3 veces por encima del Límite Superior de Normalidad ($>3\times$ LSN); (ver secciones de Contraindicaciones y advertencias y precauciones especiales de empleo). Pacientes con insuficiencia renal: Según los datos de farmacocinética, no se precisa ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No existe experiencia clínica con el uso de macitentan en pacientes con HAP e insuficiencia renal severa. No se recomienda el uso de Opsumit en pacientes sometidos a diálisis (ver sección de Advertencias y precauciones especiales de empleo). Población pediátrica: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de macitentan en niños. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección de excipientes. Embarazo (ver sección de Fertilidad, embarazo y lactancia). Mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos fiables (ver secciones de Advertencias y precauciones especiales de empleo y Fertilidad, embarazo y lactancia).Lactancia (ver sección de Fertilidad, embarazo y lactancia). Pacientes con insuficiencia hepática severa (con o sin cirrosis) (ver sección de Posología y forma de administración). Valores de aminotransferasas hepáticas (aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT) $>3\times$ LSN) (ver secciones de Posología y forma de administración y Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** No se ha establecido el balance beneficio/riesgo de macitentan en pacientes con hipertensión arterial pulmonar en clase funcional I de la OMS. Función hepática: Las elevaciones en las aminotransferasas hepáticas (AST, ALT) se han asociado a HAP y a los antagonistas de los receptores de la endotelina (AREs). No se debe iniciar tratamiento con Opsumit en pacientes con insuficiencia hepática severa o niveles elevados de aminotransferasas ($>3\times$ LSN) (ver secciones de Posología y forma de administración y Contraindicaciones), y no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Se debe realizar una determinación de los niveles de enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento con Opsumit. Se debe monitorizar los signos de lesión hepática de los pacientes y se recomienda controlar mensualmente la ALT y la AST. En caso de que se produzcan elevaciones clínicamente relevantes e inexplicables de aminotransferasas, o si las elevaciones se acompañan de un aumento en la bilirrubina $>2\times$ LSN, o de síntomas clínicos de daño hepático (p. ej., ictericia), se debe suspender el tratamiento con Opsumit. Podrá considerarse la reanudación del tratamiento con Opsumit una vez los niveles de enzimas hepáticas hayan retornado al intervalo normal en pacientes que no han experimentado síntomas clínicos de daño hepático. Se recomienda el asesoramiento de un hepatólogo. Concentración de hemoglobina: Como sucede con otros AREs, el tratamiento con macitentan se ha asociado a una reducción en la concentración de hemoglobina (ver sección de Reacciones adversas). En estudios controlados con placebo, las reducciones relacionadas con macitentan en la concentración de hemoglobina no fueron progresivas, se estabilizaron después de las primeras 4–12 semanas de tratamiento y permanecieron estables durante el tratamiento crónico. Se han notificado casos de anemia que precisaron transfusiones de sangre con macitentan y otros AREs. No se recomienda el inicio de Opsumit en pacientes con anemia severa. Se recomienda medir las concentraciones de hemoglobina antes del inicio del tratamiento y repetir las determinaciones durante el tratamiento según esté clínicamente indicado. Enfermedad veno-oclusiva pulmonar: Se han notificado casos de edema pulmonar con vasodilatadores (principalmente prostaciclinas) cuando se han utilizado en pacientes con enfermedad veno-oclusiva pulmonar. En consecuencia, si se producen signos de edema pulmonar con la administración de macitentan en pacientes con HAP, se debe considerar la posibilidad de que exista una enfermedad veno-oclusiva pulmonar. Uso en mujeres en edad fértil: El tratamiento con Opsumit sólo se debe iniciar en mujeres en edad fértil cuando se ha descartado el embarazo, se les ha aconsejado adecuadamente sobre métodos anticonceptivos y se utilice un método anticonceptivo fiable (ver secciones de Contraindicaciones y Fertilidad, embarazo y lactancia). Las mujeres no se deben quedar embarazadas hasta después de 1 mes de suspender el tratamiento con Opsumit. Se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con Opsumit para facilitar la detección precoz del embarazo. Uso concomitante con inductores potentes del CYP3A4: En presencia de inductores potentes del CYP3A4 puede producirse una reducción de la eficacia de macitentan. Se debe evitar la combinación de macitentan con inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina y fenitoína) (ver sección de Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4: Se debe tener precaución cuando macitentan se administra de forma concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., itraconazol, ketoconazol, voriconazol, daritromicina, telitromicina, nefazodona, ritonavir y saquinavir) (ver sección de Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Pacientes con insuficiencia renal: Los pacientes con insuficiencia renal pueden presentar un mayor riesgo de hipotensión y anemia durante el tratamiento con macitentan. Por tanto, se debe considerar el control de la presión arterial y la hemoglobina. No existe experiencia clínica con el uso de macitentan en pacientes con HAP e insuficiencia renal severa. Se recomienda precaución en esta población. No hay experiencia en el uso de macitentan en pacientes sometidos a diálisis, por lo que no se recomienda el uso de Opsumit en esta población (ver sección de Posología y forma de administración). Pacientes de edad avanzada: Existe una experiencia clínica limitada con macitentan en pacientes mayores de 75 años, por lo que Opsumit se debe utilizar con precaución en esta población (ver sección de Posología y forma de administración). Excipientes: Los comprimidos de Opsumit contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. Los comprimidos de Opsumit contienen lecitina derivada de la soja. En caso de hipersensibilidad a la soja, no se debe utilizar Opsumit (ver sección de Contraindicaciones). Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Estudios in vitro: Las enzimas CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19 del citocromo P450 intervienen en el metabolismo de macitentan y la formación de sus metabolitos. Macitentan y su metabolito activo no tienen efectos inhibidores o inductores clínicamente relevantes en las enzimas del citocromo P450. Macitentan y su metabolito activo no son inhibidores de los transportadores de la captación hepática o renal a concentraciones clínicamente relevantes, incluidos los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP1B1 y OATP1B3). Macitentan y su metabolito activo no son sustratos relevantes de OATP1B1 y OATP1B3, penetrando en el hígado mediante difusión pasiva. Macitentan y su metabolito activo no son inhibidores de las bombas de eflujo hepático o renal a concentraciones clínicamente relevantes, incluidas la proteína de resistencia a multifármacos (P-gp, MDR-1) y los transportadores de expulsión de toxinas y multifármacos (MATE1 y MATE2-K). Macitentan inhibe la proteína de resistencia en cáncer de mama (BCRP) a concentraciones intestinales clínicamente relevantes. Macitentan no es un sustrato de la P-gp/MDR-1. A concentraciones clínicamente relevantes, macitentan y su metabolito activo no interactúan con proteínas implicadas en el transporte de sales biliares hepáticas, es decir, la bomba de exportación de sales biliares (BSEP) y el polipéptido cotransportador de sodio taurocolato (NTCP). Estudios in vivo: Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos. Warfarina: Macitentan administrado como dosis múltiples de 10 mg una vez al día no tuvo efectos sobre la exposición a S-warfarina (sustrato del CYP2C9) o R-warfarina (sustrato del CYP3A4) después de una dosis única de 25 mg de warfarina. El efecto farmacodinámico de warfarina en el cociente normalizado internacional (INR) no se vio afectado por macitentan. La farmacocinética de macitentan y su metabolito activo no se vieron afectados por el efecto de la warfarina. Sildenafilo: En el estado estacionario, la exposición a sildenafilo 20 mg tres veces al día se incrementó en un 15% durante la administración concomitante de macitentan 10 mg una vez al día. Sildenafilo, un sustrato del CYP3A4, no afectó a la farmacocinética de macitentan, mientras que se produjo una reducción del 15% en la exposición al metabolito activo de macitentan. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes. En un ensayo controlado con placebo en pacientes con HAP, se demostró la eficacia y la seguridad de macitentan en combinación con sildenafilo. Ketoconazol: En presencia de ketoconazol 400 mg una vez al día, un inhibidor potente del CYP3A4, la exposición a macitentan se incrementó en aproximadamente 2 veces. El aumento previsto fue de aproximadamente 3 veces en presencia de ketoconazol 200 mg dos veces al día con un modelo farmacocinético basado en la fisiología (FCBF). Se deben considerar las incertidumbres de dicho modelado. La exposición al metabolito activo de macitentan se redujo en un 26%. Se debe tener precaución cuando macitentan se administre de forma concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (ver sección de Advertencias y precauciones especiales de empleo). Ciclosporina A: El tratamiento concomitante con ciclosporina A 100 mg dos veces al día, un inhibidor combinado del CYP3A4 y OATP, no alteró de forma clínicamente relevante la exposición en equilibrio a macitentan y su metabolito activo. Inductores potentes del CYP3A4: El tratamiento concomitante con rifampicina 600 mg diarios, un inductor potente del CYP3A4, redujo la exposición en el estado estacionario a macitentan en un 79%, pero no afectó a la exposición al metabolito activo. Se debe considerar la reducción de la eficacia de macitentan en presencia de un inductor potente del CYP3A4 como la rifampicina. Se debe evitar la combinación de macitentan con inductores potentes del CYP3A4 (ver sección de Advertencias y precauciones especiales de empleo). Anticonceptivos hormonales: Aunque no se han llevado a cabo estudios de interacción farmacológica específicos con anticonceptivos hormonales, macitentan no afectó a la exposición a otros sustratos del CYP3A4 como sildenafilo. Por tanto, no se prevé una reducción de la eficacia de los anticonceptivos hormonales. **Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo:** No hay datos relativos al uso de macitentan en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. El riesgo potencial en humanos aún se desconoce. Opsumit está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos fiables (ver sección de Contraindicaciones). Uso en mujeres en edad fértil: El tratamiento con Opsumit solo se debe iniciar en mujeres en edad fértil cuando se haya confirmado la ausencia de embarazo, se haya proporcionado asesoramiento adecuado sobre la anticoncepción y se utilicen métodos anticonceptivos fiables (ver secciones de Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales de empleo). Las mujeres no se deben quedar embarazadas durante el mes posterior a la suspensión de Opsumit. Se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con Opsumit para una detección temprana de embarazo. Lactancia: Se desconoce si macitentan se excreta en la leche materna. En ratas, macitentan y sus metabolitos se excretan en la leche durante la lactancia. No se puede excluir el riesgo para los lactantes. El uso de Opsumit está contraindicado durante la lactancia (ver sección de Contraindicaciones). Fertilidad masculina: Se observó atrofia tubular testicular en animales macho después del tratamiento con macitentan. Se desconoce la relevancia de este hallazgo para los humanos, aunque no puede descartarse un deterioro de la espermatogénesis. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Macitentan tiene una influencia leve en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de macitentan (como cefalea, hipotensión) a la hora de considerar la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas. **Reacciones adversas.** Resumen del perfil de seguridad: Las reacciones adversas al fármaco notificadas con mayor frecuencia son nasofaringitis (14,0%), cefalea (13,6%) y anemia (13,2%, ver sección de Advertencias y precauciones especiales de empleo). La mayoría de las reacciones adversas que se produjeron fueron de intensidad leve a moderada. ***Ver tabla 1.*** Tabla de reacciones adversas: La seguridad de macitentan se ha evaluado en un ensayo controlado con placebo a largo plazo en 742 pacientes con HAP sintomática. La media de la duración del tratamiento fue de 103,9 semanas en el grupo de macitentan 10 mg, y de 85,3 semanas en el grupo de placebo. En la tabla siguiente se muestran las reacciones adversas asociadas a macitentan obtenidas a partir de este estudio clínico. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq$ 1/10), frecuentes (de $\geq$ 1/100 a $<$ 1/10), poco frecuentes (de $\geq$ 1/1.000 a $<$ 1/100), raras (de $\geq$ 1/10.000 a $<$ 1/1.000), muy raras ($<$ 1/10.000). **Anomalías analíticas.** Aminotransferasas hepáticas: La incidencia de elevaciones de aminotransferasas (ALT/AST) $>3\times$ LSN fue del 3,4% con macitentan 10 mg y del 4,5% con placebo en un estudio doble ciego en pacientes con HAP. Se produjeron elevaciones $>5\times$ LSN en el 2,5% de los pacientes de macitentan 10 mg frente al 2% de los pacientes con placebo. Hemoglobina: En un estudio doble ciego en pacientes con HAP, macitentan 10 mg se asoció a una reducción media en la hemoglobina frente a placebo de 1 g/dl. Se notificó una reducción en la concentración de hemoglobina desde el inicio hasta menos de 10 g/dl en el 8,7% de los pacientes tratados con macitentan 10 mg y en el 3,4% de los pacientes tratados con placebo. Leucocitos: En un estudio doble ciego en pacientes con HAP, macitentan 10 mg se asoció a una reducción de $0,7\times 109$/l en el recuento leucocitario medio respecto al inicio frente a la ausencia de cambio en los pacientes tratados con placebo. Trombocitos: En un estudio doble ciego en pacientes con HAP, macitentan 10 mg se asoció a una reducción en el recuento medio de plaquetas de 17×109/l frente a una reducción media de 11×109/l en pacientes tratados con placebo. Población pediátrica: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de macitentan en niños. Notificación de sospechas de reacciones adversas Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V. **Sobredosis:** Macitentan se ha administrado en una dosis única de hasta 600 mg en sujetos sanos. Se observaron reacciones adversas de cefalea, náuseas y vómitos. En caso de sobredosis, se deben adoptar medidas habituales de soporte, según proceda. Debido al alto grado de unión a proteínas de macitentan, es improbable que la diálisis resulte efectiva. **Lista de excipientes:** Núcleo del comprimido. Lactosa monohidrato. Celulosa microcristalina (E460i). Almidón glicolato de sodio tipo A. Povidona. Estearato de magnesio (E572). Polisorbato 80 (E433). Recubrimiento. Alcohol polivinílico (E1203). Dióxido de titanio (E171). Talco (E553b). Lecitina, soja (E322). Goma xantana (E415). **Incompatibilidades**: No procede. **Periodo de validez:** 3 años. **Precauciones especiales de conservación:** No conservar a temperatura superior a 30 °C. **Naturaleza y contenido del envase:** Blísteres de PVC/PE/PVdC/aluminio blancos, opacos en cajas de 15 o 30 comprimidos recubiertos con película. Frascos de polietileno blanco de alta densidad con desecante de gel de sílice en cajas de 30 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**: Actelion Registration Ltd. Chiswick Tower 13th Floor. 389 Chiswick High Road. Londres W4 4AL. Reino Unido. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/13/893/001. EU/1/13/893/002. EU/1/13/893/003. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 20 de diciembre de 2013.**FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Enero de 2015. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu. **PRESENTACIONES Y PVL.** Opsumit 10 mg, envase con 30 comprimidos recubiertos con película, C.N. 702255H: 2450€. **COMERCIALIZADO EN ESPAÑA POR.** Actelion Pharmaceuticals España, S.L..Vía Augusta 281, 3º-B. 08017 – Barcelona. **REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso hospitalario. **CONDICIONES DE PRESTACIÓN FARMACÉUTICA DEL S.N.S.** Medicamento financiado por el S.N.S. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu/. Consulte la Ficha Técnica completa antes de prescribir este producto. Para información adicional, por favor contacte con el Departamento Científico de Actelion llamando al 933664399.

Tabla1

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Nasofaringuitis
	Muy frecuentes	Bronquitis
	Frecuentes	Faringitis
	Frecuentes	Gripe
	Frecuentes	Infección urinaria
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones de hipersensibilidad (p.ej., angioedema, prurito, erupción cutánea)*
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión**
* Información obtenida del análisis de datos acumulados de estudios controlados con placebo.		
Descripción de reacciones adversas seleccionadas: ** La hipotensión se ha asociado al uso de ARE. En un estudio doble ciego a largo plazo en pacientes con HAP, la hipotensión se notificó en el 7,0% y el 4,4% de los pacientes de macitentan 10 mg y placebo, respectivamente. Estos datos corresponden a 3,5 acontecimientos/100 años-paciente entre los tratados con macitentan 10 mg frente a 2,7 acontecimientos/100 años-paciente entre los tratados con placebo.		

OPS06MAY15 REVISADO: 20/03/2015

Originales

Recomendaciones para garantizar la estabilidad de medicamentos fotosensibles

Rev. OFIL 2017, 27;2:121-150 *Fecha de recepción: 23/01/2017 - Fecha de aceptación: 08/03/2017*

Achau Muñoz R[1], Gaspar Carreño M[1], Andrés Avilés S[1], Torrico Martín F[1], Beltrán Daudén G[2], Sánchez Santos JC[3]
1 Servicio de Farmacia
2 Supervisión de Enfermería
3 Dirección Médica

Hospital Intermutual de Levante. Valencia. (España)

Con la colaboración del grupo de trabajo de la Sociedad Valenciana de Farmacia Hospitalaria (SVFH)

RESUMEN
Objetivo: Identificar aquellos medicamentos con principios activos fotosensibles incluidos en la guía farmacoterapéutica (GFT) del Hospital Intermutual de Levante (HIL), para establecer las medidas de protección que se deban implantar en cada caso, y así asegurar la adecuada conservación de los mismos, garantizando su efectividad y seguridad.
Métodos: Se consultaron datos de las fichas técnicas, información solicitada al laboratorio fabricante o distribuidor y fuentes de información secundarias y terciarias. Se elaboraron tablas en función de la vía de administración donde se ordenaron los medicamentos por orden alfabético de su principio activo. En las tablas se recogieron los datos sobre: principio activo, medicamento, tipo de acondicionamiento primario, laboratorio, recomendaciones sobre protección de la luz, observaciones y bibliografía.
Resultados: Se revisaron 734 medicamentos incluidos en la GFT del hospital (segunda edición; 2013). Del total de medicamentos, 225 (30,7%) contenían principios activos fotosensibles, en 165 (22,5%) no se encontraron datos, por lo que se les dio el mismo trato que a los medicamentos con principios activos fotosensibles y 344 (46,8%) no contenían principios activos fotosensibles.
Conclusiones: La no obligatoriedad de los laboratorios de especificar en ficha técnica si un medicamento debe protegerse de la luz, hace necesaria la realización de revisiones periódicas para mantener actualizada la información disponible y garantizar la adecuada conservación, almacenamiento, distribución, acondicionamiento y administración de los medicamentos.

Palabras clave: **Fotosensibilidad, estabilidad, medicamento, revisión, luz.**

Correspondencia:
Rubén Achau Muñoz
Hospital Intermutual de Levante
(Servicio de Farmacia)
Autovía CV-35 Valencia a Ademuz - Km 11,7 - Salida nº 12
46184 San Antonio de Benageber (Valencia)
Correo electrónico: rachau@hilevante.com

Recommendations to ensure the stability of photosensitive medicines

SUMMARY

Objective: To identify photosensitive drugs included in the Hospital Intermutual de Levante (HIL) pharmacotherapeutic guide, and to develop a standardized measures to be applied in every case, preserving them as well as guaranteeing their effectiveness and safety.

Methods: Technical data sheets were analyzed and information was requested from the lab distributor or provider and other secondary and tertiary sources. Tables were made according to administration method and alphabetical order. These tables include information on the drug, type of primary packaging, laboratory, light protection guidelines, observations, and bibliography.

Results: Drugs included in the hospital GFT that they were reviewed: 734, 225 of them (30.7%) contained photosensitive substances. We were not found data in 165 drugs (22.5%); for this reason, they were included in the group of photosensitive. Drugs analyzed that they not contain photosensitive substances: 344 (46.8%).

Conclusions: Nowadays, it is not mandatory to specify the necessity of special conservation measures in a technical data sheet. However, periodic reviews must be performed in order to keep updated information available and guarantee proper conservation, storage, distribution, conditioning, and sure administration of drugs.

Key Words: **Photosensitive, stability, drug, review, light.**

INTRODUCCIÓN

La fotosensibilidad es un factor limitante de la vida útil de un fármaco. Los medicamentos pueden ser expuestos a la luz, ya sea a la luz solar directa o a fuentes de luz artificial, en diferentes situaciones durante su elaboración, distribución, almacenamiento, preparación y administración[1-6].

La eficacia y seguridad del fármaco puede verse afectada de manera negativa por la interacción entre los principios activos y la luz, dando lugar a la degradación de los mismos y a la formación de otros productos. Como resultado de este proceso se puede producir una pérdida de la potencia del fármaco, e incluso a la aparición de efectos adversos derivados de los productos de degradación generados[1,3,4,6].

La descomposición fotoquímica se puede producir mediante diferentes tipos de reacciones entre las que se incluyen: reducción, N-desalquilación, hidrólisis, oxidación, isomerización y polimerización[3]. Como consecuencia de estas reacciones, se puede producir la alteración de las propiedades fisicoquímicas de la formulación, como puede ser: la viscosidad, el tamaño de partícula, la velocidad de disolución, formación de precipitados y el color[3]. El cambio en la coloración es la observación más común, aunque no siempre se produce, y no tiene por qué estar necesariamente correlacionado con el grado de degradación química del fármaco[6].

En el caso de las formas orales sólidas, el proceso fotoquímico tiene lugar en la superficie del producto. La velocidad de degradación en la capa superficial depende de factores que influyen en la profundidad de penetración de la luz, como, por ejemplo, el tamaño de partícula o el color[3]. Por este motivo, muchas preparaciones sólidas están dotadas de un recubrimiento externo que las protege de la luz.

Por otro lado, las formas farmacéuticas orales líquidas y para administración parenteral son particularmente susceptibles a la degradación en presencia de luz cuando se encuentran en solución o suspensión[4], por lo que en muchas ocasiones se comercializan en polvo liofilizado para su reconstitución y dilución en el momento de su uso.

En las farmacias de los hospitales, los medicamentos con principios activos fotosensibles se deben proteger de la luz una vez fuera de su embalaje original. Para ello, las formas orales sólidas se pueden reenvasar con materiales opacos a la luz[7], mientras que los preparados parenterales se deben proteger en bolsas opacas[8], tanto durante el almacenamiento de la presentación comercial (ampolla, vial, etc.) como tras su dilución en frascos o bolsas de fluido para su administración, ya que el material de estos últimos no protege de la luz[9]. Además, en el caso de aquellos fármacos que se degradan rápidamente en presencia de luz, puede ser necesario incluso la utilización de sistemas de administración opacos.

Tras la publicación del artículo "Revisión de la estabilidad de los medicamentos fotosensibles"[8], nos planteamos la necesidad de realizar la actualización de los medicamentos del listado con la nueva información publicada y su ampliación con los medicamentos incluidos en la Guía Farmacoterapéutica (GFT) de nuestro hospital.

OBJETIVO

Identificar aquellos medicamentos con principios activos fotosensibles incluidos en la GFT del Hospital Intermutual de Levante (HIL), y desarrollar un procedimiento normalizado de trabajo que establezca las medidas de protección que se deben implantar en cada caso, para establecer la adecuada conservación de los mismos, garantizando su efectividad y seguridad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión de todos los medicamentos incluidos en la GFT del hospital para identificar aquellos con principios activos fotosensibles, y establecer las medidas de protección de la luz necesarias en función de la información disponible, forma farmacéutica y acondicionamiento primario (envase o cualquier otra forma de acondicionamiento que se encuentre en contacto directo con la forma farmacéutica). Los datos se obtuvieron mediante consulta de la ficha técnica, información solicitada al laboratorio fabricante o distribuidor, y fuentes de información secundarias y terciarias. La recogida de información se inició en agosto de 2015 y finalizó en agosto de 2016.

La información recopilada se recogió en seis tablas (Anexos): medicamentos de administración por vía inhalatoria (Anexo 1), tópica (Anexo 2), oftálmica y ótica (Anexo 3), formas orales líquidas (Anexo 4), formas orales sólidas

(Anexo 5) y medicamentos de administración parenteral (Anexo 6). En ellas se ordenaron los medicamentos alfabéticamente por principio activo. En los Anexos 1-5 se recogió la información sobre: principio activo, nombre comercial, acondicionamiento primario, laboratorio, recomendaciones sobre protección de la luz en nuestro hospital, observaciones y bibliografía. En el Anexo 6, además, las condiciones de protección de la luz se dividieron en: conservación del medicamento en su envase original, reconstituido (si procede) y diluido (si procede).

En el caso de los medicamentos administrados por vía inhalatoria, tópica, oftálmica y ótica, y de las formas orales líquidas y los medicamentos de administración parenteral (Anexos 1-4, 6), las medidas de protección de la luz para cada medicamento se clasificaron de la siguiente manera:

- NPL (No proteger de la luz): incluye medicamentos con principios activos NO fotosensibles y medicamentos, bien con principios activos fotosensibles, o bien sin datos de fotosensibilidad protegidos por un acondicionamiento primario opaco a la luz (frasco opaco, ampolla topacio, etc.).

- Proteger de la luz (PL): incluye medicamentos con principios activos fotosensibles cuyo acondicionamiento primario no protege de la luz.

- Proteger de la luz por ausencia de datos de fotosensibilidad (PL-ND): incluye medicamentos con principios activos de los cuales no se dispone de datos de fotosensibilidad y cuyo acondicionamiento primario no protege de la luz.

En el caso de las formas orales sólidas (Anexo 5), las medidas de protección de la luz para cada medicamento se clasificaron de la siguiente manera:

- No proteger de la luz (NPL): incluye medicamentos con principios activos NO fotosensibles y medicamentos, bien con principios activos fotosensibles, o bien sin datos de fotosensibilidad protegidos por un acondicionamiento primario opaco a la luz.

- Proteger de la luz mediante reenvasado con materiales opacos (PLR): incluye medicamentos con principios activos fotosensibles o de los que no se dispone de información sobre su fotosensibilidad, y cuyo acondicionamiento primario no protege de la luz.

RESULTADOS

Se revisaron 734 medicamentos incluidos en la GFT del hospital: 17 (2,3%) medicamentos de administración por vía inhalatoria, 61 (8,3%) por vía tópica, 44 (6,0%) por vía oftálmica, 3 por vía ótica (0,4%), 26 (3,6%) formas orales líquidas, 315 (42,9%) formas orales sólidas y 268 (36,5%) medicamentos de administración parenteral. Del total de medicamentos, 225 (30,7%) contenían principios activos fotosensibles, en 165 (22,5%) no se encontraron datos, por lo que se les dio el mismo trato que a los medicamentos con principios activos fotosensibles y 344 (46,8%) no contenían principios activos fotosensibles. En cuanto a los medicamentos de administración parenteral que requieren reconstitución (80) y/o dilución (172): 73 (91,3%) y 108 (62,8%), respectivamente, precisan medidas de protección de la luz.

Como ya se apuntó en otras publicaciones, como la de Sánchez-Quiles I, *et al.*[8], un porcentaje importante de medicamentos fotosensibles o de los que no se dispone de datos de fotosensibilidad (229; 58,6%), están comercializados con un acondicionamiento primario no adecuado que permite la exposición del fármaco a la luz.

En cuanto a las medidas de protección de la luz, para la conservación y distribución de los medicamentos se utilizan: reenvasado con materiales opacos a la luz en el caso de formas orales sólidas y bolsas opacas a la luz en el resto de formas farmacéuticas; y para la protección de la luz de mezclas intravenosas diluidas se utilizan bolsas y sistemas de administración opacos a la luz.

CONCLUSIONES

Debido a que la Ley de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios de 2006[86] no obliga a los laboratorios a realizar estudios de fotosensibilidad, estos no siempre aportan la información necesaria para la adecuada conservación de los medicamentos. Por lo tanto, y como ya se inició en una publicación anterior[8], debe ser un objetivo de los servicios de farmacia realizar revisiones periódicas para mantener actualizada la información disponible y garantizar la adecuada conservación, almacenamiento, distribución, acondicionamiento y administración de los medicamentos.

Agradecimientos: A la Sociedad Valenciana de Farmacia Hospitalaria (SVFH).

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sammartino MP, Castrucci M, Ruiu D, Visco G, Campanella L. Photostability and toxicity of finasteride, diclofenac and naproxen under simulating sunlight exposure: evaluation of the toxicity trend and of the packaging photoprotection. Chem Cent J. 2013; 7(1):181.
2. University of Illinois at Chicago College of Pharmacy, Drug Information Group. Light-sensitive injectable prescription drugs. Hosp Pharm. 2014;49(2):136-63.
3. Tonnesen HH. Formulation and stability testing of photolabile drugs. Int J Pharm. 2001;225(1-2):1-14.
4. Baertschi SW, Clapham D, Foti C, Jansen PJ, Kristensen S, Reed RA, Templeton AC, Tønnesen HH. Implications of in-use photostability: proposed guidance for photostability testing and labeling to support the administration of photosensitive pharmaceutical products, part 1: drug products administered by injection. J Pharm Sci. 2013;102(11):3888-99.
5. ICH, Q1B. Stability testing: Photostability testing of new drug substances and products. 1996. [Accedido: 24 de Febrero de 2016] Disponible en: http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/.
6. Tonnesen HH. Photoreactivity of drugs. Solar Radiation and Human Health. The Norwegian Academy of Science and Letters, 2008.
7. King AR. Light-Sensitive Oral Prescription Drugs. Hosp Pharm. 2009;44(12):1112-14.
8. Sánchez-Quiles I, Nájera-Pérez MD, Espuny-Miró A, Titos-Arcos JC. Revisión de la estabilidad de los medicamentos fotosensibles. Farm Hosp. 2011;35(4):204-215.
9. Tovsen ML, Smistad G, Bjerke TM, Tønnesen HH, Kristensen S. Physicochemical Stability of Emulsions and Admixtures for Parenteral Nutrition during Irradiation by Glass-Filtered Daylight at Standardized Conditions. PDA J Pharm Sci Technol. 2015;69(3):346-54.
10. Ficha técnica. [Consultadas en el periodo: agosto 2015 - agosto 2016].

11. Información aportada por el laboratorio. [Consultadas en el periodo: agosto 2015 – agosto 2016].
12. Zhang Y, Trissel LA, Martinez JF, Gilbert DL. Stability of acyclovir sodium 1, 7, and 10 mg/ml in 5% dextrose injection and in 0.9% sodium chloride injection. Am J Health-Syst Pharm. 1998;55:574-577.
13. Trissel L. Handbook on Injectable Drugs. Publisher: American Society of Health System Pharmacist. 12th ed. 2003.
14. Chin A, Liu S, Ting-Chan J, Gill MA. Extended stability of ascorbic acid in 5% dextrose injection and 0.9% sodium chloride injection. Am J Health-Syst Pharm. 2005; 62:1073-1074.
15. Kektar VA, Kolling WM, Nardviriyakul N, VanDer Kamp K, Wurster DE. Stability of undiluted and diluted adenosine at three temperatures in syringes and bags. Am J Health-Syst Pharm. 1998;55:466-470.
16. Carr R.R, Decarie D, Ensom M.H.H. Stability of Epinephrine at Standard Concentrations. Can J Hosp Pharm. 2014;67,3:179-202.
17. Chavan E. Etude de la stabilité de solutions de prostaglandine E1 à 48 et 72 heures en vue d'une administration parentérale en continu à des patients de néonatalogie. Master en pharmacie - University of Geneva 2014.
18. Goodwin SD, Nix DE, Heyd A, Wilton JH. Compatibility of ciprofloxacin injection with selected drugs and solutions. Am J Hosp Pharm. 1991;48:2166-2171.
19. Trissel LA, Xu QA, Baker M. Drug compatibility with new polyolefin infusion solution containers. Am J Health-Syst Pharm. 2006;63:2379-2382.
20. Kambia N, Merite N, Dine T, Dupin-Spriet T, Gressier B, Luyckx M, Watinne C, Brunet C. Stability studies of amoxicillin/clavulanic acid combinaison in polyolefin infusion bags. EJHP. 2010;16,30-37.
21. Marble DA, Bosso JA, Townsend RJ. Compatibility of clindamycin phosphate with aztreonam in polypropylene syringes and with cefoperazone sodium, cefonicid sodium, and cefuroxime sodium in partial-fill glass bottles. Drug Intell Clin Pharm. 1988;22:54-57.
22. Godwin DA, Kim NH, Zuniga R. Stability of a baclofen and clonidine hydrochloride admixture for intrathecal administration. Hosp Pharm. 2001;36:950-954.
23. Sayre B.E, Prettyman T, Kaushal G. Extended Stability of Sodium Bicarbonate Infusions Prepared in Polyolefin Bags. Hosp Pharm. 2012;47,7:538-543.
24. Xu QA, Trissel LA, Saenz CA et al. Stability of three cephalosporin antibiotics in autodose infusion system bags. J Am Pharm Assoc. 2002;42:428-431.
25. Rabouan-Guyon M, Guet AF, Courtois PY, Barthes DMC. Stability study of cefepime in different infusion solutions. Int J Pharm. 1997;154:185-190.
26. Wong WW, Maderich AB, Polli GP, Ravin LJ. Stability of cefonicid sodium in infusion fluids. Am J Hosp Pharm. 1985;42:1980-1983.
27. Das Gupta V. Stability of cefotaxime sodium as determined by High-Performance Liquid Chromatography. J Pharm Sci. 1984;73:565-567.
28. O'Brien MJ, Portnoff JB, Cohen EM. Cefoxitin sodium compatibility with intravenous infusions and additives. Am J Hosp Pharm. 1979;36:33-38.
29. Viaene E, Chanteux H, Servais H, Mingeot-Leclerq MP, Tulkens PM. Comparative stability studies of antipseudomonal ß-lactams for potential administration through portable elastomeric pumps (home therapy for cystic fibrosis patients) and motor-operated syringes (intensive care units). Antimicrob Agents Chemother. 2002;46:2327-2332.
30. Kedzierewicz F, Finance C, Nicolas A, Dixneuf P, Hoffman M. Stability of parenteral ceftriaxone disodium solutions in frozen and liquid states: effect of freezing and microwave thawing. J Pharm Sci. 1989;78:73-77.
31. Faouzi A, Dine T, Luyckx M, Gressier B, Brunet C, Goudaliez F, Mallevais ML, Cazin M, Cazin JC. Stability and compatibility studies of cefaloridine, cefuroxime and ceftazidime with PVC infusion bags. Pharmazie. 1994;49:425-427.
32. Xu QA, Zhang YP, Trissel LA, Gilbert DL, Martinez JF, Fox JL. Stability of cisatracurium besylate in vials, syringes and infusion admixtures. Am J Health-Syst Pharm. 1998;55:1037-1041.
33. Marble DA, Bosso JA, Townsend RJ. Stability of clindamycin phosphate with aztreonam, ceftazidime sodium, ceftriaxone sodium, or piperacillin sodium in two intravenous solutions. Am J Hosp Pharm. 1986;43:1732-1736.
34. Kambia NK, Dine T, Dupin-Spriet T, Gressier B, Luycks M, Goudaliez F, Brunet C. Compatibility of nitroglycerin, diazepam and chlorpromazine with a new multilayer material for infusion containers. J Pharm Biomed Anal. 2005;37:259-264.
35. Walker SE, Dufour A, Iazetta J. Concentration and solution dependent stability of cloxacillin intravenous solutions. Can J Hosp Pharm. 1998;51:13-19.
36. Wallace SJ, Li J, Rayner CR, Coulthard K, Nation RL. Stability of colistin methanesulfonate in pharmaceutical products and solutions for administration to patients. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52,9: 3047-3051.
37. Gupta VD. Chemical stability of dexamethasone sodium phosphate after reconstitution in 0.9% sodium chloride injection and storage in polypropylene syringes. Int J Pharm Compound. 2002;6:395-397.
38. Anderson C.R. Stability of dexmedetomidine 4 µg/mL in polypropylene syringes. m J Health-Syst Pharm. 2012;69:595-597.
39. Kambia NK, Dine T, Dupin-Spriet T, Gressier B, Luycks M, Goudaliez F, Brunet C. Compatibility of nitroglycerin, diazepam and chlorpromazine with a new multilayer material for infusion containers. J Pharm Biomed Anal. 2005;37:259-264.
40. Shank WA, Coupal JJ. Stability of digoxin in common large-volume injections. Am J Hosp Pharm. 1982;39:844-846.
41. Sautou-Miranda V, Gremeau I, Chamard I, Cassagnes J, Chopineau J. Stability of dopamine hydrochloride and of dobutamine hydrochloride in plastic syringes and administration sets. Am J Health-Syst Pharm. 1996;53:186.
42. Williams OA, Middleton M, Henderson P, Reilly CS. Stability of morphine and droperidol separetely and combined, for use as an infusion. Hosp Pharm Pract. 1992;2,9:597-600.
43. Baaske DM, Dyskstra SD, Wagenknecht DM, Karnatz NN. Stability of esmolol hydrochloride in intravenous solutions. Am J Hosp Pharm. 1994;51:2693-2696.
44. Kiser TH, Oldland AR, Fish DN. Stability of phenylephrine hydrochloride injection in polypropylene syringes. Am J Health-Syst Pharm. 2007;64,10:1092-1095.
45. Fischer JH, Cwik MJ, Luer MS, Sibley CB, Deyo KL. Stability of fosphenytoin sodium with intravenous solutions in glass bottles, polyvinyl chloride bags, and polypropylene syringes. Ann Pharmacotherapy. 1997;31:553-559.
46. Nahata MC, Hipple TF, Strausbaugh SD. Stability of phenobarbital sodium diluted in 0.9% sodium chloride injection. Am J Hosp Pharm. 1986;43:384-385.
47. Kowalski SR, Gourlay GK. Stability of fentanyl citrate in glass and plastic containers and in a patient-controlled delivery system. Am J Hosp Pharm. 1990;47:1584-1587.
48. Donnelly RF. Chemical stability of furosemide in mini-

bags and polypropylene syringes. Int J Pharm Compound. 2002;6:468-470.
49. Goodwin SD, Nix DE, Heyd A, Wilton JH. Compatibility of ciprofloxacin injection with selected drugs and solutions. Am J Hosp Pharm. 1991;48:2166-2171.
50. Zeidler C, Dettmering D, Schrammel W, Spieteller M. Compatibility of various drugs used in intensive care medicine in polyethylene, PVC and glass infusion containers. EJHP. 1999;5:106-110.
51. Rigge DC, Jones MF. Shelf lives of aseptically prepared medicines - stability of hydrocortisone sodium succinate in PVC and non-PVC bags and in polypropylene syringes. J Pharm Biomed Anal. 2005;38:332-336.
52. Zeidler C, Dettmering D, Schrammel W, Spieteller M. Compatibility of various drugs used in intensive care medicine in polyethylene, PVC and glass infusion containers. EJHP. 1999;5:106-110.
53. Fleury-Souverain S, Sigrist T, Griffiths W, Ing H, Matthey B; Sadeghipour F, Bonnabry P. The stability of soluble insulin in plastic syringes. EJHP Science. 2011;1:3-6.
54. Lau MH, Hackman C, Morgan DJ. Compatibility of ketamine and morphin injections. Pain. 1998;75:389-390.
55. Floy BJ, Royko CJ, Fleitman JS. Compatibility of ketorolac tromethamine injection with common infusion fluids and administration sets. Am J Hosp Pharm. 1998;47:1097-1100. 1990
56. Jäppinen A, Turpeinen M, Kokki H, ,Rasi A, Ojanen T, Pelkonen O, Naaranlahti T. Stability of sufentanil and levobupivacain solutions and a mixture in a 0.9% sodium chloride infusion stored in polypropylene syringes. Eur J Pharm Sci. 2003;19,1:31-36.
57. Trittler R, Hecklinger J. Aliquotierte Levosimendanlösungen - stabil?. ADKA Congress, Dresden, Germany 2013.
58. Strong DK, Decarie D, Ensom MHH. Stability of Levothyroxine in Sodium Chloride for IV Administration. Can J Hosp Pharm. 2011;63,6:437-443.
59. Manley HJ, McClaran ML, Bedenbaugh A, Peloquin CA. Linezolid stability in peritoneal dialysis solutions. Perit Dial Int. 2002;22:419-422.
60. Walker SE, Varrin S, Yannicelli D, Law S. Stability of meropenem in saline and dextrose solutions and compatibility with potassium chloride. Can J Hosp Pharm. 1998;51:156-168.
61. Lux M, Vigneron J, Perrin A, Hoffman MA, Hoffman M. Etude de stabilité de solutions de mesna destinées à la perfusion. J Pharm Clin. 1995;14:160-161.
62. Denson DD, Crews JC, Grummich KW, Stirm EJ, Sue CA. Stability of methadone hydrochloride in 0.9% sodium chloride injection in single-dose plastic containers. Am J Hosp Pharm. 1991;48:515-517.
63. Müller H-J, Berg J. Stabilitätsstudie zu metamizol-natrium im PVC-infusionbeutel. Krankenhauspharmazie. 1998;19:229-234.
64. Trissel LA, Zhang Y. Stability of methylprednisolone sodium succinate in autodose infusion system bags. J Am Pharm Assoc. 2002;42:868-870.
65. Hagan RL, Jacobs III LF, Pimsler M, Merritt GJ. Stability of midazolam hydrochloride in 5% dextrose injection or 0.9% sodium chloride injection over 30 days. Am J Hosp Pharm. 1993;50:2379-2381.
66. Vecchio M, Walker SE, Iazzetta J, Hardy BG. The stability of morphine intravenous infusion solutions. Can J Hosp Pharm. 1988;41:5-9.
67. Zeidler C, Dettmering D, Schrammel W, Spieteller M. Compatibility of various drugs used in intensive care medicine in polyethylene, PVC and glass infusion containers. EJHP. 1999;5:106-110.
68. D'Arcy PF. Stability of glyceryl trinitrate in plastic and glass containers. Pharm Int. 1985;6:7.
69. Sewell GJ, Forbes DR, Munton TJ. The stability of sodium nitroprusside infusion during administration by motorized syringe-pump. J Clin Hosp Pharm. 1985;10:351-360.
70. Peddicord TE, Olsen KM, ZumBrunnen TL, Warner DJ, Webb L. Stability of high-concentration dopamine hydrochloride, norepinephrine bitartrate, epinephrine hydrochloride, and nitroglycerin in 5% dextrose injection. Am J Health-Syst Pharm. 1997;54:1417-1419.
71. Casto DT. Stability of ondansetron stored in polypropylene syringes. Ann Pharmacotherapy. 1994;28:712-714.
72. Amri A, Achour AB, Chachaty E, Mercier L, Bourget P, Paci A. Microbiological and Physicochemical Stability of Oxycodone Hydrochloride Solutions for Patient-Controlled Delivery Systems. J Pain Symptom Manage. 2010;40,1:87-94.
73. Strong ML, Schaaf LJ, Pankaskie MC, Robinson DH. Shelf-lives and factors affecting the stability of morphine sulphate and meperidine (pethidine) hydrochloride in plastic syringes for use in patient-controlled analgesic devices. J Clin Pharm Ther. 1994;19:361-369.
74. Donnelly R.F. Stability of aseptically prepared Tazocin solutions in polyvinyl chloride bags. Can J Hosp Pharm. 2009;62,3:226-231.
75. Raymond GG, Reed MT, Teagarden JR, Story K, Geberbauer CW. Stability of procainamide hydrochloride in neutralized 5% dextrose injection. Am J Hosp Pharm. 1988; 45: 2513-2517.
76. Dupuis LL, Wong B, Trope A. Stability of propafenone hydrochloride in IV solutions. Am J Health-Syst Pharm. 1997;54:1293-1295.
77. Sautou-Miranda V, Levadoux E, Groueix MT, Chopineau J. Compatibility of propofol diluted in 5% glucose with glass and plastics (polypropylene, molyvinylchloride) containers. Int J Pharm. 1996;130:251-255.
78. Galante LJ, Stewart JT, Warren FW, Johnson SM, Duncan R. Stability of ranitidine hydrochloride at dilute concentration in intravenous infusion fluids at room temperature. Am J Hosp Pharm. 1990;47:1580-1584.
79. Storms ML, Stewart JT, Warren FW. Stability of succinylcholine chloride injection at ambient temperature and 4°C in polypropylene syringes. Int J Pharm Compound. 2003;7:68-70.
80. Manduru M, Fariello A, White RL, Fox JL, Bosso JA. Stability of ceftazidime sodium and teicoplanin sodium in a peritoneal dialysis solution. Am J Health-Syst Pharm. 1996;53:2731-2734.
81. Otero F.M. Estudio de estabilidad de tiaprida en disolución para administración en perfusión intravenosa continua. Farm Hosp. 2013;37,1:10-14
82. Zbrozek AS, Marble DA, Bosso JA, Bair JN, Townsend RJ. Compatibility and stability of clindamycin phosphate - aminoglycoside combinations within polypropylene syringes. Drug Intell Clin Pharm. 1987;21:806-810.
83. Müller H-J, Berg J. Stabilitätsstudie zu tramadolhydrochlorid im PVC-infusionbeutel. Krankenhauspharmazie. 1997;18:75-79.
84. Patel JP, Tran LT, Sinai WJ, Carr LJ. Activity of urokinase diluted in 0.9% sodium chloride injection or 5% dextrose injection and stored in glass or plastic syringes. Am J Hosp Pharm. 1991;48:1511-1514.
85. Sahraoui L, Chiadmi F, Schlatter J, Toledano A, Cisternino S, Fontan JE. Stability of voriconazole injection in 0.9% sodium chloride and 5% dextrose injections. Am J Health-Syst Pharm. 2006;63:1423-1426.
86. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE núm. 178, de 27 de julio de 2006.

Anexo 1
Fotosensibilidad y recomendaciones especialidades de administración por vía inhalatoria

Principio activo	Nombre comercial	Acondicionamiento primario	Laboratorio	Recomendaciones HIL	Observaciones	Bibliografía
BUDESONIDA	BUDESONIDA 0,25MCG/ML SUSPENSIÓN INHALACIÓN 2ML BUDESONIDA 0,5MCG/ML SUSPENSIÓN INHALACIÓN 2ML	Ampolla transparente	Aldo Unión	PL		10
BUDESONIDA	BUDESONIDA 200MCG/PULSACIÓN AEROSOL 200 DOSIS	Frasco opaco	Aldo Unión	NPL (1)		10
BUDESONIDA	BUDESONIDA NASAL 100MCG/PULSACIÓN NEBULIZADOR NASAL 200 DOSIS	Frasco topacio	Aldo Unión	NPL (1)		10
BUDESONIDA	PULMICORT TURBUHALER 400MCG/DOSIS INHALADOR 100 DOSIS	Frasco opaco	Astrazeneca Farmacéutica Spain	NPL (1)		11
BUDESONIDA/ FORMOTEROL	SYMBICORT TURBUHALER 160/4,5MCG/DOSIS INHALADOR 120 DOSIS	Frasco opaco	Astrazeneca Farmacéutica Spain	NPL		11
FLUTICASONA/ SALMETEROL	INALADUO 25/250MCG/ PULSACIÓN AEROSOL 120 DOSIS	Frasco opaco	Glaxo SmithKline	NPL		10
FORMOTEROL	FORMOTEROL 12MCG 60 CÁPSULAS INHALACIÓN	Frasco opaco	Aldo Unión	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	
IPRATROPIO, BROMURO	ATROVENT 20MCG/PULSACIÓN AEROSOL 200 DOSIS	Frasco opaco	Boehringer Ingelheim España	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	
IPRATROPIO, BROMURO	BROMURO IPRATROPIO 250MCG/1ML SOLUCIÓN INHALACIÓN BROMURO IPRATROPIO 500MCG/2ML SOLUCIÓN INHALACIÓN	Ampolla transparente	Aldo Unión	PL-ND	Sin datos de fotosensibilidad	
NEDOCROMILO	TILAD 2MG/PULSACIÓN AEROSOL 112 DOSIS	Frasco opaco	Sanofi Aventis S.A.	NPL (1)		11
OXIMETAZOLINA	UTABON ADULTOS 0,5MG/ML NEBULIZADOR NASAL 15ML	Frasco opaco	Uriach Aquilea OTC	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	
SALBUTAMOL	SALBUAIR 2,5MG/2,5ML SOLUCIÓN INHALACIÓN SALBUAIR 5MG/2,5ML SOLUCIÓN INHALACIÓN	Ampolla transparente	Aldo Unión	PL		10
SALBUTAMOL	SALBUTAMOL 100MCG/PULSACIÓN AEROSOL 200 DOSIS	Frasco opaco	Aldo Unión	NPL (1)		10
SEVOFLURANO	SEVORANE SOLUCIÓN INHALACIÓN 250ML	Frasco topacio	Abbvie S.L.U.	NPL		11

PL: proteger de la luz; NPL: no proteger de la luz; NPL (1): principio activo fotosensible o del que no se dispone de datos de fotosensibilidad, protegido de la luz por el acondicionamiento primario; PL-ND: proteger de la luz por ausencia de datos de fotosensibilidad.

Anexo 2
Fotosensibilidad y recomendaciones especialidades de administración por vía tópica

Principio activo	Nombre comercial	Acondicionamiento primario	Laboratorio	Recomendaciones HIL	Observaciones	Bibliografía
ACICLOVIR	ACICLOVIR 50MG/G CREMA TÓPICA 15G	Tubo opaco	Kern Pharma	NPL		10
BÁLSAMO DEL PERÚ/ RICINO, ACEITE DE	LINITUL POMADA 30G	Tubo opaco	Bama-Geve, S.L.U.	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
BÁLSAMO DEL PERÚ/ RICINO, ACEITE DE	LINITUL APÓSITOS 9x15CM y 15x25CM	Sobre opaco	Bama-Geve, S.L.U.	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
BECLOMETASONA	MENADERM SIMPLE 0,25MG/G CREMA 30G MENADERM SIMPLE 0,25MG/G UNGÜENTO 60G MENADERM SIMPLE 0,25MG/ML EMULSIÓN 60ML	Frasco opaco	Menarini	NPL		10
BETAMETASONA	BETNOVATE 1MG/G SOLUCIÓN CAPILAR 30G	Frasco opaco	IFC	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
BETAMETASONA	CELECREM V 0,5MG/G CREMA 30G	Tubo opaco	Galenicum Health S.L.	NPL		10
BETAMETASONA/ ÁCIDO SALICÍLICO	DIPROSALIC SOLUCIÓN TÓPICA 60ML	Frasco opaco	MSD	NPL		10
BETAMETASONA/ GENTAMICINA	CELESTODERM 1MG/G + 1MG/G CREMA 30G	Tubo opaco	MSD	NPL		10
BETAMETASONA/ GENTAMICINA	DIPROGENTA 0,5MG/G + 1MG/G CREMA 30G	Tubo opaco	MSD	NPL		10
CALCIPOTRIOL	DAIVONEX 50MCG/G CREMA 30G	Tubo opaco	Leo Pharma	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
CENTELLA, EXTRACTO/ NEOMICINA	BLASTOESTIMULINA POMADA TÓPICA 30G	Tubo opaco	Almirall S.A.	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
CICLOPIROX	CICLOCHEM 80MG/G BARNIZ UÑAS 3G	Frasco transparente	Ferrer Internacional	PL		10
CICLOPIROX	SEBIPROX 15MG/G CHAMPÚ 100ML	Frasco opaco	Stiefel Farma	NPL		10
CLINDAMICINA	DALACÍN TÓPICO 10MG/ML SOLUCIÓN TÓPICA HIDROALCOHÓLICA 30ML	Frasco opaco	Pfizer GEP S.L.	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
CLOBETASOL	CLOVATE 0,5MG/G CREMA 30G	Tubo opaco	IFC	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
CLOBETASOL	DECLOBAN 0,5MG/G POMADA 30G	Tubo opaco	Teofarma S.R.L.	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
CLOSTRIDIOPEPTIDASA A/NEOMICINA	IRUXOL NEO POMADA 15G	Tubo opaco	Smith & Nephew	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
CLOSTRIDIOPEPTIDASA A/PROTEASA	IRUXOL MONO POMADA 15G	Tubo opaco	Smith & Nephew	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
CLOTRIMAZOL	CANESTEN 10MG/G CREMA TÓPICA 30G	Tubo opaco	Bayer Hispania S.L.	NPL		10
COLECALCIFEROL/ RETINOL/ZINC, ÓXIDO	CARENA POMADA 65G	Tubo opaco	Sanofi Aventis S.A.	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
CONDROITÍN SULFATO	HIRUDOID 3MG/G GEL TÓPICO 40G HIRUDOID 3MG/G POMADA 40G	Tubo opaco	Stada S.L.	NPL		10
DEXCLORFENIRAMINA/ ALANTOÍNA	POLARAMINE 2/5MG/G POMADA TÓPICA 20G	Tubo opaco	MSD	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
DICLOFENACO	VOLTAREN EMULGEL 10MG/G GEL TÓPICO 60G	Tubo opaco	Novartis Farmacéutica	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
EPINEFRINA/ NAFAZOLINA/ FENAZONA/ RUTÓSIDO	EPISTAXOL SOLUCIÓN TÓPICA 10ML	Frasco opaco	Medical	NPL		10
ERITROMICINA	DERIPIL 20MG/ML SOLUCIÓN TÓPICA 70ML	Frasco opaco	Reig Jofre	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
ESCINA/SALICILATO DIETILAMINA	FEPARIL GEL TÓPICO 40G	Tubo opaco	Meda Pharma S.L.	NPL		10
ETILO, CLORURO	CLORETILO AEROSOL TÓPICO 100G	Frasco opaco	ERN	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10

Anexo 2 (*cont.*)

Principio activo	Nombre comercial	Acondicionamiento primario	Laboratorio	Recomendaciones HIL	Observaciones	Bibliografía
ETOFENAMATO	FLOGOPROFEN 50MG/G GEL TÓPICO 60G	Tubo opaco	Chiesi España	NPL		10
FLUOCORTINA	VASPIT 7,5MG/G CREMA 30G	Tubo opaco	Bayer Hispania S.L.	NPL		10
FUSÍDICO, ÁCIDO	FUCIDINE 20MG/G CREMA TÓPICA 30G	Tubo opaco	Leo Pharma	NPL		10
HIDROCORTISONA	CALMIOX 5MG/G CREMA 30G	Tubo opaco	Esteve	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
HIDROCORTISONA	LACTISONA 10MG/ML EMULSIÓN TÓPICA 60ML LACTISONA 25MG/ML EMULSIÓN TÓPICA 60ML	Frasco opaco	Stiefel Farma	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
HIDROCORTISONA/ OXITETRACICLINA	TERRACORTRIL TÓPICO POMADA 4,7G	Tubo opaco	Farmasierra Laboratorios S.L.	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
KETOCONAZOL	KETOCONAZOL 20MG/G CREMA 30G	Tubo opaco	Abamed Pharma	NPL (1)		10
KETOCONAZOL	KETOCONAZOL 20MG/G GEL TÓPICO 100ML	Frasco opaco	Cinfa	NPL (1)		10
LIDOCAÍNA/ PRILOCAÍNA	EMLA 25/25MG/G CREMA 30G	Tubo opaco	Astrazeneca Farmacéutica	NPL		10
METILPREDNISOLONA	LEXXEMA 1MG/G CREMA 30G LEXXEMA 1MG/G POMADA 30G LEXXEMA 1MG/G EMULSIÓNTÓPICA 30G	Tubo opaco	Italfarmaco	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
MICONAZOL/ HIDROCORTISONA	BRENTAN 20/10MG/G CREMA 30G	Tubo opaco	Esteve	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
MINOXIDILO	MINOXIDIL 50MG/ML SOLUCIÓN CUTÁNEA 60ML	Frasco opaco	Viñas	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
MUPIROCINA	BACTROBAN 20MG/G POMADA NASAL 2G	Tubo opaco	Stiefel Farma	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
MUPIROCINA	BACTROBAN 20MG/G POMADA TÓPICA 15G	Tubo opaco	Stiefel Farma	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
NITROFURAL	FURACIN 2MG/G CREMA 100G	Tubo opaco	SEID	NPL (1)		10
OXITETRACICLINA/ POLIMIXINA B	TERRAMICINA POMADA TÓPICA 4,7G	Tubo opaco	Farmasierra Laboratorios S.L.	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
PLATA, NITRATO	ARGENPAL 50MG BARRAS CUTÁNEAS	Frasco topacio	B. Braun Medical	NPL		10
POLIMIXINA B/ NEOMICINA/ BACITRACINA	TULGRASUM ANTIBIÓTICO APÓSITOS 7x9CM y 14x23CM	Sobre opaco	DESMA	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
POVIDONA IODADA	BETADINE 100MG/ML GEL TÓPICO 30G	Frasco opaco	MEDA Pharma S.A.U.	NPL		10
POVIDONA IODADA	BETADINE 100MG/ML SOLUCIÓN TÓPICA 500ML	Frasco opaco	MEDA Pharma S.A.U.	NPL		10
POVIDONA IODADA	BETADINE SCRUB 75MG/ML SOLUCIÓN JABONOSA TÓPICA 500ML	Frasco opaco	MEDA Pharma S.A.U.	NPL		10
SELENIO	BIOSELENIUM 25MG/ML SUSPENSIÓN TÓPICA 100ML	Frasco opaco	Uriach Aquilea OTC	NPL		10
SULFADIAZINA, PLATA	SILVEDERMA 10MG/G CREMA TÓPICA 50G	Tubo opaco	Aldo Unión	NPL (1)		10
SULFADIAZINA, PLATA	SILVEDERMA 10MG/ML AEROSOL TÓPICA 50G	Frasco opaco	Aldo Unión	NPL (1)		10
SULFADIAZINA, PLATA /CERIO, NITRATO	FLAMMAZINE CERIO CREMA 500G	Frasco opaco	Sinclair Pharmaceutical España	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
TACRÓLIMO	PROTOPIC 1MG/G POMADA TÓPICA 30G	Tubo opaco	Leo Pharma	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
TERBINAFINA	LAMISIL 10MG/G CREMA 30G	Tubo opaco	Novartis Farmacéutica	NPL		10
VASELINA	VASFILM POMADA 20G	Tubo opaco	B. Braun Medical	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10

PL: proteger de la luz; NPL: no proteger de la luz; NPL (1): Principio activo fotosensible o del que no se dispone de datos de fotosensibilidad, protegido de la luz por el acondicionamiento primario; PL-ND: proteger de la luz por ausencia de datos de fotosensibilidad.

Anexo 3
Fotosensibilidad y recomendaciones especialidades de administración por vía oftálmica u ótica

Principio activo	Nombre comercial	Acondicionamiento primario	Laboratorio	Recomendaciones HIL	Observaciones	Bibliografía
ACETILCOLINA	ACETILCOLINA CUSI 20MG VIAL POLVO	Vial transparente	Alcon Cusi	PL-ND	Sin datos de fotosensibilidad	10
ACICLOVIR	ZOVIRAX OFTÁLMICO 30MG/G POMADA OFTÁLMICA 4,5G	Tubo opaco	Stiefel Farma	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
ATROPINA	COLIRCUSI ATROPINA 10MG/ML COLIRIO 10ML	Frasco transparente	Alcon Cusi	PL - ND	Sin datos de fotosensibilidad	10
AZITROMICINA	AZYDROP 15MG/G SOLUCIÓN COLIRIO MONODOSIS 250MG	Frasco transparente	Thea	PL		10
BRIMONIDINA	ALPHAGAN 2MG/ML SOLUCIÓN COLIRIO 5ML	Frasco opaco	Allergan S.A.	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
BRIMONIDINA/ TIMOLOL	COMBIGAN 2/5MG/ML SOLUCIÓN COLIRIO 5ML	Frasco opaco	Allergan S.A.	NPL (1)		10
BRINZOLAMIDA	AZOPT 10MG/ML SUSPENSIÓN COLIRIO 5ML	Frasco transparente	Alcon Cusi	NPL		10
CARBÓMERO	LIPOLAC 2MG/G GEL OFTÁLMICO 10G	Tubo opaco	Angelini Farmacéutica S.A.	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
CARBÓMERO/ DEXPANTENOL	RECUGEL GEL 10G	Tubo opaco	Bausch & Lomb	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
CARMELOSA	VISCOFRESH 10MG/ML SOLUCIÓN COLIRIO MONODOSIS 0,4ML	Ampolla transparente	Allergan S.A.	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
CEFUROXIMA	PROKAM 50MG POLVO VIAL	Vial transparente	Thea	PL		10
CICLOPENTOLATO	COLIRCUSI CICLOPLÉJICO 10MG/ML COLIRIO 10ML	Frasco transparente	Alcon Cusi	PL-ND	Sin datos de fotosensibilidad	10
CIPROFLOXACINO	BAYCIP 1MG/0,5ML SOLUCIÓN GOTAS ÓTICAS MONODOSIS 0,5ML	Ampolla transparente	Bayer Hispania S.L.	PL		10
CIPROFLOXACINO	CETRAXAL ÓTICO 3MG/ML SOLUCIÓN GOTAS ÓTICAS 10ML	Frasco opaco	Salvat	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
CIPROFLOXACINO	OFTACILOX 3MG/G POMADA OFTÁLMICA 3,5G	Tubo opaco	Alcon Cusi	NPL		10
CIPROFLOXACINO	OFTACILOX 3MG/ML SOLUCIÓN COLIRIO 5ML	Frasco transparente	Alcon Cusi	NPL		10
CIPROFLOXACINO/ FLUOCINOLONA	CETRAXAL PLUS 3/0,25MG/ML SOLUCIÓN GOTAS ÓTICAS 10ML	Frasco opaco	Salvat	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
CLORANFENICOL/ DEXAMETASONA	COLIRCUSI DE ICOL 7,3/1MG/ ML COLIRIO 10ML	Frasco transparente	Alcon Cusi	PL-ND	Sin datos de fotosensibilidad	10
CLORANFENICOL/ DEXAMETASONA	OFTALMOLOSA CUSI DE ICOL POMADA OFTÁLMICA 3G	Tubo opaco	Alcon Cusi	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
DEXAMETASONA	DEXAFREE 1MG/ML SOLUCIÓN COLIRIO MONODOSIS 0,4ML	Ampolla transparente	Thea	PL		10
DEXAMETASONA	MAXIDEX 1MG/ML SOLUCIÓN COLIRIO 5ML	Frasco opaco	Alcon Cusi	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
DICLOFENACO	DIBLOABAK 1MG/ML SOLUCIÓN COLIRIO 10ML	Frasco opaco	Thea	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
DICLOFENACO	DICLOFENACO 1MG/ML SOLUCIÓN MONODOSIS 0,3ML	Ampolla transparente	Angelini Farmacéutica S.A.	NPL		10

Anexo 3 (*cont.*)

Principio activo	Nombre comercial	Acondicionamiento primario	Laboratorio	Recomendaciones HIL	Observaciones	Bibliografía
ERITROMICINA	OFTALMOLOSA CUSI ERITROMICINA 5MG/G POMADA OFTÁLMICA 3,5G	Tubo opaco	Alcon Cusi	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
FENILEFRINA	COLIRCUSI FENILEFRINA 100MG/ML COLIRIO 10ML	Frasco topacio	Alcon Cusi	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
FLUORESCEÍNA / OXIBUPROCAÍNA	COLIRCUSI FLUOTEST 2,5/4MG / ML SOLUCIÓN COLIRIO 3ML	Frasco opaco	Alcon Cusi	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
FLUOROMETOLONA	FML 1MG/ML SUSPENSIÓN COLIRIO 5ML	Frasco opaco	Allergan S.A.	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
GENTAMICINA	COLIRCUSI GENTAMICINA 3MG/G SOLUCIÓN COLIRIO 10ML	Frasco transparente	Alcon Cusi	NPL		10
GENTAMICINA	OFTALMOLOSA CUSI GENTAMICINA 3MG/G POMADA OFTÁMICA 5G	Tubo opaco	Alcon Cusi	NPL		10
GENTAMICINA METIONINA RETINOL, PALMITATO	POMADA OCULOS EPITELIZANTE POMADA OFTÁMICA 3G	Tubo opaco	Thea	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
KETOROLACO	ACULAR 5MG/ML SOLUCIÓN COLIRIO 5ML	Frasco opaco	Allergan S.A.	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
LATANOPROST	XALATAN 50MCG/ML SOLUCIÓN COLIRIO 2,5ML	Frasco transparente	Pfizer GEP S.L.	PL		10
MOXIFLOXACINO	VIGAMOX 5MG/G SOLUCIÓN COLIRIO 5ML	Frasco transparente	Alcon Cusi	NPL		10
OXITETRACICLINA	TERRAMICINA OFTÁMICA 10MG/G POMADA OFTÁMICA 3,5G	Tubo opaco	Farmasierra Laboratorios S.L.	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
OXITETRACICLINA/ POLIMIXINA B/ HIDROCORTISONA	TERRACORTRIL ÓTICA OFTÁLMICA POMADA ÓTICO/OFTÁLMICA 3,5G	Tubo opaco	Farmasierra Laboratorios S.L.	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
PILOCARPINA	COLIRCUSI PILOCARPINA 20MG/ML COLIRIO 10ML	Frasco transparente	Alcon Cusi	PL-ND	Sin datos de fotosensibilidad	10
POLIMIXINA B/ NEOMICINA/ GRADIMICINA	OFTALMOWELL SOLUCIÓN COLIRIO 5ML	Frasco transparente	UCB Pharma S.A.	PL		10
POVIDONA IODADA	OCULOTECT 50MG/ML SOLUCIÓN COLIRIO 10ML	Frasco transparente	Alcon Cusi	PL		10
SODIO, CLORURO	COLIRCUSI ANTIEDEMA 50MG/ML SOLUCIÓN COLIRIO 10ML	Frasco transparente	Alcon Cusi	PL-ND	Sin datos de fotosensibilidad	10
SODIO, CLORURO	OFTALMOLOSA CUSI ANTIEDEMA 50MG/G POMADA OFTÁLMICA 5G	Tubo opaco	Alcon Cusi	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
TETRACAÍNA/ OXIBUPROCAÍNA	COLIRCUSI ANESTÉSICO DOBLE 1/4MG/ML COLIRIO 10ML	Frasco transparente	Alcon Cusi	PL-ND	Sin datos de fotosensibilidad	10
TIMOLOL	CUSIMOLOL 5MG/ML SOLUCIÓN COLIRIO 5ML	Frasco opaco	Alcon Cusi	NPL (1)		10
TOBRAMICINA	TOBREX 3MG/G UNGÜENTO OFTÁLMICO 3,5G	Tubo opaco	Alcon Cusi	NPL		10
TOBRAMICINA	TOBREX 3MG/ML SOLUCIÓN COLIRIO 5ML	Frasco transparente	Alcon Cusi	NPL		10
TOBRAMICINA/ DEXAMETASONA	TOBRADEX 3/1MG/ML SUSPENSIÓN COLIRIO 5ML	Frasco opaco	Alcon Cusi	NPL		10
TOBRAMICINA/ DICLOFENACO	OCUBRAX 3/1MG / ML SOLUCIÓN COLIRIO 5ML	Frasco opaco	Alcon Cusi	NPL		10
TROPICAMIDA	COLIRCUSI TROPICAMIDA 10MG/ML COLIRIO 5ML	Frasco opaco	Alcon Cusi	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10

PL: proteger de la luz; NPL: no proteger de la luz; NPL (1): Principio activo fotosensible o del que no se dispone de datos de fotosensibilidad, protegido de la luz por el acondicionamiento primario; PL-ND: proteger de la luz por ausencia de datos de fotosensibilidad.

Anexo 4
Fotosensibilidad y recomendaciones formas orales líquidas

Principio activo	Nombre comercial	Acondicionamiento primario	Laboratorio	Recomendaciones HIL	Observaciones	Bibliografía
ALMAGATO	ALMAX FORTE 1,5G SOBRES SUSPENSIÓN ORAL	Sobre opaco	Almirall S.A.	NPL		10, 11
AMBROXOL	MOTOSOL 3MG/ML JARABE 200ML	Frasco opaco	Esteve	NPL (1)		11
CALCIFEDIOL	HIDROFEROL 0,266MG/1,5M SUSPENSIÓN ORAL	Ampolla topacio	Faes Farma	NPL (1)		11
CARBÓN, ADSORBENTE	CARBOLIQ 200MG/ML SUSPENSIÓN ORAL 250ML	Frasco topacio	Lainco	NPL (1)		10
CLONAZEPAM	RIVOTRIL 2,5MG/ML SOLUCIÓN ORAL 10ML	Frasco topacio	Roche Farma	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
CLOPERASTINA	FLUTOX 3,54MG/ML SUSPENSIÓN ORAL 120ML	Frasco topacio	Zambon	NPL		10
CLORHEXIDINA	CARIAX GINGIVAL ENJUAGUE BUCAL 12ML	Sobre opaco		NPL		11
COLECALCIFEROL	VITAMINA D3 2.000UI/ML SOLUCIÓN ORAL OLEOSA 10ML	Frasco topacio	Kern Pharma	NPL		10
DEXCLORFENIRAMINA	POLARAMINE 0,4MG/ML JARABE 60ML	Frasco opaco	MSD	NPL		11
DOXICICLINA	VIBRACINA 10MG/ML SUSPENSIÓN ORAL 60ML	Frasco topacio	Invicta Farma	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
DOMPERIDONA	MOTILIUM 1MG/ML SUSPENSIÓN ORAL 200ML	Frasco opaco	Esteve	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
ETILEFRINA	EFORTIL 7,5MG/ML SOLUCIÓN ORAL 50ML	Frasco topacio	Boehringer Ingelheim España	NPL		11
HALOPERIDOL	HALOPERIDOL 2MG/ML SOLUCIÓN ORAL 30ML	Frasco opaco	Pensa Farma S.A.	NPL (1)		10
HEXETIDINA	ORALDINE SOLUCIÓN BUCAL 200ML	Frasco transparente	Johnson & Johnson	PL		11
HIDRÓGENO FOSFATO DE DISODIO/ DIHIDRÓGENO FOSFATO DE SODIO	FOSFOSODA SOLUCIÓN ORAL 45ML	Frasco opaco	Casen Recordati S.L.	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
HIDROXIZINA	ATARAX 2MG/ML SUSPENSIÓN ORAL 150ML	Frasco topacio	UCB Pharma, S.A.	NPL (1)		10
LACTULOSA	DUPHALAC 666MG/ML SOLUCIÓN ORAL 800ML	Frasco opaco	BGP Products Operations	NPL		11
LACTULOSA	DUPHALAC 10MG/15ML SOLUCIÓN ORAL	Sobre opaco	BGP Products Operations	NPL (1)		10
METADONA	EPTADONE 5MG/ML SOLUCIÓN ORAL 1000ML	Frasco topacio	Gebro Pharma	NPL (1)		10
METOCLOPRAMIDA	PRIMPERAN 1MG/ML SOLUCIÓN ORAL 200ML	Frasco opaco	Sanofi Aventis S.A.	NPL		11
NISTATINA	MYCOSTATIN 100.000UI/ML SUSPENSIÓN ORAL 60ML	Frasco opaco	Bristol Myers Squibb	NPL (1)		11
PARAFINA	EMULIQUEN 17,7G/15ML EMULSIÓN ORAL	Sobre opaco	Lainco	NPL		10
RISPERIDONA	RISPERDAL 1MG/ML SOLUCIÓN ORAL 30ML	Frasco topacio	Janssen-Cilag	NPL (1)		10
TRAMADOL	TRAMADOL 100MG/2ML SOLUCIÓN ORAL 10ML	Frasco topacio	Farmalider	NPL		10
VALPROICO, ÁCIDO	DEPAKINE 200MG/ML SOLUCIÓN ORAL 40ML	Frasco topacio	Sanofi Aventis S.A.	NPL (1)		10
VITAMINAS, ASOCIACIÓN DE VITAMINAS HIDRO Y LIPOSOLUBLES	HIDROPOLIVIT GOTAS ORALES SOLUCIÓN 20ML	Frasco topacio	Menarini	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10

PL: proteger de la luz; NPL: no proteger de la luz; NPL (1): Principio activo fotosensible o del que no se dispone de datos de fotosensibilidad, protegido de la luz por el acondicionamiento primario; PL-ND: proteger de la luz por ausencia de datos de fotosensibilidad.

Anexo 5
Fotosensibilidad y recomendaciones formas orales sólidas

Principio activo	Nombre comercial	Acondicionamiento primario	Laboratorio	Recomendaciones HIL	Observaciones	Bibliografía
ACARBOSA	GLUCOBAY 50MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Bayer Hispania S.L.	NPL		11
ACECLOFENACO	ACECLOFENACO 100MG COMPRIMIDOS	Blíster opaco	Normon	NPL		10, 11
ACEITE DE BORRAJA/ ÁCIDO LIPOICO	ALANERV CÁPSULAS	Blíster transparente	Bama-Geve	PLR		10
ACENOCUMAROL	SINTROM 1MG COMPRIMIDOS SINTROM 4MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Rovi	NPL		11
ACETAZOLAMIDA	EDEMOX 250MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Chiesi España	NPL		10
ACETILCISTEÍNA	FLUIMUCIL FORTE 600MG COMPRIMIDOS EFERVESCENTES	Blíster opaco	Zambon	NPL		10
ACETILCISTEÍNA	FLUIMUCIL 200MG GRANULADO SOLUCIÓN ORAL	Sobre opaco	Zambon	NPL		10
ACETILSALICÍLICO, ÁCIDO	AAS 500MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Sanofi Aventis S.A.	NPL		10, 11
ACETILSALICÍLICO, ÁCIDO	ADIRO 100MG COMPRIMIDOS ADIRO 300MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Bayer Hispania S.L.	NPL		11
ACETILSALICÍLICO, ÁCIDO	BIOPLAK 250MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	ERN	NPL		10
ACETOHIDROXÁMICO, ÁCIDO	URONEFREX 250MG CÁPSULAS	Frasco topacio	Ferrer Internacional	NPL		11
ALENDRÓNICO, ÁCIDO	ACIDO ALENDRÓNICO SEMANAL 70MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Kern Pharma	NPL		10
ALFUZOSINA	BENESTAN 2,5MG COMPRIMIDOS BENESTAN RETARD 5MG COMPRIMIDOS LIBERACIÓN PROLONGADA UNIBENESTAN 10MG COMPRIMIDOS LIBERACIÓN PROLONGADA	Blíster transparente	Sanofi Aventis S.A.	NPL		10, 11
ALMAGATO	ALMAX 500MG COMPRIMIDOS MASTICABLES	Blíster transparente	Almirall S.A.	NPL		10, 11
ALOPURINOL	ZYLORIC 100MG COMPRIMIDOS ZYLORIC 300MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Faes Farma	PLR		11
ALPRAZOLAM	ALPRAZOLAM 2MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Normon	NPL		10
ALPRAZOLAM	TRANKIMAZIN 0,25MG COMPRIMIDOS TRANKIMAZIN 0,5MG COMPRIMIDOS TRANKIMAZIN 1MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Pfizer Gep S.L.	NPL		10, 11
ALPRAZOLAM	TRANKIMAZIN RETARD 0,5MG COMPRIMIDOS LIBERACIÓN PROLONGADA TRANKIMAZIN RETARD 1MG COMPRIMIDOS LIBERACIÓN PROLONGADA	Blíster opaco	Pfizer Gep S.L.	NPL		10, 11
AMILORIDA/ HIDROCLOROTIAZIDA	AMERIDE 5/50MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Rovi	PLR		10
AMIODARONA	TRANGOREX 200MG COMPRIMIDOS	Blíste transparente	Sanofi Aventis S.A	PLR		10
AMITRIPTILINA	TRYPTIZOL 10MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS TRYPTIZOL 25MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS TRYPTIZOL 75MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	Blíster transparente	Rovi	PLR	Sin datos de fotosensibilidad	10
AMLODIPINO	ASTUDAL 5MG COMPRIMIDOS ASTUDAL 10MG COMPRIMIDOS	Blíster opaco	Almirall S.A.	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10

Anexo 5 (*cont.*)

Principio activo	Nombre comercial	Acondicionamiento primario	Laboratorio	Recomendaciones HIL	Observaciones	Bibliografía
AMOXICILINA	AMOXICILINA 500MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Normon	NPL		10, 11
AMOXICILINA	AMOXICILINA 250MG POLVO SUSPENSIÓN ORAL	Sobre opaco	Normon	NPL		11
AMOXICILINA/ ÁCIDO CLAVULÁNICO	AUGMENTINE 875/125MG COMPRIMIDOS	Blíster opaco	Glaxo Smithkline	NPL (1)		11
AMOXICILINA/ ÁCIDO CLAVULANICO	AMOXICILINA/ÁCIDO CLAVULÁNICO 250/62,5MG POLVO SUSPENSIÓN ORAL AMOXICILINA/ÁCIDO CLAVULÁNICO 500/125MG POLVO SUSPENSIÓN ORAL AMOXICILINA/ÁCIDO CLAVULÁNICO 875/125MG POLVO SUSPENSIÓN ORAL	Sobre opaco	Normon	NPL		11
ARIPIPRAZOL	ABILIFY 5MG COMPRIMIDOS	Blíster opaco	Otsuka Pharmaceutical	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
ASCORBATO POTASICO (VITAMINA C)	CEBION 1000MG GRANULADO SOLUCIÓN ORAL	Sobre opaco	Merk	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
ATENOLOL	TENORMIN 50MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Astrazeneca Farmacéutica	PLR		10
ATORVASTATINA	CARDYL 10MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CARDYL 20MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CARDYL 40MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	Blíster opaco	Pfizer Gep S.L.	NPL		10, 11
AZITROMICINA	ZITROMAX 500MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	Blíster opaco	Pfizer Gep S.L.	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
AZITROMICINA	ZITROMAX 500MG POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL	Sobre opaco	Pfizer Gep S.L.	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
BACLOFENO	LIORESAL 10MG COMPRIMIDOS LIORESAL 25MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Novartis farmaceutica	PLR	Sin datos de fotosensibilidad	10
BELLADONA, EXTRACTO/ OPIO, EXTRACTO/ GELATINA, TANATO	TANAGEL 0,5MG CÁPSULAS	Blíster transparente	Durban	NPL		10, 11
BETAHISTINA	SERC 8MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Qualigen S.L.	NPL		10, 11
BIPERIDENO	AKINETON 2MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Desma	NPL		11
BISACODILO	DULCOLAXO 5MG COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES	Blíster opaco	Boehringer Ingelheim	NPL		10
BISOPROLOL	EMCONCOR 5MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Merck S.L.	NPL		10
BROMAZEPAM	LEXATIN 1,5MG CÁPSULAS	Blíster transparente	Roche Farma	PLR	Sin datos de fotosensibilidad	10
BUPRENORFINA	BUPREX 0,2MG COMPRIMIDOS SUBLINGUALES	Blíster opaco	Indivior UK Limited	NPL (1)		11
BUTILESCOPOLAMINA, BROMURO	BUSCAPINA 10MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	Blíster opaco	Boehringer Ingelheim	NPL		11
BUTILESCOPOLAMINA, BROMURO/METAMIZOL	BUSCAPINA COMPOSITUM 10/250MG GRAGEAS	Blíster transparente	Boehringer Ingelheim	PLR		11
CAFEÍNA	DURVITAN RETARD 300MG CÁPSULAS LIBERACIÓN PROLONGADA	Blíster transparente	Anotaciones Farmacéuticas, S.L.	NPL		10
CAFEÍNA CITRATO/ NITROGLICERINA	CAFINITRINA 25/1MG COMPRIMIDOS SUBLINGUALES RECUBIERTOS	Blíster transparente	Kern Pharma	PLR	Sin datos de fotosensibilidad	10
CALCIO, CARBONATO/ CALCIO, GLUBIONATO	CALCIUM SANDOZ 500MG COMPRIMIDOS EFERVESCENTES	Frasco opaco	Glaxo SmithKline Consumer Health, S.A.	PLR		10

Anexo 5 (*cont.*)

Principio activo	Nombre comercial	Acondicionamiento primario	Laboratorio	Recomendaciones HIL	Observaciones	Bibliografía
CALCIO, CARBONATO/ COLECALCIFEROL	IDEOS 1250MG COMPRIMIDOS MASTICABLES	Frasco opaco	Actavis Pharma Iberia	PLR	Sin datos de fotosensibilidad	10
CALCITRIOL	ROCALTROL 0,25MCG CÁPSULAS	Blíster opaco	Roche Farma	NPL (1)		10
CAPTOPRILO	CAPTOPRILO 25MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Normon	PLR		10, 11
CARBAMAZEPINA	TEGRETOL 200MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Novartis farmaceutica	PLR	Sin datos de fotosensibilidad	10
CARVEDILOL	CARVEDILOL 6,25MG COMPRIMIDOS CARVEDILOL 25MG COMPRIMIDOS	Blíster opaco	Kern Pharma	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
CEFALEXINA	KEFLORIDINA FORTE 500MG CÁPSULAS	Blíster opaco	Stada S.L.	NPL		11
CEFUROXIMA, AXETILO	CEFUROXIMA 500MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	Blíster opaco	Normon	NPL (1)		10, 11
CEFUROXIMA, AXETILO	ZINNAT 250MG GRANULADO SUSPENSIÓN ORAL	Sobre opaco	Glaxo Smithkline	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
CELECOXIB	CELEBREX 200MG CÁPSULAS	Blíster transparente	Pfizer Gep S.L.	NPL		10, 11
CETIRIZINA	ZYRTEC 10MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	Blíster transparente	UCB Pharma S.A.	NPL		10
CINITAPRIDA	CIDINE 1MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Casen Recordati S.L.	PLR		11
CINITAPRIDA	CIDINE 1MG GRANULADO SUSPENSIÓN ORAL	Sobre opaco	Casen Recordati S.L.	NPL (1)		11
CIPROFLOXACINO	CIPROFLOXACINO 250MG COMPRIMIDOS CIPROFLOXACINO 500MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Normon	NPL		10, 11
CITALOPRAM	CITALOPRAM 20MG COMPRIMIDOS CITALOPRAM 30MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Kern Pharma	NPL		10
CLARITROMICINA	CLARITROMICINA 500MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Normon	NPL		10, 11
CLINDAMICINA	DALACIN 150MG CÁPSULAS DALACIN 300MG CÁPSULAS	Blíster transparente	Pfizer Gep S.L.	NPL		10, 11
CLOMETIAZOL	DISTRANEURINE 192MG CÁPSULAS	Frasco topacio	Kern Pharma	PLR	Sin datos de fotosensibilidad	10
CLOMIPRAMINA	ANAFRANIL 25MG GRAGEAS ANAFRANIL 75MG GRAGEAS	Blíster transparente	Novartis farmacéutica	NPL		11
CLONAZEPAM	RIVOTRIL 0,5MG COMPRIMIDOS RIVOTRIL 2MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Roche Farma	PLR	Sin datos de fotosensibilidad	10
CLONIDINA	CATAPRESAN 0,15MG COMPRIMIDOS	Blíster opaco	Laboratorios Fher S.A.	NPL		10
CLOPIDROGREL	PLAVIX 75MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Sanofi Aventis S.A.	NPL		10, 11
CLORAZEPATO DIPOTÁSICO	TRANXILIUM 5MG CÁPSULAS TRANXILIUM 10MG CÁPSULAS TRANXILIUM 50MG COMPRIMIDOS	Blíster opaco	Sanofi Aventis S.A.	NPL (1)		10
CLORFENAMINA/ DEXTROMETORFANO/ CAFEÍNA/ ÁCIDO ASCORBICO/ PARACETAMOL	FRENADOL COMPLEX GRANULADO SOLUCIÓN ORAL	Sobre opaco	Johnson & Johnson	NPL		10
CLORPROMAZINA	LARGACTIL 25MG COMPRIMIDOS LARGACTIL 100MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Sanofi Aventis S.A.	PLR		10
CLOXACILINA	ORBENIN 500MG CÁPSULAS	Blíster opaco	Glaxo Smithkline	NPL (1)	Sin datos de otosensibilidad	10

Anexo 5 (*cont.*)

Principio activo	Nombre comercial	Acondicionamiento primario	Laboratorio	Recomendaciones HIL	Observaciones	Bibliografía
CODEINA	CODEISAN 28,7MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Teva Pharma S.L.U.	PLR		11
COLCHICINA/ DICICLOVERINA	COLCHIMAX 0,5MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Seid	NPL		10
DABIGATRAN ETEXILATO	PRADAXA 110MG CÁPSULAS	Blíster opaco	Boehringer Ingelheim	NPL		10, 11
DARUNAVIR	PREZISTA 400MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	Frasco opaco	Janssen-Cilag	NPL		10, 11
DEFLAZACORT	DEFLAZACORT 6MG COMPRIMIDOS DEFLAZACORT 30MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Kern Pharma	NPL		10, 11
DESVENLAFAXINA	PRISTIQ 50MG COMPRIMIDOS LIBERACIÓN PROLONGADA	Blíster transparente	Pfizer Gep S.L.	NPL		11
DEXAMETASONA	FORTECORTIN 1MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Merck S.L.	NPL		10
DEXCLORFENIRAMINA	POLARAMINE 2MG GRAGEAS	Blíster transparente	MSD	PLR	Sin datos de fotosensibilidad	10
DEXKETOPROFENO	ENANTYUM 25MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Menarini	NPL	El recubrimiento del comprimido protege al PA de la luz	10
DIAZEPAM	DIAZEPAM 5MG COMPRIMIDOS DIAZEPAM 10MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Kern Pharma	NPL		10, 11
DICLOFENACO	DICLOFENACO 50MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Normon	NPL		11
DICLOFENACO	VOLTAREN RETARD 75MG COMPRIMIDOS LIBERACIÓN MODIFICADA	Blíster transparente	Novartis Farmacéutica	PLR	Sin datos de fotosensibilidad	10
DIGOXINA	DIGOXINA 0,25MG COMPRIMIDOS	Blíster opaco	Kern Pharma	NPL		10
DILTIAZEM	DINISOR RETARD 120MG COMPRIMIDOS DINISOR RETARD 180MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Pfizer Gep S.L.	NPL		10, 11
DIMETICONA	AERO RED 40MG COMPRIMIDOS MASTICABLES	Frasco opaco	Uriach Aquilea OTC	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
DIOSMINA	VENOSMIL 200MG CÁPSULAS	Blíster transparente	Faes Farma	NPL		10, 11
DIPIRIDAMOL	PERSANTIN 100MG GRAGEAS	Blíster opaco	Boehringer Ingelheim	NPL		10
DISULFIRAMO	ANTABUS 250MG COMPRIMIDOS	Blíster opaco	Bohm	NPL		10
DOBESILATO CÁLCICO	DOXIUM FUERTE 500MG CÁPSULAS	Blíster transparente	Esteve	NPL	La cápsula protege al PA de la luz	10, 11
DOMPERIDONA	MOTILIUM 10MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Esteve	NPL		11
DOXAZOSINA	CARDURAN NEO 4MG COMPRIMIDOS LIBERACIÓN MODIFICADA CARDURAN NEO 8MG COMPRIMIDOS LIBERACIÓN MODIFICADA	Blíster opaco	Pfizer Gep S.L.	NPL		10, 11
DOXICICLINA	VIBRACINA 100MG CÁPSULAS	Blíster transparente	Pfizer Gep S.L.	PLR		11
DULOXETINA	XERISTAR 30MG CÁPSULAS XERISTAR 60MG CÁPSULAS	Blíster transparente	Esteve	NPL		11
EBASTINA/ PSEUDOEFEDRINA	RINO EBASTEL 10/120MG CÁPSULAS	Blíster transparente	Almirall S.A.	PLR		11
ENALAPRILO	ENALAPRIL 5MG COMPRIMIDOS ENALAPRIL 20MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Normon	NPL		11
ENALAPRILO/ HIDROCLOROTIAZIDA	ENALAPRIL/HIDROCLOROTIAZIDA 20/12,5MG COMPRIMIDOS	Blíster opaco	Normon	NPL		11

Anexo 5 (*cont.*)

Principio activo	Nombre comercial	Acondicionamiento primario	Laboratorio	Recomendaciones HIL	Observaciones	Bibliografía
ERITROMICINA	PANTOMICINA 500MG GRANULADO SUSPENSIÓN ORAL	Sobre opaco	Noventure	NPL		10
ESCITALOPRAM	ESCITALOPRAM 10MG COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES ESCITALOPRAM 20MG COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES	Blíster opaco	Tedec Meiji Farma	NPL		11
ESOMEPRAZOL MAGNESICO	ESOMEPRAZOL 20MG COMPRIMIDOS ESOMEPRAZOL 40MG COMPRIMIDOS	Blíster opaco	Normon	NPL (1)		10
ESPIRAMICINA	ROVAMYCINE 1500000 U.I. COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Sanofi Aventis S.A.	NPL		11
ESPIRAMICINA/ METRONIDAZOL	RHODOGIL 125MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Rovi	PLR	Sin datos de fotosensibilidad	10
ESPIRONOLACTONA	ALDACTONE 25MG COMPRIMIDOS ALDACTONE 100MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Pfizer Gep S.L.	PLR		11
ESTREPTODORNASA/ ESTREPTOQUINASA	ERNODASA CÁPSULAS	Blíster opaco	ERN	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
ETILEFRINA	EFORTIL 5MG COMPRIMIDOS	Blíster opaco	Boehringer Ingelheim	NPL		11
FENITOINA	EPANUTIN 100MG CÁPSULAS	Frasco opaco	Pfizer Gep S.L.	NPL		11
FENOBARBITAL	GARDENAL 50MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Sanofi Aventis S.A.	NPL		10, 11
FENOFIBRATO	SECALIP SUPRA 160MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Lacer	NPL		11
FENOXIBENZAMINA	FENOXYBENZAMINA 10MG CÁPSULAS	Blíster opaco	Pharma Internacional S.A.	NPL	Medicamento extranjero	11
FLECAINIDA	APOCARD 100MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Meda Pharma S.L.	PLR	Sin datos de fotosensibilidad	10
FLUCONAZOL	FLUCONAZOL 100MG CAPSULAS FLUCONAZOL 200MG CAPSULAS	Blíster transparente	Normon	NPL		11
FLUDROCORTISONA	CORTINEFF 100MCG COMPRIMIDOS	Frasco opaco	Merck S.L.	PLR	Medicamento extranjero	10
FLUOXETINA	FLUOXETINA 20MG CÁPSULAS	Blíster transparente	Normon	NPL		10, 11
FLURAZEPAM	DORMODOR 30MG CÁPSULAS	Blíster transparente	Meda Pharma S.L.	NPL		10
FÓLICO, ÁCIDO	ACFOL 5MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Italfarmaco	PLR		10
FOSFATO, SODIO	SODIO FOSFATO MONOBASICO 1G CÁPSULAS	Frasco opaco	Farmacia Luís Corbí	PLR	Fórmula magistral. Sin datos de fotosensibilidad	10
FOSFOMICINA	FOSFOCINA 500MG CÁPSULAS	Blíster transparente	ERN	NPL		10
FOSFOMICINA	MONUROL 3G GRANULADO SOLUCIÓN ORAL	Sobre opaco	Zambon	NPL		10
FUROSEMIDA	SEGURIL 40MG COMPRIMIDOS	Blíster topacio	Sanofi Aventis S.A.	NPL (1)		10
GABAPENTINA	NEURONTIN 300MG COMPRIMIDOS NEURONTIN 400MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Pfizer Gep S.L.	NPL		11
GLIBENCLAMIDA	DAONIL 5MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Sanofi Aventis S.A.	PLR	Sin datos de fotosensibilidad	10
GLICAZIDA	DIAMICRON 30MG COMPRIMIDOS LIBERACIÓN MODIFICADA	Blíster transparente	Servier S.L.	NPL		11

Anexo 5 (*cont.*)

Principio activo	Nombre comercial	Acondicionamiento primario	Laboratorio	Recomendaciones HIL	Observaciones	Bibliografía
GLIPIZIDA	MINODIAB 5MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Pfizer Gep S.L.	NPL		10
GLUCOSA/ SODIO/ POTASIO/ BICARBONATO SÓDICO	SUERORAL POLVO SOLUCIÓN ORAL	Sobre opaco	Casen Recordati S.L.	NPL		10
HIDROCLOROTIAZIDA	ESIDREX 25MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Sandoz Farmaceutica S.A.	PLR	Sin datos de fotosensibilidad	10
HIDROCLOROTIAZIDA	HIDROSALURETIL 50MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Chiesi España	PLR		10
HIDROCORTISONA	HIDROALTESONA 20MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Alter	PLR	Sin datos de fotosensibilidad	10
HIDROCORTISONA	ORALSONE 2,5MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Viñas	NPL		10
HIDROXIZINA	ATARAX 25MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	UCB Pharma S.A.	PLR		10
HIERRO (II), SULFATO	FERO-GRADUMET 325MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Teofarma S.R.L.	PLR	Sin datos de fotosensibilidad	10
HIERRO (III), FERROMANITOL OVOALBÚMINA	PROFER 40MG GRANULADO SOLUCIÓN ORAL	Sobre opaco	Tedec Meiji Farma	NPL		10
IBERSARTAN/ HIDROCLOROTIAZIDA	KARVEZIDE 150/12,5MG COMPRIMIDOS KARVEZIDE 300/12,5MG COMPRIMIDOS	Blíster opaco	Sanofi Aventis S.A.	NPL		11
IBUPROFENO	IBUPROFENO 600MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Normon	NPL		10, 11
INDAPAMIDA	INDAPAMIDA 2,5MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Normon	NPL		10, 11
INDAPAMIDA	TERTENSIF RETARD 1,5MG COMPRIMIDOS LIBERACIÓN PROLONGADA	Blíster transparente	Servier S.L.	NPL		11
INDOMETACINA	ARTRINOVO 25MG CÁPSULAS	Blíster transparente	Llorens	NPL (1)	La cápsula protege el PA de la luz	11
IRBESARTAN	KARVEA 75MG COMPRIMIDOS KARVEA 150MG COMPRIMIDOS KARVEA 300MG COMPRIMIDOS	Blíster opaco	Sanofi Aventis S.A.	NPL		11
ITRACONAZOL	CANADIOL 100MG CÁPSULAS	Blíster transparente	Esteve	NPL (1)	La cápsula protege el PA de la luz	11
KETAZOLAM	SEDOTIME 15MG CÁPSULAS	Blíster transparente	Faes Farma	NPL		11
KETOROLACO	KETOROLACO 10MG COMPRIMIDOS	Blíster opaco	Qualigen S.L.	NPL		10
LABETALOL	TRANDATE 100MG COMPRIMIDOS	Blíster opaco	Kern Pharma	NPL (1)		10
LAMOTRIGINA	LAMICTAL 100MG COMPRIMIDOS DISPERSABLES/MASTICABLES	Blíster transparente	Glaxo Smithkline	NPL		10
LAMOTRIGINA	LAMOTRIGINA 25MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Normon	PLR		10
LEVETIRACETAM	KEPPRA 500MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	Blíster transparente	UCB Pharma S.A.	NPL		10
LEVOFLOXACINO	LEVOFLOXACINO 500MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Normon	NPL		10, 11
LEVOMEPROMAZINA	SINOGAN 25MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Sanofi Aventis S.A.	PLR	Sin datos de fotosensibilidad	10
LEVOTIROXINA	EUTIROX 25MCG COMPRIMIDOS EUTIROX 75MCG COMPRIMIDOS EUTIROX 100MCG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Merck S.L.	PLR		10
LINEZOLID	ZYVOXID 600MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Pfizer Gep S.L.	NPL		10
LITIO	PLENUR 400MG COMPRIMIDOS LIBERACIÓN MODIFICADA	Frasco topacio	Faes Farma	PLR		10

Anexo 5 (*cont.*)

Principio activo	Nombre comercial	Acondicionamiento primario	Laboratorio	Recomendaciones HIL	Observaciones	Bibliografía
LOPINAVIR/ RITONAVIR	KALETRA 200/50MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	Blíster transparente	Abbvie S.L.U.	NPL		10, 11
LORAZEPAM	LORAZEPAM 1MG COMPRIMIDOS LORAZEPAM 5MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Normon	NPL		10, 11
LORMETAZEPAM	NOCTAMID 1MG COMPRIMIDOS NOCTAMID 2MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Bayer Hispania S.L.	NPL		10, 11
LOSARTAN	COZAAR INICIO 12,5MG COMPRIMIDOS COZAAR 50MG COMPRIMIDOS	Blíster opaco	MSD	NPL (1)		10
LOSARTAN/ HIDROCLOROTIAZIDA	COZAAR PLUS 50/12,5MG COMPRIMIDOS	Blíster opaco	MSD	NPL (1)		10
MEBENDAZOL	LOMPER 100MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Esteve	NPL		11
METADONA	METASEDIN 5MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Esteve	NPL		11
METAMIZOL MAGNESICO	NOLOTIL 575MG CÁPSULAS	Blíster transparente	Boehringer Ingelheim	NPL	La cápsula protege el PA de la luz	11
METFORMINA	METFORMINA 850MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Pensa Pharma S.A.	NPL		10
METILPREDNISOLONA HEMISUCCINATO	URBASON 4MG COMPRIMIDOS URBASON 16MG COMPRIMIDOS URBASON 40MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Sanofi Aventis S.A.	NPL		10, 11
METOCARBAMOL	ROBAXIN 500MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Faes Farma	NPL		10, 11
METOCLOPRAMIDA	PRIMPERAN 10MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Sanofi Aventis S.A.	NPL		10, 11
METRONIDAZOL	FLAGYL 250MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	SanofiAventis S.A.	NPL		10, 11
MIANSERINA	LANTANON 10MG COMPRIMIDOS LANTANON 30MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	MSD	PLR		10
MIDAZOLAM	DORMICUM 7,5MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Roche Farma	NPL		10
MIRTAZAPINA	REXER FLAS 15MG COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES	Blíster opaco	MSD	NPL (1)		10
MONTELUKAST	SINGULAIR 10MG COMPRIMIDOS	Blíster opaco	MSD	NPL (1)		10
NALTREXONA	REVIA 50MG COMPRIMIDOS	Blíster opaco	Bristol Myers Squibb	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
NAPROXENO	NAPROSYN 500MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Roche Farma	NPL		10
NIFEPIDINO	ADALAT 10MG CÁPSULAS ADALAT OROS 30MG COMPRIMIDOS LIBERACIÓN MODIFICADA ADALAT OROS 60MG COMPRIMIDOS LIBERACIÓN MODIFICADA	Blíster transparente	Bayer Hispania S.L.	PLR		10
NIMODIPINO	NIMOTOP 30MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Bayer Hispania S.L.	NPL		10, 11
NITROFURANTOINA	FURANTOINA 50MG COMPRIMIDOS	Blíster opaco	ERN	NPL (1)		10
NITROGLICERINA	VERNIES 0,4MG COMPRIMIDOS	Frasco topacio	Pfizer Gep S.L.	PLR	Sin datos de fotosensibilidad	10
NORFLOXACINO	NORFLOXACINO 400MG COMPRIMIDOS	Blíster opaco	Stada S.L.	NPL (1)		10
OFLOXACINO	SURNOX 200MG COMPRIMIDOS	Blíster opaco	Sanofi Aventis S.A.	NPL		11
OLANZAPINA	OLANZAPINA FLAS 10MG COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES	Blíster opaco	Kern Pharma	NPL		11

Anexo 5 (*cont.*)

Principio activo	Nombre comercial	Acondicionamiento primario	Laboratorio	Recomendaciones HIL	Observaciones	Bibliografía
OLANZAPINA	ZYPREXA VELOTAB 5MG COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES	Blíster opaco	Lilly	NPL (1)		10
OMEPRAZOL	OMEPRAZOL 20MG CÁPSULAS	Blíster opaco	Normon	NPL		11
ONDANSETRON	ONDANSETRON 4MG COMPRIMIDOS	Blíster opaco	Qualigen S.L.	NPL (1)		10
OSELTAMIVIR	TAMIFLU 75MG CÁPSULAS	Blíster transparente	Roche Farma	PLR	Sin datos de fotosensibilidad	10
OTILONIO, BROMURO	SPASMOCTYL 40MG GRAGEAS	Blíster transparente	Menarini	NPL		11
OXCARBAZEPINA	TRILEPTAL 300MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Novartis Farmacéutica	NPL		11
OXICODONA/ NALOXONA	TARGIN 5/2,5MG COMPRIMIDOS LIBERACIÓN PROLONGADA TARGIN 10/5MG COMPRIMIDOS LIBERACIÓN PROLONGADA	Blíster transparente	Mundipharma Pharmaceuticals	PLR		10
PARACETAMOL	EFFERALGAN 1G COMPRIMIDOS EFERVESCENTES	Blíster opaco	Bristol Myers Squibb	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
PARACETAMOL	PARACETAMOL 650MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Normon	NPL		11
PARACETAMOL/ CODEINA	DOLOCATIL CODEINA 500/15MG COMPRIMIDOS	Blíster opaco	Ferrer Internacional	NPL		11
PAROXETINA	PAROXETINA 20MG COMPRIMIDOS	Blíster opaco	Kern Pharma	NPL		10
PENTOXIFILINA	ELORGAN 400MG COMPRIMIDOS	Blíster opaco	Sanofi Aventis S.A.	NPL		10, 11
PIPEMÍDICO, ÁCIDO	NURIL 400MG CÁPSULAS	Blíster transparente	Almirall S.A.	NPL	La cápsula protege el PA de la luz	11
PIRIDOXINA	BENADON 300MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Bayer Hispania S.L.	NPL		10, 11
PIROXICAM	FELDENE FLAS 20MG COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES	Blíster opaco	Pfizer Gep S.L.	NPL		11
PLANTAGO OVATA	PLANTABEN 3,5G POLVO EFERVESCENTE	Sobre opaco	Meda Pharma, S.A.U.	NPL		10
POLIETILENGLICOL	MOVICOL 13,8G POLVO SOLUCIÓN ORAL	Sobre opaco	Norgine de España	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
POTASIO, CITRATO	URALYT-URATO 280G GRANULADO SOLUCIÓN ORAL	Frasco opaco	Meda Pharma S.L.	NPL		10
POTASIO, CLORURO	POTASION 600MG CÁPSULAS	Blíster transparente	Sanofi Aventis S.A.	NPL		11
PREDNISONA	PREDNISONA 2,5MG COMPRIMIDOS PREDNISONA 5MG COMPRIMIDOS PREDNISONA 30MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Kern Pharma	NPL		10
PREGABALINA	LYRICA 75MG CÁPSULAS LYRICA 150MG CÁPSULAS LYRICA 300MG CÁPSULAS	Blíster transparente	Pfizer Gep S.L.	NPL		10, 11
PROPAFENONA	RYTMONORM 300MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	BGP Products Operations	NPL		11
PROPRANOLOL	SUMIAL 10MG COMPRIMIDOS SUMIAL 40MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Astrazeneca Farmacéutica	PLR		10
QUETIAPINA	SEROQUEL 25MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS SEROQUEL 100MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	Blíster opaco	Astrazeneca Farmacéutica	NPL		11
RACECADOTRILO	TIORFAN 100MG CÁPSULAS	Blíster transparente	Ferrer Internacional	NPL		11
RALTEGRAVIR	ISENTRESS 400MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	Frasco opaco	MSD	NPL		10, 11

Anexo 5 (*cont.*)

Principio activo	Nombre comercial	Acondicionamiento primario	Laboratorio	Recomendaciones HIL	Observaciones	Bibliografía
RAMIPRILO	RAMIPRIL 2,5MG COMPRIMIDOS	Blíster opaco	Normon	NPL (1)		10, 11
RANITIDINA	ALQUEN 150MG COMPRIMIDOS EFERVESCENTES	Frasco opaco	Smithkline Beecham Farma	PLR		10
RANITIDINA	RANITIDINA 150MG COMPRIMIDOS	Blíster opaco	Normon	NPL		10, 11
REPAGLINIDA	NOVONORM 0,5MG COMPRIMIDOS NOVONORM 2MG COMPRIMIDOS	Blíster opaco	Novo Nordisk Pharma	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
RETINOL	AUXINA A MASIVA CÁPSULAS	Blíster opaco	Chiesi España	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
RETINOL/ TOCOFEROL	AUXINA A+E FORTE CÁPSULAS	Blíster opaco	Chiesi España	PLR		10
RIFAMPICINA	RIFALDIN 300MG CÁPSULAS	Blíster transparente	Sanofi Aventis S.A.	NPL		11
RISPERIDONA	RISPERDAL FLAS 0,5MG COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES RISPERDAL FLAS 1MG COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES	Blíster transparente	Janssen-Cilag	PLR		10
RITONAVIR	NORVIR 100MG COMPRIMIDOS	Frasco opaco	Abbvie S.L.U.	NPL		11
SACCHAROMYCES BOULARDII	ULTRA-LEVURA 56,5MG CÁPSULAS	Frasco transparente	Zambon	PLR	Sin datos de fotosensibilidad	10
SERTRALINA	BESITRAN 50MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Pfizer Gep S.L.	NPL		11
SILDENAFILO	VIAGRA 100MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Pfizer Gep S.L.	NPL		10, 11
SIMVASTATINA	SIMVASTATINA 10MG COMPRIMIDOS SIMVASTATINA 40MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Normon	NPL		11
SOLIFENACINA	VESICARE 5MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Astellas Pharma	NPL		10, 11
SOTALOL	SOTAPOR 160MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Bristol Myers Squibb	PLR		10
SULPIRIDA	DOGMATIL 50MG CÁPSULAS	Blíster transparente	Sanofi Aventis S.A.	NPL		11
SUMATRIPTAN	IMIGRAN NEO 50MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	Blíster opaco	Glaxo Smithkline	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
TAMSULOSINA	OMNIC 0,4MG COMPRIMIDOS LIBERACIÓN PROLONGADA	Blíster transparente	Astellas Pharma	NPL		10
TENOFOVIR DISOPROXIL/ EMTRICITABINA	TRUVADA 245/200MGCOMPRIMIDOS RECUBIERTOS	Frasco opaco	Gilead Sciences	NPL		11
TEOFILINA	THEO DUR RETARD 200MG COMPRIMIDOS LIBERACIÓN PROLONGADA	Blíster transparente	Vegal Farmaceutica	NPL		10
TIAMAZOL	TIRODRIL 5MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Estedi	PLR		10
TIAMINA	BENERVA 300MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Bayer Hispania S.L.	NPL		11
TIAMINA/ PIRIDOXINA/ CIANOCOBALAMINA	HIDROXIL B1 B6 B12 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	Blíster transparente	Almirall S.A.	NPL	El recubrimiento del comprimido protege el PA de la luz	11
TIAPRIDA	TIAPRIZAL 100MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Sanofi Aventis S.A.	NPL		11
TIZANIDINA	SIRDALUD 2MG COMPRIMIDOS SIRDALUD 4MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Novartis farmaceutica	NPL		10
TOCOFEROL	AUXINA E 200MG CÁPSULAS	Blíster transparente	Chiesi España	PLR	Sin datos de fotosensibilidad	10

Anexo 5 (*cont.*)

Principio activo	Nombre comercial	Acondicionamiento primario	Laboratorio	Recomendaciones HIL	Observaciones	Bibliografía
TOLTERODINA	DETRUSITOL 2MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Farmasierra Laboratorios S.L.	NPL		10
TOLTERODINA	DETRUSITOL NEO 4MG CÁPSULAS LIBERACIÓN PROLONGADA	Blíster transparente	Farmasierra Laboratorios S.L.	PLR		11
TOPIRAMATO	TOPIRAMATO 25MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS TOPIRAMATO 100MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	Frasco opaco	Kern Pharma	PLR	Sin datos de fotosensibilidad	10
TORASEMIDA	ISODIUR HTA 2,5MG COMPRIMIDOS ISODIUR 10MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Italfarmaco	NPL		10, 11
TRAMADOL	TRADONAL RETARD 100MG CÁPSULAS LIBERACIÓN PROLONGADA	Blíster opaco	Meda Pharma S.L.	NPL (1)	Sin datos de fotosensibilidad	10
TRAMADOL	TRAMADOL 50MG CAPSULAS	Blíster transparente	Normon	NPL		11
TRANEXAMICO, ÁCIDO	AMCHAFIBRIN 500MG COMPRIMIDOS	Frasco opaco	Meda Pharma S.L.	NPL		10
TRAZODONA	DEPRAX 100MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	Angelini Farmaceutica S.A.	NPL		10, 11
TRIFLUSAL	DISGREN 300MG CÁPSULAS	Blíster transparente	Uriach Aquilea OTC	PLR	Sin datos de fotosensibilidad	10
TRIMETAZONA	IDAPTAN 20MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	Blíster transparente	Danval, S.A.	PLR	Sin datos de fotosensibilidad	10
TRIMETOPRIM/ SULFAMETOXAZOL	SEPTRIN 80/400MG COMPRIMIDOS SEPTRIN FORTE 160/800MG COMPRIMIDOS	Blíster transparente	UCB Pharma, S.A.	NPL		10
VALACICLOVIR	VALTREX 500MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	Blíster transparente	Glaxo Smithkline	PLR	Sin datos de fotosensibilidad	10
VALPROICO, ÁCIDO	DEPAKINE 200MG COMPRIMIDOS DEPAKINE 500MG COMPRIMIDOS DEPAKINE CRONO 300MG COMPRIMIDOS LIBERACIÓN PROLONGADA DEPAKINE CRONO 500MG COMPRIMIDOS LIBERACIÓN PROLONGADA	Blíster opaco	Sanofi Aventis S.A.	NPL		10, 11
VENLAFAXINA	VENLAFAXINA 75MG COMPRIMIDOS	Blíster opaco	Kern Pharma	NPL		10
VENLAFAXINA	VENLAFAXINA RETARD 75MG CÁPSULAS VENLAFAXINA RETARD 150MG CÁPSULAS	Blíster transparente	Kern Pharma	NPL		11
VERAPAMILO	MANIDON 80MG GRAGEAS	Blíster transparente	BGP Products Operations	NPL		11
VERAPAMILO	MANIDON HTA 240MG COMPRIMIDOS LIBERACIÓN PROLONGADA	Blíster opaco	BGP Products Operations	NPL		11
VERAPAMILO	MANIDON RETARD 180MG COMPRIMIDOS LIBERACIÓN PROLONGADA	Blíster transparente	BGP Products Operations	NPL		11
VITAMINAS, ASOCIACIÓN MULTIVITAMÍNICO CON MINERALES	HIDROPOLIVIT A MINERAL COMPRIMIDOS MASTICABLES	Blíster transparente	Menarini	NPL		11
ZIDOVUDINA/ LAMIVUDINA	COMBIVIR 150/300MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	Frasco opaco	ViiV Healthcare S.L.	PLR	Sin datos de fotosensibilidad	10
ZOLPIDEM	STILNOX 10MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	Blíster transparente	Sanofi Aventis S.A.	NPL		10, 11

PL: proteger de la luz; NPL: no proteger de la luz; NPL (1): Principio activo fotosensible o del que no se dispone de datos de fotosensibilidad, protegido de la luz por el acondicionamiento primario; PL-ND: proteger de la luz por ausencia de datos de fotosensibilidad.

Anexo 6
Fotosensibilidad y recomendaciones medicamentos de administración parenteral

Principio activo	Nombre comercial	Acondicionamiento primario	Laboratorio	Recomendaciones			Observaciones	Bibliografía
				Conservación	Reconstituido	Diluido		
ACETILCISTEÍNA	FLUMIL 300MG/3ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Zambon	NPL	No procede	No procede		10
ACETILCISTEÍNA	HIDONAC ANTIDOTO 200MG/ML SOLUCIÓN 25ML	Vial transparente	Zambon	NPL	No procede	PL-ND (2)		10
ACICLOVIR	ACICLOVIR 250MG POLVO	Vial transparente	Accord Healthcare S.L.U.	NPL	PL-ND	PL		11, 12
ACIDO ASCÓRBICO	ACIDO ASCORBICO 1G/5ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Bayer Hispania S.L.	NPL	No procede	NPL		13, 14
ACIDO TRANEXÁMICO	AMCHAFIBRIN 500MG/5ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Rottapharm S.L.	NPL	No procede	No procede		10
ÁCIDO VALPROICO	DEPAKINE 400MG POLVO	Vial transparente	Sanofi Aventis S.A.	NPL	PL-ND	PL-ND		11
ADENOSINA	ADENOCOR 6MG/2ML SOLUCIÓN	Vial transparente	Sanofi	NPL	No procede	PL		11, 15
ADRENALINA	ADRENALINA 1MG/1ML SOLUCIÓN	Ampolla topacio	B. Braun Medical	NPL (1)	No procede	PL		11, 16
ALBUMINA HUMANA	ALBUTEIN 20% 50ML SOLUCIÓN	Frasco transparente	Instituto Griphols	PL	No procede	No procede		10
ALFENTANILO	LIMIFEN 1MG/2ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Janssen-Cilag	NPL	No procede	PL-ND		11
ALPROSTADILO	CAVERJECT 20MCG POLVO	Vial transparente	Pfizer	NPL	NPL	No procede		10
ALPROSTADILO	ALPROSTADILO 20MCG POLVO	Vial transparente	Genfarma laboratorio	PL	NPL	NPL		10, 17
AMIKACINA	AMIKACINA 500MG/2ML SOLUCIÓN	Vial transparente	Normon	NPL	No procede	NPL		11, 18
AMIODARONA	TRANGOREX 150MG/3ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Sanofi Aventis S.A.	PL	No procede	NPL		10, 19
AMOXICILINA/ ACIDO CLAVULÁNICO	AMOXICILINA/CLAVULANICO 1G POLVO AMOXICILINA/CLAVULANICO 2G POLVO	Vial transparente	Normon	PL	PL	PL	4 horas de estabilidad en dilución. Administrar inmediatamente	10, 20
AMPICILINA	GOBEMICINA 250MG POLVO GOBEMICINA 500MG POLVO GOBEMICINA 1000MG POLVO	Vial transparente	Normon	NPL	PL-ND (2)	PL-ND (2)		11
AMFOTERICINA B LIPOSOMAL	AMBISOME 50MG POLVO	Vial transparente	Gilead Sciences	PL	PL	PL		10
ARTICAÍNA/EPINEFRINA	ARTINIBSA 40/0,01MG/ML SOLUCIÓN 1,8ML	Cartucho transparente	Inibsa dental	PL	No procede	No procede		10
ATROPINA	ATROPINA 1MG/1ML SOLUCIÓN	Ampolla topacio	B. Braun Medical	NPL	No procede	No procede		10
AZITROMICINA	ZITROMAX 500MG POLVO	Vial transparente	Pfizer	PL-ND	PL-ND	PL-ND		10
AZTREONAM	AZACTAM 1G POLVO	Vial transparente	Bristol Myers Squibb	NPL	PL	PL		11, 21
AZUL DE METILENO	AZUL DE METILENO 1% SOLUCIÓN 10ML	Vial transparente	Farmacia Luis Corbí	PL	No procede	No procede	Fórmula magistral	11
BACLOFENO	LIORESAL INTRATECAL 10MG/5ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Novartis Farmacéutica	PL-ND	No procede	No procede		10, 22
BEMIPARINA	HIBOR 2500UI SOLUCIÓN HIBOR 3500UI SOLUCIÓN HIBOR 5000UI SOLUCIÓN HIBOR 7500UI SOLUCIÓN HIBOR 10000UI SOLUCIÓN	Jeringa transparente	Rovi	NPL	No procede	No procede		11

Anexo 6 (*cont.*)

Principio activo	Nombre comercial	Acondicionamiento primario	Laboratorio	Recomendaciones			Observaciones	Bibliografía
				Conservación	Reconstituido	Diluido		
BENCILPENICILINA	PENIBIOT 1000000UI POLVO PENIBIOT 5000000UI POLVO	Vial transparente	Normon	NPL	PL-ND (2)	PL-ND (2)		11
BENCILPENICILINA BENCILPENICILINA-BENZATINA FENOXIMETILPENICILINA	PENILEVEL RETARD 1000000UI POLVO	Vial transparente	ERN	NPL	PL-ND (2)	PL-ND (2)		11
BENCILPENICILINA BENZATINA	BENZATACIL 600.000 UI POLVO	Vial transparente	Reig Jofre	NPL	PL-ND (2)	No procede		11
BENCILPENICILINA BENZATINA/ PROCAÍNA/POTASIO	BENZETACIL COMPUESTA 633 POLVO	Vial transparente	Reig Jofre	NPL	PL-ND	No procede	Uso inmediato tras su reconstitución	11
BETAMETASONA ACETATO/ BETAMETASONA FOSFATO	CELESTONE CRONODOSE 2ML SUSPENSION	Vial transparente	MSD	PL-ND	No procede	No procede		10
BICARBONATO SÓDICO	BICARBONATO SODICO 1M SOLUCIÓN 10ML	Ampolla transparente	Griphols	NPL	No procede	NPL		10, 23
BIPERIDENO	AKINETON 5MG/1ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Desma	PL	No procede	No procede		11
BUPIVACAINA	BUPIVACAINA HIPERBARICA 0,5% SOLUCIÓN 4ML BUPIVACAINA 0,75% SOLUCIÓN 10ML	Ampolla transparente	B. Braun Medical	NPL	No procede	No procede		10
BUPIVACAÍNA	INIBSACAIN 0,5% SOLUCIÓN 10ML	Ampolla transparente	Inibsa Hospital	NPL	No procede	No procede		10
BUPIVACAÍNA / EPINEFRINA	INIBSACAIN PLUS 0,5% SOLUCIÓN 10ML	Ampolla transparente	Inibsa Hospital	PL	No procede	No procede		10
BUPRENORFINA	BUPREX 0,3MG/1ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Quintiles S.L.	PL	No procede	No procede		11
BUTILESCOPOLAMINA	BUSCAPINA 20MG/1ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Boehringer Ingelheim	NPL	No procede	PL-ND		11
BUTILESCOPOLAMINA/ METAMIZOL	BUSCAPINA COMPOSITUM 20MG/2,5G SOLUCIÓN 5ML	Ampolla topacio	Boehringer Ingelheim	NPL	No procede	No procede		11
CALCIO, CLORURO	CLORURO CALCICO 10% SOLUCIÓN 10ML	Ampollatransparente	B. Braun Medical	NPL	No procede	NPL		10
CALCIO, GLUCONATO	GLUCONATO CALCICO 10% SOLUCIÓN 10ML	Ampolla transparente	B. Braun Medical	NPL	No procede	PL-ND		11
CALCITONINA DE SALMÓN	MIACALCIC 100UI/1ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Novartis Farmacéutica	PL-ND	No procede	PL-ND		10
CASPOFUNGINA	CANCIDAS 50MG/10ML SOLUCIÓN CANCIDAS 70MG/10ML SOLUCIÓN	Vial transparente	MSD	PL-ND	PL-ND (2)	PL-ND (2)		10
CEFAZOLINA	CEFAZOLINA 1G POLVO CEFAZOLINA 2G POLVO	Vial transparente	Normon	PL	PL	PL		10, 24
CEFEPIMA	CEFEPIMA 1G POLVO CEFEPIMA2G POLVO	Vial transparente	Accord Healthcare S.L.U.	PL	No procede	NPL		10, 25
CEFONICIDA	CEFONICID IV 1G POLVO	Vial transparente	Normon	PL	PL	PL		10, 26
CEFONICIDA/LIDOCAÍNA	CEFONICID IM 1G POLVO	Vial transparente	Normon	PL	PL	PL		10
CEFOTAXIMA	CEFOTAXIMA IV 1G POLVO	Vial transparente	Normon	PL-ND	PL	PL		10, 27
CEFOTAXIMA/LIDOCAÍNA	CEFOTAXIMA IM 1G POLVO	Vial transparente	Normon	PL-ND	PL-ND	No procede		10
CEFOXITINA	CEFOXITINA IV 1G POLVO	Vial transparente	Normon	PL-ND	PL	PL		10, 28

Anexo 6 (*cont.*)

Principio activo	Nombre comercial	Acondicionamiento primario	Laboratorio	Recomendaciones			Observaciones	Bibliografía
				Conservación	Reconstituido	Diluido		
CEFTAZIDIMA	CEFTAZIDIMA 1G POLVO CEFTAZIDIMA 2G POLVO	Vial transparente	Normon	PL	NPL	NPL		10, 29
CEFTRIAXONA	CEFTRIAXONA IV 1G POLVO	Vial transparente	Normon	PL	PL	PL		10, 30
CEFTRIAXONA / LIDOCAINA	CEFTRIAXONA IM 1G POLVO	Vial transparente	Normon	PL	PL	No procede		10
CEFUROXIMA	CEFUROXIMA 750MG POLVO	Vial transparente	Normon	PL	PL-ND (2)	NPL		10, 31
CIANOCOBALAMINA PIRIDOXINA TIAMINA	NERVOBION SOLUCIÓN 3ML	Ampolla topacio	Merck S.L.	NPL (1)	No procede	No procede		11
CIANOCOBALAMINA	OPTOVITE 1MG/2ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Normon	NPL	No procede	No procede		10
CIPROFLOXACINO	CIPROFLOXACINO 200MG/100ML SOLUCIÓN	Bolsa opaca	Normon	NPL (1)	No procede	No procede		10
CISATRACURIO	NIMBEX 20MG/10ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	GlaxoSmithkline	PL	No procede	NPL		10, 32
CITICOLINA	SOMAZINA 500MG/4ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Ferrer Internacional	NPL	No procede	PL-ND		10
CLARITROMICINA	KLACID 500MG POLVO	Vial transparente	Abbott Laboratories	NPL	PL-ND	PL-ND		10
CLEVIDIPINO	CLEVIPREX 0,5MG/ML EMULSIÓN 50ML	Vial transparente	Ferrer Internacional	PL	No procede	No procede		10
CLINDAMICINA	CLINDAMICINA 300MG/2ML SOLUCIÓN CLINDAMICINA 600MG/4ML SOLUCIÓN	Vial transparente	Normon	NPL	No procede	NPL		11, 33
CLONIDINA	CATAPRESS 0,15MG /1ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Boehringer Ingelheim	PL	PL-ND	PL-ND	Medicamento extranjero	11
CLORPROMAZINA	LARGACTIL 25MG/5ML SOLUCIÓN	Ampolla topacio	Sanofi Aventis S.A.	NPL (1)	No procede	PL		11, 34
CLOXACILINA	CLOXACILINA 500MG POLVO CLOXACILINA 1G POLVO	Vial transparente	Normon	PL	PL	PL		11, 35
COLISTIMETATO	COLISTIMETATO 1MU POLVO	Vial transparente	GES Genéricos Españoles	PL	PL	PL		10, 36
DANTROLENO	DANTRIUM 20MG POLVO	Vial transparente	Sanofi Aventis S.A.	NPL	PL-ND	PL-ND	Medicamento extranjero	11
DESMOPRESINA	MINURIN 4MCG/1ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Ferring, S.A.U.	PL	No procede	PL-ND		11
DEXAMETASONA	DEXAMETASONA 4MG/1ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Kern Pharma	PL	No procede	NPL		10, 37
DEXAMETASONA	DEXAMETASONA 8MG/2ML SOLUCIÓN	Vial topacio	Farmacia Luis Corbí	NPL (1)	No procede	NPL	Fórmula magistral	10, 37
DEXAMETASONA	FORTECORTIN 40MG/5ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Merck S.L.	PL	No procede	NPL		10, 37
DEXAMETASONA/LIDOCAÍNA/ TIAMINA/CIANOCOBALAMINA	INZITAN SOLUCIÓN 2ML	Ampolla topacio	Kern Pharma	NPL (1)	No procede	No procede		11
DEXCLORFENIRAMINA	POLARAMINE 5MG/1ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	MSD	NPL	No procede	No procede		11
DEXKETOPROFENO	ENANTYUM 50MG/2ML SOLUCIÓN	Ampolla topacio	Menarini	NPL (1)	No procede	PL-ND		10
DEXMEDETOMIDINA	DEXDOR 100MG/ML SOLUCIÓN 2ML	Ampolla transparente	Orion Corporation	PL	No procede	NPL		10, 38
DIAZEPAM	VALIUM 10MG/2ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Roche Farma	PL-ND	No procede	NPL		10, 39
DICLOFENACO	VOLTAREN 75MG/3ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Novartis Farmaceutica	PL	No procede	PL-ND		10
DIGOXINA	DIGOXINA 0,5MG/2ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Kern Pharma	NPL	No procede	NPL		10, 40

Anexo 6 (*cont.*)

Principio activo	Nombre comercial	Acondicionamiento primario	Laboratorio	Recomendaciones			Observaciones	Bibliografía
				Conservación	Reconstituido	Diluido		
DIMERCAPROL	B.A.L. 200MG/2ML SOLUCIÓN	Ampolla topacio	Pharma Internacional S.A.	NPL (1)	No procede	No procede	Medicamento extranjero	11
DIPIRIDAMOL	PERSANTIN 10MG/2ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Boehringer Ingelheim S.A.	PL	No procede	PL-ND		11
DOBUTAMINA	DOBUTAMINA 250MG/20ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Inibsa Hospital	PL	No procede	NPL		10, 41
DOPAMINA	DOPAMINA 200MG/5ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Grifols	PL	No procede	NPL		10, 41
DOXICICLINA	VIBRAVENOSA 100MG/5ML SOLUCIÓN	Ampolla topacio	Pfizer GEP S.L.	NPL (1)	No procede	PL-ND (2)		10
DROPERIDOL	XOMOLIX 2,5MG/1ML SOLUCIÓN	Ampolla topacio	Kyowa Kirin Farmaceutica	NPL (1)	No procede	NPL		10, 42
EDTA	SODIUM CALCIUM EDETATE 500MG/10ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Pharma Internacional S.A.	NPL	No procede	PL-ND	Medicamento extranjero	11
EFEDRINA	EFEDRINA 50MG/1ML SOLUCIÓN	Ampolla topacio	Farmacia Eugenio Carreras	NPL	No procede	PL-ND	Fórmula magistral	11
ENOXAPARINA	CLEXANE 20MG SOLUCIÓN CLEXANE 40MG SOLUCIÓN CLEXANE 60MG SOLUCIÓN CLEXANE 80MG SOLUCIÓN CLEXANE FORTE 120MG SOLUCIÓN CLEXANE FORTE 150MG SOLUCIÓN	Jeringa transparente	Sanofi Aventis S.A.	NPL	No procede	No procede		10
EPOETINA ALFA	EPREX 40.000 UI SOLUCIÓN	Jeringa transparente	Janssen-Cilag	PL	No procede	No procede		10
EPTACOG ALFA (ACTIVADO)	NOVOSEVEN 2MG POLVO NOVOSEVEN 5MG POLVO	Vial transparente	Novo Nordisk Pharma	PL	PL-ND	PL-ND		10
ERGOCALCIFEROL TOCOFEROL FITOMENADIONA RETINOL, PALMITATO	VITALIPID ADULTOS 10ML EMULSIÓN	Ampolla transparente	Fresenius Kabi España	PL	No procede	PL		10
ERITROMICINA	PANTOMICINA 1G POLVO	Vial transparente	Noventure	PL	PL	PL-ND (2)		10
ESCOPOLAMINA	ESCOPOLAMINA 0,5MG/1ML SOLUCIÓN	Ampolla topacio	Farmacia Luis Corbí	NPL	No procede	PL-ND	Fórmula magistral	11
ESMOLOL	BREVIBLOC 100MG/10ML SOLUCIÓN	Vial topacio	Baxter	NPL (1)	No procede	NPL		10, 43
ESOMEPRAZOL	ESOMEPRAZOL 40MG POLVO	Vial transparente	Normon	PL	PL-ND	PL-ND (2)		10
ESTREPTOMICINA	ESTREPTOMICINA 1G POLVO	Vial transparente	Normon	NPL	PL-ND	PL-ND		11
ETILEFRINA	EFORTIL 10MG/1ML SOLUCIÓN	Ampolla topacio	Boehringer Ingelheim	NPL	No procede	PL-ND		11
ETOMIDATO	HYPNOMIDATE 20MG/10ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Janssen-Cilag	NPL	No procede	No procede		11
FACTOR VIII/FACTOR VON WILLEBRAND	FANHDI 500UI/600UI POLVO FANHDI 1000UI/1200UI POLVO	Vial transparente	Instituto Griphols	PL-ND	PL-ND	No procede		10
FENILEFRINA	FENILEFRINA 1MG/2ML SOLUCIÓN	Ampolla topacio	Farmacia Luis Corbí	NPL	No procede	NPL	Fórmula magistral	11, 44
FENITOÍNA	FENITOINA 250MG/5ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Accord Healthcare S.L.U.	NPL	No procede	PL		10, 45
FENOBARBITAL	LUMINAL 200MG/1ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Kern Pharma	PL-ND	No procede	PL		10, 46
FENTANILO	FENTANEST 0,15MG/3ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Kern Pharma	PL	No procede	NPL		10, 47
FENTOLAMINA	FENTOLAMINA 10MG/1ML SOLUCIÓN	Vial topacio	Farmacia Luis Corbí	NPL	No procede	PL-ND	Medicamento extranjero	11

Anexo 6 (*cont.*)

Principio activo	Nombre comercial	Acondicionamiento primario	Laboratorio	Recomendaciones			Observaciones	Bibliografía
				Conservación	Reconstituido	Diluido		
FIBRINÓGENO HUMANO	RIASTAP 1G POLVO	Vial transparente	CSL Behring S.A.	PL	PL-ND	No procede		10
FIBRINÓGENO HUMANO TROMBINA HUMANA APROTININA CALCIO, CLORURO	TISSEEL SOLUCIÓN ULTRACONGALDA 4ML TISSEEL SOLUCIÓN ULTRACONGALDA 10ML	Jeringa transparente	Baxter	PL	No procede	No procede		10
FISOSTIGMINA	ANTICHOLIUM 5MG/2ML SOLUCIÓN	Ampolla topacio	Pharma Internacional S.A.	NPL (1)	No procede	PL-ND	Medicamento extranjero	11
FITOMENADIONA	KONAKION 10MG/1ML SOLUCIÓN	Ampolla topacio	Roche Farma	NPL (1)	No procede	No procede		10
FLECAINIDA	APOCARD 150MG/15ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Meda Pharma SAU	PL-ND	No procede	PL-ND		
FLUCONAZOL	DIFLUCAN 200MG/100ML SOLUCIÓN	Frasco transparente	Pfizer GEP S.L.	PL	No procede	No procede		11
FLUFENAZINA	MODECATE 25MG/1ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Bristol Myers Squibb	PL	No procede	No procede		11
FLUMAZENILO	FLUMAZENILO 0,5MG/5ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	B. Braun Medical	NPL	No procede	PL-ND		11
FOSFOCINA	FOSFOCINA IV 1G POLVO FOSFOCINA IV 4G POLVO	Vial transparente	ERN	NPL	PL	PL-ND (2)		10
FOSFOCINA/LIDOCAÍNA	FOSFOCINA IM 1G POLVO	Vial transparente	ERN	NPL	PL	PL-ND (2)		10
FUROSEMIDA	SEGURIL 20MG/2ML SOLUCIÓN	Ampolla topacio	Sanofi Aventis S.A.	NPL (1)	No procede	NPL		10, 48
GENTAMICINA	GENTA GOBENS 80MG/2ML SOLUCIÓN	Vial transparente	Normon	NPL	No procede	NPL		10, 49
GENTAMICINA	GENTA GOBENS 240MG/80ML SOLUCIÓN	Frasco transparente	B. Braun Medical	NPL	No procede	No procede		10
GLUCAGÓN	GLUCAGEN HYPOKIT 1MG POLVO	Vial transparente	Novo Nordisk Pharma	PL	PL	No procede		10
GLUCOSA	GLUCOSMON 33% SOLUCIÓN 10ML	Ampolla transparente	Farmacia Luis Corbí	NPL	No procede	No procede	Fórmula magistral	11
HALOPERIDOL	HALOPERIDOL 5MG/1ML SOLUCIÓN	Ampolla topacio	Pensa Pharma S.A.	NPL	No procede	No procede		10
HEPARINA SÓDICA	FIBRILIN 60UI/3ML SOLUCIÓN	Vial transparente	Rovi	NPL	No procede	No procede		11
HEPARINA SÓDICA	HEPARINA SÓDICA 1000UI/ML SOLUCIÓN 5ML HEPARINA SÓDICA 5000UI/ML SOLUCIÓN 5ML	Vial transparente	Hospira	PL-ND	No procede	PL		10, 50
HIALURONIDASA	HIALURONIDASA 150UI POLVO	Vial transparente	Farmacia Luis Corbí	NPL	PL-ND	PL-ND	Fórmula magistral	11
HIALURONIDASA	HYALASE 1500UI POLVO	Ampolla transparente	Pharma Internacional S.A.	PL-ND	PL-ND	PL-ND	Medicamento extranjero	10
HIDRALAZINA	HYDRAPRESS 20MG/1ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Rubio	PL	No procede	PL-ND (2)		11
HIDROCORTISONA	HIDROCORTISONA 100MG POLVO HIDROCORTISONA 500MG POLVO	Vial transparente	Takeda Farmacéutica España S.A.	NPL	NPL	NPL	Medicamento extranjero	10, 51
HIDROXICOBALAMINA	CYANOKIT 5G POLVO	Vial transparente	Rubio	PL-ND	PL-ND	No procede		10
HIERRO (III) SACAROSA	HIERRO SACAROSA 100MG SOLUCIÓN	Ampollas transparente	Normon	NPL	No procede	PL-ND		11
IMIPENEM/CILASTATINA	IMIPENEM/CILASTATINA 500/500MG POLVO	Vial transparente	Fresenius Kabi España	PL	PL	PL		10, 52
INMUNOGLOBULINA ANTI HEPATITIS B	IGANTIBE 600UI/3ML SOLUCIÓN IGANTIBE 1000UI/5ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Instituto Griphols	PL-ND	No procede	No procede		10

Anexo 6 (*cont.*)

Principio activo	Nombre comercial	Acondicionamiento primario	Laboratorio	Recomendaciones			Observaciones	Bibliografía
				Conservación	Reconstituido	Diluido		
INMUNOGLOBULINA ANTITETÁNICA	GAMMA ANTITETANOS 250UI POLVO GAMMA ANTITETANOS 500UI POLVO	Jeringa transparente	Instituto Griphols	PL-ND	No procede	No procede		10
INSULINA ASPART	INSULINA NOVORAPID FLEXPEN 100UI/ML SOLUCIÓN 3ML	Pluma transparente	Novo Nordisk Pharma	PL	No procede	No procede		10
INSULINA ASPART/INSULINA ASPART PROTAMINA	INSULINA NOVOMIX 30 FLEXPEN 100UI/ML SOLUCIÓN 3ML	Pluma transparente	Novo Nordisk Pharma	PL	No procede	No procede		10
INSULINA DETEMIR	INSULINA LEVEMIR FLEXPEN 100UI/ML SOLUCIÓN 3ML	Pluma transparente	Novo Nordisk Pharma	PL	No procede	No procede		10
INSULINA GLARGINA	INSULINA LANTUS SOLOSTAR 100UI/ML SOLUCIÓN 3ML	Pluma transparente	Sanofi Aventis S.A.	PL	No procede	No procede		10
INSULINA HUMANA	INSULINA ACTRAPID INNOLET 100UI/ML SOLUCIÓN 3ML	Pluma transparente	Novo Nordisk Pharma	PL	No procede	No procede		10
INSULINA HUMANA	INSULINA ACTRAPID REGULAR 100UI/ML SOLUCIÓN 10ML	Vial transparente	Novo Nordisk Pharma	PL	No procede	PL		10, 53
INSULINA HUMANA/INSULINA ISOFÁNICA	INSULINA MIXTARD 30 INNOLET 100UI/ML SOLUCIÓN 3ML	Pluma transparente	Novo Nordisk Pharma	PL	No procede	No procede		10
INSULINA ISOFÁNICA	INSULINA INSULATARD FLEXPEN 100UI/ML SOLUCIÓN 3ML	Pluma transparente	Novo Nordisk Pharma	PL	No procede	No procede		10
INSULINA LISPRO	INSULINA HUMALOG 100UI/ML SOLUCIÓN 10ML	Vial transparente	Lilly	PL	No procede	PL		10
INSULINA LISPRO/INSULINA LISPRO PROTAMINA	INSULINA HUMALOG MIX 50 KWIKPEN 100UI/ML SOLUCIÓN 3ML	Pluma transparente	Lilly	PL	No procede	No procede		10
ISONIAZIDA	CEMIDON 300MG/5ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Chiesi España	PL	No procede	No procede		10
ISOPRENALINA	ALEUDRINA 0,2MG/1ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Reig Jofre	PL-ND	No procede	PL-ND		10
KETAMINA	KETOLAR 500MG/10ML SOLUCIÓN	Vial transparente	Pfizer	PL	No procede	NPL		11, 54
KETOROLACO	KETOROLACO 30MG/1ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Qualigen S.L.	NPL	No procede	NPL		10, 55
LABETALOL	TRANDATE 100MG/20ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Kern Pharma	PL	No procede	PL-ND (2)		10
LAUROMACROGOL 400	POLIDOCANOL 0,5% SOLUCIÓN 2ML POLIDOCANOL 2% SOLUCIÓN 2ML	Ampolla transparente	Farmacia Luis Corbí	NPL	No procede	No procede	Fórmula magistral	11
LEVETIRACETAM	LEVETIRACETAM 500MG/5ML SOLUCIÓN	Vial transparente	Accord Healthcare S.L.U.	NPL	No procede	PL-ND		10
LEVOBUPIVACAÍNA	CHIROCANE 2,5MG/ML SOLUCIÓN 10ML CHIROCANE 5MG/ML SOLUCIÓN 10ML CHIROCANE 7,5MG/ML SOLUCIÓN 10ML	Ampolla transparente	Abbvie SLU	NPL	No procede	PL		10, 56
LEVOBUPIVACAÍNA	CHIROCANE 1,25MG/ML SOLUCIÓN 200ML	Bolsa opaca	Abbvie SLU	NPL	No procede	No procede		10
LEVOFLOXACINO	LEVOFLOXACINO 500MG/100ML SOLUCIÓN	Bolsa opaca	Normon	NPL (1)	No procede	No procede		10
LEVOMEPROMAZINA	SINOGAN 25MG/1ML SOLUCIÓN	Ampolla topacio	Sanofi Aventis S.A.	NPL (1)	No procede	No procede		10
LEVOSIMENDAN	SIMDAX 2,5MG/ML SOLUCIÓN 5ML	Vial transparente	Orion Corporation	NPL	No procede	NPL	Administrar inmediatamente tras su dilución	11, 57

Anexo 6 (*cont.*)

Principio activo	Nombre comercial	Acondicionamiento primario	Laboratorio	Recomendaciones			Observaciones	Bibliografía
				Conservación	Reconstituido	Diluido		
LEVOTIROXINA	LEVOTIROXINA 500MCG POLVO	Vial transparente	Sanofi Aventis S.A.	PL	PL	PL		10, 58
LIDOCAÍNA	LIDOCAINA 1% SOLUCIÓN 10ML LIDOCAINA 2% SOLUCIÓN 5ML LIDOCAINA 5% SOLUCIÓN 5ML	Ampolla transparente	B. Braun Medical	NPL	No procede	No procede		10
LINEZOLID	ZYVOXID 600MG/300ML SOLUCIÓN	Bolsa opaca	Pfizer	NPL (1)	No procede	No procede		10, 59
MAGNESIO, SULFATO	SULFATO DE MAGNESIO 150MG/ML SOLUCIÓN 10ML	Ampolla transparente	Genfarma laboratorio	NPL	No procede	PL-ND (2)		11
MEPIVACAÍNA	MEPIVACAINA 2% SOLUCIÓN 10ML	Ampolla transparente	B. Braun Medical	NPL	No procede	No procede		11
MEPIVACAÍNA	SCANDINIBSA 2% SOLUCIÓN 2ML	Ampolla transparente	Inibsa Hospital	NPL	No procede	No procede		11
MEPIVACAÍNA	SCANDINIBSA 3% SOLUCIÓN 1,8ML	Cartucho transparente	Inibsa Hospital	NPL	No procede	No procede		11
MEROPENEM	MEROPENEM 1G POLVO	Vial transparente	Fresenius Kabi España	PL-ND	PL	PL		10, 60
MESNA	MUCOFLUID 600MG/3ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	UCB Pharma S.A.	NPL	No procede	NPL		11, 61
METADONA	METASEDIN 10MG/1ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Esteve	NPL	No procede	PL		11, 62
METAMIZOL	NOLOTIL 2G/5ML SOLUCIÓN	Ampolla topacio	Boehringer Ingelheim	NPL	No procede	NPL		10, 63
METILERGOMETRINA	METHERGIN 0,2MG/1ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Novartis Farmacéutica	PL	No procede	No procede		10
METILPREDNISOLONA	SOLUMODERIN 1G POLVO	Vial transparente	Pfizer	PL	PL	PL		7, 10, 64
METILPREDNISOLONA	URBASON SOLUBLE 8MG POLVO URBASON SOLUBLE 20MG POLVO URBASON SOLUBLE 40MG POLVO URBASON SOLUBLE 250MG POLVO	Ampolla transparente	Sanofi Aventis S.A.	PL	PL	PL		7, 10, 64
METOCLOPRAMIDA	PRIMPERAN 10MG/2ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Sanofi Aventis S.A.	PL-ND	No procede	PL-ND (2)		10
METRONIDAZOL	FLAGYL 500MG/100ML SOLUCIÓN	Bolsa opaca	Sanofi Aventis S.A.	NPL (1)	No procede	No procede		10
MIDAZOLAM	MIDAZOLAM 5MG/5ML SOLUCIÓN MIDAZOLAM 15MG/3ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	B. Braun Medical	PL	No procede	NPL		10, 65
MORFINA	MORFINA 1% SOLUCIÓN 1ML MORFINA 2% SOLUCIÓN 2ML	Ampolla topacio	B. Braun Medical	NPL (1)	No procede	NPL		11, 66
NALOXONA	NALOXONA 0,4MG/1ML SOLUCIÓN	Ampolla topacio	B. Braun Medical	NPL	No procede	PL		10, 13
NEOSTIGMINA	NEOSTIGMINA 2,5MG/5ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	B. Braun Medical	NPL	No procede	No procede		11
NIMODIPINO	NIMOTOP 10MG/50ML SOLUCIÓN	Vial topacio	Bayer Hispania S.L.	NPL (1)	No procede	PL		10, 67
NITROGLICERINA	SOLINITRINA FUERTE 50MG/10ML SOLUCIÓN	Ampolla topacio	Kern Pharma	NPL	No procede	NPL		10, 68
NITROPRUSIATO	NITROPRUSSIAT 50MG POLVO	Vial topacio	Rottapharm S.L.	NPL (1)	PL	PL	Administrar inmediatamente tras su dilución	10, 69
NOREPINEFRINA	NORADRENALINA 10MG/10ML SOLUCIÓN	Ampolla topacio	B. Braun Medical	NPL (1)	No procede	PL		10, 70
OLIGOELEMENTOS, COMBINACION DE	ADDAMEL 10ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Fresenius-Kabi	PL	No procede	PL / NPL*	* PL en soluciones acuosas NPL en emulsiones lipídicas	10
OMEPRAZOL	OMEPRAZOL 40MG POLVO	Vial transparente	Normon	PL	PL-ND (2)	PL-ND (2)		10

Anexo 6 (*cont.*)

Principio activo	Nombre comercial	Acondicionamiento primario	Laboratorio	Recomendaciones			Observaciones	Bibliografía
				Conservación	Reconstituido	Diluido		
ONDANSETRON	ONDANSETRON 4MG/2ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Qualigen S.L.	PL	No procede	NPL		10, 71
OXICODONA	OXYNORM 10MG/1ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Mundipharma	PL	No procede	NPL		10, 72
PARACETAMOL	PARACETAMOL 1G/100ML SOLUCIÓN	Vial transparente	Fresenius Kabi España	NPL	No procede	No procede		10
PETIDINA	DOLANTINA 100MG/2ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Kern Pharma	NPL	No procede	NPL		10, 73
PIPERACILINA TAZOBACTAM	PIPERACILINA/TAZOBACTAM 4G POLVO	Vial transparente	Fresenius Kabi España	PL-ND	NPL	NPL		10, 74
PIRIDOXINA	BENADON 300MG/2ML SOLUCIÓN	Ampolla topacio	Bayer Hispania S.L.	NPL	No procede	No procede		10
POTASIO, CLORURO	CLORURO POTASICO 1M SOLUCIÓN 10ML	Ampolla transparente	B. Braun Medical	NPL	No procede	NPL		10
PRALIDOXIMA	CONTRATHION 200MG POLVO	Vial transparente	Pharma Internacional S.A.	PL	PL-ND	PL-ND	Medicamento extranjero	11
PRILOCAÍNA	TAKIPRIL HIPERBARICA 20MG/ML SOLUCIÓN 5ML	Ampolla transparente	B. Braun Medical	PL	No procede	No procede		10
PROCAINAMIDA	BIOCORYL 1G/10ML SOLUCIÓN	Vial topacio	Vifor Pharma España	NPL (1)	No procede	PL		10, 75
PROPAFENONA	RYTMONORM 70MG/20ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	BGP Products Operations	NPL	No procede	NPL		11, 76
PROPOFOL (LCT)	PROPOFOL 1% EMULSIÓN 20ML PROPOFOL 1% EMULSIÓN 100ML	Vial transparente	Fresenius Kabi España	PL	No procede	NPL		11,77
PROPOFOL (MCT/LCT)	PROPOFOL LIPURO 1% EMULSIÓN 50ML PROPOFOL LIPURO 2% EMULSIÓN 50ML	Vial transparente	B. Braun Medical	PL	No procede	NPL		11, 77
PROTAMINA	PROTAMINA 500MG/5ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Hospira	PL	No procede	PL-ND		10
PROTROMBINA FACTOR VII FACTOR IX FACTOR X PROTEÍNA C HUMANA PROTEÍNA S	OCTAPLEX POLVO	Vial transparente	Octapharma S.A.	PL	PL-ND	PL-ND		10
RANITIDINA	RANITIDINA 50MG/5ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Normon	PL	No procede	NPL		10, 78
REMIFENTANILO	ULTIVA 2MG POLVO	Vial transparente	GlaxoSmithkline	PL-ND	PL-ND	PL-ND (2)		10
RIFAMPICINA	RIFALDIN 600MG POLVO	Vial transparente	Sanofi Aventis S.A.	PL	PL-ND (2)	PL-ND (2)		11
ROCURONIO	ROCURONIO 50MG/5ML SOLUCIÓN	Vial transparente	Fresenius Kabi España	PL-ND	No procede	NPL		10
SALBUTAMOL	VENTOLIN 500MCG/1ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	GlaxoSmithkline	PL	No procede	PL-ND		10
SODIO, CLORURO	CLORURO SODICO 1M SOLUCION 10ML CLORURO SODICO 20% SOLUCION 10ML	Ampolla transparente	Fresenius Kabi España	NPL	No procede	NPL		10
SOMATOSTATINA	SOMATOSTATINA 250MG POLVO SOMATOSTATINA 3G POLVO	Vial transparente	Normon	NPL	PL	PL-ND		11
SUGAMMADEX	BRIDION 200MG/2ML SOLUCIÓN	Vial transparente	MSD	PL	No procede	PL-ND (2)		10
SULFAMETOXAZOL/ TRIMETOPRIM	SOLTRIM 800/160MG POLVO/SOLUCIÓN	Ampolla transparente/ Vial transparente	Almirall S.A.	PL	PL	PL	Sulfametoxazol se encuentra en solución en la ampolla de disolvente	10, 11, 13
SULPIRIDA	DOGMATIL 100MG/2ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Sanofi Aventis S.A.	NPL	No procede	No procede		10

Anexo 6 (*cont.*)

Principio activo	Nombre comercial	Acondicionamiento primario	Laboratorio	Recomendaciones			Observaciones	Bibliografía
				Conservación	Reconstituido	Diluido		
SUXAMETONIO	MIOFLEX 100MG/2ML SOLUCIÓN	Ampolla topacio	B. Braun Medical	NPL	No procede	NPL		11, 79
TEICOPLANINA	TARGOCID 200MG POLVO TARGOCID 400MG POLVO	Vial transparente	Sanofi Aventis S.A.	NPL	PL-ND	PL-ND	Datos de estabilidad NPL en solución de diálisis	11, 80
TENECTEPLASA	METALYSE 10000UI POLVO	Vial transparente	Boehringer Ingelheim	PL-ND	PL-ND	No procede		10
TEOFILINA	EUFILINA VENOSA 200MG/10ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Takeda Farmacéutica	PL	No procede	NPL		11
TERLIPRESINA	TERLIPRESINA 1MG/8,5ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	GES Genéricos Españoles	PL	No procede	No procede		10
TETRACAÍNA	ANESTESIA TOPICA SIN ADRENALINA 10MG/ML SOLUCIÓN 20ML	Vial topacio	B. Braun Medical	NPL (1)	No procede	No procede		10
TIAMINA	BENERVA 100MG/1ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Teofarma S.R.L.	NPL	No procede	No procede		11
TIAMINA/PIRIDOXINA/RIBOFLAVINA/CIANOCOBALAMINA/ÁCIDO PANTOTÉNICO/NICOTINAMIDA/BIOTINA/ÁCIDO ASCÓRBICO/ÁCIDO FÓLICO	SOLUVIT POLVO	Vial transparente	Fresenius Kabi España	PL	PL	PL / NPL*	* PL en soluciones acuosas NPL en emulsiones lipídicas	10
TIAPRIDA	TIAPRIZAL 100MG/2ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Sanofi Aventis S.A.	NPL	No procede	NPL		10, 81
TOBRAMICINA	TOBRA-GOBENS 100MG/2ML SOLUCIÓN	Vial transparente	Normon	PL-ND	No procede	NPL		82
TOBRAMICINA	TOBRAMICINA 240MG/80ML SOLUCIÓN	Frasco transparente	B. Braun Medical	NPL	No procede	NPL		82
TOXINA BOTULÍNICA TIPO A	BOTOX 100 U POLVO	Vial transparente	Allergan S.A.	NPL	PL-ND	No procede	Uso inmediato tras su reconstitución	11
TOXOIDE TETÁNICO TOXOIDE DIFTÉRICO	DIFTAVAX 20/2UI SUSPENSION 0,5ML	Jeringa transparente	Sanofi Pasteur MSD	PL-ND	No procede	No procede		10
TRAMADOL	TRAMADOL 100MG/2ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Normon	NPL	No procede	NPL		10, 83
TRIAMCINOLONA	TRIGON DEPOT 40MG/1ML SUSPENSIÓN	Ampolla transparente	Bristol Myers Squibb	PL	No procede	No procede		10
TUBERCULINA	TUBERCULINA PPD SOLUCIÓN 1,5ML	Vial transparente	UBD Pharma S.A.	PL	No procede	No procede		10
URAPIDILO	ELGADIL 50MG/10ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	Takeda Farmacéutica	NPL	No procede	PL-ND		11
UROQUINASA	UROKINASE 100.000 UI POLVO UROKINASE 250.000 UI POLVO	Vial transparente	UCB Pharma S.A.	NPL	No procede	NPL		11, 84
VANCOMICINA	VANCOMICINA 500MG POLVO VANCOMICINA 1G POLVO	Vial transparente	Pfizer	PL	PL	NPL		85
VERAPAMILO	MANIDON 5MG/2ML SOLUCIÓN	Ampolla transparente	BGP Products Operations	PL	No procede	PL		10
VIRUS HEPATITIS B (ANTÍGENO SUPERFICIE)	HBVAXPRO 10MCG/1ML SUSPENSIÓN	Jeringa transparente	Sanofi Pasteur MSD	PL-ND	No procede	No procede		10
VORICONAZOL	VFEND 200MG POLVO	Vial transparente	Pfizer	PL-ND	PL-ND	PL		10, 86

PL: proteger de la luz; NPL: no proteger de la luz; NPL (1): Principio activo fotosensible o del que no se dispone de datos de fotosensibilidad, protegido de la luz por el acondicionamiento primario; PL-ND: proteger de la luz por ausencia de datos de fotosensibilidad; PL-ND (2): proteger de la luz por ausencia de datos de fotosensibilidad, ya que en los estudios de estabilidad publicados no se especifica si se realizaron en presencia o ausencia de luz.

HIBOR®

Bemiparina sódica

*La única HBPM indicada en la **tromboprofilaxis** con **inicio** pre y **postoperatorio**[1]*

- **HIBOR®** permite la tromboprofilaxis 6 horas después de la cirugía o también 2 horas antes[2]
- **HIBOR®**, administrado 6 horas después de la cirugía, minimiza el riesgo de hematoma espinal cuando se utiliza anestesia neuroaxial y el riesgo de sangrado durante la intervención[3]
- **HIBOR®**, con su pauta de inicio, facilita el ingreso el mismo día de la intervención, siendo eficaz y seguro en la Cirugía Mayor Ambulatoria[4,5]

HBPM de segunda generación

HIBOR®

Bemiparina sódica

ROVI

Investigamos para crecer en salud

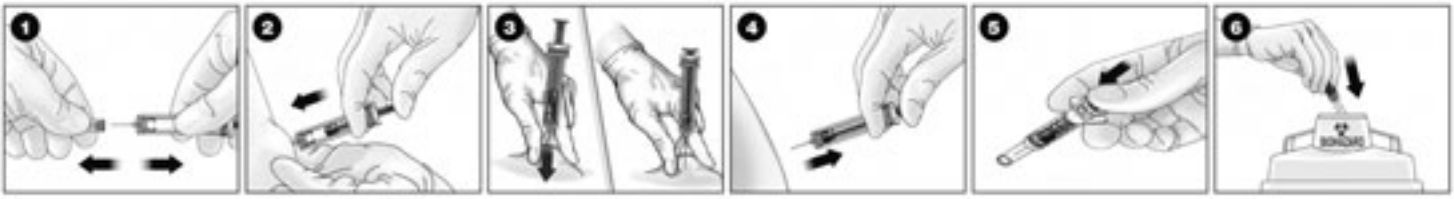
www.rovi.es

IB-04-15/002

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: HIBOR 2.500 UI anti-Xa/0,2 ml solución inyectable en jeringas precargadas. HIBOR 3.500 UI anti-Xa/0,2 ml solución inyectable en jeringas precargadas. HIBOR 5.000 UI anti-Xa/0,2 ml solución inyectable en jeringas precargadas. HIBOR 7.500 UI anti-Xa/0,3 ml solución inyectable en jeringas precargadas. HIBOR 10.000 UI anti-Xa/0,4 ml solución inyectable en jeringas precargadas. HIBOR 12.500 UI anti-Xa/0,5 ml solución inyectable en jeringas precargadas. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:**

Presentación	Principio activo/ ml de solución	Contenido total
HIBOR 2.500 UI/ 0,2 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 12.500 UI (anti-Xa)	2.500 UI (anti-Xa)*
HIBOR 3.500 UI/ 0,2 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 17.500 UI (anti-Xa)	3.500 UI (anti-Xa)*
HIBOR 5.000 UI/ 0,2 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 25.000 UI (anti-Xa)	5.000 UI (anti-Xa)*
HIBOR 7.500 UI/ 0,3 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 25.000 UI (anti-Xa)	7.500 UI (anti-Xa)*
HIBOR 10.000 UI/ 0,4 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 25.000 UI (anti-Xa)	10.000 UI (anti-Xa)*
HIBOR 12.500 UI/ 0,5 ml jeringas precargadas	Bemiparina sódica (DCI) 25.000 UI (anti-Xa)	12.500 UI (anti-Xa)*

* Actividad aproximada anti Factor Xa en unidades inter nacionales (UI) valorada frente al primer estándar inter nacional de la OMS para heparinas de bajo peso molecular con el método anti-Xa amidolítico con sustratos específicos y utilizando el patrón internacional LMWHs (NIBSC). Bemiparina sódica se obtiene a partir de la mucosa intestinal **d**el cerdo. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección Lista de excipientes.**FORMA FARMACÉUTICA:** Solución inyectable en jeringa precargada. Solución incolora o ligeramente amarillenta, transparente, exenta de partículas visibles. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** *HIBOR 2500 UI - HIBOR 3500 UI*: Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes sometidos a cirugía general y ortopédica. Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes no quirúrgicos con riesgo elevado o moderado. Prevención secundaria de la recurrencia de tromboembolismo venoso en pacientes con trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios. Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis. *HIBOR 5000 UI - HIBOR 7500 UI - HIBOR 10000 UI - HIBOR 12500 UI*: Tratamiento de la trombosis venosa profunda establecida, con o sin embolismo pulmonar. **Posología y forma de administración:** ADVERTENCIA: Las diferentes heparinas de bajo peso molecular no son necesariamente equivalentes. En consecuencia, se debe respetar la dosificación y el modo de empleo específico de cada uno de estos medicamentos. Adultos: *HIBOR 2500 UI - HIBOR 3500 UI: Cirugía general con riesgo moderado de tromboembolismo venoso*: El día de la intervención, se administrarán 2.500 UI anti-Xa por vía subcutánea (sc), 2 horas antes de la cirugía o 6 horas después. Los días siguientes, se administrarán 2.500 UI anti-Xa vía sc, cada 24 horas. *Cirugía ortopédica con alto riesgo de tromboembolismo venoso*: El día de la intervención, se administrarán 3.500 UI anti-Xa vía sc, 2 horas antes de la cirugía o 6 horas después. Los días siguientes, se administrarán 3.500 UI anti-Xa vía sc, cada 24 horas. El tratamiento profiláctico debe seguirse según criterio del médico durante el periodo de riesgo o hasta la completa movilización del paciente. Como norma general, se considera necesario mantener el tratamiento profiláctico al menos durante 7 a 10 días después de la intervención y hasta que el riesgo de tromboembolismo haya disminuido. *Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes no quirúrgicos*: La posología recomendada de bemiparina es de 2.500 UI/día o de 3.500 UI/día vía sc, según que el conjunto de factores de riesgo que presente el paciente lo definan como de moderado o de alto riesgo tromboembólico. El tratamiento profiláctico debe continuarse, según criterio del médico, durante el periodo de riesgo o hasta la completa movilización del paciente. *Prevención secundaria de la recurrencia de tromboembolismo venoso en pacientes con trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios*: En pacientes que hayan recibido tratamiento anticoagulante por una trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar, como alternativa terapéutica a la administración de anticoagulantes orales o en casos de contraindicación de su uso, se podrá administrar HIBOR a la dosis fija de 3.500 UI/día, hasta un periodo máximo de 3 meses de duración. *Prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis*: En los pacientes sometidos a sesiones de hemodiálisis repetidas, de no más de 4 horas de duración y sin riesgo hemorrágico, la prevención de la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea se obtiene inyectando una única dosis en forma de bolus en la línea arterial del circuito de diálisis al comienzo de la sesión de diálisis . Para pacientes con peso inferior a 60 kg, la dosis a administrar será de 2.500 UI, mientras que para pesos superiores a 60 kg, la dosis a administrar será de 3.500 UI. *HIBOR 5000 UI - HIBOR 7500 UI - HIBOR 10000 UI - HIBOR 12500 UI: Tratamiento de la trombosis venosa profunda*: HIBOR debe administrarse a la dosis fija curativa de 115 UI anti-Xa/kg peso/día, por vía subcutánea, durante 7±2 días como norma general. Esta pauta corresponde, aproximadamente, según el peso corporal, a los rangos: <50 kg, 0,2 ml (5.000 UI anti-Xa); 50-70 kg, 0,3 ml (7.500 UI anti-Xa); 70-100 kg, 0,4 ml (10.000 UI anti-Xa); y 100-120 kg, 0,5 ml (12.500 UI anti-Xa). En pacientes de > 120 kg de peso, la dosis a administrar debe ajustarse al peso, a razón de 115 UI anti-Xa/kg/día, considerando la concentración de 25.000 UI/ml. Salvo contraindicación se iniciará tratamiento anticoagulante oral entre los días 3-5 después de comenzar la administración de HIBOR, en dosis ajustadas para mantener el INR de 2 a 3 sobre el valor control. La administración de bemiparina puede interrumpirse una vez alcanzado el citado valor **d**el INR. La anticoagulación oral debería continuarse durante un mínimo de 3 meses. En pacientes con trombosis venosa profunda y factores de riesgo transitorios como alternativa terapéutica a la administración de anticoagulantes orales o en casos de contraindicación de su uso, se podrá administrar HIBOR a la dosis fija de 3.500 UI una vez al día hasta un máximo de tres meses. Niños: HIBOR no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. Ancianos: No se requiere ajuste de dosis. Insuficiencia renal y hepática: No hay datos suficientes para recomendar un ajuste de la dosis de bemiparina en este grupo de pacientes. *Forma de administración. Técnica de la inyección subcutánea*: Debe seguir estos pasos: -Lávese bien las manos. El paciente debe estar sentado o tumbado en una posición cómoda en el momento de la administración de Hibor. -La administración de HIBOR por vía subcutánea se realiza inyectando la jeringa en el tejido celular subcutáneo de la cintura abdominal anterolateral o posterolateral,a 5 centímetros del ombligo y de cualquier cicatriz o moratón. Limpie bien la piel de esa zona. -Utilice cada día sitios diferentes para la inyección, por ejemplo, primero en el lado izquierdo y la próxima vez en el derecho -Quite el capuchón que tapa la aguja de la jeringa de HIBOR (fig.1). -Para mantener la aguja estéril, asegúrese de que no toca nada. -La jeringa precargada ya está lista para su uso -Antes de la inyección,las jeringas no deben ser purgadas porque puede perder medicamento (fig.2). -Coja la jeringa con una mano y con la otrausando los dedos índice y pulgar, coja un pellizco de la zona de piel que había limpiado para formar un pliegue. -Introduzca la aguja entera en el pliegue de piel manteniendo la jeringa lo más erguida posible sobre la superficie del cuerpo, en un ángulo de 90º. -Empuje el vástago asegurándose de que mantiene el pliegue de piel en la misma posición hasta que el vástagoesté abajo del todo (fig.3). -Retire la jeringa del lugar de la inyección manteniendo el dedo sobre el vástago del émbolo y la jeringa erguida. Suelte el pliegue de piel (fig.4). -Para jeringas con dispositivo de seguridad: Oriente la aguja lejos de usted y de cualquiera que se encuentre presente, active el sistema de seguridad presionando firmemente sobre el vástago del émbolo La funda protectora cubrirá automáticamente la aguja y se percibirá un clic audible que confirmará la activación del protector (fig.5). -Deseche inmediatamente la jeringa arrojándola al contenedor de objetos punzantes más cercano (la aguja hacia dentro), cierre bien el contenedor con la tapa y póngalo fuera del alcance de los niños (fig.6).



Advertencias: -El sistema de seguridad sólo puede activarse una vez que se ha vaciado la jeringa. -La activación del sistema de seguridad sólo debe efectuarse tras retirar la aguja de la piel del paciente. -No reutilice la protección de la aguja tras la inyección. -La activación del sistema de seguridad puede salpicar una mínima cantidad de líquido. Para su máxima seguridad, active el sistema de seguridad orientándolo hacia abajo y lejos de usted y de cualquiera que esté presente. -No frote la piel donde se ha puesto la inyección. Esto ayudará a evitar que salgan moratones. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a bemiparina sódica, heparina o sustancias de origen porcino. Antecedentes o sospecha de trombocitopenia inducida por heparina mediada inmunológicamente (TIH) (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Hemorragia activa o incremento del riesgo de sangrado debido a alteraciones de la hemostasia. Trastorno grave de la función hepática o pancreática. Daños o intervenciones quirúrgicas en el sistema nervioso central, ojos y oídos que hayan tenido lugar en los últimos 2 meses. Coagulación Intravascular Diseminada (CID) atribuible a una trombocitopenia inducida por heparina. Endocarditis bacteriana aguda y endocarditis lenta. Lesiones orgánicas susceptibles de sangrar (ej.: úlcera péptica activa, accidente cerebrovascular hemorrágico, aneurismas o neoplasias cerebrales). En pacientes que reciban heparina con fines de tratamiento y no de profilaxis, está contraindicada la utilización de anestesia regional en las intervenciones quirúrgicas programadas. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** No administrar por vía intramuscular. Debido al riesgo de hematoma durante la administración de bemiparina, debería evitarse la inyección intramuscular de otros agentes. Se recomienda tener precaución en los casos de insuficiencia hepática o renal, hipertensión arterial no controlada, antecedentes de úlcera gastroduodenal, trombocitopenia, nefrolitiasis y/o uretrolitiasis, enfermedad vascular de coroides y retina, o cualquier otra lesión orgánica susceptible de sangrar, o en pacientes sometidos a anestesia espinal o epidural y/o punción lumbar. Bemiparina, al igual que otras HBPM, puede suprimir la secreción suprarrenal de la aldosterona ocasionando una hiperpotasemia,especialmente en pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, antecedentes de acidosis metabólica, niveles elevados de potasio en plasma o aquellos que estén recibiendo fármacos ahorradores de potasio. El riesgo de hiperpotasemia parece aumentar con la duración de la terapia pero es normalmente reversible (ver sección Reacciones adversas). Deben medirse los electrolitos séricos en pacientes de riesgo antes de comenzar la terapia con bemiparina y controlarlos regularmente a partir de ese momento especialmente si el tratamiento se prolonga más de 7 días. Se han comunicado casos de trombocitopenia transitoria leve (tipo I) al inicio del tratamiento con heparina con recuento de plaquetas entre 100.000/mm^3 y 150.000/mm^3 debido a una activación plaquetaria temporal (ver sección Reacciones adversas). Por regla general no se producen complicaciones y el tratamiento puede continuar. En raras ocasiones se han observado casos de trombocitopenia grave mediada por anticuerpos (tipo II) con recuentos de plaquetas claramente inferiores a 100.000/mm^3 (ver sección Reacciones adversas). Estos efectos suelen aparecer entre el 5º y el 21º día de tratamiento , aunque pueden manifestarse mucho antes si hay antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina. Por ello, antes de comenzar la administración de bemiparina, se recomienda efectuar un recuento de plaquetas en el primer día de tratamiento y posteriormente de forma regular cada 3 o 4 días, y al final del tratamiento. En la práctica, el tratamiento deberá interrumpirse de forma inmediata y se iniciará una terapia alternativa, si se observa una reducción significativa de las plaquetas (30-50%) asociada con resultados positivos o desconocidos del test in-vitro de anticuerpos plaquetarios en presencia de bemiparina, otras HBPM y/o heparinas. Se han descrito con bemiparina, al igual que con otras heparinas, algunos casos de necrosis cutánea, precedida, a veces, por púrpura o lesiones eritematosas dolorosas (ver sección Reacciones adversas). En tales casos se aconseja suspender inmediatamente el tratamiento. En pacientes sometidos a anestesia epidural o espinal o a punción lumbar, la administración de heparina con fines profilácticos se ha asociado muy raramente a la aparición de hematomas epidurales o espinales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente (ver sección Reacciones adversas). Este riesgo se incrementa por el uso de catéteres epidurales o espinales para anestesia, la administración concomitante de medicamentos con acción sobre la coagulación como antiinflamatorios no esteroideos (AINES), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción), y por las punciones traumáticas o repetidas. A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de heparina a dosis profilácticas y la inserción o retirada de un catéter espinal o epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto. La siguiente dosis de bemiparina deberá ser administrada al menos 4 hor as después de la extracción del catéter. La siguiente dosis deberá retrasarse hasta que la intervención quirúrgica haya finalizado. Si el paciente recibiera dosis de tratamiento de bemiparina sódica (115 UI/Kg una vez al día) sería necesario aumentar el tiempo de espera (24 horas). Si bajo criterio médico se decide administrar tratamiento anticoagulante durante un procedimiento anestésico espinal o epidural debe extremarse la vigilancia del p aciente y realizar controles frecuentes, para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor de espalda, déficit sensorial y motor (entumecimiento y debilidad de extremidades inferiores) y trastornos funcionales del intestino o vejiga. El personal de enfermería debe ser entrenado para

detectar tales signos y síntomas. Así mismo, se advertirá a los pacientes de que infor men inmediatamente al médico o personal de enfer mería si experimentan cualquiera de los síntomas antes descritos . Si se sospecha la aparición de algún signo o síntoma sugestivo de hematoma espinal o epidural, deben realizarse las pruebas diagnósticas con carácter de urgencia e iniciar un tratamiento urgente, incluyendo la descompresión medular. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se han realizado estudios de interacciones de bemiparina sódica con otros fár macos, por lo que la información de este apartado se deriva de los datos disponibles para otras heparinas de bajo peso molecular No se recomienda la administración concomitante de bemiparina con los siguientes fármacos: Antagonistas de la vitamina K salvo en la fase aguda del tratamiento de pacientes con enfermedad trombovenosa. Otros anticoagulantes, ácido acetilsalicílico, otros salicilatos y antiinflamatorios no esteroideos, ticlopidina, clopidogrel y otros agentes antiagregantes plaquetarios, glucocorticoides sistémicos y dextrano. Todos estos fármacos potencian el efecto farmacológico de bemiparina, ya que interfieren con los mecanismos de la coagulación y/o la función plaquetar, con el consiguiente incremento del riesgo de sangrado. Cuando sea imprescindible dicha asociación, deberá realizarse un cuidadoso control analítico y clínico . Los fármacos que incrementan la concentración de potasio sérico sólo se deberían tomar bajo super visión médica especial. La interacción de la heparina con la nitroglicerina intravenosa (que puede resultar en un descenso de su efi cacia), no debe descartarse en el caso de la bemiparina. **Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo: Los estudios en animales no han mostrado evidencia de efectos teratogénicos con el uso de bemiparina (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad sobre Ficha Técnica completa). No se dispone de datos relativos al uso de bemiparina en mujeres embarazadas. Por lo tanto, deberá administrarse con cuidado en este tipo de pacientes. Se desconoce si bemiparina atraviesa la barrera placentaria. Lactancia: No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de bemiparina en la leche materna. Por lo tanto, cuando sea necesario administrar HIBOR a mujeres lactantes, se les recomendará que eviten la lactancia **Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.** La influencia de HIBOR sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula. **Reacciones adversas.** La reacción adversa más frecuente es hematoma y/o equimosis en el lugar de la inyección, que ocurre aproximadamente en el 15% de los pacientes que reciben HIBOR. La aparición de osteoporosis se ha asociado con tratamientos a largo plazo con heparinas. Las reacciones adversas se indican por clasificación de órganos y sistemas y frecuencia: -Muy frecuentes (≥ 1/10). -Frecuentes (≥ 1/100 a <1/10). -Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100). -Raras (≥ 1/10.000 a <1/1.000). -Muy raras (<1/10.000). -Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). La frecuencia de reacciones adversas comunicadas con bemiparina es similar a las comunicadas con otras HBPMs y se cita a continuación.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Complicaciones hemorrágicas (piel, mucosas, heridas, tracto gastrointestinal y urogenital)	Trombocitopenia transitoria leve (tipo I) (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo)	Trombocitopenia grave (tipo II)(ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo)	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones alérgicas cutáneas (urticaria, prurito).	Reacciones anafilácticas (nauseas, vómitos, fiebre, disnea, broncoespasmo, edema de glotis, hipotensión, urticaria, prurito)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					Hiperpotasemia (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo)
Trastornos hepatobiliares		Elevación moderada y transitoria de los niveles de transaminasas (Aspartato aminotransferasa: AST, Alanino aminotransferasa: ALT) y gamma-glutamil transpeptidasa (GGT)			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Necrosis cutánea en el lugar de la inyección (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Equimosis, hematoma, y dolor en el lugar de la inyección			Hematomas espinales y epidurales tras anestesia epidural o espinal y punción lumbar. Estos hematomas han causado diferentes grados de déficit neurológico, incluyendo parálisis prolongada o permanente (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo)	

Sobredosis. El síntoma clínico principal de sobredosifi cación es la hemorragia. Si se produce hemorragia debe interrumpirse el tratamiento con bemiparina, dependiendo de la gravedad de la hemorragia y del riesgo de trombosis. Las hemorragias menores rara vez requieren tratamiento especifi co. En casos de hemorragia grave puede ser necesaria la utilización de sulfato de protamina. La neutralización de bemiparina con sulfato de protamina se ha estudiado en un sistema in-vitro e in-vivo , con el objeto de obser var la reducción de la actividad anti-Xa y su efecto sobre el tiempo parcial de tromboplastina activada (TPT A). El sulfato de protamina produce un descenso parcial de la actividad anti-Xa durante las 2 horas siguientes a su administración intravenosa, a una dosis de 1,4 mg de sulfato de protamina por cada 100 UI anti-Xa administradas. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Agente Antitrombótico, Grupo Heparinas. Código ATC: B01AB12. Antitrombóticos. Bemiparina sódica es una HBPM obtenida por despolimerización de heparina sódica de mucosa intestinal porcina. Su peso molecular (Pm) medio aproximado es de 3.600 daltons. El porcentaje de cadenas de Pm inferior a 2.000 daltons es menor del 35%, el porcentaje de cadenas de Pm entre 2.000 y 6.000 daltons está comprendido entre el 50% y el 75% y el porcentaje de cadenas de Pm superior a 6.000 daltons es menor del 15%. Su actividad anti-Xa está comprendida entre 80 y 120 UI anti-Xa por miligramo y su actividad anti-IIa está comprendida entre 5 y 20 UI anti-IIa por miligramo calculadas en relación a la sustancia seca. La relación entre las actividades anti-Xa y anti-IIa es aproximadamente de 8. En modelos de experimentación animal, bemiparina ha mostrado actividad antitrombótica y un moderado efecto hemorrágico . En humanos, bemiparina confirma su eficacia antitrombótica y no produce , a las dosis recomendadas, prolongación significativa de los tests globales de coagulación. **Propiedades farmacocinéticas.** Los parámetros farmacocinéticos de bemiparina han sido estudiados a partir de la evolución de la actividad anti-Xa plasmática. La determinación se efectúa por método amidolítico, de acuerdo al primer estándar internacional para heparinas de bajo peso molecular LMWH (NIBSC). Los procesos de absorción y eliminación siguen una cinética lineal, de orden 1. Absorción: tras la inyección por vía sc la absorción es rápida y se estima que la biodisponibilidad es del 96%.El efecto máximo anti-Xa a dosis profilácticas de 2.500 UI y 3.500 UI se observó entre 2 y 3 horas después de la inyección por vía sc de bemiparina, alcanzando valores de 0,34 ± (0,08) y 0,45 ± (0,07) UI anti-Xa/ml respectivamente, sin que se detectase actividad anti-IIa. El efecto máximo anti-Xa a dosis de tratamiento de 5.000 UI, 7.500 UI, 10.000 UI y 12.500 UI se observó entre 3 y 4 horas después de la inyección subcutánea de bemiparina, alcanzando valores de 0,54 ± (0,06), 1,22 ± (0,27), 1,42 ± (0,19) y 2,03 ± (0,25) UI anti-Xa/ml respectivamente, detectándose una actividad anti-IIa de 0,01 UI/ml a las dosis de 7.500 UI, 10.000 UI y 12.500 UI. Eliminación: bemiparina en el rango de dosis de 2.500 UI a 12.500 UI tiene una semivida aproximada entre 5 y 6 horas, lo que justifica su administración una vez al día. Hasta la fecha no hay datos sobre la unión a proteínas plasmáticas, metabolismo y excreción de bemiparina en humanos. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Agua para inyectables. **Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros . **Periodo de validez.** 2 años. Una vez abierto HIBOR debe utilizarse inmediatamente. **Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 25º C. No congelar. **Naturaleza y contenido del envase.** Jeringas precargadas desechables (vidrio Tipo I) con vástago de polipropileno, émbolo-tapón de elastómero de clorobutilo y aguja de acero inoxidable, con 0,2 ml, 0,3 ml, 0,4 ml y 0,5 ml de solución inyectable. Envases de 2, 10, 30 y 50 jeringas Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases **Precauciones especiales de eliminación.** Envase para un sólo uso Desechar cualquier fracción no utilizada del producto No administrar si el envase protector está dañado o abierto Sólo se utilizará si la solución se presenta transparente e incolora ligeramente amarillenta y exenta de partículas visibles La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** LABORATORIOS FARMACÉUTICOS ROVI, S.A. Julián Camarillo, 35 - 28037 MADRID. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Abril 2013. **PRESENTACIÓN Y PRECIOS: HIBOR 2.500 UI/0,2 ml,** solución inyectable, envase con 2 jeringas precargadas de 0,2 ml, 6,29 € (IVA); envase con 10 jeringas precargadas de 0,2 ml,28,26 € (IVA); envase con 50 jeringas precargadas de 0,2 ml (envase clínico),93,09 € (IVA). **HIBOR 3.500 UI/0,2 ml,** solución inyectable, envase con 2 jeringas precargadas de 0,2 ml, 12,18 € (IVA); envase con 10 jeringas precargadas de 0,2 ml,54,58 € (IVA); envase con 30 jeringas precargadas de 0,2 ml,141,36 € (IVA); envase con 50 jeringas precargadas de 0,2 ml (envase clínico), 160,22 € (IVA). **HIBOR 5.000 UI/0,2 ml,** solución inyectable, envase con 2 jeringas precargadas de 0,2 ml, 28,68 € (IVA); envase con 10 jeringas precargadas de 0,2 ml, 143,28 € (IVA); envase con 30 jeringas precargadas de 0,2 ml, 300,34 € (IVA); envase con 50 jeringas precargadas de 0,2 ml (envase clínico), 418,39 € (IVA). **HIBOR 7.500 UI/0,3 ml,** solución inyectable, envase con 2 jeringas precargadas de 0,3 ml, 35,51 € (IVA); envase con 10 jeringas precargadas de 0,3 ml, 166,05 € (IVA); envase con 30 jeringas precargadas de 0,3 ml, 359,30 € (IVA); envase con 50 jeringas precargadas de 0,3 ml (envase clínico), 518,11 € (IVA). **HIBOR 10.000 UI/0,4 ml,** solución inyectable, envase con 2 jeringas precargadas de 0,4 ml, 44,91 € (IVA); envase con 10 jeringas precargadas de 0,4 ml, 197,33 € (IVA); envase con 30 jeringas precargadas de 0,4 ml,440,28 € (IVA); envase con 50 jeringas precargadas de 0,4 ml (envase clínico),655,08 € (IVA). **HIBOR 12.500 UI/0,5 ml**, solución inyectable, envase con 2 jeringas precargadas de 0,5 ml, 56,14 € (IVA); envase con 10 jeringas precargadas de 0,5 ml, 234,74 € (IVA); envase con 50 jeringas precargadas de 0,5 ml, 907,62 € (IVA). **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Dispensación con receta médica. Aportación reducida del beneficiario. **Antes de prescribir, consultar la Ficha Técnica completa.**

Ref. Bibliográficas: 1. www.aemps.gob.es/cima (Fecha de acceso: Marzo 2015). **2.** Ficha Técnica HIBOR® 2.500 UI, 3.500 UI, 5.000 UI, 7.500 UI, 10. 000 UI, 12.500 UI. **3.** Abad JI, Gómez-Outes A, Martínez-González J, Rocha E. A prospective observational study on the effectiveness and safety of bemiparin, first dose administered 6 h after knee or hip replacement surgery. Arch Orthop Trauma Surg 2007;127:665-70. **4.** Abad Rico JI, Lozano Sánchez FS, Rocha E. Clinical experience with bemiparin. Drugs. 2010 Dec 14;70 Suppl 2:25-33. **5.** Lozano FS, Sánchez-Fernández J, Santos JA, García-Alcovio J, Mateos R, González-Porras JR et al. Venous thromboembolism risk stratification and thromboprophylaxis with low molecular weight heparin in patient s undergoing major ambulatory surgery: an observational prospective study. Amb Surg 2010;16:5-11. **6.** Planés A. Review of bemiparin sodium --a new second-- generation low molecular weight heparin and its applications in venous thromboembolism. Expert Opin Pharmacother 2003;4(9):1551-1561.

Originales

Profilaxis antiemética de carboplatino en cáncer de ovario, ¿moderada o altamente emetógeno?

Rev. OFIL 2017, 27;2:154-158

Fecha de recepción: 15/03/2016 - Fecha de aceptación: 21/11/2016

Escudero Vilaplana B, Santiago Prieto E, Manso Manrique M, Sánchez Guerrero A
Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid (España)

RESUMEN

Objetivos: Evaluar la adecuación de la profilaxis antiemética en las pacientes con cáncer de ovario en tratamiento con carboplatino en función de la dosis recibida (inferior o superior a 300 mg/m^2).

Métodos: Estudio longitudinal retrospectivo. Periodo de análisis entre marzo 2014 y marzo 2015. Las variables recogidas fueron: edad, superficie corporal, dosis de carboplatino, quimioterapia (QT) recibida, profilaxis antiemética, náuseas y vómitos (N-V) experimentados y reducciones de dosis de QT.

Resultados: Se incluyeron 33 mujeres, con una edad media de 58 años y una superficie corporal de 1,63 m^2. Las dosis de carboplatino recibidas oscilaron entre 343-709 mg. Los esquemas terapéuticos utilizados fueron: 26 carboplatino-paclitaxel, 3 carboplatino-paclitaxel-bevacizumab, 3 carboplatino-gemcitabina-bevacizumab y 2 carboplatino-doxorrubicina. Todas las pacientes recibieron de inicio la misma profilaxis antiemética: dexametasona 8 mg y ondansetrón 8 mg intravenosos el mismo día de administración del ciclo (día 1). Además, se les recomendaba tomar ondansetrón cada 8-12h y metoclopramida antes de las comidas durante los tres días posteriores al tratamiento quimioterápico. Hubo también 4 pacientes que estaban recibiendo corticoides.

El 33% (11) de las pacientes recibieron dosis de carboplatino ≤300 mg/m^2. Ninguna de ellas experimentó N-V tras la administración del ciclo de QT. De las que habían recibido altas dosis del fármaco (22), 9 (41%) padecieron náuseas y 6 (27%) vómitos, que cedieron parcial o totalmente con la toma de antieméticos. No se requirió disminución de dosis por la aparición de dichos eventos, pero a 3 de ellas se les pautó aprepitant en los sucesivos ciclos de QT consiguiendo respuesta completa. Las 4 que habían recibido corticoides no sufrieron N-V.

Conclusiones: La dosis de carboplatino recibida podría ser determinante a la hora de valorar reforzar la terapia antiemética.

Palabras clave: **Carboplatino, profilaxis, antiemesis, dosis.**

Antiemetic prophylaxis of carboplatin in ovarian cancer, moderate or highly emetogenic?

SUMMARY

Purpose: To assess the adequacy of antiemetic prophylaxis in patients with ovarian cancer treated with carboplatin depending on the dose received (lower or higher than 300 mg/m^2).

Material: Retrospective longitudinal study. Analysis period between March 2014 and March 2015. Variables collected: age, body surface area, dose carboplatin, chemotherapy (CT) received, antiemetic prophylaxis, nausea and vomiting (N-V) experienced and dose reductions.

Results: 33 women were included, with a mean age of 58 years and a body surface area of 1.63 m^2. Dose of carboplatin received ranged from 343-709 mg. The therapeutic regimens used were 26 carboplatin-paclitaxel, 3 carboplatin-paclitaxel-bevacizumab, 3 carboplatin-gemcitabine-bevacizumab and 2 carboplatin-doxorubicin. All patients received the same antiemetic prophylaxis: dexamethasone 8 mg and ondansetron 8 mg intravenous administration the same day of the cycle (day 1). In addition, they were advised to take ondansetron every 8-12h and metoclopramide before meals for three days after chemotherapy. There were 4 patients who were receiving corticosteroids.

33% (11) patients received doses of carboplatin ≤300 mg/m^2. None of them experienced N-V after administration of CT cycle. Of those who had received high doses of the drug (22), 9 (41%) suffered from nausea and 6 (27%) vomiting, which gave partially or totally with taking antiemetics. No dose reduction is required by the occurrence of such events, but 3 of them were prescribed aprepitant in successive cycles CT achieving complete response. Four who had received steroids did not suffer N-V.

Conclusions: The dose of carboplatin received could be decisive when assessing strengthen antiemetic therapy.

Key Words: **Carboplatin, prophylaxis, antiemesis, dose.**

Correspondencia:
Belén Escudero Vilaplana
C/Montesa, 17 - 6ºD
28006 Madrid
Correo electrónico: belenmaria.escudero@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

Hace 20 años, las náuseas y los vómitos (N-V) eran considerados consecuencias adversas inevitables de la quimioterapia (QT) y responsables del 20-25% de los abandonos del tratamiento antineoplásico[1].

Las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ) pueden afectar significativamente la calidad de vida de los pacientes. Asimismo, pueden llegar a desencadenar desequilibrios metabólicos, depleción de nutrientes, anorexia, disminución del *performance status* (PS), dehiscencia de heridas, daño esofágico y la disminución de dosis, retrasos o retirada de un potencial tratamiento útil o curativo en el abordaje del tumor[2].

Los avances realizados en el tratamiento quimioterápico y en el tratamiento de soporte han mejorado de forma importante la supervivencia y sobre todo la calidad de vida de los pacientes con cáncer. A pesar del uso generalizado de pautas de tratamiento altamente eficaces en la prevención de las NVIQ, este efecto adverso continúa presentándose en un porcentaje importante de pacientes (alrededor del 50%), dependiendo del régimen quimioterápico utilizado y de las características del paciente[3].

Según la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), podemos clasificar las NVIQ en agudas, tardías, anticipatorias, interecurrentes y refractarias:

- Agudas: se manifiestan en las primeras 24h tras la administración de quimioterapia (QT). El pico máximo suele estar entre las 5-6 primeras horas.
- Tardías: suelen aparecer pasadas 24h de la finalización de la QT. Ocurre comúnmente con la administración de cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida y/o doxorrubicina.
- Anticipatorias: se producen antes de que el paciente reciba el siguiente ciclo de QT, ocasionadas típicamente por una mala experiencia en ciclos previos. Son más habituales en pacientes jóvenes, por recibir ciclos más agresivos, y por presentar un peor control de las NV respecto a pacientes de edad más avanzada.
- Interecurrentes: aquellos que aparecen a pesar de recibir tratamiento antiemético profiláctico y/o requieren agentes antieméticos de rescate.
- Refractarias: aparecen en ciclos posteriores cuando la profilaxis y/o el rescate ha fallado en ciclos previos

La frecuencia de NVIQ va a depender primariamente del potencial emetógeno de los fármacos utilizados. Las guías NCCN utilizan un sistema de clasificación de fármacos anticancerígenos basado en 4 categorías en función del riesgo emetógeno que presentan (Clasificación de Grunberg and colleagues):

- Alto: riesgo en casi todos los pacientes (>90%).
- Moderado: riesgo entre el 30-90% de los pacientes.
- Leve: riesgo entre el 10-30% de los pacientes.
- Mínimo: riesgo en menos del 10% de los pacientes.

Para proporcionar una adecuada protección antiemética, los fármacos deben ser administrados previos a la infusión de QT y deben mantenerse durante el mismo tiempo que dure la emetogenicidad de la QT administrada. Si bien, el uso diario de antieméticos no estaría indicado en tratamientos de larga duración (imatinib, erlotinib…)[4].

Los inhibidores del receptor 5-HT3 son los antieméticos más eficaces y constituyen el mayor avance en el tratamiento de las náuseas y los vómitos en pacientes con cáncer, proporcionando un mejor control de la emesis aguda[5], pero son relativamente ineficaces para la emesis retardada, donde juegan un papel excelente los antagonistas del receptor NK[6].

La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) recomienda distintos esquemas antieméticos en función del potencial riesgo emetógeno del tratamiento quimioterápico administrado[7] (Tabla 1).

Existen fármacos, que en función de la dosis en que sean empleados, se van a clasificar con un riesgo emetógeno diferente (ifosfamida, doxorrubicina...). Así, el carboplatino, es clasificado por las distintas guías (NCCN, MASCC/ESMO), como agente moderadamente emetógeno. Sin embargo, cuando se emplea en dosis ≥300 mg/m^2 algunas fuentes recomiendan valorarlo como altamente emetógeno[8].

Carboplatino es un agente farmacológico indicado en el tratamiento de muchos tipos de tumores, entre ellos, en carcinoma ovárico avanzado de origen epitelial, tanto en primera como en segunda línea tras fracaso de otros tratamientos[9].

El cáncer de ovario epitelial es la principal causa de muerte por cáncer ginecológico en los Estados Unidos y el quinto más común en cuanto a la mortalidad por cáncer en mujeres. Más del 70% presentan enfermedad avanzada al diagnóstico y menos del 40% consiguen curarse[10]. Las mujeres con cáncer de ovario que son tratadas con carboplatino/paclitaxel, terapia intravenosa estándar de este tipo de tumores, son particularmente susceptibles de experimentar NVIQ[11]. El régimen aceptado por excelencia es paclitaxel 175 mg/m^2 en una infusión de 3 horas seguido de carboplatino 5-6 AUC administrado en 1 hora el día 1 del ciclo cada 21 días con una duración de 6 ciclos. Paclitaxel es un agente ligeramente emetógeno mientras que carboplatino es moderadamente emetógeno. Además, este último es común que produzca N-V retardados.

El régimen antiemético se elige en base al fármaco de mayor potencial emetógeno incluido en el esquema de quimioterapia[2]. En general, para proporcionar la máxima protección contra las NVIQ, la terapia antiemética debe iniciarse antes de la quimioterapia y continuarse durante el tiempo que dure la actividad emetógena de los agentes antineoplásicos administrados. En el caso de los altamente emetógenos dura al menos 3 días, mientras que en los moderadamente emetógenos suele ser de 2 días.

Las NCCN seleccionan distintos régimenes antieméticos como profilaxis para las N-V inducidas por antineoplásicos intravenosos con potencial emetógeno moderado. Una de las alternativas más extendidas está basada en la premedicación con antagonistas del receptor 5-HT$_3$ (palonosetrón, dolasetrón, granisetrón u ondansetrón) y corticoides (dexametasona), con la posibilidad de añadir antagonistas NK1 en pacientes con factores de riesgos con predisposición a sufrir dichos eventos. Otras opciones también válidas estarían basadas en regímenes que contienen netupitant u olanzapina[12]. Además, pueden añadirse inhibidores de la bomba de protones o antagonistas H$_2$ con el fin de prevenir dispepsias que puedan desencadenar naúseas.

Algunos fármacos moderadamente emetógenos (carboplatino, doxorubicina <60 mg/m^2, epirubicin ≤90 mg/m^2…) son más emetógenos que otros dentro del mismo grupo, por lo que en estos casos podría considerarse también la opción de añadir antagonistas NK1 a la terapia antiemética estándar[2].

Tabla 1
Profilaxis antiemética recomendada según ASCO

	Antiemético	Días
Alto riesgo emetógeno	**NK1 antagonista**	
	Aprepitant o Fosaprepitant	1-3 ó 1
	Antagonista $5HT_3$	1
	Glucocorticoides	
	Dexametasona	1-3 ó 4
Moderado riesgo emetógeno	**Antagonista $5HT_3$**	
	Palonosetrón*	1
	Glucocorticoides	
	Dexametasona	1-3
Bajo riesgo emetógeno	**Glucocorticoides**	
	Dexametasona	1
Mínimo riesgo emetógeno	No precisa	

*Si palonosetrón no está disponible se recomienda utilizar ondansetrón o granisetrón.

METODO

Se realizó un estudio observacional, longitudinal retrospectivo. El periodo de análisis fue entre marzo 2014 y marzo 2015 (1 año). Dentro de nuestro centro, hospital universitario de tercer nivel, se seleccionaron como población diana de estudio todas aquellas pacientes (mujeres adultas ≥18 años) con cáncer de ovario a cargo del Servicio de Oncología Médica que habían recibido algún ciclo de quimioterapia con carboplatino durante el periodo de estudio. Se incluyeron todas las pacientes independientemente de la línea de tratamiento y del número de ciclos recibido. Se clasificaron en 2 grupos en función de la dosis de carboplatino recibida. Por un lado estaban las que habían recibido dosis de carboplatino inferiores a 300 mg/m^2, y por otro lado, aquellas cuyas dosis eran igual o superiores a 300 mg/m^2. Las variables recogidas fueron: edad, superficie corporal, dosis de carboplatino, esquema de QT administrada, profilaxis antiemética recibida, náuseas y vómitos experimentados y si existió o no la necesidad de reducir dosis de QT por ello. Los datos se obtuvieron del programa de pacientes ambulantes de Farmatools® y las historias clínicas de las mismas (Selene®). Se recopilaron los datos de: edad, superficie corporal, dosis de carboplatino y reducciones de dosis realizadas, QT administrada, profilaxis antiemética recibida. Para analizar si las pacientes habían sufrido o no NVIQ se buscó en las historias clínicas de las pacientes. Del mismo modo se constató en ellas si las reducciones de carboplatino aplicadas se habían debido a efectos adversos del tipo NV. Se registró además el periodo de aparición de los mismos, de forma que pudiésemos constatar que se tratase de eventos agudos o tardíos, definiéndose como NVIQ agudas cuando se producían en las 24 primeras horas tras administración de la QT y como NVIQ tardías entre las 24-120h tras la QT, según clasificación de la NCCN.

Además, se confirmó con el oncólogo responsable las recomendaciones estándar acerca de la profilaxis antiemética pautada.

RESULTADOS

Se localizaron 41 mujeres, de las que finalmente sólo 33 entraron a formar parte de nuestro estudio. Algunas se excluyeron del estudio (Figura 1).

La edad media de nuestra población diana fue de 58 (rango 35-78) años y una superficie corporal de 1,63 (1,23-1,94) m^2. Las dosis de carboplatino recibidas oscilaron entre 343-709 (media 528) mg. Los esquemas terapéuticos utilizados fueron: 26 carboplatino-paclitaxel, 3 carboplatino-paclitaxel-bevacizumab, 3 carboplatino-gemcitabina-bevacizumab y 2 carboplatino-doxorrubicina. Algunas pacientes recibieron distintos esquemas terapéuticos en el periodo seleccionado (Figura 2). Todas ellas recibieron de inicio la misma profilaxis antiemética, independientemente de la dosis de carboplatino: dexametasona 8 mg y ondansetrón 8 mg intravenosos el mismo día de administración del ciclo (día 1). Además, se les recomendaba tomar ondansetrón 4 mg cada 8-12 h y metoclopramida 10 mg 30 minutos antes de las comidas, durante los tres días posteriores al tratamiento quimioterápico (días 2, 3, 4). Hubo también 4 pacientes que estaban recibiendo corticoides, por motivos externos a la terapia antiemética (todas éstas pertenecían al grupo de carboplatino ≥300 mg/m^2).

El 33% (11) de las pacientes recibieron dosis de carboplatino ≤300 mg/m^2. Ninguna de ellas experimentó N-V tras la administración del ciclo de QT. De las que habían recibido altas dosis del fármaco 22 (67%), 9 (41%) padecieron náuseas y 6 (27%) vómitos, que cedieron parcial o totalmente con la toma de antieméticos. (Las 6 pacientes que sufrieron vómitos se correspondían con las que habían experimentado náuseas también). Las 4 que recibieron corticoides no tuvieron N-V. No se requirió disminución de dosis por la aparición de dichos eventos adversos, pero a 3 de ellas se les pautó aprepitant en el siguiente ciclo de QT consiguiendo una respuesta completa en el control de los síntomas. En ningún caso se había pautado aprepitant de inicio en el primer ciclo.

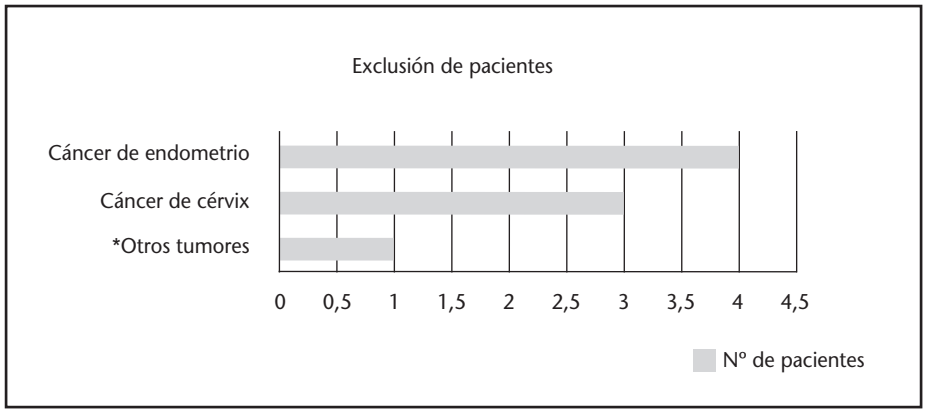
De las 5 pacientes que experimentaron vómitos tras la administración de QT, en el 80% (4) de ellas se manifestaron de forma tardía mientras que en el 20% (1) aparecieron de forma aguda. Por otro lado, las que únicamente padecieron náuseas, 2 fueron de forma aguda, 2 tardía y en 5 no se especificaba.

Si excluimos a las 9 pacientes en las que se habían recogido los efectos adversos gastrointestinales ya mencionados, el resto de ellas parecieron controlar correctamente las NVIQ con el régimen antiemético prescrito, pues no se objetivó que presentasen ningún evento de este tipo.

DISCUSIÓN

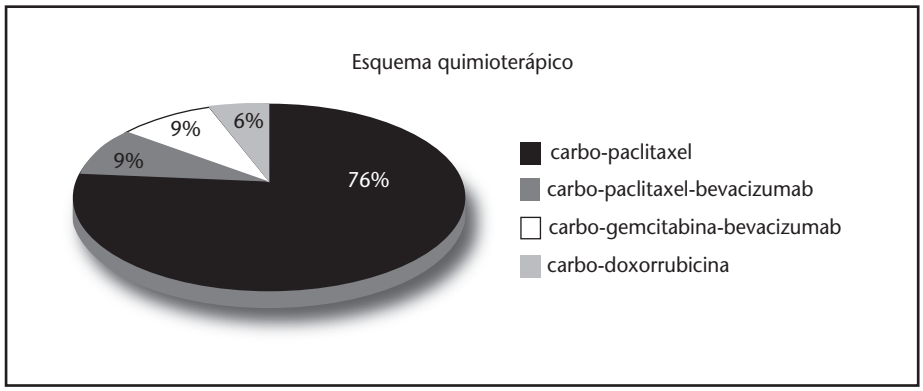
Nuestra práctica clínica habitual se ajustaría parcialmente a las recomendaciones de la NCCN sobre el abordaje de la emesis, en el que el régimen estándar recomendado para los tratamientos moderadamente emetógenos sería: antagonistas del receptor 5-HT_3+ corticoides (día 1), antagonistas del receptor 5-HT_3 o corticoides (días 2, 3)[2]. A excepción de metoclopramida, la elección de los fármacos antieméticos empleados se ajustaría a lo descrito, no tanto las dosis utilizadas de los mismos.

Figura 1
Motivos de no inclusión en el estudio



*La paciente perteneciente al grupo de "otros tumores" correspondía a un tumor neuroendocrino de células grandes que había sido mal clasificada por el oncólogo a la hora de crear el protocolo. Al detectarse, se subsanó dicho error.

Figura 2
Quimioterapia recibida



El régimen antiemético recomendado en las guías no se corresponde, por tanto, con la práctica habitual de nuestro centro. Según la literatura, en el día 1 del ciclo de QT, entre los antagonistas del receptor 5-HT_3, la opción más recomendada es palonosetrón 0,25 mg i.v. en dosis única; sin embargo, ondansetrón también sería una alternativa válida a dosis de 16-24 v.o. ó 8-16 mg i.v. una vez al día. Respecto al corticoide, se recomienda 12 mg de dexametasona v.o. ó i.v. una vez al día, por lo que en este caso estaríamos tratándolas con dosis inferiores a las recomendadas. Por otro lado, con el objetivo de tener un mayor control sobres las N-V retardadas, se recomienda mantener tratamiento con un antagonista del receptor 5-HT_3 (8 mg cada 12h o 16 mg en dosis única v.o. en el caso de ondansetrón) o dexametasona (8 mg v.o. ó i.v.) en monoterapia los días 2, 3 del ciclo[12]. La alternativa más usada en nuestras pacientes fue el empleo de antagonistas del receptor 5-HT_3, sin embargo las dosis utilizadas eran inferiores a las reflejadas como óptimas en las guías.

Carboplatino es considerado uno de los agentes quimioterápicos más estrechamente relacionado con las NVIQ tardías[2], hecho que se ve reflejado en los resultados obtenidos en nuestro estudio, especialmente en lo referente a vómitos, puesto que en el caso de las naúseas no se pudieron sacar conclusiones debido a la falta de información recopilada. Es por ello que cobra especial interés en este tipo de pacientes el correcto manejo de la profilaxis de las NVIQ tardías, debiendo quedar protocolizado el régimen establecido para el mismo.

En un reciente meta-análisis sobre la eficacia del aprepitant en el control de las NVIQ se ha visto que en los pacientes que reciben quimioterapia moderadamente emetógena no se ha encontrado ningún beneficio estadísticamente significativo[13]. Sin embargo, habría que tener en cuenta la susceptibilidad de dichas pacientes, por lo que sería conveniente individualizar cada situación a la hora de prescribir o no inhibidores de NK-1 en este grupo de pacientes. En nuestro caso, hubo que añadir aprepitant en 3 de nuestras pacientes en las que no se conseguía controlar dichos eventos a pesar de estar en tratamiento con corticoides.

Por otro lado, algunos estudios muestran que los antagonistas del receptor 5-HT_3 de primera generación no son recomendados para uso profiláctico pasadas 24h post-quimioterapia[14], motivo por el cual algunos grupos de trabajo (MASC/ESMO) optan por recomendar únicamente dexametasona o inhibidores de NK para el abordaje de estos eventos tardíos[15]. En nuestro centro, no está instaurado como práctica habitual el uso de corticoides de forma generalizada, lo que podría justificar también las NV tardías experimentadas por algunas de nuestras pacientes.

En vista de los resultados obtenidos, resulta de vital importancia la implantación de un protocolo que recoja las recomendaciones estándar sobre la profilaxis adecuada de NVIQ y que además se lleve a cabo una correcta educación a los pacientes, ya que se trata de medicación ambulatoria de forma que son ellos los últimos responsables de su adecuada cumplimentación.

Limitación del estudio

En los protocolos de nuestro hospital está recogida la profilaxis antiemética que reciben los días de administración de quimioterapia, sin embargo, no viene definida la terapia antiemética de días posteriores (profilaxis para el abordaje de las NVIQ tardías), que se realizan principalmente por órdenes verbales en la consulta del oncólogo. Tampoco pudo recogerse la información facilitada en las recetas expedidas por el médico especialista por tratarse de un estudio retrospectivo. Para intentar mitigar estas limitaciones, se confirmó con el médico prescriptor las recomendaciones generales trasmitidas sobre la profilaxis antiemética a las pacientes, información a la que no habíamos tenido acceso a través de las historias clínicas. Dicho punto será objeto de análisis en busca de una posible mejora de la situación actual dado que no podemos hacer evaluaciones restrospectivas fehacientes del escenario de nuestro estudio dada la falta información recogida.

Por otro lado, las instrucciones por escrito son recomendables en las entrevistas clínicas, especialmente en casos en que el consultante pueda tener problemas para recordar lo pactado[16]. Algunos estudios han puesto de relieve que la mayor parte de pacientes son incapaces de recordar más allá del 60% de los contenidos mencionados en la entrevista[17]. Para evitar el olvido del paciente es recomendable dar una fuente de información que en cualquier momento puede ser consultada, lo que podría considerarse una buena línea de actuación sería implementar la vía de transmisión de información con recomendaciones escritas dado que nuestras pacientes únicamente recibieron órdenes verbales.

CONCLUSIONES

La profilaxis antiemética en las pacientes con cáncer de ovario de nuestro centro, que recibieron dosis de carboplatino ≤300 mg/m^2, logró prevenir en todos los casos las N-V asociados a la QT aunque no se ajustó estrechamente a las recomendaciones actuales. Sin embargo, de las mujeres que recibieron carboplatino ≥300 mg/m^2, alrededor de 2 y 1 de cada 5 experimentaron náuseas y vómitos respectivamente, lo que podría deberse, por un lado, a la infradosificación de la terapia antiemética recibida, y por otro, al mayor poder emetógeno asociado con dosis altas de carboplatino, considerando que en las pacientes con dosis ≤300 mg/m^2 hubo un control absoluto. Además, estos valores podrían verse aumentados si tenemos en cuenta que los datos han sido extraídos de las historias clínicas y que en muchos casos no vienen reflejados estos eventos.

A pesar de tratarse de una muestra de estudio pequeña, estos datos nos llevan a pensar en la importancia de realizar una correcta anamnesis en las entrevistas clínicas a pacientes para poder evaluar resultados en cuanto a la profilaxis de N-V establecida, junto con la necesidad de ceñirse a las recomendaciones de las guías clínicas y el hecho de valorar reforzar la terapia antiemética en pacientes seleccionadas.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jordan K, Kasper C, Schmoll HJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: current and new standards in the antiemetic prophylaxis and treatment. Eur J Cancer. 2005;41:199-205.
2. Antiemesis. Practice Guidelines in Oncology V.1.2015. National Comprehensive Cancer Network. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/antiemesis.pdf.
3. Nt J Palliat Nurs. Prevention and management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. 2015 May 2;21(5):216-24. doi: 10.12968/ijpn.2015.21.5.216.
4. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Disponible en: http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/guia-actualizada/efectos-secundarios-de-la-quimioterapia. Última consulta: Noviembre 2015.
5. Nolte MJ, Berkery R, Pizzo B, Baltzer M, Grossano D, Lucarelli CD, et al. Assuring the optimal use of serotonin antagonist antiemetics: the process for development and implementation of institutional antiemetic guidelines at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.J Clin Oncol. 1998;16:771-8.
6. Wang SY, Yang ZJ, Zhang Z, Zhang H. Aprepitant in the prevention of vomiting induced by moderately and highly emetogenic chemotherapy. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(23):10045-51.
7. Ethan Basch, Ann Alexis Prestrud, Paul J. Hesketh, Mark G. Kris, Petra C. Feyer, Mark R. Somerfield, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical. Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 29:4189-4198. © 2011 by American Society of Clinical Oncology.
8. Antiemesis. Practice Guidelines in Oncology V.2.2014. National Comprehensive Cancer Network. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/antiemesis.pdf.
9. Carboplatino. AEMPS. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/70707/FT_70707.pdf. Última consulta: Noviembre 2015.
10. Ovarian Cancer. Practice Guidelines in Oncology V.2.2015. National Comprehensive Cancer Network. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/ zpdf/ovarian.pdf.
11. Choi CH, Kim MK, Park JY, Yoon A, Kim HJ, Lee YY, Kim TJ, Lee JW, Kim BG, Bae DS. Safety and efficacy of aprepitant, ramosetron, and dexamethasone for chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with ovarian cancer treated with paclitaxel/carboplatin. Support Care Cancer. 2014 May;22(5):1181-7. doi: 10.1007/s00520-013-2070-6. Epub 2013 Dec 12.
12. Antiemesis. Practice Guidelines in Oncology V.2.2016. National Comprehensive Cancer Network. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/antiemesis.pdf.
13. Karin Jordan, David G. Warr, Axel Hinke, Linda Sun, Paul J. Hesketh. Defining the efficacy of neurokinin-1 receptor antagonists in controlling chemotherapy-induced nausea and vomiting in different emetogenic settings-a meta-analysis. Support Care Cancer. doi: 10.1007/s00520-015-2990-4. Oct 15.
14. Geling O, Eichler HG. Should 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists be administered beyond 24 hours after chemotherapy to prevent delayed emesis? Systematic reevaluation of clinical evidence and drug cost implications. J Clin Oncol. 2005;23:1289-94.
15. Tageja N, Groninger H. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: an overview and comparison of three consensus guidelines. Postgrad Med J. 2015;0:1-7. doi: 10.1136/postgradmedj-2014-132969.
16. Borrell i Carrió F. Manual de entrevista clínica. Barcelona: Doyma; 1989.
17. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA. 1994 Mar 2;271(9):703-7.

Originales

Estudio de estabilidad de fenilefrina 1,5% intracamerular

Rev. OFIL 2017, 27;2:159-164 *Fecha de recepción: 12/05/2016 - Fecha de aceptación: 13/07/2016*

Riestra Ayora AC[1,2], Berisa Prado S[1], Fernández Llano L[3], Navarro Hernández C[3], Hernández Santos D[3], Fanjul Bolado P[3], Merayo-Lloves J[1,2]
1 Instituto Oftalmológico Fernández-Vega-Fundación de Investigación Oftalmológica (España)
2 Universidad de Oviedo (España)
3 DropSens (España)

RESUMEN
Objetivos: El propósito de este estudio es determinar la estabilidad de la solución de fenilefrina al 1,5% en suero fisiológico y solución salina balanceada expuesta a diferentes condiciones ambientales mediante un método de análisis electroquímico.
Material y métodos: La elección de las condiciones del ensayo se realizó según las recomendaciones de las guías de armonización ICH sobre estabilidad y pruebas de nuevas sustancias y productos. Además de la cuantificación de la concentración de fenilefrina mediante un método de análisis electroquímico se realizaron controles de osmolaridad, pH y análisis microbiológicos de la formulación.
Se prepararon 4 lotes de 5 unidades de fenilefrina en solución salina balanceada y fenilefrina en una disolución de cloruro sódico 0,9%. Se sometieron a distintas condiciones ambientales: temperatura ambiente (25°C±2°C/humedad relativa 60%±5%), frigorífico (5°C±3°C) y congelador (-20°C±5°C). Las determinaciones se realizaron inmediatamente, 1, 4 y 6 meses después de la preparación.
Resultados: No se detectó ningún cambio significativo en la concentración, entendido como una variación superior al 5% de su valor inicial. Además no se observaron diferencias en atributos físicos.
Los valores de pH más adecuados se obtuvieron con solución salina balanceada manteniéndose constantes durante todo el estudio. No se observaron diferencias significativas en la osmolaridad entre las preparaciones.
Todos los cultivos microbiológicos resultaron negativos.
Conclusión: La formulación de fenilefrina 1,5% en BSS presenta valores más adecuados de pH para la administración intracamerular.
Durante un periodo de 6 meses no se detectaron variaciones superiores al 5% en la concentración de fenilefrina mediante el método propuesto, no existiendo diferencias significativas entre la conservación a temperatura ambiente, en nevera o congelador.

Palabras clave: **Fenilefrina, estabilidad de medicamentos, oftalmología, formulación medicamentos.**

Correspondencia:
Ana Cristina Riestra Ayora
Instituto Oftalmológico Fernández-Vega
(Servicio de Farmacia)
Avda Dres. Fernández Vega, 34
33012 Oviedo
Correo electrónico: acriestra@gmail.com

Stability of phenylephrine 1,5% for intracamerular use

SUMMARY

Objective: The purpose of this study is to determine the stability of a solution of 1.5% phenylephrine in sodium chloride 0.9% and balanced salt solution (BSS) under different environmental conditions using a method of electrochemical analysis.

Material and methods: The study conditions were defined according to the recommendations of the ICH stability guidelines. In addition to the quantification of the concentration of phenylephrine, osmolarity, pH and microbiological analysis of the formulations were assesed.

4 batches of 5 units of each formulation were manufactured. They were preserved under different environmental conditions: room temperature (25°C±2°C/60%RH±5%), refrigerator (5°C±3 °C) and freezer (-20°C±5°C). Determinations were made immediately, 1, 4, and 6 months after the preparation.

Results: No significant changes in concentration, understood as a variation of more than 5% from its initial value was detected. In addition there were not differences in physical attributes. The most suitable pH values for ophthalmic application were obtained with BSS, remaining constant throughout the study. There were no significant differences in osmolality between preparations. All microbiological cultures were negative.

Conclusion: The formulation of 1.5% phenylephrine in BSS presents most suitable pH values for the intracamerular administration.Variations exceeding 5% in the concentration of phenylephrine were not detected during a period of 6 with the proposed method. There are no significant differences between the conservation at room temperature, in the refrigerator or freezer.

Key Words: **Phenylephrine, drug stability, ophthalmology, drug formulation.**

INTRODUCCIÓN

El síndrome del iris flácido intraoperatorio IFIS, de sus siglas en inglés, (*intraoperative floppy-iris syndrome*), es un comportamiento anómalo del iris durante la intervención de cataratas, aunque también se han descrito casos durante trabeculectomías. El IFIS se caracteriza por la triada:

- Ondulación del iris en respuesta a las corrientes del líquido intraocular.
- Propensión al prolapso hacia las incisiones.
- Miosis intraoperatoria progresiva a pesar del uso de midriáticos preoperatorios.

En el 2002 se describieron los primeros casos de iris flácido. En 2005 Chang y Campbell establecieron la relación del IFIS con los antagonistas de los receptores adrenérgicos $\alpha 1$[1].

El mecanismo por el que se podría presentar el IFIS es el bloqueo competitivo de los receptores adrenérgicos alfa-1a presentes en el músculo dilatador del iris. Su bloqueo impide la contracción muscular, provocando por tanto miosis.

Los pacientes bajo tratamiento con Tamsulosina presentan una mayor incidencia de IFIS (43-90%), siendo además más grave, aunque también se produce con otros antagonistas α como: alfuzosina, doxazosina y terazosina. La mayor relación con la Tamsulosina se produce por su mayor afinidad por el RAα1a. Recientemente también se ha asociado este síndrome con el tratamiento con risperidona[2].

En la literatura se han descrito casos de IFIS hasta tres años después de haber suspendido el tratamiento con Tamsulosina. La persistencia de IFIS tras suspender el tratamiento sugiere una atrofia muscular semipermanente y pérdida de tono muscular. Se desconoce el tiempo necesario para que se produzcan estos cambios musculares. Parece que este síndrome ocurre de 4 a 6 meses tras el inicio del tratamiento con bloqueantes α adrenérgicos[1].

El síndrome de Iris flácido se asocia a un mayor riesgo de complicaciones quirúrgicas, principalmente a ruptura de la cápsula posterior y trauma del iris.

Existen distintas estrategias de manejo del IFIS, que se pueden dividir en 2 categorías:

- Farmacológicas: Fenilefrina o epinefrina intracamerular y atropina tópica pre-operatoria.
- Mecánicas: Viscoelásticos, ganchos retractores de iris o anillos de expansión pupilar.

Los fármacos intracamerulares presentan varias ventajas sobre el resto de medidas por ser más simples, menos traumáticos y más rápidos.

La fenilefrina es un agonista adrenérgico utilizado en oftalmología tanto en colirio como en inyección intracamerular. Presenta un mecanismo de acción mixto. Actúa estimulando directamente los receptores adrenérgicos e indirectamente liberando las catecolaminas existentes en las terminaciones adrenérgicas.

Se ha evaluado la eficacia de diferentes concentraciones (0,3-1,5%), pero la fenilefrina 1,5% ha sido más estudiada tanto en cirugía de cataratas no-IFIs como en la IFIS asociada a la utilización de ARAα1[3-5].

Lorente en su estudio sobre la profilaxis del síndrome de iris flácido con fenielfrina confirma que, al contrario que la epinefrina intracamerular, la fenilefrina 1,5% intracamerular revierte la miosis y el prolapso de iris intraoperatorios. Además concluye que, aunque la fenilefrina intracamerular revierte el IFIS, es más adecuada la administración preoperatoria profiláctica ya que se consigue un mayor diámetro pupilar y se evita la atrofia del iris secundaria al prolapso.

En la formulación de las soluciones intracamerulares se debe tener en muy cuenta el pH y la osmolaridad para no dañar las células endoteliales. El pH del humor acuoso está en torno a 7,2 y su osmolaridad entre 300 y 310 mOsm/kg.

Estudios *in vitro* demuestran que fuera del rango de pH de 6,5 a 8,5 se producen alteraciones tanto funcionales como estructurales en la córnea. Un pH extremo causa daño celular directo y ruptura de las uniones estrechas, perdiendo así la función de barrera[6]. En cuanto a la osmolaridad, la córnea puede soportar de 200 a 400 mOsm/kg sin marcada toxicidad celular. Sin embargo, se producen variaciones en el grosor corneal con soluciones hipo/hipertónicas, siendo la osmolaridad ideal de 300 mOsm/kg[7]. Se han descrito, incluso, casos de síndrome tóxico del segmento anterior por utilizar soluciones con valores inadecuados de pH u osmolaridad[8]. Además las formulaciones deben estar libres de partículas en suspensión.

La fenilefrina 1,5% para administración intracamerular no está disponible comercialmente por lo que se prepara como fórmula magistral.

Por este motivo se decidió realizar un estudio para determinar la estabilidad de la solución de fenilefrina al 1,5% en suero fisiológico y solución salina balanceada expuesta a diferentes condiciones ambientales mediante un método de análisis electroquímico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Como diluyentes de la fenilefrina hidroclruro (Acofarma, España) se utilizaron NaCl 0,9% (Suero Fisiológico Braun, B Braun Medical) y solución salina balanceada (BSS, Alcon Laboratories, UK) en función de datos publicados previamente[9,10].

Se prepararon 4 lotes de cada formulación de 5 unidades, diluyendo la fenilefrina en el disolvente correspondiente con posterior filtración esterilizante (Filtro Millex GP 0,22μm, Merck KGaA, Darmstadt, Alemania), y envasado en viales topacio de vidrio tipo I de 5 ml, con tapón de caucho y cápsula de aluminio. Como control se utilizó fenilefrina 1,5% en solución salina tamponada con tampón citrato, elaborada en una farmacia de elaboración a terceros. Cada solución fue etiquetada con su composición y tiempo de muestreo.

La elección de las condiciones de conservación se realizó según las recomendaciones de la Conferencia Internacional sobre armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos de uso humano (ICH, de sus siglas en inglés). Siendo las siguientes:

- 25ºC±2ºC y 60%±5% de humedad relativa.
- 5ºC±3ºC.
- -20ºC±5ºC.

Los análisis se realizaron el día de la preparación (t_0), 1,4 y 6 meses después (t_1, t_4 y t_6).

No se realizó ningún test de fotoestabilidad por ser conocida la degradación de la fenilefrina por exposición a la luz.

Desarrollo del método electroquímico de análisis

Se desarrolló un método de análisis electroquímico para la detección de fenilefrina. Se realizó una caracterización electroquímica mediante voltamperometría cíclica y posteriormente se optimizaron los parámetros de detección de la especie para realizar la curva de calibración en las condiciones óptimas de medida.

Se observó un proceso de oxidación a ≈ 0,55V. Esta corriente de oxidación se usó como señal analítica para el desarrollo del método de análisis.

El nuevo método de análisis electroquímico (voltamperometría de pulso diferencial) se validó respecto a valoración potenciométrica (Crison Instruments S.A.) así como a absorbancia (monocromador Ocean Optics USP2000+, celda de diseño propio, paso óptico 1 cm), métodos estándar[11]. La fenilefrina control se consideró el patrón de referencia (Tabla 1).

Para valorar la especificidad del método y comprobar si los posibles productos de degradación interfieren con la señal analítica de la fenilefrina se decidió hacer un estudio de degradación acelerada. Se prepararó una disolución de fenilefrina 1,5% en BSS, se filtró a través de un filtro Millex GP de 0,22 mcm y se envasó en diferentes viales. Estos viales se conservaron bajo las siguientes condiciones:

- Congelador y protegido de la luz (Tº <-20 ºC).
- Frigorífico y protegido de la luz (Tº 2-8ºC).
- Tª ambiente y protegido de la luz (Tª 20-25ºC).
- Tª ambiente expuesto a la luz (Tª 20-25ºC).
- Tª 40ºC.

Las medidas se realizaron tras someter durante 7 y 15 días los distintos viales en estas condiciones de almacenamiento. Como referencia se tomó la señal de fenilefrina a T_0.

Al no observarse disminución de la concentración de fenilefrina durante los 15 días se decidió realizar una oxidación electroquímica de una disolución 1 mM de fenilefrina por aplicación de un potencial de oxidación de 1,5V durante diferentes tiempos. Con el fin de asegurar que los productos de oxidación electroquímica no se depositan sobre la superficie activa del electrodo, la oxidación se llevó a cabo con una celda electroquímica diferente a la de medida (cambiando el electrodo de trabajo para cada medida) (Figura 1).

La intensidad correspondiente a una concentración de fenilefrina 1 mM disminuyó al aplicar un potencial de oxidación a mayores tiempos (Tabla 2).

Para evaluar la repetitividad del método se realizaron todas las medidas analíticas por triplicado. Siento en todos los casos la variabilidad igual o menor al 3%.

Para establecer la reproducibilidad de las condiciones de análisis se realizaron calibraciones por operadores diferentes a partir de disoluciones de fenilefrina patrón preparadas por cada operador en días distintos (Tabla 3).

Para comprobar la robustez de las medidas, se llevaron a cabo medidas de diferentes concentraciones del rango lineal variando el valor del pH o de la fuerza iónica de la disolución reguladora.

La desviación de las medidas al variar la fuerza iónica o el pH de la disolución reguladora es similar a la desviación de las medidas al realizar cuantificaciones por quintuplicado de una concentración de fenilefrina en las mismas condiciones de análisis. Las variaciones en fuerza iónica y pH no parecen tener un efecto reseñable en la señal analítica demostrando la robustez del método.

Además de comprobar la concentración de fenilefrina en los diferentes preparados farmacéuticos así como su evolución en función de las condiciones de almacenamiento y el medio de disolución, se estudió la evolución en el tiempo de otros parámetros tales como la osmolaridad (Osmostat® OM-6020, Kyoto, Daiichi) y el pH (pHmetro Crison Instruments S.A.). Todas las determinaciones analíticas se realizaron por triplicado.

La estabilidad física se constató por observación directa sobre fondo blanco y negro, valorándose en cada observación color, precipitación y turbidez de las soluciones.

Para evaluar la limpidez se realizó el ensayo de partículas subvisibles descrito en la Real Farmacopea Española por el método de recuento de partículas al microscopio.

La validación de la técnica aséptica se realizó de forma previa al estudio. Además se realizaron controles microbiológicos ambientales tanto por contacto como por sedimentación.

Se realizó un control de esterilidad del producto final en todos los lotes. Para los cultivos bacteriológicos se sembraron las muestras en placas de agar sangre y agar chocolate (Becton Dickinson GmbH, Germany), leyéndose a las 72 horas. Para el control micológico se sembraron las muestras en agar Sabouraud durante 14 días.

Se consideraron "cambios significativos" en la preparación durante el tiempo del estudio:

1. Un cambio del 5% en la concentración respecto a su valor inicial.

2. No cumplir los criterios de aceptación para el aspecto y atributos físicos (color, turbidez, precipitación…).

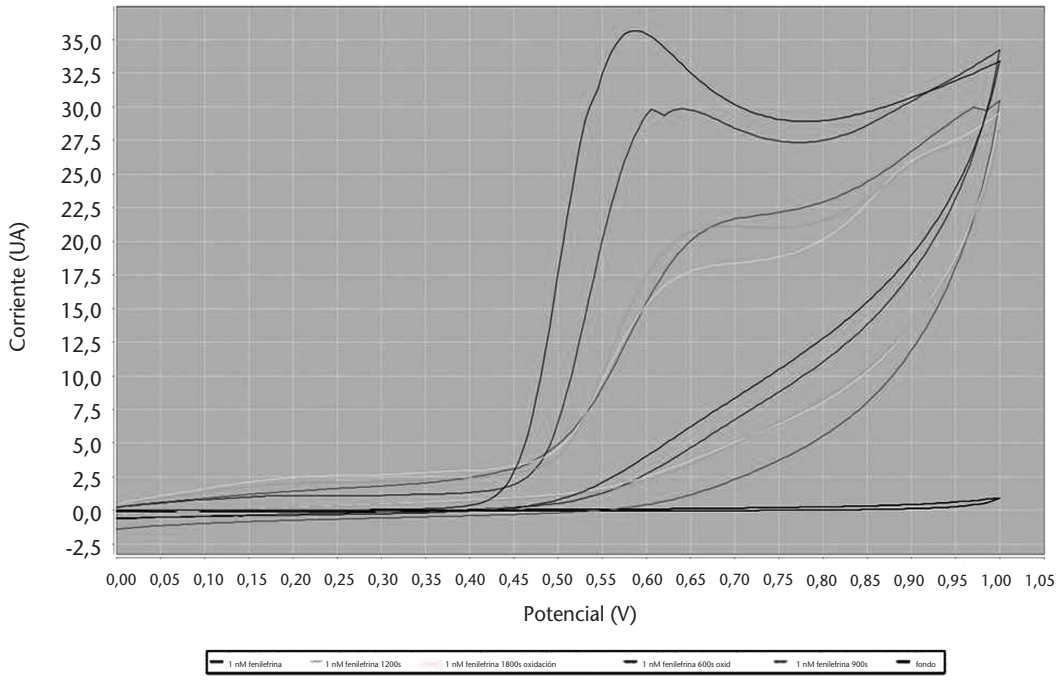
3. No cumplir con el criterio de aceptación de pH (6,5-8,5).

Tabla 1
Métodos de análisis empleados en la cuantificación de fenilefrina

Especie	Método	Características analíticas	
Fenilefrina	Valoración potenciométrica Equivalencia entre volumen NaOH 0,1M etanólico y mg de fenilefrina	(DER 0-2%)	E(mV)=-988,57V (mL)+675,75; r^2=0,9211
	Absorbancia en HCl0,01M λ=269-271 nm	0,05-1mM; 0,05mM (DER=11%)	Abs=1,56C(mM)+0,054; r^2=0,999
	Voltamperometría de pulso diferencial; electrodos de carbono	0,005-0,2mM; 0,005mM (DER=1%)	I(μA)=193,47C(mM)-0,1237; r^2=0,999

DER: desviación estándar relativa. Abs: absorbancia.

Figura 1
Resultados obtenidos por voltamperometría cíclica tras oxidación electroquímica de una disolución 1 mM de fenilefrina por aplicación de un potencial de oxidación de 1,5V durante diferentes tiempos



RESULTADOS

- Estabilidad química

Durante todo el tiempo del estudio las condiciones ambientales se mantuvieron dentro de los límites establecidos.

La concentración de fenilefrina se mantuvo dentro del margen del 95-105% tanto en las muestras de BSS como en las de NaCl 0,9%, no observándose diferencias entre la conservación a temperatura ambiente, en frigorífico o en congelador. Se observó que en algunas determinaciones la concentración medida era superior a la basal. Lo que puede ser debido a fenómenos de evaporación.

- pH y osmolaridad

Las medias de los valores de pH sólo se mantuvieron dentro del rango establecido (6,5-8,5) en el caso del BSS. Resultando más ácidas (5-6) para la solución de NaCl 0,9%.

La osmolaridad media de las preparaciones de NaCl 0,9% fue de 416±16 mOsm/kg, en el caso de BSS de 424±5 mOsm/kg y en la fenilefrina de referencia de 277,8±1,4 mOsm/kg.

- Estabilidad física

Durante el periodo de estudio no se observaron cambios en los atributos físicos: color, turbidez o precipitación.

Los preparados cumplieron el ensayo de partículas subvisibles para preparaciones inyectables establecido en la Real Farmacopea Española.

- Estabilidad microbiológica

Todos los cultivos microbiológicos resultaron negativos.

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se ha desarrollado un método analítico para la cuantificación de fenilefrina en preparados farmacéuticos más sencillo que los disponibles actualmente y con buenos resultados. El método analítico es novedoso pero ha sido validado frente a espectrofotometría, método utilizado ya en trabajos anteriores para la determinación de fenilefrina en estudios de estabilidad[10,12] pese a ser la cromatografía líquida de alta resolución la más empleada[9,13,14].

En trabajos publicados previamente para demostrar que el método (HPLC) era indicador de estabilidad se adicionó a la solución de fenilefrina NaOH 1 N en ebullición disminuyendo de esta manera entre un 10% y un 30% la señal de la fenilefrina y apareciendo señales nuevas[9,13]. En otro trabajo las muestras fueron sometidas a condiciones drásticas como hidrólisis ácida (HCl 3 N), hidrólisis básica (NaOH 3 N) y oxidación (H2O2) y expuestas a la luz durante 3 días. Sólo se pudo apreciar una ligera degradación por la disminución de la altura de los picos y la aparición de pequeños picos en el cromatograma secundarios como posibles productos de degradación[14].

En nuestro caso la exposición a la luz no produjo variaciones significativas en la degradación del principio activo por lo que se decidió oxidar la muestra evidenciándose una disminución de la concentración de fenilefrina sin aparecer interferencias por los productos de degradación. Por lo que se podría asumir que el método es indicador de estabilidad.

Estudios previos habían demostrado la estabilidad durante al menos 84 días a temperatura ambiente de una solución de fenilefrina hidrocloruro en cloruro sódico 0,9% (2,5 mg/ml), aunque no se demostró que el método fuera indicador de estabilidad. Gupta describe que la degradación de fenilefrina diluida en NaCl 0,9% (0,2 y 0,1 mg/ml) y conservada en bolsas de PVC es menor al 1% en 14 días y Kiser demuestra una estabilidad de 30 días de una solución de fenilefrina 100 mcg/ml en NaCl 0,9% conservada tanto a temperatura ambiente, como en frigorífico o congelador y expuesta a la luz.

En el trabajo de González Rodríguez presentado en el Congreso de la SEFH 2009, se encuentra que la estabilidad de la fenilefrina 1,5% en solución salina balanceada (BSS) es de 3 meses, siendo mayor cuando se conserva refrigerada[9,10,13].

Tabla 2
Intensidad medida a distintos tiempos

Tiempo de oxidación 1.5V	I (µA)
0 s	25.870 µA
600 s	18.946 µA
1200 s	8.406 µA
1800 s	5.834 µA

En el presente estudio se establece que la fenilefrina disuelta en BSS o en NaCl es estable hasta 6 meses bajo diferentes condiciones ambientales, sin embargo es imprescindible resaltar que pese a que se haya constatado la estabilidad química durante ese periodo es necesario realizar controles microbiológicos de las preparaciones para poder dar una estabilidad superior a 24h a temperatura ambiente, 3 días en nevera o 45 días congelado a -20ºC, que se asignarían siguiendo las recomendaciones de capítulo 797 de la farmacopea americana por ser una preparación de riesgo alto.

Los resultados de pH obtenidos resultaron similares a los publicados por Kiser en el estudio de estabilidad de fenilefrina hidrocloruro en jeringas de polipropileno y González Rodríguez. Los valores de pH más adecuados se obtienen con BBS situándose en 7 su valor medio.

Según los datos de González Rodríguez la osmolaridad de la fenilefrina 1,5% en agua era de 225 mOsm/kg, mientras que en NaCl 0,9% y en BSS era 400 y 410 mOsm/kg respectivamente por lo que en nuestro estudio fueron estos dos disolventes los elegidos para la preparación intracamerular. Los resultados obtenidos en el presente estudio siguen en la línea de los publicados con anterioridad; el rango de osmolaridad obtenido va de 390 a 440 mOsm/kg, a pesar de que los valores elevados se relacionan en parte con la evaporación de la muestra por el cambio de temperatura, parecen demasiado elevados para la administración intracamerular, en la que la osmolaridad óptima se sitúa en torno a los 300 mOsm/kg. Por lo que son necesarios más estudios que permitan lograr una osmolaridad más fisiológica, manteniendo el pH en torno a 7 y sin afectar a la estabilidad físico-química de la preparación.

Tabla 3
Correlaciones obtenidas por dos operadores diferentes en diferentes días

Rango de medida	Nº de puntos	Curva de correlación	r^2
0,0025mM-0,25mM	N=6	I(µA)=129±5 C(mM)+0,6±0,6	0,996
0,0025mM-0,25mM	N=6	I(µA)=139±6 C(mM)+0,6±0,6	0,996
0,0025mM-0,25mM	N=8	I(µA)=137±9 C(mM)+1,5±0,9	0,985
0,005mM-0,25mM	N=5	I(µA)=142±5 C(mM)+0,47±0,6	0,998
0,01mM-0,5mM	N=7	I(µA)=120±12 C(mM)+8±2	0,975

CONCLUSIÓN

En la preparación de fenilefrina 1,5% para inyección intracamerular se considera más conveniente el uso de BSS como disolvente por presentar valores más adecuados de pH para la administración intracamerular.

La solución es estable químicamente durante un periodo de 6 meses, no existiendo diferencias significativas entre la conservación a temperatura ambiente, en nevera o congelador. Son necesarios más estudios para ajustar la osmolaridad a 300 mOsm/kg.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chang DF, Campbell JR. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. Journal of cataract and refractive surgery. 2005;31(4):664-73.
2. Ford RL, Sallam A, Towler HM. Intraoperative floppy iris syndrome associated with risperidone intake. European journal of ophthalmology. 2011;21(2):210-1.
3. Gurbaxani A, Packard R. Intracameral phenylephrine to prevent floppy iris syndrome during cataract surgery in patients on tamsulosin. Eye (London, England). 2007;21(3):331-2.
4. Manvikar S, Allen D. Cataract surgery management in patients taking tamsulosin staged approach. Journal of cataract and refractive surgery. 2006;32(10):1611-4.
5. Lorente R, de Rojas V, Vazquez de Parga P, Moreno C, Varela J, Landaluce ML, et al. Intracameral phenylephrine 1.5% for prophylaxis against intraoperative floppy iris syndrome: prospective, randomized fellow eye study. Ophthalmology. 2012;119(10):2053-8.
6. Gonnering R, Edelhauser HF, Van Horn DL, Durant W. The pH tolerance of rabbit and human corneal endothelium. Investigative ophthalmology & visual science. 1979;18(4):373-90.
7. Edelhauser HF, Hanneken AM, Pederson HJ, Van Horn DL. Osmotic tolerance of rabbit and human corneal endothelium. Archives of ophthalmology. 1981;99(7):1281-7.
8. Mamalis N, Edelhauser HF, Dawson DG, Chew J, LeBoyer RM, Werner L. Toxic anterior segment syndrome. Journal of cataract and refractive surgery. 2006;32(2):324-33.
9. Kiser TH, Oldland AR, Fish DN. Stability of phenylephrine hydrochloride injection in polypropylene syringes. American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists. 2007;64(10):1092-5.
10. N GR. Ensayo de estabilidad de la fenilefrina clorhidrato al 1´5% en diferentes condiciones de elaboración. Poster presentado Congreso SEFH 2009. 2009.
11. Riestra ACF L, Navarro C, Fanjul P, Merayo-Lloves J. Validación de un método de detección electroquímica para la cuantificación de fenilefrina en preparados farmacéuticos. 58 Congreso SEFH. 2013.
12. Pérez Maroto MTLI R, Rantaolaya Perrín R, Tornero Torres O, Requena Cartula T. Estabilidad y esterilidad de un colirio de fenilefrina 2,5%. Farmacia hospitalaria: organo oficial de expresion cientifica de la Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria. 1999;23:48-52.
13. Gupta VDP. Chemical Stability of Phenylephrine Hydrochloride After Reconstitution in 0.9% Sodium Chloride Injection for Infusion. International journal of pharmaceutical compounding. 2004;8(2):153-5.
14. Monteagudo Licea RGP, Caridad Margarita; Botet García, Martha; Troche Concepción, Yenilen; Montes de Oca Porto, Yanet. Validation of an analytical method for quality control and stability study of 10 % Phenylephrine eyedrops. Revista Cubana de Farmacia. 2013;44(4):444-502.

▼ Remsima®
Infliximab

REMSIMA es infliximab[1]

Reflejo de innovación, calidad y eficacia.

Biotecnología avanzada al alcance de todos.

CÓDIGO 2D DATA MATRIX, TRAZABILIDAD GARANTIZADA[2]

HEALTHCARE CELLTRION

REFERENCIAS: 1. Ficha técnica de Remsima.. **2.** European Commission. Consensus Information Sheet 2013 What you Need to Know about Biosimilar Medicinal Products.

KERN PHARMA Biologics

PREMIO SEFH INDUSTRIA 2015

(▼) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **1.NOMBRE DEL MEDICAMENTO** Remsima 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Un vial contiene 100 mg de infliximab*. Después de la reconstitución cada ml contiene 10 mg de infliximab. * Infliximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano-murino quimérico producido en células de hibridoma murino mediante tecnología de ADN recombinante. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 5.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Polvo para concentrado para solución para perfusión. El polvo es de color blanco. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** Artritis reumatoide: Remsima, en combinación con metotrexato, está indicado en la reducción de los signos y síntomas así como en la mejoría de la función física en: ● pacientes adultos con enfermedad activa, cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluido el metotrexato, ha sido inadecuada. ● pacientes adultos con enfermedad grave, activa y progresiva no tratados previamente con metotrexato u otros fármacos modificadores de la enfermedad (FAME). En estas poblaciones de pacientes, se ha demostrado una reducción en la tasa de progresión del daño articular, medida por rayos X (ver sección 5.1 de la FT extensa). Enfermedad de Crohn en adultos: Remsima está indicado en: ● el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con un corticosteroide y/o un inmunosupresor; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichas terapias. ● el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, fistulizante, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con tratamiento convencional (incluidos antibióticos, drenaje y terapia inmunosupresora). Enfermedad de Crohn en pediatría: Remsima está indicado en el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa grave en niños y adolescentes entre 6 y 17 años de edad, que no han respondido a la terapia convencional incluidos un corticosteroide, un inmunomodulador y terapia nutricional primaria; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones a dichas terapias. Infliximab solamente se ha estudiado en combinación con terapia inmunosupresora convencional. Colitis ulcerosa: Remsima está indicado en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluidos corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que presentan intolerancia o contraindicaciones a dichas terapias. Colitis ulcerosa en pediatría: Remsima está indicado en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa grave en niños y adolescentes entre 6 y 17 años, que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional incluyendo corticosteroides y 6-MP o AZA, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas a dichas terapias. Espondilitis anquilosante: Remsima está indicado en el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, grave, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada a la terapia convencional. Artritis psoriásica: Remsima está indicado en el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en pacientes adultos cuando la respuesta a la terapia previa con FAME no ha sido adecuada. Remsima deberá administrarse - en combinación con metotrexato - o en monoterapia en pacientes que presenten intolerancia a metotrexato o en los que esté contraindicado metotrexato. Infliximab ha demostrado mejorar la función física en pacientes con artritis psoriásica, y reducir la tasa de progresión del daño articular periférico, medida por rayos X en pacientes con subtipos simétricos poliarticulares de la enfermedad (ver sección 5.1 de la FT extensa). Psoriasis: Remsima está indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido, o que tienen contraindicación, o que presentan intolerancia a otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno-ultravioleta A (PUVA) (ver sección 5.1 de la FT extensa). **4.2 Posología y forma de administración** El tratamiento con Remsima se tiene que iniciar y supervisar por médicos cualificados, con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica o psoriasis. Remsima debe ser administrado por vía intravenosa. Las perfusiones de Remsima deben ser administradas por profesionales sanitarios cualificados entrenados en la detección de cualquier efecto relacionado con la perfusión. A los pacientes tratados con Remsima se les debe entregar el prospecto y la tarjeta de información especial. Durante el tratamiento con Remsima deberán optimizarse otras terapias concomitantes, por ejemplo, corticosteroides e inmunosupresores. Posología: *Adultos (≥18 años)* Artritis reumatoide: 3 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 3 mg/kg en perfusión, a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente una cada 8 semanas. Remsima debe administrarse concomitantemente con metotrexato. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de las 12 semanas de tratamiento. Si un paciente presenta una respuesta inadecuada o pierde respuesta después de este periodo, se puede considerar aumentar la dosis en intervalos de aproximadamente 1,5 mg/kg, hasta una dosis máxima de 7,5 mg/kg cada 8 semanas. Alternativamente, se puede considerar la administración de 3 mg/kg cada 4 semanas. Si se alcanza una respuesta adecuada, se debe mantener a los pacientes con la dosis o la frecuencia de dosis seleccionadas. Se deberá reconsiderar cuidadosamente el continuar la terapia en pacientes que no presenten beneficio terapéutico dentro de las 12 primeras semanas de tratamiento o tras el ajuste de dosis. Enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave: 5 mg/kg administrados en una perfusión intravenosa seguida de una perfusión adicional de 5 mg/kg 2 semanas después de la primera perfusión. Si un paciente no responde después de 2 dosis, no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. Los datos disponibles no justifican prolongar el tratamiento con infliximab, en pacientes que no respondan a las 6 semanas de la perfusión inicial. En los pacientes que presenten respuesta, las estrategias alternativas para continuar el tratamiento son: ● Mantenimiento: perfusión adicional de 5 mg/kg a las 6 semanas después de la dosis inicial, seguida de perfusiones cada 8 semanas o ● Readministración: perfusión de 5 mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad (ver "Readministración" más abajo y sección 4.4). Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados disponibles de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta, indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis (ver sección 5.1 de la FT extensa). Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis. Enfermedad de Crohn activa, fistulizante: 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de perfusiones adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión. Si un paciente no presenta respuesta después de 3 dosis, no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. En pacientes que presenten respuesta, las diferentes estrategias para continuar el tratamiento son: ● Mantenimiento: perfusiones adicionales de 5 mg/kg cada 8 semanas o ● Readministración: perfusión de 5 mg/kg si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer seguida de perfusiones de 5 mg/kg cada 8 semanas (ver "Readministración" más abajo y sección 4.4). Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados disponibles de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis (ver sección 5.1 de la FT extensa). Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis. En la enfermedad de Crohn, la experiencia sobre la readministración si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer es limitada y se carece de datos comparativos sobre el beneficio / riesgo de estrategias alternativas de tratamiento continuado. Colitis ulcerosa: 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera, y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de las 14 semanas de tratamiento, esto es, con tres dosis. Se deberá reconsiderar cuidadosamente la continuación de la terapia en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico dentro de este periodo de tiempo. Espondilitis anquilosante: 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 6 a 8 semanas. Si un paciente no responde a las 6 semanas (esto es, después de 2 dosis), no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. Artritis psoriásica: 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión y posteriormente cada 8 semanas. Psoriasis: 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 8 semanas. Si un paciente no responde después de 14 semanas (esto es, después de 4 dosis), no se deberá continuar el tratamiento con infliximab. Readministración para la enfermedad de Crohn y artritis reumatoide: Si los signos y síntomas de la enfermedad vuelven a aparecer, infliximab se puede readministrar en las 16 semanas después de la última perfusión. En ensayos clínicos, han sido poco frecuentes reacciones de hipersensibilidad tardía y se han producido tras intervalos libres de infliximab menores de 1 año (ver secciones 4.4 y 4.8). No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la readministración después de un intervalo libre de infliximab de más de 16 semanas. Esto es aplicable tanto a los pacientes con enfermedad de Crohn como a los pacientes con artritis reumatoide. Readministración en colitis ulcerosa: No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas (ver secciones 4.4 y 4.8). Readministración en espondilitis anquilosante: No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 6 a 8 semanas (ver secciones 4.4 y 4.8). Readministración en artritis psoriásica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de la readministración, que no sea cada 8 semanas (ver secciones 4.4 y 4.8). Readministración en psoriasis: La experiencia limitada en la readministración con una dosis única de infliximab en psoriasis después de un intervalo de 20 semanas, sugiere una eficacia reducida y una mayor incidencia de reacciones a la perfusión, de leves a moderadas, cuando se compara con el régimen de inducción inicial (ver sección 5.1 de la FT extensa). La experiencia limitada con la readministración de un nuevo régimen de inducción tras una exacerbación de la enfermedad, indica una mayor incidencia de reacciones a la perfusión, incluyendo las graves, cuando se compara con el tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas (ver sección 4.8). Readministración para todas las indicaciones: Cuando se interrumpa la terapia de mantenimiento, y haya necesidad de iniciar de nuevo el tratamiento, no se recomienda la utilización de un nuevo régimen de inducción (ver sección 4.8). En esta situación, Remsima debe ser iniciado de nuevo como una dosis única seguida de las recomendaciones para la dosis de mantenimiento indicada anteriormente. *Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)* No se han realizado estudios específicos con Remsima en pacientes de edad avanzada. En los ensayos clínicos, no se han observado diferencias importantes relacionadas con la edad en el aclaramiento o en el volumen de distribución. No se requiere un ajuste de la dosis (ver sección 5.2 de la FT extensa). Para mayor información en relación a la seguridad de Remsima en pacientes de edad avanzada ver secciones 4.4 y 4.8. *Insuficiencia renal y/o hepática* Remsima no se ha estudiado en esta población de pacientes, por lo que no se puede hacer una recomendación posológica (ver sección 5.2 de la FT extensa). *Población pediátrica* Enfermedad de Crohn (6 a 17 años): 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles no apoyan un tratamiento posterior con infliximab en niños y adolescentes que no hayan respondido dentro de las primeras 10 semanas de tratamiento (ver sección 5.1 de la FT extensa). Algunos pacientes pueden requerir un intervalo de dosificación más corto para mantener el beneficio clínico, mientras que para otros pacientes puede ser suficiente un intervalo de dosificación más largo. Los pacientes a quienes se les ha reducido el intervalo de dosificación a menos de 8 semanas pueden tener un mayor riesgo de reacciones adversas. Se debe considerar cuidadosamente el continuar la terapia con un intervalo de dosificación reducido en aquellos pacientes que no presentan evidencia de beneficio terapéutico adicional después de un cambio en el intervalo de dosificación. No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Remsima en niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn. Los datos farmacocinéticos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2 de la FT extensa; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica en niños menores de 6 años. Colitis ulcerosa (6 a 17 años): 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 8 semanas. Los datos disponibles no apoyan un tratamiento posterior con infliximab en pacientes pediátricos que no hayan respondido dentro de las primeras 8 semanas de tratamiento (ver sección 5.1 de la FT extensa). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Remsima en niños menores de 6 años con colitis ulcerosa. Los datos farmacocinéticos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2 de la FT extensa; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica en niños menores de 6 años. Psoriasis: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Remsima en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para la indicación de psoriasis. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2 de la FT extensa; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. Artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Remsima en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para las indicaciones de artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2 de la FT extensa; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. Artritis reumatoide juvenil: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Remsima en niños y adolescentes de edad inferior a 18 años para la indicación de artritis reumatoide juvenil. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8 y 5.2 de la FT extensa; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. *Insuficiencia renal y/o hepática* Remsima no se ha estudiado en esta población de pacientes, por lo que no se puede hacer una recomendación posológica (ver sección 5.2 de la FT extensa). Forma de administración: Remsima debe ser administrado por vía intravenosa durante un período de 2 horas. A todos los pacientes a los que se les administre Remsima se les mantendrá en observación durante al menos 1-2 horas después de la perfusión para descartar reacciones agudas relacionadas con la perfusión. Debe estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Con el fin de disminuir el riesgo de aparición de reacciones relacionadas con la perfusión, puede tratarse previamente a los pacientes por ejemplo con un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol y se puede disminuir la velocidad de perfusión, especialmente si se han producido previamente reacciones relacionadas con la perfusión (ver sección 4.4). *Perfusiones de duración reducida para las indicaciones en adultos* En pacientes adultos seleccionados cuidadosamente que han tolerado al menos 3 perfusiones iniciales de 2 horas de Remsima (fase de inducción) y que están recibiendo tratamiento de mantenimiento, se puede considerar la administración de perfusiones posteriores durante un periodo no inferior a 1 hora. Si se presenta una reacción a la perfusión asociada a una perfusión de duración reducida, se debe considerar para futuras perfusiones una velocidad de perfusión más lenta si se continúa el tratamiento. No se han estudiado perfusiones de duración reducida con dosis >6 mg/kg (ver sección 4.8). Para instrucciones de preparación y administración, ver sección 5.6. **4.3 Contraindicaciones** Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al infliximab (ver sección 4.8), a otras proteínas murinas, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1. Pacientes con tuberculosis u otras infecciones graves como septicemia, abscesos e infecciones oportunistas (ver sección 4.4). Pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave (grado III/IV según la clasificación NYHA) (ver secciones 4.4 y 4.8). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, la marca comercial y el número de lote del medicamento administrado deben de estar claramente registrados (o declarados) en la historia clínica del paciente. Reacciones a la perfusión e hipersensibilidad: Infliximab se ha asociado con reacciones agudas relacionadas con la perfusión, que incluyen shock anafiláctico y reacciones de hipersensibilidad tardía (ver sección 4.8). Pueden aparecer reacciones agudas a la perfusión o reacciones anafilácticas durante la perfusión (en segundos) o a las pocas horas después de la perfusión. Si se producen reacciones agudas la perfusión se debe interrumpir inmediatamente. Debe estar disponible un equipo de emergencia, que incluya adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial. Los pacientes pueden ser tratados previamente con por ejemplo, un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol para prevenir efectos leves y pasajeros. Los anticuerpos frente a infliximab se pueden desarrollar y se han asociado con un aumento en la frecuencia de las reacciones a la perfusión. Una baja proporción de reacciones a la perfusión fueron reacciones alérgicas graves. También se ha observado una asociación entre el desarrollo de anticuerpos frente a infliximab y una reducción de la duración de la respuesta. La administración concomitante de inmunomoduladores se ha asociado con una menor incidencia de anticuerpos frente a infliximab y una reducción en la frecuencia de reacciones a la perfusión. El efecto de la terapia inmunomoduladora concomitante fue más profundo en pacientes tratados episódicamente que en pacientes en terapia de mantenimiento. Los pacientes que interrumpen los inmunosupresores antes de o durante el tratamiento con infliximab tienen mayor riesgo de desarrollar estos anticuerpos. Los anticuerpos frente a infliximab no pueden ser detectados siempre en las muestras de suero. Si ocurren reacciones graves, se debe administrar tratamiento sintomático y no deben administrarse perfusiones posteriores de Remsima (ver sección 4.8). En ensayos clínicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad tardía. Los datos disponibles sugieren un incremento del riesgo de hipersensibilidad tardía a medida que aumenta el intervalo libre de Remsima. Se debe advertir a los pacientes de que consulten a un médico de inmediato si experimentan cualquier acontecimiento adverso tardío (ver sección 4.8). Si los pacientes se vuelven a tratar después de un periodo prolongado, deben ser controlados estrechamente en cuanto a signos y síntomas de hipersensibilidad tardía. Infecciones: Antes, durante y tras el tratamiento con Remsima, debe vigilarse estrechamente a los pacientes en relación a la aparición de infecciones incluida la tuberculosis. Dado que la eliminación de infliximab puede llevar hasta seis meses, se deberá continuar el control a lo largo de este periodo. Si un paciente desarrolla una infección grave o septicemia no se le debe administrar tratamiento posterior con Remsima. Se deberá tener precaución al considerar la utilización de Remsima en pacientes con infección crónica o historia de infecciones recurrentes, incluyendo terapia inmunosupresora concomitante. Según sea necesario, se deberá recomendar a los pacientes que eviten la exposición a factores de riesgo potenciales para la infección. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF_α) es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmunitaria celular. Los datos experimentales demuestran que TNF_α es esencial para la eliminación de infecciones intracelulares.

La experiencia clínica demuestra que en algunos pacientes tratados con infliximab están comprometidas las defensas del paciente frente a la infección. Debería tenerse en cuenta que la supresión de TNF_{α} puede ocultar síntomas de infección como fiebre. La detección precoz de cuadros clínicos atípicos de infecciones graves y de cuadros clínicos típicos de infecciones raras e inusuales es esencial para minimizar retrasos en el diagnóstico y tratamiento. Los pacientes que estén utilizando antagonistas del TNF son más sensibles a padecer infecciones graves. Se han observado tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida septicemia y neumonía, fúngicas invasivas, víricas, y otras infecciones oportunistas en pacientes tratados con infliximab. Algunas de estas infecciones han tenido desenlace mortal; las infecciones oportunistas notificadas con mayor frecuencia con un índice de mortalidad >5 % incluyen neumocistiasis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis. Aquellos pacientes que desarrollen una nueva infección cuando están en tratamiento con Remsima, deben estar estrechamente monitorizados y someterse a una completa evaluación diagnóstica. Si el paciente desarrolla una nueva infección grave o septicemia, se debe suspender la administración de Remsima e iniciarse la terapia antimicrobiana o antifúngica adecuada hasta que la infección esté controlada. *Tuberculosis* Se han notificado casos de tuberculosis activa en pacientes que recibieron infliximab. Se ha observado que en la mayoría de estas notificaciones la tuberculosis fue extrapulmonar, presentándose como enfermedad local o diseminada. Antes de iniciar el tratamiento con Remsima, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de infección tuberculosa activa e inactiva ('latente'). Esta evaluación deberá incluir una detallada historia clínica con antecedentes personales de tuberculosis o posible contacto previo con la enfermedad y terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deberán realizar en todos los pacientes pruebas de detección adecuadas, esto es prueba cutánea de la tuberculina y radiografía de tórax aplicando las recomendaciones locales. Se recomienda anotar en la tarjeta de información para el paciente la realización de estas pruebas. Se recuerda a los médicos el riesgo de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos. Si se diagnostica una tuberculosis activa, no debe iniciarse el tratamiento con Remsima (ver sección 4.3). Si se sospecha tuberculosis latente, se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis. En todas las situaciones que se describen a continuación, se debe considerar muy cuidadosamente la relación beneficio/riesgo de la terapia con Remsima. Si se diagnostica una tuberculosis inactiva ("latente"), se debe iniciar un tratamiento para la tuberculosis latente con terapia frente a la tuberculosis antes de iniciar Remsima, de acuerdo con las recomendaciones locales. Se debe considerar la terapia frente a la tuberculosis antes del inicio de Remsima en pacientes que presentan varios o importantes factores de riesgo de tuberculosis y una prueba negativa para tuberculosis latente. Se debe considerar también la utilización de terapia frente a la tuberculosis antes del inicio del tratamiento con Remsima en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa en los que no se puede confirmar un curso adecuado de tratamiento. Se han notificado algunos casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con infliximab durante y después del tratamiento para la tuberculosis latente. Se deben dar instrucciones a todos los pacientes para que consulten con su médico si apareciesen signos/síntomas indicativos de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento con Remsima. *Infecciones fúngicas invasivas* En los pacientes tratados con Remsima, se debe sospechar una infección fúngica invasiva como la aspergilosis, candidiasis, neumocistosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis ante la aparición de una enfermedad sistémica grave, y se debe consultar a un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas invasivas en una fase temprana de la investigación de estos pacientes. Las infecciones fúngicas invasivas se pueden presentar diseminadas más que en forma localizada, y las pruebas de antígenos y anticuerpos pueden ser negativas en algunos pacientes con una infección activa. Se debe considerar la adecuada terapia empírica antifúngica al mismo tiempo que se realiza un estudio diagnóstico teniendo en cuenta tanto el riesgo de una infección fúngica grave como los riesgos de una terapia antifúngica. En el caso de pacientes que hayan residido o viajado a regiones donde las infecciones fúngicas invasivas como histoplasmosis, coccidiodomicosis o blastomicosis son endémicas, deben evaluarse cuidadosamente los riesgos y los beneficios del tratamiento con Remsima antes de iniciar dicho tratamiento. *Enfermedad de Crohn fistulizante* Los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante con fístulas supurativas agudas no deben iniciar la terapia con Remsima hasta que se haya eliminado la fuente de la posible infección, concretamente el absceso (ver sección 4.3). Reactivación de la hepatitis B (VHB): Se ha producido reactivación de la hepatitis B en pacientes que recibieron un antagonista TNF incluyendo infliximab, y que son portadores crónicos de este virus. Algunos casos tuvieron desenlace mortal. Los pacientes deben hacerse la prueba de infección por VHB antes de iniciar el tratamiento con Remsima. En aquellos pacientes que den positivo a la prueba de infección por VHB, se recomienda la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B. Los portadores del VHB que precisen tratamiento con Remsima deben estar estrechamente controlados en cuanto a signos y síntomas de infección activa por VHB durante el tratamiento, y durante los meses siguientes a la finalización del tratamiento. No se dispone de suficientes datos sobre el tratamiento de pacientes portadores de VHB con terapia antiviral conjuntamente con antagonistas TNF para evitar la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con Remsima e iniciar terapia antiviral eficaz con un tratamiento de soporte adecuado. Acontecimientos hepatobiliares: Durante la experiencia postcomercialización de infliximab, se han observado casos muy raros de ictericia y de hepatitis no infecciosa, algunos con características de hepatitis autoinmune. Se han producido casos aislados de fallo hepático que resultaron en trasplante hepático o muerte. Los pacientes con signos o síntomas de disfunción hepática deberán ser evaluados en cuanto a signos de daño hepático. Si se desarrolla ictericia y/o elevaciones de ALT ≥5 veces el límite superior de la normalidad, se deberá interrumpir Remsima, y se deberá realizar una minuciosa investigación de la alteración. Administración concomitante de inhibidor de TNF-alfa y anakinra: Se observaron infecciones graves y neutropenia en ensayos clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro antagonista del TNF_{α}, etanercept, sin beneficio clínico añadido comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los acontecimientos adversos observados con la terapia de combinación etanercept y anakinra, pueden aparecer toxicidades similares también con la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF_{α}. Por tanto, no se recomienda la combinación de Remsima y anakinra. Administración concomitante de inhibidor de TNF-alfa y abatacept: En los ensayos clínicos, la administración conjunta de antagonistas del TNF y abatacept se ha asociado con un incremento en el riesgo de infecciones, incluidas infecciones graves en comparación con la administración de antagonistas del TNF en monoterapia, sin incremento en el beneficio clínico. No se recomienda la combinación de Remsima y abatacept. Administración concomitante con otras terapias biológicas: No hay información suficiente relativa al uso concomitante de infliximab con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que infliximab. No se recomienda el uso concomitante de infliximab con estos medicamentos biológicos debido a la posibilidad de un aumento del riesgo de infección y otras interacciones farmacológicas potenciales. Cambio entre FAME biológicos: Se debe tener cuidado y los pacientes deben ser monitorizados cuando se cambia de un medicamento biológico a otro, ya que la superposición de la actividad biológica puede aumentar todavía más el riesgo de acontecimientos adversos, incluida la infección. Vacunas de microorganismos vivos/ agentes infecciosos terapéuticos: En pacientes que están recibiendo terapia anti-TNF, los datos disponibles sobre la respuesta a la vacunación con vacunas de microorganismos vivos o sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos son limitados. El uso de vacunas de microorganismos vivos puede producir infecciones, incluso diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de vacunas de microorganismos vivos con Remsima. En lactantes expuestos a infliximab en el útero se ha notificado el desenlace mortal debido a la infección diseminada por Bacillus Calmette y Guérin (BCG) tras la administración de la vacuna BCG después del nacimiento. Se recomienda un período de espera de al menos seis meses después del nacimiento antes de la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes expuestos a infliximab en el útero (ver sección 4.6). Otros usos de los agentes infecciosos terapéuticos como bacterias vivas atenuadas (por ejemplo, la instilación en vejiga de BCG para el tratamiento del cáncer) pueden producir infecciones, incluso diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de agentes infecciosos terapéuticos con Remsima. Procesos autoinmunes: La deficiencia relativa de TNF_{α} que causa la terapia anti-TNF puede dar como resultado el comienzo de un proceso autoinmune. Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome lupoide después del tratamiento con Remsima y es positivo para anticuerpos frente ADN bicatenario, no se debe dar un tratamiento posterior con Remsima (ver sección 4.8). Trastornos neurológicos: El uso de antagonistas del TNF, como infliximab, ha sido asociado con casos de nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, incluida la esclerosis múltiple y enfermedades desmielinizantes periféricas, incluido el síndrome de Guillain-Barré. En pacientes con enfermedades desmielinizantes preexistentes o de reciente aparición, se deberán considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos del tratamiento con un anti-TNF antes del inicio de la terapia con Remsima. Si estos trastornos se desarrollan se debe considerar la interrupción del tratamiento con Remsima. Neoplasias y trastornos linfoproliferativos: En los ensayos clínicos controlados de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias incluyendo linfoma entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con los pacientes control. Durante los ensayos clínicos de infliximab en todas las indicaciones aprobadas, la incidencia de linfoma en pacientes tratados con infliximab fue superior a la esperada en la población general, pero la aparición de linfoma fue rara. Durante la fase postcomercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Existe un mayor riesgo basal de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide (con enfermedad inflamatoria de larga duración y de alta actividad), lo que complica la estimación del riesgo. En un ensayo clínico preliminar en el cual se evaluaba el uso de infliximab en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a severa, se notificaron más neoplasias en los pacientes tratados con infliximab en comparación con los pacientes control. Todos los pacientes tenían un historial de tabaquismo importante. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento de pacientes con riesgo elevado de neoplasia por tabaquismo importante. Con los conocimientos actuales, no puede ser excluido un riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un agente bloqueante del TNF (ver sección 4.8). Se debe tener precaución al considerar la terapia con bloqueantes del TNF en pacientes con historia de neoplasia o cuando se considere la continuidad del tratamiento en pacientes que desarrollen neoplasia. También se deberá tener precaución en pacientes con psoriasis y con una historia clínica de terapia inmunosupresora amplia o tratamiento prolongado con PUVA. Durante la fase postcomercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio de la terapia ≤18 años), incluyendo infliximab. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos se correspondían con distintas neoplasias incluidas neoplasias raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No puede excluirse el riesgo de desarrollo de neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF. Durante la fase postcomercialización se han notificado casos de linfoma de células T hepatoesplénico (HSTCL) en pacientes tratados con bloqueantes del TNF, incluido infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T hepatoesplénico, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente puede provocar la muerte. Casi todos los pacientes habían recibido un tratamiento con AZA o 6-MP concomitante o inmediatamente antes de un bloqueante del TNF. La gran mayoría de los casos con infliximab han ocurrido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayor parte de los casos se registraron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP con infliximab debe considerarse cuidadosamente. El riesgo de desarrollo de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con Remsima no puede excluirse (ver sección 4.8). Se ha notificado melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido infliximab (ver sección 4.8). Se recomiendan exámenes periódicos de la piel, especialmente en los pacientes con factores de riesgo para cáncer de piel. Un estudio retrospectivo de cohorte de base poblacional utilizando datos de los registros de salud nacional suecos encontró una incidencia mayor de cáncer de cuello uterino en mujeres con artritis reumatoide tratadas con infliximab en comparación con pacientes que carecían de antecedentes de tratamiento biológico o con la población en general, incluyendo aquellas mayores de 60 años. Se debe continuar el reconocimiento periódico en las mujeres tratadas con Remsima, incluidas aquellas mayores de 60 años. Todos los pacientes con colitis ulcerosa que presentan un riesgo elevado de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución o colangitis esclerosante primaria), o que han presentado historia previa de displasia o carcinoma de colon deberán someterse a una revisión a intervalos regulares para el diagnóstico de displasia, antes de la terapia y a lo largo del curso de su enfermedad. Esta evaluación deberá incluir colonoscopia y biopsia según recomendaciones locales. Con los datos actuales se desconoce si el tratamiento con infliximab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon (ver sección 4.8). Como no se ha establecido la posibilidad de aumento del riesgo de desarrollar cáncer en pacientes con displasia de nuevo diagnóstico tratados con infliximab, se deberá revisar cuidadosamente el riesgo y los beneficios para los pacientes y se deberá considerar la interrupción del tratamiento. Insuficiencia cardíaca: Remsima deberá utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (grado I/II según la clasificación NYHA). Los pacientes deberán ser controlados estrechamente y no se deberá continuar el tratamiento con Remsima en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (ver secciones 4.3 y 4.8). Reacciones hematológicas: Se han notificado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido infliximab. Se recomendará a todos los pacientes que busquen asistencia médica inmediatamente si desarrollan signos y presentan síntomas de discrasias sanguíneas (por ejemplo fiebre persistente, hemorragia, cardenales, palidez). Se debe considerar interrumpir la administración de Remsima en pacientes en los cuales se confirmen alteraciones hematológicas significativas. Otros: La experiencia sobre la seguridad del tratamiento con infliximab en pacientes que se han sometido a intervenciones quirúrgicas, incluyendo artroplastia, es limitada. Si se planea una intervención quirúrgica se deberá tener en cuenta la larga semivida de infliximab. El paciente que requiera cirugía durante el tratamiento con Remsima deberá ser controlado estrechamente en cuanto a infecciones, y se deberán tomar las acciones adecuadas. La ausencia de respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de estenosis fibrótica establecida que puede requerir tratamiento quirúrgico. No hay evidencias de que infliximab empeore o provoque estenosis fibrosa. Poblaciones especiales - *Pacientes de edad avanzada (≥65 años)* La incidencia de infecciones graves en pacientes de más de 65 años de edad tratados con infliximab fue mayor que en aquellos pacientes menores de 65 años de edad, algunos con un desenlace mortal. Se deberá prestar una atención especial al riesgo de infección al tratar a los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.8). - *Población pediátrica Infecciones* En los ensayos clínicos, las infecciones se han comunicado en una mayor proporción en pacientes pediátricos comparados con pacientes adultos (ver sección 4.8). *Vacunaciones* Se recomienda que los pacientes pediátricos lleven al día, siempre que sea posible, todas las vacunas correspondientes al calendario de vacunación actual antes de iniciar el tratamiento con Remsima. *Neoplasias y trastornos linfoproliferativos* Durante la fase postcomercialización se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con antagonistas del TNF (inicio de la terapia ≤18 años), incluyendo infliximab. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos se correspondían con distintas neoplasias incluidas neoplasias raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No puede excluirse el riesgo de desarrollo de neoplasias en pacientes tratados con antagonistas del TNF. Durante la fase postcomercialización se han notificado casos de linfomas de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con bloqueantes del TNF, incluido infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T hepatoesplénico, tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y habitualmente puede provocar la muerte. Casi todos los pacientes habían recibido un tratamiento con AZA o 6-MP concomitante o inmediatamente antes de un bloqueante del TNF. La gran mayoría de los casos con infliximab han ocurrido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayor parte de los casos se registraron en varones adolescentes o adultos jóvenes. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP con infliximab debe considerarse cuidadosamente. El riesgo de desarrollo de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con Remsima no puede excluirse (ver sección 4.8). **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** No se han realizado estudios de interacciones. En pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, hay indicios de que el uso concomitante de metotrexato y otros inmunomoduladores reducen la formación de anticuerpos frente a infliximab y aumenta las concentraciones plasmáticas de infliximab. Sin embargo, los resultados son inciertos por limitaciones en los métodos utilizados para el análisis sérico de infliximab y anticuerpos frente a infliximab. Los corticosteroides no parecen afectar la farmacocinética de infliximab de forma clínicamente relevante. No se recomienda la combinación de Remsima con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que Remsima, incluidas anakinra y abatacept (ver sección 4.4). No se recomienda la administración simultánea de vacunas de microorganismos vivos y Remsima. Tampoco se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes expuestos a infliximab en el útero durante al menos 6 meses después del nacimiento (ver sección 4.4). No se recomienda la administración simultánea de agentes infecciosos terapéuticos y Remsima (ver sección 4.4). **4.6 Fertilidad, emba- razo y lactancia** Mujeres en edad fértil Las mujeres en edad fértil deben utilizar anticonceptivos adecuados para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento con Remsima. Embarazo La moderada cifra de embarazos expuestos a infliximab estudiados de forma prospectiva y con desenlace conocido (aproximadamente 450), incluyendo un número limitado de embarazos expuestos a infliximab durante el primer trimestre (aproximadamente 230), no indican efectos inesperados sobre el desenlace del embarazo. Debido a su inhibición del TNFα, la administración de infliximab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmunitaria normal en el recién nacido. En un estudio de toxicidad sobre el desarrollo embrionario llevado a cabo en ratón que utiliza un anticuerpo análogo que selectivamente inhibe la actividad funcional del TNFα del ratón, no hubo indicación de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad (ver sección 5.3 de la FT extensa). La experiencia clínica disponible es muy limitada

para excluir un riesgo, y por lo tanto, no se recomienda la administración de infliximab durante el embarazo. Infliximab atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de los lactantes hasta 6 meses tras el nacimiento. Tras la exposición a infliximab en el útero, los lactantes pueden tener un mayor riesgo de infección, incluyendo infecciones diseminadas graves que pueden llegar a ser mortales. No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos (por ejemplo, la vacuna BCG) a los lactantes expuestos a infliximab en el útero durante al menos 6 meses tras el nacimiento (ver secciones 4.4 y 4.5). También se han notificado casos de agranulocitosis (ver sección 4.8). Lactancia Se desconoce si infliximab es excretado en la leche materna o si se absorbe sistémicamente después de la ingestión. Como las inmunoglobulinas humanas se excretan en la leche, las mujeres no deben dar el pecho durante al menos 6 meses después del tratamiento con Remsima. Fertilidad No hay datos preclínicos suficientes para formular conclusiones sobre los efectos de infliximab en la fertilidad y en la función reproductiva general (ver sección 5.3 de la FT extensa). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La influencia de Remsima sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Pueden producirse mareos tras la administración de Remsima (ver sección 4.8). **4.8 Reacciones adversas** Resumen del perfil de seguridad En los ensayos clínicos, la reacción adversa al medicamento (RAM) más frecuente fue la infección del tracto respiratorio superior, que se produjo en el 25,3 % de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 16,5 % de los pacientes tratados con placebo. Las RAM más graves asociadas con el uso de bloqueantes del TNF notificadas con infliximab son reactivación del VHB, insuficiencia cardíaca congestiva, infecciones graves (como septicemia, infecciones oportunistas y tuberculosis), enfermedad del suero (reacciones de hipersensibilidad retardada), reacciones hematológicas, el lupus eritematoso sistémico/síndrome pseudolúpico, enfermedades desmielinizantes, acontecimientos hepatobiliares, linfoma, linfomas de células T hepatoesplénico (HSTCL), leucemia, carcinoma de células de Merkel, melanoma, neoplasias pediátricas, sarcoidosis/reacción similar a sarcoidosis, abscesos intestinales o perianales (en la enfermedad de Crohn), y reacciones graves a la perfusión (ver sección 4.4). Tabla de reacciones adversas En la Tabla 1 se enumeran las RAM basadas en los resultados de los ensayos clínicos así como las notificadas durante el periodo de postcomercialización, pudiendo alguna de ellas llegar a ser mortal. En la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2: Proporción de pacientes con aumento de la actividad de ALT en ensayos clínicos

Indicación	Número de pacientes[3]		Mediana de seguimiento (semanas)[4]		≥3 x LSN		≥5 x LSN	
	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab	Placebo	Infliximab
Artritis reumatoide[1]	375	1087	58,1	58,3	3,2 %	3,9 %	0,8 %	0,9 %
Enfermedad de crohn[2]	324	1034	53,7	54,0	2,2 %	4,9 %	0,0 %	1,5 %
Enfermedad de Crohn en pediatría	N/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4 %	N/A	1,5 %
Colitis ulcerosa	242	482	30,1	30,8	1,2 %	2,5 %	0,4 %	0,6 %
Colitis ulcerosa en pediatría	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7 %	N/A	1,7 %
Espondilitis anquilosante	76	275	24,1	101,9	0,0 %	9,5 %	0,0 %	3,6 %
Artritis psoriásica	98	191	18,1	39,1	0,0 %	6,8 %	0,0 %	2,1 %
Psoriasis en placas	281	1175	16,1	50,1	0,4 %	7,7 %	0,0 %	3,4 %

1. Los pacientes placebo recibieron metotrexato mientras que los pacientes infliximab recibieron tanto infliximab como metotrexato. **2.** Los pacientes placebo en los 2 ensayos de Fase III en enfermedad de Crohn, ACCENT I y ACCENT II, recibieron una dosis inicial de 5 mg/kg de infliximab al comienzo del ensayo y recibieron placebo en la fase de mantenimiento. Los pacientes que fueron aleatorizados en el grupo de mantenimiento de placebo y después fueron cruzados a infliximab, están incluidos en el grupo de infliximab en el análisis de ALT. Los pacientes placebo en el ensayo de Fase IIIb en enfermedad de Crohn, SONIC, recibieron 2,5 mg/kg/día de AZA como control activo, además de las perfusiones de placebo de infliximab. **3.** Número de pacientes evaluados para ALT.**4.** La mediana de seguimiento está basada en los pacientes tratados.

Infecciones e infestaciones: *Muy frecuentes*: infección vírica (por ejemplo influenza, infección por herpes virus) *Frecuentes:* infecciones bacterianas (por ejemplo septicemia, celulitis, abcesos) *Poco frecuentes:* tuberculosis, infecciones fúngicas (por ejemplo candidiasis) *Raras*: meningitis, infecciones oportunistas(tales como infecciones fúngicas invasivas [neumocistiasis, histoplasmosis, aspergilosis, coccidioidomicosis, criptococosis, blastomicosis], infecciones bacterianas [micobacterianas atípicas, listeriosis, salmonelosis] e micobacterianas atípicas, listeriosis, salmonelosis] *Frecuencia no conocida:* infección postvacunal (tras la exposición a infliximab en el útero)*. **Neoplasias benignas**, **malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos):** *Raras:* Linfoma, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemia, melanoma, cáncer de cuello uterino. *Frecuencia no conocida:* Linfoma de células T hepatoesplénico (principalmente en adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), carcinoma de células de Merkel **Transtornos de la sangre y del sistema linfático:** *Frecuente*s: Neutropenia, leucopenia, anemia, linfadenopatía *Poco frecuentes:* Trombocitopenia, linfopenia, linfocitosis *Raros:* Agranulocitosis (incluyendo lactantes expuestos a infliximab en el útero), púrpura trombótica trombocitopénica, pancitopenia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática **Transtornos del sistema inmonológico:** *Frecuentes:* Síntoma alérgico respiratorio *Poco frecuentes:* Reacción anafiláctica, síndromes pseudolúpicos, enfermedad del suero o reacción similar a la enfermedad del suero *Raros*: Shock anafiláctico, vasculitis, reacción similar a sarcoidosis **Transtornos psiquiátricos:** *Frecuentes*:Depresión, insomnio *Poco frecuentes:* Amnesia, agitación, confusión, somnolencia, nerviosismo *Raros:* Apatía **Transtorno del sistema nervioso**: *Muy frecuentes:* Cefaleas *Frecuentes*: Vértigo, mareo, hipoestesia, parestesia *Poco frecuentes:* Crisis convulsivas, neuropatías *Raros:* Mielitis transversa, enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central (enfermedad similar a la esclerosis múltiple y la neuritis óptica), enfermedades desmielinizantes periféricas (como el síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuropatía motora multifocal) **Transtornos oculares:** *Frecuentes:* Conjuntivitis *Poco frecuentes:* Queratitis, edema periorbitario, orzuelo *Raros:* Endoftalmitis *Frecuencia no conocida:* Pérdida visual transitoria ocurrida durante o en las dos horas después de la perfusión **Transtornos cardiacos:** *Frecuentes:* Taquicardia, palpitaciones *Poco frecuentes:* Fallo cardíaco (nuevo o empeoramiento), arritmia, síncope, bradicardia *Raros:* Cianosis, derrame pericárdico *Frecuencia no conocida:* Isquemia de miocardio/infarto de miocardio ocurrido durante o en las dos horas después de la perfusión. **Tanstornos vasculares:** *Frecuentes:* Hipotensión, hipertensión, equimosis, sofocos, enrojecimiento facial *Poco frecuentes:* Isquemia periférica, tromboflebitis, hematoma *Raros:* Insuficiencia circulatoria, petequias, vasoespasmo **Transtornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** *Muy frecuentes:* Infección del tracto respiratorio superior, sinusitis *Frecuentes:* Infección del tracto respiratorio inferior (por ejemplo bronquitis, neumonía), disnea, epistaxis *Poco frecuentes:* Edema pulmonar, broncoespasmo, pleuresía, derrame pleural *Raros:* Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo enfermedad de progresión rápida, fibrosis pulmonar y neumonitis **Transtornos gastrointestinales**: *Muy frecuentes:* Dolor abdominal, náusea *Frecuentes:* Hemorragia gastrointestinal, diarrea, dispepsia, reflujo gastroesofágico, estreñimiento *Poco frecuentes:* Perforación intestinal, estenosis intestinal, diverticulitis, pancreatitis, queilitis **Trasntornos hepatobiliares:** *Frecuentes:* Función hepática anormal, elevación de transaminasas *Poco frecuentes:* Hepatitis, daño hepatocelular, colecistitis *Raros*: Hepatitis autoinmune, ictericia *Frecuencia no conocida:* Fallo hepático **Transtornos de la piel y del tejido subcutáneo:** *Frecuentes:* Nueva aparición o empeoramiento de psoriasis, incluyendo psoriasis pustular (principalmente palmar y plantar), urticaria, erupción, prurito, hiperhidrosis, sequedad cutánea, dermatitis fúngica, eczema, alopecia *Poco frecuentes:* Erupción vesicular, onicomicosis, seborrea, rosácea, papiloma cutáneo, hiperqueratosis, pigmentación anormal de la piel *Raros:* Necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, furunculosis *Frecuencia no conocida:* Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis **Transtornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** *Frecuentes:* Artralgias, mialgia, dolor de espalda **Trasntornos renales y urinarios:** *Frecuentes:* Infección del tracto urinario *Poco frecuentes:* Pielonefritis **Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** *Poco frecuentes:* Vaginitis **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** *Muy frecuentes:* Reacción relacionada con la perfusión, dolor *Frecuentes:* Dolor torácico, fatiga, fiebre, reacción en el punto de inyección, escalofríos, edema *Poco frecuentes:* Alteraciones en la cicatrización *Raros:* Lesión granulomatosa **Exploraciones complementarias:** *Poco frecuentes:* Autoanticuerpos positivos *Raras:* Alteraciones del complemento. (*): incluyendo tuberculosis bovina (infección diseminada por BCG), ver sección 4.4. Reacciones relacionadas con la perfusión: En los ensayos clínicos se definió una reacción relacionada con la perfusión como cualquier acontecimiento adverso que se produzca durante una perfusión o en 1 hora después de la perfusión. En los ensayos clínicos en Fase III, el 18 % de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 5 % de los pacientes tratados con placebo experimentaron una reacción relacionada con la perfusión. En general, una mayor proporción de pacientes que recibieron infliximab en monoterapia experimentaron una reacción relacionada con la perfusión en comparación con los pacientes que recibieron infliximab con inmunomoduladores concomitantes. Aproximadamente el 3 % de los pacientes interrumpió el tratamiento por reacciones relacionadas con la perfusión y todos los pacientes se recuperaron con o sin necesidad de tratamiento. De los pacientes tratados con infliximab que tuvieron una reacción a la perfusión durante el período de inducción, hasta la semana 6, el 27 % experimentaron una reacción a la perfusión durante el período de mantenimiento, de la semana 7 a la semana 54. De los pacientes que no tuvieron una reacción a la perfusión durante el período de inducción, el 9 % experimentaron una reacción a la perfusión durante el período de mantenimiento. En un ensayo clínico en pacientes con artritis reumatoide (ASPIRE), las tres primeras perfusiones fueron administradas durante 2 horas. Se permitió reducir la duración de las perfusiones posteriores a no menos de 40 minutos en pacientes que no experimentaron reacciones graves a la perfusión. En este ensayo, el sesenta y seis por ciento de los pacientes (686 de un total de 1.040) recibieron al menos una perfusión de duración reducida de 90 minutos o menos, y el 44 % de los pacientes (454 de un total de 1.040) recibieron al menos una perfusión de duración reducida de 60 minutos o menos. De los pacientes tratados con infliximab que recibieron al menos una perfusión de duración reducida, se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en el 15 % de los pacientes y reacciones graves a la perfusión en el 0,4 % de los pacientes. En un ensayo clínico en pacientes con enfermedad de Crohn (SONIC), las reacciones relacionadas con la perfusión se produjeron en el 16,6 % (27/163) de los pacientes que recibieron infliximab en monoterapia, en el 5 % (9/179) de los pacientes que recibieron infliximab en combinación con AZA, y en el 5.6 % (9/161) de los pacientes que recibieron AZA en monoterapia. Se produjo una reacción grave a la perfusión (<1 %) en un paciente que recibía infliximab en monoterapia. En la experiencia postcomercialización, los casos de reacciones anafilácticas, incluido el edema laríngeo/faríngeo y el broncoespasmo severo, y las crisis convulsivas se han asociado con la administración de infliximab. También se han notificado casos extremadamente raros de pérdida visual transitoria e isquemia/infarto de miocardio ocurridos durante o en las dos horas después de la perfusión de infliximab (ver sección 4.4). Reacciones a la perfusión tras la readministración de infliximab: Se diseñó un ensayo clínico en pacientes con psoriasis de moderada a grave para evaluar la eficacia y seguridad de una terapia de mantenimiento a largo plazo frente a la readministración con un régimen de inducción de infliximab (máximo cuatro infusiones en las semanas 0, 2, 6 y 14) tras una exacerbación de la enfermedad. Los pacientes no recibieron ninguna terapia inmunosupresora concomitante. En el brazo de readministración, el 4 % de los pacientes (8/219) experimentaron una reacción grave a la perfusión frente a <1 % (1/222) en terapia de mantenimiento. La mayoría de las reacciones graves a la perfusión ocurrieron en la semana 2, durante la segunda perfusión. El intervalo entre la última dosis de mantenimiento y la primera dosis de una nueva inducción osciló entre 35-231 días. Los síntomas incluyeron, aunque no se limitaron a, disnea, urticaria, edema facial e hipotensión. En todos los casos, se suspendió la administración de infliximab y/o se inició otro tratamiento con una total resolución de los signos y síntomas. Hipersensibilidad tardía: En ensayos clínicos, las reacciones de hipersensibilidad tardía han sido poco frecuentes y se han producido tras intervalos libres de infliximab menores de 1 año. En los estudios en psoriasis, las reacciones de hipersensibilidad tardía se produjeron temprano en el curso de tratamiento. Los signos y síntomas incluyeron mialgia y/o artralgias con fiebre y/o rash, y algunos pacientes experimentaron prurito, edema facial, de la mano o labial, disfagia, urticaria, dolor de garganta y cefalea. No existen suficientes datos sobre la incidencia de reacciones de hipersensibilidad tardía tras intervalos libres de infliximab de más de 1 año, pero datos limitados de los ensayos clínicos sugieren un incremento del riesgo de hipersensibilidad tardía a medida que aumenta el intervalo libre de infliximab (ver sección 4.4). En un ensayo clínico de 1 año de duración con perfusiones repetidas en pacientes con enfermedad de Crohn (estudio ACCENT I), la incidencia de reacciones de tipo enfermedad del suero fue del 2,4 %. Inmunogenicidad: Los pacientes que desarrollaron anticuerpos frente a infliximab tuvieron más probabilidades (aproximadamente 2-3 veces) de desarrollar reacciones relacionadas con la perfusión. El empleo concomitante de agentes inmunosupresores pareció reducir la frecuencia de reacciones relacionadas con la perfusión. En ensayos clínicos que emplean dosis únicas y múltiples de infliximab en intervalos de 1 a 20 mg/kg, los anticuerpos frente a infliximab se detectaron en el 14 % de los pacientes con alguna terapia inmunosupresora y en el 24 % de los pacientes sin terapia inmunosupresora. En pacientes con artritis reumatoide que recibieron las dosis recomendadas de tratamiento de repetición con metotrexato, el 8 % de los pacientes desarrollaron anticuerpos frente a infliximab. En los pacientes con artritis psoriásica que recibieron 5 mg/kg con y sin metotrexato, se produjeron anticuerpos en el 15 % de todos los pacientes (se produjeron anticuerpos en el 4 % de los pacientes que recibieron metotrexato y en el 26 % de los pacientes que no recibieron metotrexato al comienzo del tratamiento). En los pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron tratamiento de mantenimiento, se produjeron anticuerpos frente a infliximab en el 3,3 % de los pacientes que recibieron inmunosupresores y en el 13,3 % de los pacientes que no recibieron inmunosupresores. La incidencia de anticuerpos se multiplicó por 2-3 veces en pacientes tratados episódicamente. Debido a limitaciones metodológicas, un análisis negativo no excluyó la presencia de anticuerpos frente a infliximab. En algunos pacientes que desarrollaron títulos altos de anticuerpos frente a infliximab se evidenció una reducción de la eficacia. En pacientes con psoriasis tratados con infliximab en régimen de mantenimiento con ausencia de inmunomoduladores concomitantes, aproximadamente el 28 % desarrolló anticuerpos frente a infliximab (ver sección 4.4 “Reacciones a la perfusión e hipersensibilidad”). Infecciones: En pacientes tratados con infliximab se han observado tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida septicemia y neumonía, fúngicas invasivas, víricas, y otras infecciones oportunistas. Algunas de estas infecciones han tenido desenlacemortal; las infecciones oportunistas notificadas con mayor frecuencia con un índice de mortalidad >5 % incluyen neumocistiasis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis (ver sección 4.4). En ensayos clínicos, un 36 % de los pacientes tratados con infliximab fueron tratados por infecciones en comparación con un 25 % de los pacientes tratados con placebo. En ensayos clínicos en artritis reumatoide, la incidencia de infecciones graves, incluida neumonía, fue superior en pacientes tratados con infliximab más metotrexato que en los tratados solamente con metotrexato especialmente a dosis de 6 mg/kg o superiores (ver sección 4.4). En las notificaciones espontáneas de postcomercialización, las infecciones son los acontecimientos adversos graves más frecuentes. Algunos de los casos han tenido unas consecuencias mortales. Casi el 50 % de las muertes notificadas se han asociado a infección. Se han notificado (ver sección 4.4) casos de tuberculosis, algunas veces mortal, incluyendo tuberculosis miliar y tuberculosis con localización extrapulmonar. Neoplasias y alteraciones linfoproliferativas: En ensayos clínicos con infliximab en los que se trataron 5.780 pacientes, que representaban 5.494 años-paciente, se detectaron 5 casos de linfomas y 26 neoplasias que no fueron linfoma, en comparación con ningún linfoma y 1 neoplasia que no fue linfoma, detectados entre los 1.600 pacientes tratados con placebo, representando 941 años-paciente. En el seguimiento de la seguridad a largo plazo en los ensayos clínicos con infliximab, de hasta 5 años, representando 6.234 años-paciente (3.210 pacientes), se notificaron 5 casos de linfoma y 38 casos de neoplasias que no fueron linfoma. Se han notificado casos de neoplasias, incluidos linfomas, en la fase postcomercialización (ver sección 4.4). En un ensayo clínico preliminar que incluía pacientes con EPOC, de moderada a severa, que eran fumadores habituales o antiguos fumadores, se trataron 157 pacientes adultos con infliximab a dosis similares a las utilizadas en artritis reumatoide y enfermedad de Crohn. Nueve de estos pacientes desarrollaron neoplasias, incluido 1 linfoma. La duración media de seguimiento fue de 0,8 años (incidencia 5,7 % [IC del 95 % 2,65 % - 10,6 %]). Se notificó una neoplasia entre 77 pacientes control (duración media de seguimiento 0,8 años; incidencia 1,3 % [IC del 95 % 0,03 % - 7,0 %]). La mayoría de las neoplasias se desarrollaron en el pulmón o en cabeza y cuello. Un estudio

retrospectivo de cohorte de base poblacional encontró una incidencia mayor de cáncer de cuello uterino en mujeres con artritis reumatoide tratadas con infliximab en comparación con pacientes que carecían de antecedentes de tratamiento biológico o con la población en general, incluyendo aquellas mayores de 60 años (ver sección 4.4). Además, se han notificado en la fase de postcomercialización casos raros de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con infliximab que en su gran mayoría ocurrieron en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, y la mayor parte fueron adolescentes o adultos jóvenes (ver sección 4.4). Insuficiencia cardíaca: En un estudio en Fase II enfocado a evaluar infliximab en la insuficiencia cardíaca congestiva, se observó en pacientes tratados con infliximab una mayor incidencia de mortalidad debida al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, especialmente en aquellos tratados con la dosis más alta de 10 mg/kg (esto es, dos veces la dosis máxima aprobada). En este ensayo 150 pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de grado III-IV según la clasificación NYHA (fracción de eyección ventricular izquierda ≤35 %) fueron tratados con 3 perfusiones de infliximab 5 mg/kg, 10 mg/kg o placebo durante 6 semanas. A las 38 semanas, 9 de 101 pacientes tratados con infliximab (2 a 5 mg/kg y 7 a 10 mg/kg) murieron en comparación con una muerte de entre 49 pacientes tratados con placebo. En pacientes tratados con infliximab ha habido notificaciones postcomercialización de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, con y sin factores precipitantes identificables. También ha habido notificaciones postcomercialización raras de insuficiencia cardíaca de nueva aparición, incluyendo insuficiencia cardíaca en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida. Algunos de estos pacientes eran menores de 50 años de edad. Acontecimientos hepatobiliares: En ensayos clínicos, se han observado elevaciones leves o moderadas de ALT y AST en pacientes que recibían infliximab, sin progresión a daño hepático severo. Se han observado elevaciones de ALT ≥5 x Límite Superior de la Normalidad (LSN) (ver tabla 2). Se observaron elevaciones de aminotransferasas (ALT más frecuente que AST) en mayor proporción en pacientes que recibieron infliximab que en controles, tanto cuando se administró infliximab en monoterapia como cuando se utilizó en combinación con otros agentes inmunosupresores. La mayoría de las alteraciones de las aminotransferasas fueron pasajeras; no obstante, un pequeño número de pacientes experimentó elevaciones más prolongadas. En general, los pacientes que desarrollaron elevaciones de ALT y AST fueron asintomáticos, y las alteraciones disminuyeron o desaparecieron, tanto con una continuación o interrupción del tratamiento con infliximab, como modificando la terapia concomitante. Durante la vigilancia postcomercialización, se han notificado casos muy raros de ictericia y hepatitis, algunos con características de hepatitis autoinmune, en pacientes que recibieron infliximab (ver sección 4.4). Anticuerpos antinucleares (ANA)/Anticuerpos anti ADN bicatenario (dsDNA): En ensayos clínicos aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con infliximab que fueron negativos para ANA en la visita basal desarrollaron positividad para ANA durante el estudio en comparación con aproximadamente una quinta parte de los pacientes tratados con placebo. Se detectaron anticuerpos anti-dsDNA por primera vez en aproximadamente el 17 % de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 0 % de los pacientes tratados con placebo. En la última evaluación, el 57 % de los pacientes tratados con infliximab permaneció positivo para anti-dsDNA. Los casos de lupus y pseudolupus, sin embargo, siguen siendo poco frecuentes (ver sección 4.4). Población pediátrica *Pacientes con artritis reumatoide juvenil:* Se estudió infliximab en un ensayo clínico con 120 pacientes (intervalo de edad: 4-17 años) con artritis reumatoide juvenil activa a pesar de estar en tratamiento con metotrexato. Los pacientes recibieron 3 o 6 mg/kg de infliximab como régimen de inducción de 3 dosis (semanas 0, 2, 6 o semanas 14, 16, 20 respectivamente) seguido de terapia de mantenimiento cada 8 semanas, en combinación con metotrexato. *Reacciones a la perfusión* Las reacciones a la perfusión se produjeron en el 35 % de los pacientes con artritis reumatoide juvenil que recibieron 3 mg/kg en comparación con el 17,5 % de los pacientes que recibieron 6 mg/kg. En el grupo de 3 mg/kg de infliximab, 4 de un total de 60 pacientes presentaron reacciones graves a la perfusión y 3 pacientes notificaron una posible reacción anafiláctica (2 de ellas figuraron entre las reacciones graves a la perfusión). En el grupo de 6 mg/kg, 2 de un total de 57 pacientes presentaron reacción grave a la perfusión, uno de los cuales presentó una posible reacción anafiláctica (ver sección 4.4). *Inmunogenicidad* Se desarrollaron anticuerpos frente a infliximab en el 38 % de los pacientes que recibieron 3 mg/kg en comparación con el 12 % de los pacientes que recibieron 6 mg/kg. Los títulos de anticuerpos fueron notablemente superiores para el grupo de 3 mg/kg en comparación con el grupo de 6 mg/kg. *Infecciones* Se produjeron infecciones en el 68 % (41/60) de los niños que recibieron 3 mg/kg a lo largo de 52 semanas, en el 65 % (37/57) de los niños que recibieron 6 mg/kg de infliximab durante 38 semanas y en el 47 % (28/60) de los niños que recibieron placebo a lo largo de 14 semanas (ver sección 4.4). *Pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn:* Las siguientes reacciones adversas se notificaron más frecuentemente en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn que participaron en el ensayo REACH (ver sección 5.1 de la FT extensa) que en pacientes adultos con enfermedad de Crohn: anemia (10,7 %), sangre en heces (9,7 %), leucopenia (8,7 %), enrojecimiento facial (8,7 %), infección vírica (7,8 %), neutropenia (6,8 %), fractura ósea (6,8 %), infección bacteriana (5,8 %) y reacción alérgica en el tracto respiratorio (5,8 %). A continuación se comentan otras consideraciones especiales. *Reacciones relacionadas con la perfusión* En REACH, el 17,5 % de los pacientes aleatorizados experimentaron 1 o más reacciones a la perfusión. No se produjeron reacciones a la perfusión graves, y 2 pacientes del ensayo REACH presentaron reacciones anafilácticas que no fueron graves. *Inmunogenicidad* Se detectaron anticuerpos frente a infliximab en 3 (2,9 %) pacientes pediátricos. *Infecciones* En el ensayo REACH, se notificaron infecciones en el 56,3 % de los pacientes aleatorizados tratados con infliximab. Las infecciones se notificaron más frecuentemente en los pacientes que recibieron perfusiones cada 8 semanas que en los que recibieron perfusiones cada 12 semanas (73,6 % y 38,0%, respectivamente), mientras que las infecciones graves se notificaron en 3 pacientes del grupo de tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas y en 4 pacientes del grupo de tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas. Las infecciones notificadas más frecuentemente fueron infección del tracto respiratorio superior y faringitis, y la infección grave notificada más frecuentemente fue el absceso. Se notificaron tres casos de neumonía (1 grave) y 2 casos de herpes zoster (ninguno fue grave). *Pacientes pediátricos con colitis ulcerosa:* En general, las reacciones adversas notificadas en los ensayos de colitis ulcerosa en pediatría (C0168T72) y en los estudios de colitis ulcerosa en adultos (ACT 1 y ACT 2) fueron generalmente coincidentes. En C0168T72, las reacciones adversas más frecuentes fueron infección del tracto respiratorio superior, faringitis, dolor abdominal, fiebre y cefalea. La reacción adversa más frecuente fue empeoramiento de la colitis ulcerosa, cuya incidencia fue mayor en pacientes con una pauta de administración cada 12 semanas frente a la pauta de administración cada 8 semanas. *Reacciones relacionadas con la perfusión* En total, 8 (13,3 %) de 60 pacientes tratados experimentaron una o más reacciones a la perfusión, con 4 de 22 (18,2 %) del grupo de tratamiento cada 8 semanas y 3 de 23 (13,0 %) del grupo de tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas. No se notificaron reacciones graves a la perfusión. Todas las reacciones a la perfusión fueron de intensidad leve o moderada. *Inmunogenicidad* Se detectaron anticuerpos frente a infliximab en 4 (7,7 %) pacientes hasta la semana 54. *Infecciones* Se notificaron reacciones en 31 (51,7 %) de 60 pacientes tratados en C0168T72 y 22 (36,7 %) requirieron tratamiento antimicrobiano oral o parenteral. El porcentaje de pacientes con infecciones en C0168T72 fue similar al estudio (REACH) de la enfermedad de Crohn en pediatría pero mayor que el porcentaje en los estudios de colitis ulcerosa en adultos (ACT 1 y ACT 2). La incidencia general de infecciones en C0168T72 fue 13/22 (59 %) en el grupo de tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas y 14/23 (60,9 %) en el grupo de tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas. Las infecciones del sistema respiratorio notificadas más frecuentemente fueron infección del tracto respiratorio superior (7/60 [12 %]) y faringitis (5/60 [8 %]). Se notificaron infecciones graves en 12 % (7/60) de todos los pacientes tratados. En este estudio, hubo más pacientes en el grupo de edad entre 12 y 17 años que en el grupo de edad entre 6 y 11 años (45/60 [75,0 %]) frente a 15/60 [25,0 %]). Siendo el número de pacientes en cada subgrupo demasiado pequeño para sacar cualquier conclusión definitiva sobre el efecto de la edad en los acontecimientos de seguridad, hubo un porcentaje mayor de pacientes con acontecimientos adversos graves e interrupción del tratamiento debido a acontecimientos adversos en el grupo de edad menor que en el grupo de edad mayor. Si bien el porcentaje de pacientes con infecciones fue también mayor en el grupo de edad menor, en el caso de las infecciones graves, el porcentaje fue similar en los dos grupos de edad. En general, los porcentajes de acontecimientos adversos y reacciones a la perfusión fueron similares en los grupos de edad entre 6 y 11 y entre 12 y 17 años. Experiencia postcomercialización Las reacciones adversas graves y espontáneas de la fase de postcomercialización con infliximab en la población pediátrica han incluido neoplasias, incluidos linfomas de células T hepatoesplénicos, alteraciones pasajeras en las enzimas hepáticas, síndromes pseudolúpicos y positividad a anticuerpos (ver secciones 4.4 y 4.8). Información adicional sobre poblaciones especiales *Pacientes de edad avanzada (≥65 años)* En los ensayos clínicos de artritis reumatoide, la incidencia de infecciones graves fue mayor en pacientes de más de 65 años tratados con infliximab y metotrexato (11,3 %) que en los pacientes menores de 65 años de edad (4,6 %). En los pacientes tratados con metotrexato solo, la incidencia de infecciones graves fue del 5,2 % en pacientes mayores de 65 años frente al 2,7 % en pacientes menores de 65 años (ver sección 4.4). Notificación de sospechas de reacciones adversas Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **4.9 Sobredosis** No se han notificado casos de sobredosis. Se han administrado dosis únicas de hasta 20 mg/kg sin efectos tóxicos. **5. DATOS FARMACÉUTICOS 5.1 Lista de excipientes** Sacarosa, polisorbato 80, dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, hidrogenofosfato de sodio dihidrato. **5.2 Incompatibilidades** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **5.3 Periodo de validez** 60 meses. Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de la solución reconstituida durante 24 horas a 25°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto deberá usarse tan pronto como sea posible pero dentro de las 3 horas de la reconstitución y dilución. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación antes de su utilización son responsabilidad del usuario y no deberán sobrepasar 24 horas a 2ºC -8 ºC. **5.4 Precauciones especiales de conservación** Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 5.3. **5.5 Naturaleza y contenido del envase** Vial de vidrio Tipo 1 con un tapón de goma (butilo) y un cierre de aluminio con un disco extraíble. Remsima está disponible en envases con 1 vial. **5.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones** 1. Es necesario calcular la dosis y el número de viales de Remsima. Cada vial de Remsima contiene 100 mg de infliximab. También es preciso calcular el volumen total de solución reconstituida de Remsima necesario. 2. En condiciones asépticas, se debe reconstituir cada vial de Remsima con 10 ml de agua para preparaciones inyectables, utilizando una jeringa equipada con una aguja de calibre 21 (0,8 mm) o menor. Es preciso retirar el tapón extraíble del vial y limpiar la parte superior con una torunda de algodón empapada en alcohol al 70 %. Se debe insertar la aguja de la jeringa en el vial en el centro del tapón de goma y dirigir el agua para preparaciones inyectables hacia la pared de vidrio del vial. La solución debe removerse con suavidad mediante un movimiento rotatorio del vial para disolver el polvo. Debe evitarse la agitación prolongada o vigorosa. EL VIAL NO DEBE AGITARSE. Es posible que durante la reconstitución se forme espuma en la solución. La solución reconstituida debe reposar durante 5 minutos. La solución debe ser de incolora a amarillo claro y opalescente. En la solución pueden aparecer unas finas partículas translúcidas, ya que infliximab es una proteína. La solución no debe utilizarse si presenta partículas opacas, alteración del color u otras partículas extrañas. 3. El volumen de solución reconstituida de Remsima necesario debe diluirse hasta 250 ml con solución para perfusión 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico. Esto puede realizarse extrayendo del frasco de vidrio o de la bolsa de perfusión de 250 ml un volumen de la solución para perfusión 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro sódico igual al volumen de Remsima reconstituido. El volumen de solución reconstituida de Remsima necesario debe añadirse lentamente al frasco o bolsa de perfusión de 250 ml y mezclarse suavemente. 4. La solución para perfusión intravenosa debe administrarse durante un período no inferior al tiempo de perfusión recomendado (ver sección 4.2). Debe usarse sólo un equipo para perfusión con un filtro de entrada de baja afinidad a proteínas, no pirogénico y estéril (tamaño del poro 1,2 micrómetros o menor). Como no incluye conservantes, se recomienda que la administración de la solución para perfusión intravenosa se comience lo antes posible y dentro de las 3 horas de la reconstitución y dilución. Cuando la reconstitución y dilución se realizan bajo condiciones asépticas, la solución para perfusión de Remsima se puede utilizar dentro de las 24 horas si se conserva entre 2 ºC y 8 ºC. Las porciones no utilizadas de solución para perfusión intravenosa no deben conservarse para su reutilización. 5. Antes de su administración, Remsima se debe inspeccionar visualmente en cuanto a partículas o alteración del color. No debe utilizarse si se observan partículas opacas visibles, alteración del color o partículas extrañas. 6. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Celltrion Healthcare Hungary Kft., 1051 Budapest, Bajcsy-Zsilinszky út 12., 4. em. 410. Hungría **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/1/13/853/001 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Fecha de la primera autorización: 10/septiembre/2013 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/. **PRESENTACIONES DEL PRODUCTO Y PRECIO RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN** Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso hospitalario. Incluido en la oferta del SNS. Para más información, consultar la Ficha Técnica completa del producto.

Anuncio NN 2017_Maquetación 1 21/03/17 17:52 Página 1

9º Simposio de Diabetes en el Embarazo

La diabetes gestacional incrementa hasta en ocho veces la probabilidad de que el niño desarrolle diabetes tipo 2

● *En algunos países el riesgo de desarrollar diabetes gestacional se acerca al 20-30%*

La diabetes gestacional puede afectar la salud a largo plazo tanto de la madre como del bebé. Por ejemplo, los hijos de madres con diabetes gestacional tienen hasta ocho veces más probabilidad de desarrollar diabetes tipo 2[1] u obesidad en la adolescencia o en la edad adulta[2]. Así se ha puesto de manifiesto durante el 9º Simposio de Diabetes en el Embarazo, con Novo Nordisk como patrocinador principal, y que acaba de celebrarse en Barcelona.

Como advierte el doctor Alan Moses, director médico de Novo Nordisk, *"aunque la diabetes gestacional no es tan severa como la diabetes tipo 1, tiene un gran impacto en el desarrollo del bebé, los riesgos asociados con el parto y eleva el riesgo de tener diabetes años más tarde, también para la madre"*. De hecho, aproximadamente el 50% de las mujeres con diabetes gestacional desarrollan diabetes tipo 2 antes de los cinco años posteriores al embarazo[3].

Por estas razones son tan importantes las pruebas para detectar la diabetes durante el embarazo o controlarla si la madre ya es diabética, ya que ofrecen la posibilidad de reducir la morbilidad y la mortalidad prevenibles de las madres y frenar la diabetes tipo 2. Y es que en los últimos años se ha producido un notable aumento en el número de mujeres que desarrolla diabetes durante el embarazo, *"soliendo aparecer en el último trimestre de la gestación"*, indica este experto. En algunos países, el riesgo de desarrollar diabetes gestacional oscila ya entre un 20-30%, lo cual está asociado a la mayor prevalencia de obesidad.

Las terapias: un antes y un después

Antes de 1922, cuando se usó por primera vez la insulina, las mujeres en edad fértil con diabetes tipo 1 no podían concebir o morían durante el embarazo. Sin embargo, *"en los últimos 30 años se ha hecho un gran esfuerzo para evitar la mortalidad y las nuevas insulinas basales, como insulina detemir, proporcionan un excelente control de la glucosa con menor riesgo de reacciones hipoglucémicas. Un trabajo que ha permitido que haya menos riesgo de mortalidad perinatal, malformaciones congénitas y otros efectos adversos en la madre"*, señala el doctor Alan Moses.

"Tanto es así, que debido a la eficacia de los tratamientos cada vez más mujeres con diabetes tipo 1 están dispuestas a asumir los riesgos del embarazo", afirma el doctor.

Como explica, *"en Novo Nordisk, nos esforzamos cada día para desarrollar nuevos análogos de la insulina que reproduzcan mejor el perfil de la insulina secretada en alguien que no tiene diabetes. Por ejemplo, pronto probaremos con la insulina de nueva generación degludec en mujeres embarazadas con diabetes. Además, acaba de ser aprobada la insulina aspart de acción ultra rápida que proporciona un mejor control de los niveles de glucosa tras las comidas en personas con diabetes tipo 1. Una nueva formulación de la insulina aspart que ya tiene un largo historial de uso seguro y eficaz en el embarazo"*.

Por lo tanto, gracias a estos avances terapéuticos, iniciar o intensificar el tratamiento de la diabetes en el embarazo reduce notablemente las complicaciones en la madre y el recién nacido. Pero como aclara el doctor, *"esto no sólo implica la elección de los medicamentos adecuados, sino también asegurar que la mujer es educada en relación con el autocuidado (tomar la medicación, controlar la glucosa en la sangre, ajustar la dieta y el ejercicio, mantener un seguimiento médico). De esta manera, con un buen cuidado y un continuo seguimiento, las mujeres tendrán un embarazo satisfactorio"*.

El desafío: hiperglucemia e hipoglucemia

Uno de los principales retos del profesional sanitario a la hora de atender a mujeres embarazadas con diabetes es evitar las hiperglucemias y las hipoglucemias. *"Manejar con éxito la diabetes en esta etapa de la vida de la mujer implica tener en la sangre un nivel promedio de glucosa menor que las demás personas diabéticas. Y esto aumento el riesgo de hipoglucemia"*, señala Alan Moses. Si ésta es grave puede causar un importante daño permanente tanto en la madre como en el bebé.

No obstante, asegura el doctor, *"el manejo actual de la diabetes en la madre ha reducido el riesgo de sufrir tanto hiperglucemias como hipoglucemias"*. El cambio en el estilo de vida, con una alimentación saludable y ejercicio, y medicación si fuera necesario, son suficientes para alcanzar los niveles de control de glucosa en sangre casi normales[4].

Proyectos en la India y Nicaragua

En 2009, Novo Nordisk lanzó el programa Cambiando la Diabetes® en el Embarazo para crear conciencia de los riesgos de la diabetes en esta etapa y mejorar el acceso a los diagnósticos y a la atención sanitaria.

Un programa llevado a cabo en distintos países junto con las asociaciones de diabetes y de salud materna, la colaboración de los profesionales sanitarios y las autoridades de Gobierno. Ejemplo de ello son el Proyecto en Nicaragua, con el apoyo de la Fundación Mundial de la Diabetes, la Organización Panamericana de Marketing Social (PASMO) y Healthy Lives, measurable results (PSI); y el Proyecto en la India, llevado a cabo junto al Gobierno del Estado de Madhya Pradesh (India) y Jhpiego.

"Un programa del que estamos muy orgullosos y con el que estamos consiguiendo aumentar los diagnósticos de diabetes en el embarazo, reducir la mortalidad infantil y mejorar la salud de las madres", concluye Alan Moses, director médico de Novo Nordisk.

Referencias

1. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, et al. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes the role of intrauterine hyperglycemia. Diabetes care. 2008;31(2):340–346.
2. Hod M, Kapur A, Sacks DA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2015;131:S173.
3. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational Diabetes and the Incidence of Type 2 Diabetes: A Systematic Review, Diabetes Care 25, 2002.
4. Cheung NW. The management of gestational diabetes. Vascular health and risk management. 2009;5:153.

Silvia Muñoz
Responsable de comunicación
Novo Nordisk Pharma S.A.

Originales

Análisis de los factores que influyen en la respuesta a agentes estimulantes de la eritropoyesis en enfermedad renal crónica

Rev. OFIL 2017, 27;2:171-178 *Fecha de recepción: 16/05/2016 - Fecha de aceptación: 26/10/2016*

Pérez-Diez C[1], Navarro-Aznárez H[1], Lou-Arnal LM[2], Abad Sazatornil MR[1]
1 Servicio de Farmacia
2 Servicio de Nefrología
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza (España)

RESUMEN

Objetivos: Determinación de la dosis media de epoetina β y darbepoetina α para alcanzar niveles de hemoglobina (Hb) entre 10,0-12,5 g/dl en pacientes en prediálisis y análisis de los factores implicados en la respuesta.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo. Se incluyeron pacientes con ERC que iniciaron tratamiento con AEEs entre enero-diciembre 2013. Periodo de seguimiento: 6 meses. Variables recogidas: demográficas; datos analíticos al inicio, 3 y 6 meses; comorbilidades, AEE dispensado y tratamientos farmacológicos. Fuente de datos: historia clínica y farmacoterapéutica (Farmatools®).

Resultados: 81 pacientes. Características medias basales: 59,3% hombres, 74 años (30-88), estadio 3 (29,7%), 4 (57,8%) y 5 (12,5%); Hb 10,13±1,16 g/dl; 40,7% recibieron epoetina β (dosis media semanal: 7.718,18±6.155,72 UI) y 59,3% darbepoetina α (dosis media semanal: 20,55±10,30 µg). El nivel de Hb aumentó a los 3 meses de tratamiento (incremento medio 1,52 g/dl, p<0,001) y 6 meses (1,60 g/dl, p<0,001); también aumentó el hematocrito (4,82 g/dl, p<0,001) y (5,08 g/dl, p<0,001) respectivamente. A los 3 meses, el 53,1% de los pacientes presentaban Hb 10,0-12,5 g/dl. Dosis medias semanales para alcanzar la Hb objetivo: 6.875,0 UI de epoetina β y 20,4 µg de darbepoetina α, lo que representa una relación entre ambas dosis: 337:1. Ser exfumador (p=0,004), padecer IC (p=0,006), recibir IECAs (p=0,043) y epoetina β (p=0,003) son factores que disminuyen la respuesta.

Conclusiones: A los 3 meses, el 50% de los pacientes obtienen respuesta con una relación de dosis entre epoetina β y darbepoetina α de 300 UI/1µg.

Palabras clave: **Anemia, epoetina-β, darbepoetina-α, insuficiencia-renal-crónica, prediálisis.**

Analysis of factors influencing the response of erythropoiesis stimulating agents in chronic kidney disease

SUMMARY

Purpose: Determination of epoetin β and darbepoetin α average dose required to achieve hemoglobin (Hb) 10.0-12.5 g/dl in predialysis patients and analysis of factors involved in the response.

Material and methods: Retrospective study. CKD patients who started treatment with EAs between January-December 2013 were included. Follow-up period: 6 months. Data collected: demographics; baseline, 3 and 6 months data analysis; comorbidities, EA dispensed and concomitant treatments. Data: medical and pharmacotherapeutic history (Farmatools®).

Results: 81 patients. Median baseline characteristics: 59.3% men, 74 years old (30-88), stage 3 (29.7%), 4 (57.8%) and 5 (12.5%); Hb 10.13±1.16 g/dl; 40.7% received epoetin β (average weekly dose: 7,718.18±6,155.72 UI) and 59.3% darbepoetin α (average weekly dose: 20.55 ± 10.30 µg). Hb level increased after 3 months of treatment (1.52 g/dl average increase, p<0.001) and 6 months (1.60 g/dl, p<0.001); and hematocrit level also did (4.82 g/dl, p<0.001) and (5.08 g/dl, p<0.001) respectively. After 3 months, 53.1% of patients had Hb 10.0-12.5 g/dl. Average weekly dose to achieve Hb target range: 6,875.0 UI of epoetin β and 20.4 µg of darbepoetin α, which represent a relationship between both doses: 337:1. Being a nonsmoker (p=0.004), suffering IC (p=0.006), taking IECAs (p=0.043) and epoetin β (p=0.003) are factors which decrease the effectiveness of treatment with EAs.

Conclusion: At 3 months, 50% of patients get response with a dose ratio between epoetin β and darbepoetin α of 300 IU/1µg.

Key Words: **Anaemia, epoetin-β, earbepoetin-α, chronic-renal-failure, predialysis**

Correspondencia:
Cristina Pérez Diez
Hospital Universitario Miguel Servet
(Servicio de Farmacia)
Paseo Isabel la Católica, 1-3
50009 Zaragoza
Correo electrónico: cperezd9@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La anemia, definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS)[1] como una concentración de hemoglobina (Hb) <13,0 g/dl en hombres adultos y mujeres postmenopáusicas y Hb <12,0 g/dl en mujeres premenopáusicas, es una complicación frecuente de la enfermedad renal crónica (ERC) asociada con otras complicaciones clínicas, mayoritariamente de origen cardiovascular[2]. Casi el 90,0% de los pacientes con un filtrado glomerular (FG) <25-30 ml/min tienen anemia, muchos de ellos con un nivel de Hb <10 g/dl[3].

La anemia asociada a ERC es habitualmente normocítica, normocrómica y de origen multifactorial. La principal causa es la deficiencia en la producción de eritropoyetina (EPO) endógena y la disminución de la vida media de los hematíes[4].

Los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs) incrementan los niveles de Hb permitiendo reducir el número de transfusiones necesarias de forma significativa[5]. Los AEEs actualmente disponibles en Europa para uso clínico son epoetina β (autorizada por la European Medicine Agency (EMA) en 1997), darbepoetina α (2001), metoxi-polietilenglicol epoetina β (2007) epoetina α y epoetina delta (2008), epoetina zeta (2009). Los AEEs que se están utilizando en el sistema sanitario de nuestra Comunidad tras la adjudicación por concurso son darbepoetina α y epoetina β.

Se define Hb objetivo como el valor clínicamente óptimo según las características de cada paciente. Las guías de la Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) de 2012[6] recomendaron iniciar el tratamiento con AEEs en prediálisis si la Hb ≤10 g/dl ó incluso antes según los riesgos y la sintomatología del paciente. Las guías de la Nacional Kidney Foundation (NKF) Dialysis Outcomes Quality Initiative (DOQI) para el manejo de la anemia asociada a ERC se publicaron por primera vez en 1997[7], con revisiones en 2001[8] y 2006[9]. La actualización del 2007[10] recomendaba niveles de Hb entre 11,0 g/dl-12,0 g/dl sin sobrepasar nunca los 13,0 g/dl, mientras que las guías NKF- KDOQI del 2001[8] no establecían ningún límite superior en los niveles de Hb. Las guías KDIGO[6] 2012 recomendaban en general no utilizar AEEs para mantener concentraciones de Hb >11,5 g/dl y las guías europeas[11] niveles de Hb >11,0 g/dl en prediálisis. Las fichas técnicas de epoetina β[12] y darbepoetina α[13] recomiendan empezar el tratamiento con AEEs en prediálisis sólo cuando la Hb <10 g/dl y mantener niveles de Hb entre 10,0 g/dl-12,0 g/dl, debido al aumento del riesgo de fallecimiento y de acontecimientos cardiovasculares o cerebrovasculares graves observados, incluido el infarto.

Entre las causas de resistencia al tratamiento con AEEs destacan el déficit absoluto o funcional de los depósitos corporales de hierro[14]; las pérdidas sanguíneas; procesos como la inflamación, infección o neoplasia; deficiencias vitamínicas y nutricionales; fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): IECAs y ARAII,; e incumplimiento terapéutico. Los pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) tienen un índice de resistencia a la EPO (IRE) aumentado[15].

Los objetivos que nos planteamos en el estudio fueron:

1. Evaluar la efectividad y seguridad de epoetina β y darbepoetina α en la ERC.

2. Determinar la dosis media para alcanzar niveles de Hb adecuados y la relación entre la dosis de epoetina β y darbepoetina α.

3. Estudiar los factores que pueden influir en la respuesta a dichos AEEs.

MÉTODOS

Diseño del estudio: Estudio observacional retrospectivo.

Criterios de inclusión: Se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, con ERC en prediálisis, que iniciaron tratamiento con AEEs entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2013.

Criterios de exclusión: Se excluyeron pacientes en terapia renal sustitutiva (TRS), trasplantados renales, así como aquellos con datos incompletos en su historia clínica o en los que no fue posible completar el seguimiento.

Fuentes de datos: Programa de dispensación a pacientes externos de la base de datos informatizada del Servicio de Farmacia (SF) (Farmatools®) y sistema informatizado de historias clínicas del hospital.

Variables recogidas:

- Sexo, edad, comorbilidades (HTA, diabetes *mellitus* (DM), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), dislipemia, IC, hiperuricemia, tratamientos farmacológicos concomitantes, obesidad (definida por índice de masa corporal (IMC) ≥30), consumo habitual de alcohol (>40 g de etanol/día en varones y >24 g de etanol/día en mujeres) y tabaquismo.
- Estadio de ERC según la clasificación K/DOQI[16]. El FG estimado se determinó por la fórmula four-variable Modification of Diet in Renal Disease-(MDRD-4)[17].
- Datos del tratamiento con AEEs: tipo de AEE (epoetina β ó darbepoetina α), dosis y frecuencia.
- Datos analíticos basales, a los 3 y 6 meses tras el inicio de tratamiento con AAEs: bicarbonato, hierro, ferritina, transferrina, saturación transferrina, glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol, HDL, LDL, albúmina, proteínas, cloro, sodio, potasio, fosfatasa, glutamato-oxalacetato transaminasa (GOT), glutamato-piruvato transaminasa (GPT), Hb, hematocrito, plaquetas, ácido fólico, vitamina B_{12}, hormona paratiroidea (PTH), vitamina D, calcio y fósforo.

Variables generadas: Equivalencia entre epoetina β y darbepoetina α: Relación entre las dosis medias para alcanzar niveles de Hb 10,0-12,5 g/dl, definida como el cociente entre UI de epoetina β: µg de darbepoetina α.

Selección del tipo de AEE: El tipo de AEE de inicio se determinó según decisión del nefrólogo.

Seguimiento: 6 meses posteriores al inicio de tratamiento con AEEs. Al ser un estudio retrospectivo, la analítica no se realizó exactamente a los 3 y 6 meses de tratamiento, resultando ser a los 3,18±1,03 meses y a los 6,57±1,62 meses respectivamente.

Análisis estadístico: Se realizó la estadística descriptiva calculando las proporciones de las variables cualitativas y las medias con sus correspondientes desviaciones estándar en el caso de las variables cuantitativas. Para contrastar las variables cualitativas se aplicó el test de Chi-cuadrado. En el caso de las variables cuantitativas se comprobó si seguían una distribución normal con el test de Kolmogorov-Smirnov. Cuando las variables eran normales y a igualdad de varianzas se compararon las medias utilizando el test de t-Student. En caso contrario se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. La comparación de medias se realizó con la prueba t para muestras relacionadas, ya que se trabajaba con variables medidas en los mismos casos en momentos temporales diferentes. El nivel de confianza fijada en las comparaciones fue del 95%, aceptándose como significativas las diferencias con un valor de p≤0,05. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 20.0.

RESULTADOS

De los 103 pacientes en prediálisis que iniciaron tratamiento con AEEs en 2013, se perdieron 22 pacientes: 15 por falta de datos y 7 por no ser posible completar el seguimiento (5 por éxitus y 2 por inicio de TRS). Finalmente, se incluyeron un total de 81 pacientes. El 59,3% varones, edad media de 74±10 años (rango 30-88 años). Los estadios de ERC fueron 3a (24,7%), 3b (5,0%), 4 (57,8%) y 5 (12,5%). El 59,2% de los pacientes recibieron darbepoetina α (dosis media basal: 20,55±10,30 µg/semana (5-50 µg)) y el 41,0% epoetina β (dosis media basal: 7.718,18±6.155,72 UI/semana (500-30.000 UI)).

No se encontraron diferencias significativas en los datos demográficos, analíticos basales, comorbilidades y tratamientos concomitantes según el tipo de AEEs de inicio (Tabla 1).

La Hb media basal fue de 10,13±1,16 g/dl; a los 3 meses, de 11,57±1,87 g/dl (p<0,001), y a los 6 meses, de 11,68±1,65 g/dl (p<0,001). El valor medio de hematocrito aumentó significativamente a los 3 y 6 meses de tratamiento con AEEs: 34,7% (p<0,001) y 35,3% (p<0,001) respectivamente respecto al valor basal de 30,2%. El valor de ferritina mostró diferencias estadísticamente significativas a los 3 meses de inicio del tratamiento con una media de 231,0 ng/ml respecto a 260,2 ng/ml al inicio (p=0,005). El valor de plaquetas a los 6 meses de seguimiento descendió a 210,8±58,7 10^3/µl respecto al valor basal de 223,53±85,45 10^3/µl (p=0,015). El valor de saturación de transferrina, niveles de PTH, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, calcio, colesterol, HDL, LDL, proteínas totales en suero, sodio, potasio y enzimas hepáticas no mostraron diferencias estadísticamente significativas a los 3 y 6 meses del inicio del tratamiento con AEEs (Tabla 2). En cuanto a la seguridad, a los 3 y 6 meses de tratamiento con AEEs, el 20,3% y el 18,7% de los pacientes, respectivamente, presentaron niveles de Hb ≥13,0 g/ dl (Tabla 3).

Al inicio del tratamiento con AEEs, el 47,0% de los pacientes presentó niveles de Hb ≤10 g/dl. A los 3 meses, el 53,1% alcanzaró niveles de Hb 10,0-12,5 g/dl, con una dosis media semanal de 6.875,0 UI de epoetina β y 20,4 µg de darbepoetina α, resultando una relación entre ambas dosis de 337:1. A los 6 meses, el 62,7% logró el objetivo de Hb 10,0-12,5 g/dl con una dosis media semanal de 7.035,0 UI de epoetina β y 18,70 µg de darbepoetina α, resultado una equivalencia de 376:1.

Ser exfumador, padecer IC y estar en tratamiento concomitante con IECAs influyó en una menor respuesta al tratamiento con AEEs (p=0,004; p=0,006 y p=0,043, respectivamente) (Tabla 4). El 67,5% de los pacientes tratados con darbepoetina α frente al 29,2% que recibió epoetina β, alcanzó valores de Hb entre 10,0-12,5 g/dl (p=0,003) (Tabla 5).

DISCUSIÓN

En nuestra serie, la utilización de AEEs fue mayor en varones (59,3%) y la edad media elevada (74 años). El estudio EPIRCE[18] y otras referencias bibliográficas[19-21] mostraron que la ERC afecta con mayor frecuencia a mujeres, aunque este dato podría justificarse por la tendencia de la fórmula MDRD a subestimar en ellas el FG. La edad de los pacientes concuerda con los datos del estudio EPIRCE[18] (el 21,4% de los pacientes con ERC era >64 años) y más aún con el EROCAP[22] (el 50% de la población con ERC en prediálisis tenía edades >65 años). Los pacientes con ERC presentan una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular. Por ejemplo, los pacientes del estudio EPIRCE[18] presentaron dislipemia (29,3%), obesidad (26,1%), tabaquismo activo (25,5%), HTA (24,1%) y DM (9,2%). Esta prevalencia es todavía mayor en pacientes en prediálisis incluidos en los estudios de Guerreo-Riscos *et al.*[19] y Rodríguez-Villareal *et al.*[3]: HTA 96% y 97,4% y DM 29,4% y 33,0%, respectivamente.

La evolución de ferritina y hematocrito en los pacientes de nuestro estudio fue similar a la observada por Padullés-Zamora *et al.*[2] y a la recogida en ficha técnica[13], que describen la disminución de los valores séricos de ferritina simultáneamente con el aumento del hematocrito. Sin embargo, el aumento dosis-dependiente moderado en la cifra plaquetaria durante el tratamiento con AEEs descrito en ficha técnica[12-13], no se corresponde con nuestro estudio, en el que se observa una disminución significativa del número de plaquetas (p<0,05) a los de 6 meses de tratamiento con EPO.

La ferropenia es frecuente en prediálisis. Según la bibliografía disponible, la concentración óptima de ferritina debe ser superior a 100 mg/ml (nivel mínimo exigido para iniciar tratamiento con AEEs) ó a 300 mg/ml, aunque existe un consenso para niveles entre 200 mg/ml-500 mg/ml[20]. En nuestro estudio, un 63,0% de los pacientes presentó niveles basales de ferritina >100 mg/ml y el 40,7%, valores >200 mg/ml. Se recomienda que el índice de saturación de transferrina (IST) sea mayor del 20% para obtener una buena respuesta con EPO[12-13], siendo la media basal del IST de nuestros pacientes del 24±18%. Además de la deficiencia de hierro, algunas carencias de vitamina B_{12} o de ácido fólico pueden contribuir a empeorar el grado de anemia. Sin embargo, este tipo de carencias es muy infrecuente en la población en prediálisis. De hecho, los pacientes incluidos en nuestro estudio presentaron niveles plasmáticos basales de ácido fólico y de vitamina B_{12} normales.

Los distintos ensayos randomizados en pacientes con ERC en prediálisis no acaban de establecer el nivel óptimo de Hb (CREATE en Europa, CHOIR en EE.UU., TREAT en DM tipo 2)[21-24]. Estos trabajos recomiendan mantener a los pacientes en general con Hb entre 11,0-12,5 g/dl, sin sobrepasar los 13,0 g/dl, y dejando los niveles más elevados para casos seleccionados[25-26]. La Food and Drug Administration (FDA) y la EMA emitieron advertencias de seguridad sobre el uso de AEEs y los valores de Hb, concluyendo ambas que niveles superiores a 13,0 g/dl podrían ser perjudiciales para los pacientes. La FDA recomendó usar la dosis más baja posible de AEEs e incrementarla de forma gradual para evitar la necesidad de transfusiones sin superar concentraciones de Hb >12,0 g/dl. La EMA en un informe postautorización, informó de que valores de Hb >12,0 g/dl en pacientes con ERC se asociaban con un aumento de las complicaciones graves cardiovasculares y de mortalidad por cualquier causa. En nuestra serie, el 20,3% y 18,7% de pacientes a los 3 y 6 meses respectivamente presentaron valores de Hb >13,0 g/dl, disminuyéndose la dosis de AEE semanal en 5 y 4 pacientes respectivamente.

Tabla 1
Variables demográficas, estadios ERC, comorbilidades, determinaciones analíticas y tratamientos farmacológicos

Variable	Global (n=81)	Grupo darbepoetina α (n=48)	Grupo epoetina β (n=33)
Edad (años)	74±10	72,3±11	75,2±8
Sexo varón	59,3%	52,1%	69,7%
Estadíos ERC			
- 3	23,5%	18,8%	30,3%
- 4	45,7%	58,3%	27,3%
- 5	9,9%	12,5%	6,1%
HTA	84%	79,2%	90,9%
DM	40,7%	50,0%	27,3%
Dislipemia	40,7%	45,8%	33,3%
IC	33,3%	25,0%	45,5%
Exfumadores	21,0%	14,6%	30,3%
Hiperuricemia	14,8%	18,8%	9,1%
EPOC	14,8%	16,7%	12,1%
Obesidad	14,8%	14,6%	15,2%
Depresión	8,6%	8,3%	9,1%
Osteoporosis	7,4%	6,3%	9,1%
Tabaquismo	7,4%	6,3%	9,1%
Enolismo	3,7%	4,2%	3,0%
Ferritina (µg/l)	260,2±263	261,1±247	258,3±302
Transferrina (mg/dl)	204,1±57	200,9±62	211,1±45
ST (%)	24,0±18	25,5±19	20,9±16
Hb (g/dl)	10,1±1	10,1±1	10,3±1
MDRD-4 (ml/min/1,73m^2)	23,2±8	22,2±6	25,9±11
PTH (pg/ml)	124,7±70	117,4±67	143,9±77
Ca^{2+} (mg/dl)	9,2±0,6	9,3±0,6	9,1±0,6
P^{-} (mg/dl)	9,7±39	4,0±0,8	3,8±0,5
Colesterol (mg/dl)	171,7±56	171,0±63	172,9±42
Albúmina (g/dl)	3,7±0,5	3,7±0,6	3,7±0,5
Tratamientos asociados:			
Hierro	40,7%	41,7%	39,4%
ARAII	42,0%	50%	30,3%
IECAs	23,5%	18,8%	30,3%
Diuréticos	79%	81,3%	75,8%
Estatinas	46,9%	50,0%	42,4%
Betabloqueantes	21,1%	14,6%	24,2%
Hipouricemiantes	23,5%	27,1%	18,2%

[a.] Comparación de los datos demográficos, analíticos y clínicos de los pacientes según el tipo de AEE al inicio. ARAII: antagonistas de los receptores de angiotensina II; DM: diabetes *mellitus*; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Hb: hemoglobina; HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardiaca; IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. MDRD: four-variable Modification of Diet in Renal Disease; ST: saturación de transferrina.

Tabla 2
Evolución de parámetros analíticos durante el período de estudio

Determinación	Basal	3 meses	p	6 meses	p
Fe (µg/dl)	63,9±38	55,9±29	0,313	71,6±33	0,179
Ferritina (mcg/l)	260,2±263	231,0±359	0,050*	241,2±250	0,468
Transferrina (mg/dl)	204,1±57	216,4±62	0,691	209,3±47	0,975
Saturación de transferrina (ST) (%)	24,0±18	18,6±9	0,183	23,7±11	0,514
Hemoglobina (g/dl)	10,1±1	11,6±2	<0,001*	11,7±2	<0,001*
Hematocrito (%)	30,2±3	34,7±6	<0,001*	35,3±5	<0,001*
Plaquetas (10^3/µl)	223,5±85	215,5±70	0,067	201,8±59	0,015*
MDRD-4 (ml/min/1,73m^2)	23,2±8	22,3±9	0,539	24,8±9	0,922
PTH (pg/ml)	124,7±70	139,1±115	0,606	128,0±90	0,117
Glucosa (mg/dl)	115,2±60	122,0±56	0,047	116,6±60	0,762
Urea (mg/dl)	115,0±45	107,6±46	0,338	109,2±44	0,034
Creatinina (mg/dl)	2,6±1	2,6±1	0,959	2,7±1	0,671
Ácido úrico (mg/dl)	7,4±2	8,1±2	0,469	7,2±2	0,737
Colesterol (mg/dl)	171,7±56	179,4±44	0,442	201,3±220	0,378
HDL (mg/dl)	46,8±18,6	45,6±21	0,487	48,2±21	0,291
LDL (mg/dl)	96,4±47	103,3±36	0,526	99,3±41	0,364
Albúmina (g/dl)	3,7±0,5	3,8±0,6	0,723	3,9±06	0,087
Proteínas (g/dl)	6,6±0,8	22,2±10,4	0,771	8,4±13	0,311
Cl^- (mEq/l)	103,7±5	103,2±5	0,381	103,2±4	0,122
Na^+ (mEq/l)	137,9±5	137,6±6	0,968	137,6±5	0,900
K^+ (mEq/l)	4,7±0,7	4,8±0,5	0,200	4,7±0,7	0,339
Fosfatasa (U/l)	97,0±53	108,0±94	0,155	109,5±71	0,108
GOT (U/l)	19,2±6	22,9±18	0,946	20,6±12	0,611
GPT (U/l)	16,5±12	17,1±11	0,421	15,7±13	0,387
Ca^{2+} (mg/dl)	9,2±0,6	9,2±0,6	0,079	94,±0,6	0,124
P^- (mg/dl)	9,7±39	7,8±24	0,314	7,8±27	0,329
Vitamina D	42,7±24,3	60,9±40	0,153	43,2±30	0,171

[b.] Comparación de los valores a los 3 y 6 meses con los valores basales. Los resultados se muestran como media ± desviación estándar (m ± ds). *p ≤0,05 (intervalo de confianza (IC): 95%). 3 meses: 3,18±1,03 meses; 6 meses: 6,57±1,62 meses. GOT: transaminasa glutámico oxalacética; GPT: transaminasa glutámico pirúvica; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad; MDRD-4 (filtrado glomerular calculado con la fórmula MDRD-4); PTH: hormona paratiroidea.

Tabla 3
Factores demográficos y analíticos que influyen para alcanzar valores de Hb entre 10-12,5 g/dl

Variable	3 meses		p	6 meses		p
Hombres/Mujeres (%)	56,4	48,0	0,511	60,9	65,5	0,685
<75 años/≥75 años (%)	54,8	51,5	0,790	56,2	67,4	0,322
Epoetina β/darbepoetina α (%)	29,2	67,5	0,003*	68,8	58,1	0,347
Ferritina<100/ferritina>200 (%)	60,0	55,6	0,771	68,4	70,0	0,470
ST<20/ST>20 (%)	60,0	59,1	0,952	58,3	68,0	0,483
Ferritina<100 y ST<20 Ferritina>100 y ST>20	47,9	68,8	0,148	60,7	68,4	0,548

[c.] Porcentaje de pacientes que alcanzan a los 3 y 6 meses de tratamiento con eritropoyetina (EPO) valores de hemoglobina (Hb) entre 10-12,5g/dl respecto al total de pacientes con las características demográficas y analíticas recogidas que iniciaron tratamiento con EPO. *p ≤0,05 (intervalo de confianza (IC): 95%). 3 meses: 3,18±1,03 meses; 6 meses: 6,57±1,62 meses. ST: saturación de transferrina.

Tabla 4
Influencia de comorbilidades para alcanzar valores de Hb entre 10-12,5 g/dl

Variable	3 meses	p	6 meses	p
HTA (%)	49,1	0,152	60,9	0,455
EPOC (%)	55,6	0,875	41,7	0,101
IC (%)	28,6	0,006*	50,0	0,120
Hiperuricemia/gota (%)	87,5	0,058	45,5	0,201
DM (%)	46,2	0,355	61,3	0,836
Dislipemia (%)	45,8	0,365	60,0	0,697
Extabaco (%)	15,4	0,004*	66,7	0,720
Tabaquismo (%)	75,0	0,616	50,0	0,504
Obesidad (%)	66,7	0,380	58,3	0,735
Depresión (%)	57,1	0,821	50,0	0,504
Osteoporosis (%)	33,3	0,482	33,3	0,284
Enolismo (%)	33,3	0,482	33,3	0,284

[e.] Porcentaje de pacientes que alcanzan valores de hemoglobina (Hb) entre 10-12,5 g/dl a los 3 y 6 meses de tratamiento con eritropoyetina (EPO) respecto al total de pacientes que iniciaron tratamiento con EPO y reciben los tratamientos concomitantes descritos. *p ≤0,05 (intervalo de confianza (IC): 95%). ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; Hb: hemoglobina; IBP: inhibidores de la bomba de protones; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

En cuanto al análisis de los factores implicados en la respuesta al tratamiento, señalar en primer lugar, la influencia del tipo de AEE. La efectividad de darbepoetina α para lograr valores de Hb entre 10,0-12,5 g/dl fue superior que la de epoetina β (p=0,003). La relación entre las dosis medias utilizadas de epoetina β y darbepoetina α para mantener valores de Hb estables en dicho intervalo resultó en 337:1, que difiere del ratio utilizado en los ensayos pivotales de darbepoetina α[12]: 200:1. Nuestro resultado concuerda con el de Andreas Bock *et al.*[27], que obtuvieron una relación entre epoetina β y darbepoetina α de 336:1 para mantener una Hb media de 11,8±0,6 g/dl. También concluyeron que el factor de conversión 200:1 es apropiado para pacientes que han recibido previamente dosis bajas de epoetina β (<5.000 UI/semana), mientras que para aquellos tratados con dosis de epoetina β ≥5.000 UI/semana es más adecuado un factor de conversión 250:1-350:1. En el estudio de Arrieta *et al.* [28], el factor de conversión 300:1 fue apropiado para pacientes en hemodiálisis que recibieron dosis de epoetina α ≤200 UI/kg/semana y 350:1 para pacientes tratados con dosis mayores. Los resultados obtenidos en relación al factor de conversión entre los dos AEE deben ser confirmados en estudios posteriores con mayor tamaño muestral, valorando si las características de los dos grupos de pacientes son homogéneas y no hay diferencias en algún factor que pueda influir en la efectividad de los mismos, como la comorbilidad. En pacientes en los que coinciden simultáneamente la disminución de la disponibilidad de hierro, HTA e IC, (síndrome reno-cardíaco crónico IV y V) es de esperar que la resistencia a EPO ocurra con más frecuencia, precisando la administración de dosis mayores para mantener niveles de Hb similares[14]. La coexistencia de ambas enfermedades condiciona una situación de inflamación con aumento de citocinas inflamatorias (IL-1, IL-6, interferón, etc.), que inducen apoptosis de los progenitores eritroides y, al estimular la producción de hepcidina, disminuyen la disponibilidad del hierro.

El tratamiento con inhibidores del SRAA influye en una menor respuesta al tratamiento con AEEs. López-Gómez *et al.*[29] también concluyeron mayor resistencia a EPO en pacientes en tratamiento concomitante con IECAs. Fernández Gallego *et al.*[14] sugirieron la necesidad de dosis mayores de EPO en pacientes en prediálisis tratados con IECAs al compararlos a los no tratados. Algunos de los productos del metabolismo de los IECAs podrían actuar inhibiendo la eritropoyesis en fases precoces, dando lugar a una disminución en la respuesta a la EPO. Los IECAs producen una disminución de la secreción de EPO a nivel renal, pudiendo agravar la anemia de pacientes con IRC, portadores de trasplante renal[25] o en hemodiálisis[14]. Además, en un artículo reciente en enfermos con IRC avanzada, Ahmed *et al.*[30] concluyeron que la retirada de los fármacos inhibidores del SRAA se asociaba a una mejoría relevante y persistente de la función renal, con un aumento de la TFG superior al 25% en el 61,5% de los casos estudiados.

Nuestro estudio tiene como principales limitaciones ser un estudio retrospectivo, con un periodo de seguimiento corto de 6 meses, un tamaño de muestra reducido y limitado a un centro. El diseño del estudio no está planteado para calcular el factor de conversión, a pesar de que los grupos son homogéneos ya que no presentan diferencias significativas en datos demográficos, comorbilidades, valores analíticos, ni fármacos concomitantes según el tipo de AEE de inicio y nuestros resultados concuerdan con trabajos que plantean este objetivo. Por otra parte, nuestra serie aporta datos de efectividad y seguridad obtenidos en condiciones reales de práctica clínica que pueden ser útiles para optimizar el tratamiento con EPO.

Tabla 5
Influencia de tratamientos farmacológicos concomitantes para alcanzar Hb 10-12,5 g/dl

Variable	3 meses	p	6 meses	p
IECA	31,3	0,043 *	55,6	0,474
ARA II	63,0	0,178	65,6	0,648
Antidiabéticos orales	33,3	0,199	68,8	0,571
Insulina	25,0	0,052	66,7	0,720
Diuréticos	52,8	0,917	55,9	0,210
β bloqueantes	46,2	0,807	57,1	0,421
Antagonistas de calcio	57,9	0,349	65,0	0,896
IBP	45,2	0,326	61,7	0,220
Suplementos de calcio	62,5	0,386	53,3	0,403
Suplementos de hierro	61,5	0,265	53,3	0,172
Vitamina D	75,0	0,265	66,7	0,755
Antiparatiroideos	71,4	0,433	62,5	0,992
Bicarbonato	50,0	0,850	55,6	0,638
Estatinas	50,0	0,659	62,9	0,807

[e.] Porcentaje de pacientes que alcanzan valores de hemoglobina (Hb) entre 10-12,5 g/dl a los 3 y 6 meses de tratamiento con eritropoyetina (EPO) respecto al total de pacientes que iniciaron tratamiento con EPO y reciben los tratamientos concomitantes descritos. *p ≤0,05 (intervalo de confianza (IC): 95%). ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; Hb: hemoglobina; IBP: inhibidores de la bomba de protones; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

CONCLUSIONES

1. Se comprueba la efectividad del tratamiento con AEEs, ya que los valores medios de Hb y hematocrito aumentan de forma significativa a los 3 y 6 meses de tratamiento con respecto a los valores de Hb y hematocrito basales. En cuanto a la seguridad, el 20,3% y 18,7% de pacientes a los 3 y 6 meses respectivamente presentaron niveles de Hb >13,0 g/dl.

2. La efectividad conseguida con darbepoetina α es mayor que con epoetina β en cuanto a la consecución de lograr valores de Hb entre 10,0-12,5 g/dl. Además, darbepoetina α permite una frecuencia de administración más cómoda para el paciente y una relación entre dosis más coste/efectiva que lo que supondría la relación 1:200 referida en ficha técnica.

3. En cuanto a los factores modificadores de la respuesta, ser exfumador y padecer IC influyen de forma significativa en una menor respuesta al tratamiento con AEEs. Los requerimientos de EPO se modifican por la administración concomitante de IECAs, por lo que hay que valorar la relación coste-beneficio de estos antihipertensivos en el tratamiento de la anemia con EPO.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Nutritional Anaemias: Report of a WHO Scientific Group. Geneve: Switzerland: World Health Organization, 1968.
2. Rodríguez Villareal I, Ortega O, Gallar P, Sánchez M, Callejas R, Gracia C, et al. Características clínicas y bioquímicas de pacientes en prediálisis con respecto a los niveles de 25-hidroxivitamina D. Nefrología. 2011;31(2):185-91. doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Jan.10560.
3. Sarrias Lorenz X, Bardón Otero E, Vila Paz ML. El paciente en prediálisis: toma de decisiones y libre elección terapéutica. Nefrología [Internet]. 2008 [citado 30 diciembre 2014]; Supl.3: 119-122: [aprox. 4 p.]. Disponible en: www.senefro.org.
4. Molina M, Sevillano AM, Ramos-Estévez LE. Anemia en paciente con enfermedad renal crónica: "no todo es insuficiencia renal". Nefrología Sup Ext. 2012;3(5):8-13. doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre 2012. Sep.11709.
5. Jauréguy M, Choukroun G. Factors affecting the response to erythropoiesis-stimulating agents. Nephrol Ther. 2006 Sep;2 Suppl 4:S274-82. PubMed: PMID 17373270.
6. KDIGO clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease. Kidney Int [Internet]. Suppl 2012 [citado 4 noviembre 2014]; 2:288: [aprox 12 p.]. Disponible en: www.uptodate.com.
7. NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. Am J Kidney Dis [Internet]. 1997 [citado 4 noviembre 2014]; 30:S192: [aprox 12 p.]. Disponible en: www.uptodate.com.
8. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. Am J Kidney Dis [Internet]. 2001 [citado 4 noviembre 2014]; 37:S182: [aprox 12 p.]. Disponible en: www.uptodate.com.
9. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis [Internet]. 2006 Suppl 4 [citado 4 noviembre 2014]; 47:S1: [aprox 12 p.]. Disponible en: www.uptodate.com.

10. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of haemoglobin target. Am J Kidney Dis. [Internet]. 2007 [citado 4 noviembre 2014]; 50:471: [aprox 12 p.]. Disponible en: www.uptodate.com.
11. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, et al. Normalization of haemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N Engl J Med. 2006;355:2071-84. Ref.(4) en López Gómez JM. Manejo de la anemia en la enfermedad renal crónica. Nefrología [Internet]. 2008 [citado 5 diciembre 2014]; Supl.3:63-6: [aprox 4p.]. Disponible en: www.senefro.org.
12. Ficha técnica de Neorecormon®. Breda: Amgen; 2012.
13. Ficha técnica de Aranesp®. Welwyn Garden City: Roche; 2011.
14. Fernández-Gallego J, Ramos B, Ruiz A, Contreras J, Alvarez Bustos G, López de Novales E. Estudio de algunos factores que pueden influir en el tratamiento con eritropoyetina de la anemia en hemodiálisis. Nefrología. 2000;20(2):164-70.
15. Locatelli F, Aljama P, Barany P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, et al. European Best Pracitce Guidelines Working Group. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant. 2004;19 (Supl.2):1-47. Ref.(1) en López Gómez JM. Manejo de la anemia en la enfermedad renal crónica. Nefrología [Internet]. 2008 [citado 5 diciembre 2014]; Supl.3:63-6: [aprox 4p.]. Disponible en: www.senefro.org.
16. Jofré R. Factores que afectan a la calidad de vida en pacientes en predialisis, diálisis y trasplante renal. Nefrología. 1999;19 (Supl.1):84-90.
17. Levey AS, Greene T, Kusek JW. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. J Am Soc Nephrol. 2000;11:155A.
18. Otero González A, De Francisco A, Ganoso P, García F. Prevalencia de la IRC en España: resultados del estudio EPIRCE. Nefrología. 2010;30(1):78-86.
19. Guerrero-Riscos MA, Montes-Delgado R, Seda-Guzmán M, Praena-Fernández JM. Resistencia a eritropoyetina y supervivencia en pacientes con enfermedad renal crónica 4-5 no-D y enfermedad cardiaca. Nefrología [Internet]. 2012 [citado 13 diciembre 2014]; 32(3):343-52: [aprox 10p.]. Disponible en: www.revistanefrologia.com.
20. Caravaca F, Villa J, García de Vinuesa E, Martínez del Viejo C, Martínez Gallardo R, Macías R, et al. Asociación entre fósforo sérico y progresión de la enfermedad renal crónica avanzada. Nefrología [Internet]. 2011 [citado 13 diciembre 2014]; 31(6):707-15: [aprox 9p.]. Disponible en: www.revistanefrologia.com.
21. Alcázar R, Tato A, García F, Barrios V, Quereda C. ¿Cambiará la prescripción de agentes estimulantes de la eritropoyesis en prediálisis tras los resultados del estudio TREAT? Revista Nefrología [Internet]. 2010 [citado 13 diciembre 2014]; 30(1):114-8: [aprox 5p.]. Disponible en: www.revistanefrologia.com.
22. De Francisco ALM, De la Cruz JJ, Cases A, De la Figuera M, Egocheaga MI, Górriz JI, et al. Prevalencia de insuficiencia renal en Centros de Atención Primaria en España: Estudio EROCAP. Nefrología. 2007;27(3):300-6.
23. López Gómez JM. Manejo de la anemia en la enfermedad renal crónica. Nefrología [Internet]. 2008 [citado 5 diciembre 2014]; Supl.3:63-6: [aprox 4p.]. Disponible en: www.senefro.org.
24. Locatelli F and Del Vecchio L. Haemoglobin levels and health-related quality of life; a neglected hard end point. Nephrol Dial Transplant. 2014;29:1272-1274. doi: 10.1093/ndt/gfu059.
25. Goeij de M, Meuleman Y, Van Dijk S, Grootendorst DC, Dekker FW, Halbesma N, et al. Haemoglobin levels and health-related quality of life in Young and elderly patients on specialized predialysis care. Nephrol Dial Transplant. 2014;29:1391-1398. doi:10.1093/ndt/gft533.
26. Anaya S, Rivera F, Sánchez de la Nieta MD, Carreño A, Vozmediano C, Alcalde MP, et al. Relación entre comorbilidad, anemia y respuesta a derivados eritropoyéticos en pacientes incluidos en programa de hemodiálisis periódicas. Nefrología. 2008;28(2):186-92.
27. Andreas Bock H, Hirt-Minkowski P, Brünisholz M, Keusch G, Rey S, Von Albertini B. Darbepoetin alpha in lower-than-equimolar doses maintains haemoglobin levels in stable haemodialysis patients converting from epoetin α/β. Nephrol Dial Transplant. 2008;23:301-08. doi:10.1093/ndt/gfm579.
28. Arrieta J, Moina I, Molina J, Gallardo I, Muñiz ML, Robledo C, et al. Switch from epoetin to darbepoetin alfa in hemodialysis: dose equivalence and hemoglobin stability. International journal of Nephrology and Renovascular Disease. 2014;353-359.
29. López-Gómez JM, Portolés JM, Aljama P. Factors that condition the response to erythropoietin in patients on hemodialysis and their relation to mortality. Kidney Int. Suppl 2008; (111):75-81. PubMed: PMID 19034333.
30. Ahmed AK, Kamarth NS, El Kossi M, El Nahas AM. The impact of stopping inhibitors of the renin-angiotensin system in patients with advance chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2010;25:3977-82. Ref.(1) en Díaz-Domínguez ME, Fernández-Lucas M, Gomis-Couto A. Efectos de la suspensión de IECA y ARA II en enfermedad crónica avanzada. [carta] Nefrología 2012;32(3):400-1.

abbvie

LA INNOVACIÓN Y LA CIENCIA, NUESTRA PASIÓN. MEJORAR LA SALUD DE LAS PERSONAS, NUESTRA RAZÓN DE SER.

AbbVie nace como una compañía biofarmacéutica de vanguardia que aúna el espíritu innovador de la biotecnología con la solidez de una compañía farmacéutica.

La pasión impulsa nuestra ciencia, permitiéndonos desarrollar nuevos tratamientos capaces de mejorar la salud de las personas.

Porque cada vida es importante, trabajamos para estar a la altura.

www.abbvie.es

PERSONAS. PASIÓN. POSIBILIDADES.

Advancing Therapeutics, Improving Lives.

Desde hace más de 25 años Gilead investiga, desarrolla y comercializa medicamentos innovadores en áreas de salud cuyas necesidades terapéuticas no están cubiertas.

Nuestros medicamentos, ya sean comercializados o en desarrollo, incluyen tratamientos para diferentes áreas terapéuticas: VIH/sida, enfermedades hepáticas, cáncer, enfermedades inflamatorias y respiratorias y afecciones cardiovasculares.

Cada día nos esforzamos en transformar, simplificar y mejorar la calidad de vida de personas con enfermedades graves.

GILEAD

© 2015 Gilead Sciences, Inc.

Originales

Estudio del coste de las terapias biológicas en patologías reumáticas según práctica clínica de un hospital

Rev. OFIL 2017, 27;2:181-186 *Fecha de recepción: 18/05/2016 - Fecha de aceptación: 20/06/2016*

Martiarena Ayestarán A, Martínez Martínez C, Mínguez Cabeza AC
Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Araba (Sede Txagorritxu). Vitoria-Gasteiz (España)

RESUMEN
Objetivo: Determinar el coste anual por episodio de tratamiento y el porcentaje de dosis media recibida según práctica clínica, de tocilizumab, etanercept, adalimumab o infliximab en artritis reumatoide (AR), espondilitis anquilosante (EA) y artritis psoriásica (Aps); así como, comparar estos resultados con el coste teórico y la dosis según ficha técnica.
Método: Estudio observacional retrospectivo. Se incluyeron pacientes con AR, EA y Aps procedentes de Reumatología que recibieron tratamiento con estas terapias al menos durante 1 año entre enero 2009–diciembre 2013 y fueron atendidos por el Servicio de Farmacia.
Resultados: Se estudiaron 251 episodios de tratamiento: 106 de adalimumab, 89 de etanercept, 38 de infliximab y 18 de tocilizumab. Adalimumab fue el medicamento más dispensado (42,2%). Hubo diferencias en el coste real anual entre las terapias subcutáneas: etanercept fue un 4,0% más barato que adalimumab en AR (p=0,012), un 12,2% más barato en EA (p=0,002) y un 18,2% más barato en Aps (p=0,001). La mediana del coste real anual fue menor que la mediana del coste teórico anual en todas las terapias excepto para infliximab. Infliximab fue la única terapia cuyo coste real en AR fue superior al coste teórico (p=0,140). En AR, los porcentajes de dosis media recibidas fueron inferiores a las teóricas para tocilizumab (86,7%), etanercept (93,1%) y adalimumab (89,3%), pero no para infliximab (114,2%).
Conclusiones: Etanercept, adalimumab y tocilizumab se emplearon en un porcentaje de dosis inferiores a las recomendadas en ficha técnica.

Palabras clave: **Coste, tocilizumab, etanercept, adalimumab, infliximab, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica.**

Cost study of biological therapies in clinical practice of rheumatic diseases in a hospital

SUMMARY
Objective: To calculate, according to clinical practice, the annual median cost per episode of treatment and the percentage of dispensing median dose of tocilizumab, etanercept, adalimumab or infliximab in Rheumatoid Arthritis (RA), Ankylosing Spondylitis (AS) or Psoriatic Arthritis (PsA). In addition, compare those results with the theoretical cost and recommended doses.
Method: Observational retrospective study. From January 2009 to December 2013 all adults with RA, AS or PsA treated with these therapies for at least 1 year were included. They were attended at Rheumatology and Pharmacy services.
Results: 251 episodes of treatment were included: 106 of adalimumab, 89 of etanercept, 38 of infliximab and 18 of tocilizumab. Adalimumab was the most usually dispensed drug (42.2%). There were described differences in real cost between two subcutaneous therapies: etanercept was 4.0% cheaper than adalimumab in RA (p=0.012), 12.2% cheaper in EA (p=0.002) and 18.2% more economical in PsA (p=0.001). The real annual median cost was lower than theoretical annual cost per all therapies except for infliximab. Only in RA, the real annual median cost of infliximab was higher than the theoretical cost (p=0.140). In RA, the percentage of dispensed median real dose of tocilizumab (86.7%), etanercept (93.1%) and adalimumab (89.3%) were lower than recommended doses, except for infliximab (114.2%).
Conclusions: Real dosage of etanercept, adalimumab or tocilizumab was lower than recommended dosage.

Key Words: **Drug cost, tocilizumab, etanercept, adalimumab, infliximab, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis.**

Correspondencia:
Amaia Martiarena Ayestarán
C/Andrearriaga nº 1A 1ºB
20305 Irún (Guipúzcoa)
Correo electrónico: amaiamarti@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El creciente coste sanitario es una de las mayores preocupaciones de los países desarrollados, especialmente en aquellos donde la cobertura sanitaria es universal. La estimación de los costes directos de las enfermedades crónicas, como la Artritis Reumatoide (AR), Espondilitis Anquilosante (EA) o la Artritis Psoriásica (Aps), se ha convertido en una herramienta fundamental para realizar una adecuada provisión de los recursos sanitarios.

Las terapias biológicas constituyen uno de los avances más importantes en el tratamiento de distintos tipos de artritis crónicas y procesos inmuno-mediados de las últimas décadas. Su eficacia clínica ha sido ampliamente confirmada en ensayos clínicos y estudios observacionales, con un perfil de seguridad y tolerabilidad aceptables[1]. Dentro de las terapias biológicas se incluyen los antagonistas del factor de necrosis tumoral: infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab y certolizumab pegol. Todos ellos tienen indicación en AR y, excepto certolizumab pegol, también están aprobados en Aps y EA. En la AR también han recibido su aprobación los biológicos abatacept, rituximab y tocilizumab.

No existen prácticamente estudios "head to head" entre los diversos biológicos, pero varios meta-análisis y revisiones sistemáticas demuestran una eficacia similar entre ellos, por lo que la elección de una terapia biológica se basa en la vía de administración, la pauta posológica, la seguridad, la preferencia y comorbilidades del paciente, así como en el coste económico[2-4].

En la práctica clínica, una monitorización frecuente de la actividad de la enfermedad y un ajuste cuidadoso de las dosis administradas, ha demostrado ser más efectivo que un tratamiento de rutina[5]. Es necesario un tratamiento mantenido para minimizar el riesgo de recaída, pero en determinados casos, es posible la modificación de la posología[2,5]. Son claves por tanto, la gestión de las dosis y el gasto asociado a los mismos, buscando mejorar la eficiencia de los tratamientos. Los estudios observacionales permiten estimar la utilización real de los fármacos[6]. Por todo ello, teniendo en cuenta el elevado coste de las terapias biológicas, el objetivo de este estudio es determinar el coste anual por episodio de tratamiento biológico y el porcentaje de dosis media recibida según práctica clínica habitual de tocilizumab, etanercept, adalimumab o infliximab en AR, EA y Aps; así como, comparar estos resultados con el coste teórico y la dosis según ficha técnica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Estudio observacional retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes (≥18 años) con AR, EA o Aps confirmada (según clasificación CIE-9), pertenecientes al Servicio de Reumatología de un hospital de tercer nivel, que recibieron tratamiento con etanercept, adalimumab, infliximab y/o tocilizumab al menos durante 1 año dentro del periodo enero 2009–diciembre 2013 y fueron atendidos por el Servicio de Farmacia. Se excluyeron golimumab, certolizumab pegol y abatacept por el bajo número de casos: 6, 3 y 0, respectivamente. Un mismo paciente pudo ser tratado con varias de las terapias biológicas analizadas durante el estudio. Así mismo, debían cumplir estar en monoterapia con uno de estos biológicos o en combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) sintéticos, antinflamatorios no esteroides (AINE), corticoides y/o analgésicos. Para las terapias con posología peso-dependiente (infliximab o tocilizumab) era imprescindible tener el peso del paciente. Además, para confirmar el diagnóstico, los pacientes con AR debían cumplir los criterios de clasificación del American College of Rheumatology; los pacientes con EA, los criterios de clasificación de Nueva York modificados/ASAS; y los pacientes con Aps, los criterios de clasificación CASPAR.

Los datos se recogieron a partir de la historia clínica electrónica y del programa de atención farmacéutica de la consulta del Servicio de Farmacia.

Variables

Se estudiaron características demográficas (género y edad); características clínicas (indicación farmacoterapéutica); coste anual (euros) por episodio de tratamiento biológico y el porcentaje de dosis media recibida de cada medicamento en la práctica clínica de cada patología.

Se obtuvo un dato de dosis (miligramos) y de coste (euros) para cada episodio de tratamiento. A partir de ellos, se obtuvo la mediana por terapia biológica en cada indicación farmacoterapéutica.

El tiempo real de tratamiento con cada fármaco, se determinó teniendo en cuenta la primera y la última fecha de dispensación, y los periodos de interrupción temporal de cada caso.

Para el cálculo de la desviación entre la dosis media real con respecto a la recomendada en ficha técnica, se consideró el valor 100% como dosis total en condiciones teóricas. Se comparó este dato teórico con la dosis total real recibida expresada en porcentaje.

Este estudio obtuvo la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Araba. Además, fue clasificado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) como "Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo" (EPA-OD).

Análisis estadístico

Los datos se analizaron mediante el paquete estadístico SPSS v17.0. Se realizó un análisis descriptivo del coste anual de cada episodio de tratamiento biológico y del porcentaje de dosis media recibida según práctica clínica habitual de cada patología. Con la idea de ver si había diferencias, se comparó esta información con el coste teórico y la dosis según ficha técnica, presentando los resultados con la mediana.

Para determinar la normalidad de las variables cuantitativas se empleó la prueba de bondad de ajuste Kolmogorov-Smirnov. Se consideraron significativos los valores de $p<0,05$.

Dado que no se cumplió la normalidad, se aplicaron las pruebas no paramétricas Test H de Kruskall-Wallis para determinar si había o no diferencias entre los tratamientos biológicos en las distintas patologías estudiadas, y el Test U de Mann-Whitney para hacer las comparaciones dos a dos de estas terapias.

Para el estudio de la posible asociación de datos apareados en variables cuantitativas, se utilizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon.

RESULTADOS

Se estudiaron 251 episodios de tratamiento: 106 de adalimumab, 89 de etanercept, 38 de infliximab y 18 de tocilizumab. El conjunto de los episodios correspondieron a 236 pacientes. La descripción de cada terapia biológica se detalla en la tabla 1.

Adalimumab fue el medicamento más dispensado tanto por patología como en su conjunto. El 59,4% de los episodios de tratamiento analizados fueron para tratar AR, el 23,5% para EA y el 17,1% para tratar Aps (Tabla 2). En AR, los valores promedio del porcentaje de dosis recibidas eran inferiores a las especificadas en ficha técnica para todas las terapias, excepto para infliximab. En el resto de patologías, el porcentaje de dosis recibida fue inferior a la teórica en todos los casos, incluido infliximab. Sólo en AR, estas diferencias eran estadísticamente significativas. En esta patología, infliximab fue la terapia que más se alejó de la posología establecida en ficha técnica y etanercept la que más se aproximó a ella. En EA, infliximab fue también la terapia que más se alejó de la posología teórica pero adalimumab fue la que más se acercó a ella. En Aps en cambio, etanercept fue la terapia que más se desvió de la posología teórica y adalimumab la que más se acercó a ella (Tabla 3).

Los resultados del coste anual real de cada episodio de tratamiento y su relación con el coste teórico correspondiente se describen en la tabla 4. En ella se observa que hubo diferencias en el coste estadísticamente significativas entre las distintas terapias en todas las patologías. Además, la mediana del coste real anual por episodio de tratamiento fue menor, con diferencias estadísticamente significativas, respecto a la mediana del coste teórico anual en todas las terapias con indicación farmacoterapéutica (adalimumab, etanercept, tocilizumab) excepto para infliximab. Infliximab fue la única terapia cuyo coste real fue superior al coste teórico, cumpliéndose únicamente en AR. Pero, a su vez en esta patología, infliximab fue la terapia más barata (su coste real anual por episodio de tratamiento fue inferior al del resto de terapias biológicas). Por el contrario, adalimumab fue la terapia más cara, con diferencias estadísticamente significativas al compararlo con los demás biológicos. Destaca la diferencia significativa en coste (p=0,012) entre adalimumab y etanercept, con un ahorro con etanercept de 456,7€ por año frente a su homólogo de administración subcutánea adalimumab. En relación a las terapias intravenosas, infliximab fue más barata que tocilizumab, pero las diferencias no eran significativas. En EA y Aps en cambio, la terapia más costosa por año de tratamiento fue infliximab. Entre los fármacos subcutáneos, etanercept fue 1.451,7€ más barato que adalimumab en EA y 2.195,5€ más barato que adalimumab en Aps, siendo las diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 1
Características demográficas y clínicas en cada terapia biológica

	Adalimumab	Etanercept	Infliximab	Tocilizumab
Número de episodios de tratamiento (n)	**106**	**89**	**38**	**18**
Género, % mujeres	55,7	51,7	52,6	88,9
Edad, años (DE)	49,9 (12,6)	51,3 (12,5)	58,3 (14,0)	64,1 (13,0)
Ajuste posológico				
Sin ajuste posológico %	34,9	33,7	21,1	22,2
Ajuste frecuencia de administración %	65,1	60,7	52,6	38,9
Ajuste de dosis %	0,0	2,2	10,5	16,7
Ajuste de dosis y frecuencia de administración %	0,0	3,4	15,8	22,2

DE: desviación estándar; n: número de episodios de tratamiento; %: porcentaje.

Tabla 2
Distribución de cada terapia biológica en cada patología

Fármacos	AR		EA		Aps		Total	
	Episodios de tratamiento	%	Episodios de tratamiento	%	Episodios de tratamiento	%	Episodios de tratamiento	%
Adalimumab	58	38,9	24	40,7	24	55,8	106	42,2
Etanercept	51	34,2	23	39,0	15	34,9	89	35,5
Infliximab	22	14,8	12	20,3	4	9,3	38	15,1
Tocilizumab	18	12,1	NA	NA	NA	NA	18	7,2
Total	149	59,4	59	23,5	43	17,1	251	100

Aps: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; EA: espondilitis anquilosante; NA: no aplicable ya que no tiene indicación en estas patologías; %: porcentaje.

Tabla 3
% dosis recibida (mediana) según práctica clínica respecto a la dosis en ficha técnica de cada terapia biológica en cada patología

	AR				EA				Aps			
	ADA	ETN	IFX	TCZ	ADA	ETN	IFX	TCZ	ADA	ETN	IFX	TCZ
Mediana dosis recibida (%)	89,3	93,1	114,2	86,7	92,0	87,7	86,5	NA	93,5	83,0	92,2	NA
[% dosis real - % dosis teórica]	-10,7	-6,9	+14,2	-13,3	-8,0	-12,3	-13,5	NA	-6,5	-17,0	-7,8	NA
* p-valor	0,000				0,385				0,139			
** p-valor	ADA vs ETN p=0,110 ADA vs IFX p=0,000 ADA vs TCZ p=0,816 ETN vs IFX p=0,000 ETN vs TCZ p=0,967 IFX vs TCZ p=0,001				NA				NA			

ADA: adalimumab; Aps: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; EA: espondilitis anquilosante; ETN: etanercept; IFX: infliximab; NA: no aplicable ya que no tiene indicación en estas patologías; %: porcentaje; TCZ: tocilizumab; * el asterisco indica el grado de significación estadística aplicando el Test H Kruskall-Wallis; ** el doble asterisco indica el grado de significación estadística aplicando el Test U de Mann-Withney.

Tabla 4
Costes reales de las terapias biológicas y su relación con los costes teóricos en cada patología

	AR				EA				Aps			
	ADA	ETN	IFX	TCZ	ADA	ETN	IFX	TCZ	ADA	ETN	IFX	TCZ
Mediana del coste real anual por episodio de tratamiento (€)	11.512,3	11.055,6	10.073,2	10.798,2	11.862,8	10.411,1	15.424,1	NA	12.053,4	9.857,9	12.091,1	NA
* p-valor	0,004				0,000			NA	0,002			NA
** p-valor	ADA vs ETN p=0,012 ADA vs IFX p=0,005 ADA vs TCZ p=0,004 ETN vs IFX p=0,068 ETN vs TCZ p=0,594 IFX vs TCZ p=0,054				ADA vs ETN p=0,002 ADA vs IFX p=0,013 ETN vs IFX p=0,001				ADA vs ETN p=0,001 ADA vs IFX p=0,555 ETN vs IFX p=0,046			
Mediana del coste teórico anual por episodio de tratamiento (€)	12.894,9	11.878,1	8.152,2	12.029,6	12.894,9	11.878,1	15.821,3	NA	12.894,9	11.878,1	14.501,5	NA
Diferencia de costes (coste real - coste teórico) (€)	-1.382,6	-822,5	+1.921,0	-1.231,4	-1.032,1	-1.467	-397,2	NA	-841,5	-2.020,2	-2.410,4	NA
*** p-valor	0,000	0,000	0,140	0,006	0,000	0,000	0,308	NA	0,000	0,011	0,465	NA

AR: artritis reumatoide; EA: espondilitis anquilosante; Aps: artritis psoriásica; ADA: adalimumab; ETN: etanercept; IFX: infliximab; TCZ: tocilizumab; €: euros; * el asterisco indica el grado de significación estadística aplicando el Test H Kruskall-Wallis; ** el doble asterisco indica el grado de significación estadística aplicando el Test U de Mann-Withney; *** el triple asterisco indica el grado de significación estadística aplicando el Test de Wilcoxon; NA: no aplicable ya que no tiene indicación en estas patologías.

DISCUSIÓN

El presente estudio analizó, según práctica clínica habitual de un hospital de tercer nivel, el coste real anual por episodio de tratamiento biológico y el porcentaje de dosis recibida de adalimumab, etanercept, infliximab y tocilizumab en AR, EA y Aps.

En este análisis retrospectivo se observó que las terapias biológicas estudiadas, en más de la mitad de los casos, se emplearon para tratar a mujeres con AR, EA o Aps, observación descrita también en otros estudios[7,8]. Estas terapias se utilizaron, en más de la mitad de los casos, para tratar AR, que se ajusta a lo indicado en la bibliografía[7,9].

Adalimumab fue el medicamento más dispensado tanto por patología como en su conjunto. Sin embargo, al comparar el coste real anual por episodio de tratamiento con adalimumab frente a su homólogo subcutáneo etanercept en cada una de las patologías, hubo diferencias estadísticamente significativas en el coste a

favor de etanercept. Etanercept fue un 4,0% más barato que adalimumab en AR, un 12,2% más barato en EA y un 18,2% más barato que adalimumab en Aps.

La diferencia de la dosis real respecto a la dosis recomendada en ficha técnica, impacta directamente en el coste del tratamiento biológico[9]. Generalmente, estos pacientes son tratados inicialmente con las dosis recomendadas en la ficha técnica (según los resultados de ensayos clínicos fase III) pero, cuál es la actitud a seguir en presencia de una remisión sostenida, no está tan claro. Existen datos en la literatura que demuestran que el abandono de estas terapias produce una recidiva clínica de la enfermedad en la mayoría de los casos[10,11]. No obstante, consensos y opiniones de expertos[2,4,7,12-15] sobre el manejo de estas terapias biológicas en enfermedades reumáticas sugieren que, es factible modificar la posología de estos fármacos hasta la mínima dosis eficaz. La idea es que algunos pacientes, quizá tratados demasiado intensivamente con las dosis estándar, puedan obtener el mismo beneficio con una dosis menor. Prueba de ello es el ensayo PRESERVE[16], donde a los pacientes con AR de moderada actividad, se les disminuyó la dosis de etanercept (25 mg/semana), y se comprobó que se mantenía la efectividad clínica. Otros estudios http://www.reumatologiaclinica.org/es/reduccion-dosis-terapias-biologicas-enfermedades/articulo/90268009/ - bib8 también afirman que, los ajustes posológicos de las terapias biológicas en la práctica clínica, no suponen pérdidas significativas de control de la enfermedad[8,14]. Del mismo modo, pacientes con EA en remisión pueden reducir la dosis de etanercept o incrementar el intervalo de administración, consiguiendo mantener la efectividad de la terapia[13,17,18]. En el caso de la Aps, se ha demostrado que al alargar el intervalo posológico de adalimumab a cada 4 semanas, se consigue mantener en remisión a estos pacientes[19].

En nuestro estudio, los valores medios del porcentaje de dosis recibidas fueron inferiores a las teóricas para todas las terapias excepto para infliximab, en el caso de la AR. Concretamente, supusieron una reducción del 10,7% para adalimumab, del 6,9% para etanercept y del 13,3% para tocilizumab. En el caso de infliximab, hubo un incremento de dosis del 14,2%, pero en dicha enfermedad, resultó ser el menos costoso por episodio de tratamiento y año. Este exceso de dosis descrita también en la literatura[20,21], puede estar relacionado con el escalado de dosis, establecido ya en el momento de iniciar el estudio (el escalado de dosis podría estar relacionado con la reducción de actividad por presencia de anticuerpos neutralizantes anti-infliximab)[22,23]. Para las patologías EA y Aps, el porcentaje de dosis medias recibidas fueron inferiores al 100% en todas las terapias (infliximab, adalimumab y etanercept).

Se confirma por tanto que, en la práctica clínica de nuestro hospital es habitual ajustar la posología, siendo lo más típico ajustar la frecuencia de administración de los agentes biológicos tal y como se describe en la literatura[13-15].

En AR, el ajuste posológico realizado en adalimumab, etanercept o tocilizumab, indujo una reducción estadísticamente significativa del coste respecto al coste teórico. De igual modo, en EA y Aps, el ajuste posológico en adalimumab y etanercept produjo una reducción estadísticamente significativa del coste respecto al coste teórico. Estas afirmaciones no se cumplieron para infliximab en ninguna de las enfermedades, ya que el ajuste posológico por exceso en AR y por defecto en EA y Aps, no provocaron diferencias estadísticamente significativas entre el coste real y el coste teórico.

Entre las limitaciones del estudio cabe mencionar que, se trata de un estudio observacional unicéntrico de práctica clínica, con un número relativamente reducido de casos por patología, lo cual hace que los resultados sólo puedan interpretarse en la realidad del hospital del estudio. Por otra parte cabe indicar que, no se diferenció entre pacientes nuevos y pacientes en continuación de tratamiento con infliximab, donde hay diferencias en el régimen posológico, lo cual ha podido influir en el porcentaje de dosis recibida y en consecuencia, en el coste real de infliximab en cada patología. Finalmente expresar que, la falta de adherencia al tratamiento ha podido influir en el dato del porcentaje de dosis recibida dado que afecta a la frecuencia de administración y por tanto, a la dosis total recibida.

En este estudio se demuestra que el coste real anual debe tenerse en cuenta a la hora de seleccionar un FAME biológico, ya que múltiples revisiones sistemáticas han concluido que la eficacia de estas terapias es similar en el tratamiento de estas patologías y por tanto, la eficiencia debe ser una de las claves en su selección.

CONCLUSIONES

En este estudio se demuestra que etanercept, adalimumab y tocilizumab se emplean en un porcentaje de dosis inferiores a las recomendadas en ficha técnica en todas las patologías excepto para infliximab en artritis reumatoide. Se manifiesta además que, infliximab es la única terapia cuyo coste real es superior al coste teórico, cumpliéndose únicamente en artritis reumatoide. Pero, a su vez en esta enfermedad, infliximab es la terapia más barata (su coste real anual por episodio de tratamiento es inferior al del resto de terapias biológicas).

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Furst DE, Keystone EC, Braun J, Breedveld FC, Burmester GR, De Benedetti F, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2011. Ann Rheum Dis. 2012;71 Suppl 2:i2-45.
2. Sanmartí R, García-Rodríguez S, Álvaro-Gracia JM, Andreu JL, Balsa A, Cáliz R, et al. 2014 update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the use of biological therapies in rheumatoid arthritis. Reumatol Clin. 2015;11:279-294.
3. Gibson J, Harris H, McLaren S. Reduced dose and frequency of Anti-TNF therapy in rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 2012;71 Suppl 3:103.
4. Juanola X, Zarco P, Sanz J, Muñoz S, Mulero J, Linares LF, et al. Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in spondyloarthritis except for psoriatic arthritis. Reumatol Clin. 2011;7:113-123.
5. Bakker MF, Jacobs JWG, Verstappen SMM, Bijlsma JWJ. Tight control in the treatment of rheumatoid arthritis: efficacy and feasibility. Ann Rheum Dis. 2007;66 Suppl 3:iii56-60. Erratun in: Ann Rheum Dis.2008;67(1):140.
6. Rubio-Terrés C, Ordovás JP, Pla R, Martínez C, Sánchez MJ, Rosado MA. Use and cost of biological disease-modifying anti-rheumatic drugs in Spain (PRAXIS study). Farm Hosp. 2007;31:78-92.

7. Schabert VF, Watson C, Gandra SR, Goodman S, Fox KM, Harrison DJ. Annual costs of tumor necrosis factor inhibitors using real-world data in a commercially insured population in the United States. J Med Econ. 2012;15(2):264-275.
8. Ramírez-Herráiz E, Escudero-Vilaplana V, Alañón-Plaza E, Trovato-López N, Herranz-Alonso A, Morell-Baladrón A, et al. Efficiency of adalimumab, etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis patients: dosing patterns and effectiveness in daily clinical practice. Clin Exp Rheumatol. 2013;31:559-565.
9. Schabert VF, Watson C, Joseph GJ, Iversen P, Burudpakdee C, Harrison DJ. Costs of tumor necrosis factor blockers per treated patient using real-world drug data in a managed care population. J Manag Care Pharm. 2013;19(8):621-630.
10. Brocq O, Millaseau E, Albert C, Grisot C, Flory P, Roux CH, et al. Effect of discontinuing TNFalpha antagonist therapy in patients with remission of rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine. 2009;76(4):350-355.
11. Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, Fukuyo S, Hanami K, Sawamukai N, et al. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. Ann Rheum Dis. 2015;74(2):389-395.
12. González-Álvaro I, Martínez-Fernández C, Dorantes-Calderón B, García-Vicuña R, Hernández-Cruz B, Herrero-Ambrosio A, et al. Spanish Rheumatology Society and Hospital Pharmacy Society Consensus on recommendations for biologics optimization in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2015;54(7):1200-1209.
13. Lee J, Noh JW, Hwang JW, Oh JM, Kim H, Ahn JK, et al. Extended dosing of etanercept 25 mg can be effective in patients with ankylosing spondylitis: a retrospective analysis. Clin Rheumatol. 2010;29(10):1149-1154.
14. Inciarte-Mundo J, Hernández MV, Rosario V, Ruiz-Esquide V, Cabrera-Villalba S, Ramírez J, et al. Reduction of biological agent dose in rheumatic diseases: descriptive analysis of 153 patients in clinical practice conditions. Reumatol Clin. 2014;10(1):10-16.
15. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis. 2010 (6);69:964-975. Erratun in: Ann Rheum Dis. 2011;70(8):1519.
16. Smolen JS, Nash P, Durez P, Hall S, Ilivanova E, Irazoque-Palazuelos F, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. Lancet. 2013;381(9870):918-929.
17. Navarro-Compan V, Moreira V, Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, Vargas-Lebron C, Navarro-Sarabia F. Low doses of etanercept can be effective in ankylosing spondylitis patients who achieve remission of the disease. Clin Rheumatol. 2011;30(7):993-996.
18. Cantini F, Niccoli L, Cassara E, Kaloudi O, Nannini C. Duration of remission after halving of the etanercept dose in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, prospective, long-term, follow-up study. Biologics. 2013;7:1-6.
19. Cantini F, Niccoli L, Cassara E, Kaloudi O, Nannini C. Sustained maintenance of clinical remission after adalimumab dose reduction in patients with early psoriatic arthritis: a long-term follow up study. Biologics. 2012;6:201-206.
20. Ollendorf DA, Massarotti E, Birbara C, Burgess SM. Frequency, predictors, and economic impact of upward dose adjustment of infliximab in managed care patients with rheumatoid arthritis. J Manag Care Pharm. 2005;11(5):383-393.
21. Gilbert TD Jr, Smith D, Ollendorf DA. Patterns of use, dosing, and economic impact of biologic agent use in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study. BMC Musculoskeletal Disord. 2004;5(1):36.
22. Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S, Nuño L, Bonilla G, Nagore D, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2011;50(8):1445-1452.
23. Garces S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2013;72(12):1947-1955.

Originales

Estudio comparativo de la efectividad de adalimumab e infliximab en pacientes con enfermedad de Crohn

Rev. OFIL 2017, 27;2:187-192 *Fecha de recepción: 03/05/2016 - Fecha de aceptación: 07/07/2016*

Almanchel Rivadeneyra M, García Molina O, Tomás Luiz A, Muñoz Contreras MC, Menéndez Naranjo L, de la Rubia Nieto MA
Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia (España)

Este trabajo ha sido presentado en forma de póster en el 60 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, celebrado en Valencia del 10 al 13 de noviembre de 2015. No ha sido publicado ni enviado para su publicación en ninguna otra revista

RESUMEN

Objetivos: Analizar y comparar la efectividad de adalimumab (ADA) e infliximab (IFX) y el motivo de suspensión del tratamiento en pacientes con enfermedad de Crohn (EC).

Material y métodos: Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de EC tratados con ADA o IFX desde enero de 2010 a diciembre de 2014. Se registraron los siguientes datos: edad, sexo, duración de tratamiento, terapias previas con otros biológicos y causa de suspensión del tratamiento. Para medir la efectividad se midió la duración de tratamiento, mediante el método Kaplan-Meier se calculó la supervivencia global de ADA e IFX y se estimó la supervivencia a los 3 años. Para comprobar si existían diferencias entre ADA o IFX se utilizaron los test de Log-Rank y Breslow. La relación entre variables cualitativas se analizó mediante tablas de contingencia con el test de Chi-cuadrado de Pearson y las variables cuantitativas mediante el análisis t-Student. Los datos fueron analizados mediante el paquete estadístico SPSS v.22.

Resultados: El estudio incluyó 158 pacientes diagnosticados de EC (ADA; n=81 e IFX; n=77). La media de edad fue de 38±14 años en el grupo de ADA y de 39±13 en el de IFX (p=0,663); de los cuales, el 50,62% eran hombres en el grupo de ADA y el 51,95% en el de IFX (p=0,867). El 77,8% de los pacientes en el grupo de ADA y el 74,4% en el de IFX recibieron el fármaco en primera línea. En el momento del corte el 48,1% de los pacientes con ADA y el 51,9% con IFX, habían suspendido el tratamiento. La mediana de supervivencia fue de 42,7 meses para ADA (IC 95% 19,7-65,6%) y de 36 meses para IFX [Intervalo de confianza (IC) del 95% 6,4-65,5%] sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos (Log-Rank: p=0,991; Breslow: p=0,621). La supervivencia a los 3 años fue del 53,1% para ADA y del 49,5% para IFX (p=0,75).

Conclusiones: En este estudio no se han encontrado diferencias significativas en términos de eficacia entre ambos anti-TNF.

Palabras clave: **Enfermedad de Crohn, estudio, comparativo, efectividad, adalimumab, infliximab.**

Correspondencia:
Miguel Almanchel Rivadeneyra
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
(Servicio de Farmacia.)
Ctra. Cartagena-Madrid, s/n
30120 El Palmar (Murcia)
Correo electrónico: miguel_almanchel@hotmail.com

Comparative effectiveness study of adalimumab and infliximab in patients with Crohn's disease

SUMMARY

Objective: To evaluate the comparative effectiveness of adalimumab (ADA) and infliximab (IFX) and the reason for stopping the treatment in patients with Crohn's disease.

Material and methods: Retrospective, descriptive, observational study of all patients diagnosed with Crohn´s disease treated with IFX or ADA from January 2010 to December 2014. We recorded: age, sex, duration of treatment, previous therapy with other biological drugs and reason of stopping the treatment. The Kaplan-Meier method was used to measure the effectiveness of treatment, overall survival of ADA and IFX was calculated and survival was estimated at 3 years. The Log-Rank and Breslow tests were used to check whether there were differences between IFX and ADA. The Pearson Chi-Square test was used for assessing qualitative variables differences between ADA and IFX, and the Student's t-test for quantitative variables. Data were analyzed using SPSS v.22.

Results: The study included 158 patients diagnosed with Crohn´s disease (ADA; n=81 and IFX; n=77). The mean age was 38±14 years in the ADA group and 39±13 in the IFX group (p=0.66); and 50.62% were men in the ADA group and 51.95% in the IFX group (p=0.867). The drug was received in the first line by 77.8% of patients in the ADA group and 74.4% in the IFX group. The treatment was stopped by 48.1% of patients with ADA and 51.9% with IFX. The median survival was 42.7 months with ADA [95% confidence interval (CI) 19.7-65.6%] and 36 months with IFX (95% CI 6.4-65.5%) without significant statistics difference between both drugs (Log-Rank: p=0,991; Breslow: p=0,621). Survival at 3 years was 53.1% for ADA and 49.5% for IFX (p=0.75).

Conclusions: In this study significant differences in efficiency were not found between the two anti-TNF.

Key Words: **Crohn´s disease, study, comparative, effectiveness, adalimumab, infliximab.**

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Crohn (EC) es una inflamación crónica de origen desconocido. Esta enfermedad puede afectar a cualquier parte del tracto digestivo y asociarse a manifestaciones sistémicas y extraintestinales. En su curso natural se alternan frecuentemente brotes de actividad inflamatoria con períodos de remisión y existe una elevada tendencia a la recurrencia tras la resección quirúrgica de los tramos afectados[1].

Las tasas de incidencia de la EC han aumentado de forma significativa desde que esta enfermedad se describió por primera vez. La incidencia anual es de 1 a 10 casos cada 100.000 personas en el norte de Europa, Canadá y EE.UU., situándose en España alrededor de los 5 casos por cada 100.000 personas. No se han observado diferencias de predominio en ambos sexos (1:1). La edad de diagnóstico presenta un pico que va de los 20 a los 29 años, pudiendo afectar también a niños con diagnóstico más frecuente a partir de los 10 años de edad[2].

En los últimos 15 años el tratamiento de la EC ha ido evolucionando, ya que junto al tratamiento corticoide, se añadieron en primer lugar los inmunomoduladores tiopurínicos (azatioprina y 6-mercaptopurina) y el metotrexato, y posteriormente los fármacos biológicos (anticuerpos monoclonales). Aproximadamente entre un 20 y un 30% de los pacientes con EC precisan tratamiento con biológicos para controlar su enfermedad[3-5].

Actualmente, adalimumab (ADA) e infliximab (IFX), ambos inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), son los dos fármacos biológicos de primera línea para el tratamiento de la EC[6,7]. En el caso de pacientes con una EC de moderada a grave, que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta, o intolerancia al tratamiento convencional o a un antagonista del factor de necrosis tumoral alfa (TNFα), se podría utilizar una segunda línea de biológicos, donde vedolizumab[8,9], anticuerpo monoclonal humanizado (de tipo IgG1 dirigido contra la integrina $\alpha4\beta7$ de linfocitos humanos) tendría esta indicación recogida en ficha técnica. En este último escenario existen otros dos fármacos biológicos en investigación para la EC, indicados en pacientes no respondedores o intolerantes a los dos anti-TNF-α con indicación actual: certolizumab-pegol[10,11], también anti-TNF-α y usketinumab[12,13] otro agente biológico con distinta diana terapéutica.

ADA e IFX han demostrado su eficacia y seguridad en diferentes ensayos clínicos[14-20] realizados en condiciones ideales en lugar de en un ámbito real de aplicación con unos criterios de inclusión y de exclusión muy estrictos y con un periodo de seguimiento corto, lo que hace que sus pacientes no sean representativos.

Todo ello genera cierta incertidumbre a la hora de recomendar un anti-TNF-α u otro, debido a que no hay ensayos clínicos que comparen ambas alternativas entre sí[21]. Esto justifica la realización de estudios post-autorización que reflejen las condiciones habituales de la práctica clínica, ya que en este nuevo escenario, los resultados en efectividad y seguridad pueden ser diferentes[22].

Nuestro estudio pretende comparar de forma directa la efectividad de ambos medicamentos anti-TNF-α, estudiar posibles diferencias de resultados entre ellos y analizar los motivos de suspensión del tratamiento en pacientes con EC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de EC tratados con ADA subcutáneo (sc) o IFX intravenoso (IV) entre enero de 2010 y diciembre de 2014 en un hospital terciario de 863 camas.

Los datos recogidos para el estudio se obtuvieron de la historia clínica de los pacientes (Selene®), de la base de datos del programa informático de mezclas intravenosas en el caso de IFX y del programa de dispensación a Pacientes Externos para ADA (Silicon®).

Variables a estudio: Se recogieron las siguientes variables: variables demográficas (edad, sexo); variables clínicas y de actividad de la enfermedad [velocidad de

sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR)], variables farmacológicas (terapias previas con otros biológicos y causa de suspensión del tratamiento), variables de efectividad (duración de tratamiento) y variables de discontinuidad de tratamiento (ineficacia del tratamiento, efectos adversos, abandono, remisión clínica, embarazo y exitus).

Análisis estadístico: Para medir la efectividad se midió la duración de tratamiento de ambos fármacos. Mediante el método Kaplan-Meier se calculó la supervivencia global de ADA e IFX y se estimó la supervivencia a los 3 años. Para comprobar si existían diferencias entre ADA o IFX se utilizaron los test de Log-Rank y Breslow. La relación entre variables cualitativas se analizó mediante tablas de contingencia con el test de Chi-cuadrado de Pearson y las variables cuantitativas mediante el análisis t-Student. Los datos fueron analizados mediante el paquete estadístico SPSS versión 22 (© 2015 SPSS Inc.).

No se obtuvo consentimiento informado de los pacientes ni su evaluación por el Comité Ético de Investigación Clínica al tratarse de un estudio retrospectivo no intervencional que no supuso ningún cambio en el tratamiento de los pacientes participantes. La información confidencial de los pacientes fue protegida de acuerdo a la normativa nacional establecida.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se obtuvo una muestra total de 158 pacientes diagnosticados de EC en tratamiento con alguno de los fármacos a estudio (ADA; n=81 e IFX; n=77). La media de edad fue de 38 ±14 años en el grupo de ADA y de 39±13 años en el grupo de IFX (p=0,663). El 50,62% y el 51,95% fueron hombres en el grupo de ADA y de IFX respectivamente (p=0,867) (Tabla 1). El 77,8% de los pacientes en el grupo de ADA y el 74,4% de los pacientes en el grupo de IFX recibieron el fármaco en primera línea, mientras que el resto habían recibido previamente tratamiento con IFX o ADA, respectivamente.

Posología de la terapia:

• Inducción y mantenimiento del tratamiento biológico.

Se realizaron según las posologías recogidas en la ficha técnica de cada fármaco.

• Intensificación de la terapia: número de pacientes y descripción de la misma.

De los 81 pacientes tratados con ADA, 27 necesitaron intensificar el tratamiento, por 15 de los 77 pacientes tratados con IFX (p=0,062). La intensificación para ADA consistió en un aumento en la frecuencia de la dosificación a 40 mg semanales, mientras que para IFX, en intervalos de dosificación más cortos, de 6 semanas en 11 de los pacientes y de 4 semanas en los 4 restantes.

Causas de discontinuación del tratamiento:

En el momento del corte, el 48,1% de los pacientes con ADA y el 51,9% con IFX, habían suspendido el tratamiento. De los pacientes tratados con ADA, 18 discontinuaron el tratamiento por ineficacia y 14 por la aparición de efectos adversos, ambas causas supusieron un 82% del total de las causas de discontinuación de ADA. Por contra, en el grupo de pacientes tratados con IFX, 18 discontinuaron el tratamiento por la aparición de efectos adversos y 12 por ineficacia, sumando entre ambas un 75% de las causas de discontinuación de IFX (Tabla 2).

Efectividad del tratamiento. Duración del tratamiento y variables de actividad del tratamiento:

La mediana de supervivencia fue de 42,7 meses para ADA (IC 95% 19,7-65,6%) y de 36 meses para IFX (IC 95% 6,4-65,5%). Los test estadísticos de comparación entre los 2 grupos de tratamiento no revelaron diferencias estadísticamente significativas (Log-Rank: p=0,991; Breslow: p=0,621). La supervivencia a los 3 años fue del 53,1% para ADA y del 49,5% para IFX (p=0,75) (Figura 1).

Las variables de actividad de la enfermedad (PCR y VSG) fueron disminuyendo progresivamente en ambos fármacos según los meses de tratamiento, sin apreciarse diferencias significativas (p>0.05) entre ambos tratamientos en ningún periodo de tiempo (Figura 2).

Analizando el uso concomitante de los biológicos con corticoides, se obtuvo un total de 29 pacientes (35,8%) corticodependientes para ADA y de 35 (45,4%) para IFX (p=0,053); mientras que los pacientes que necesitaron cirugía fueron 12 (14,8%) en el caso de ADA y 9 (11,7%) en el de IFX (p=0,445).

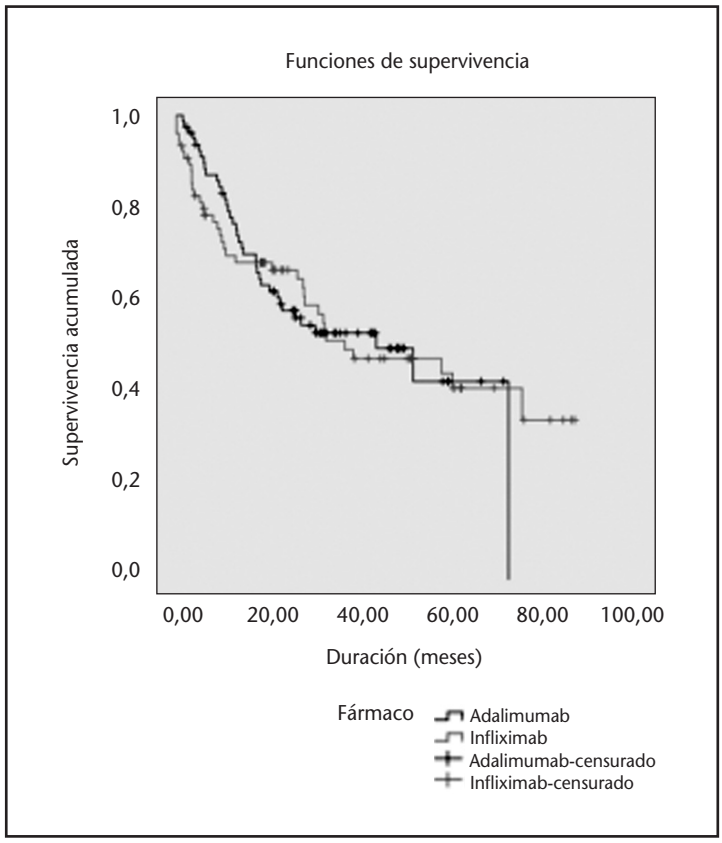
Tabla 1
Características sociodemográficas de los grupos de tratamiento

Características	Adalimumab (n=81)	Infliximab (n=77)	p
Edad (media) (años) ± DE	38±14	39±13	0,663
Sexo femenino	40 (49,4%)	37 (48,1%)	0,867
Localización - Ileal - Colónica - Ileocólica	 35 (43,2%) 13 (16,1%) 32 (39,5%)	 26 (33,7%) 10 (12,9%) 34 (44,1%)	 0,256 0,459 0,187
Cirugía (sí)	12 (14,8%)	9 (11,7%)	0,445
Corticodependiente (sí)	29 (35,8%)	35 (45,4%)	0,053
Intensificación de la terapia (sí)	27 (33,3%)	15 (19,5%)	0,062

Tabla 2
Causas de discontinuación de tratamiento

Causas de discontinuación	Adalimumab (nº pacientes,%)	Infliximab (nº pacientes,%)	p
Ineficacia	18 (46,1%)	12 (30%)	0,205
Efectos adversos	14 (35,9%)	18 (45%)	0,217
Abandono	3 (7,7%)	4 (10%)	0,466
Remisión clínica	3 (7,7%)	3 (7,5%)	0,630
Embarazo	1 (2,6%)	1 (2,5%)	0,736
Exitus	0 (0%)	2 (5%)	0,234
Total suspendidos	39	40	0,411

Figura 1
Función de supervivencia acumulada del tratamiento con adalimumab e infliximab (Kaplan-Meier)



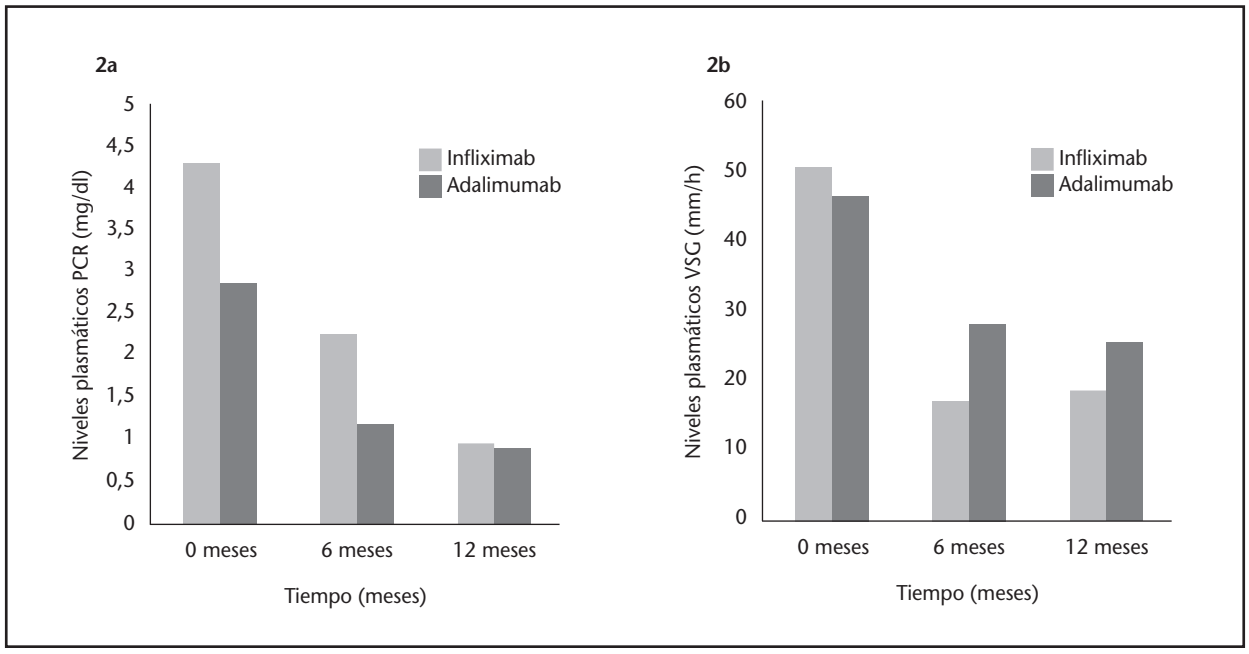
DISCUSIÓN

ADA e IFX son actualmente los dos fármacos anti-TNF con indicación aprobada en ficha técnica para el tratamiento de la EC en primera línea; ambos fármacos poseen un mecanismo de acción similar aunque una vía de administración diferente. Existen diferentes ensayos clínicos de gran calidad que demuestran la eficacia de ADA e IFX frente a placebo, pero sin una comparación directa entre ellos[12-18]. En diversos metaanálisis y revisiones sistemáticas[23,24] se han comparado ambos fármacos entre sí mediante métodos indirectos, concluyéndose en todos ellos que no hay evidencia de superioridad clínica entre ellos.

Los estudios que comparan ADA e IFX de manera directa no son muy numerosos[23,24]. En el presente estudio no se han encontrado diferencias significativas en términos de efectividad entre ambos anti-TNF-α en el tratamiento de la EC. Una de las variables que hemos utilizado para medir la efectividad a los 3 años es la supervivencia global mediante el método Kaplan-Meier; al igual que en el estudio de Kestens *et al.*[25] donde se observó una supervivencia global similar a la de nuestro estudio, siendo mayor el valor absoluto para IFX algo que no ocurrió en nuestro estudio donde ADA tuvo un valor mayor a IFX, aunque en ambos casos no se apreciaron diferencias significativas. En este estudio además analizan las causas de interrupción del tratamiento, teniendo en cuenta tres causas (pérdida de efecto, ausencia de efecto clínico y efectos adversos) por las seis de nuestro estudio (ineficacia, efectos adversos, abandono, remisión clínica, embarazo y exitus), aunque en ambos estudios no hubo diferencias significativas en este punto. En el estudio de Kestens *et al.*, aproximadamente el 40% de los pacientes discontinuaron tratamiento a los 2 años por alguna de las causas anteriormente descritas, mientras que en nuestra cohorte de pacientes, aproximadamente el 50% discontinuaron el tratamiento biológico durante nuestro periodo de estudio, siendo la causa de discontinuación más común la pérdida de eficacia en el caso de ADA, y la aparición de algún efecto adverso para IFX, sin presentar, no obstante, diferencias significativas en ambos casos.

En otro estudio observacional comparativo, el de Osterman *et al.*[26] se analizó la efectividad de ADA e IFX mediante unas variables distintas a las de nuestro estudio,

Figura 2
Progresión de los niveles de PCR (Figura 2a) y de VSG (Figura 2b) según los meses de tratamiento



concluyendo que se observó una efectividad similar en ambos fármacos; además en dicho estudio, del mismo modo que en el nuestro, se observó que los pacientes tratados con IFX necesitaban menos cirugías que los tratados con ADA, aunque no hubo diferencias significativas en ninguno caso.

Una limitación de nuestro estudio es el posible sesgo de confusión residual que se produce a partir de variables no medidas, evitables mediante la aleatorización y la restricción en la selección, sin embargo nuestro estudio es observacional y retrospectivo. A pesar de ello, las características de los pacientes de ambos grupos de estudio, resultaron ser bastante homogéneas (Tabla 1), aunque siempre en menor grado que de haberse llevado a cabo un estudio aleatorizado y prospectivo.

Los datos de nuestro estudio, junto con la bibliografía consultada[21-24], sugieren una efectividad comparable de ambos medicamentos en la práctica clínica, sin embargo, se necesitan estudios prospectivos aleatorizados que permitan confirmar estos datos. A pesar de ello, el elevado coste y el riesgo financiero que supondría un ensayo de este tipo para los laboratorios fabricantes de los anti-TNF-α, dificulta su realización; de ahí la importancia de la realización de estudios de efectividad comparativos, observacionales retrospectivos como éste, que proporcionan datos de eficacia en condiciones reales y ayudan a posicionarlos en la elaboración de protocolos y guías clínicas. Por lo tanto, basándonos en los resultados de nuestro estudio y de los datos disponibles hasta la fecha, la elección de uno u otro se hará de modo individualizado, teniendo en cuenta la vía de administración, las características de los pacientes y el criterio médico.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. P. Nos Mateu y J. Clofent Vilaplana. Enfermedad de Crohn. En: Ponce García J, coodinador. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. 3ª Edición. Asociación Española de Gastroenterología; 2011. p 293-304 ISBN: 978-84-7592-722-0.
2. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology. 2012 Jan; 142(1):46-54.
3. D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. Lancet. 2008 Feb 23;371(9613):660-7.
4. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al for the European Crohn´s and Colitis Organization (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. J Crohns Colitis. 2010 Feb;4(1):28-62.
5. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, et al. (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. J Crohns Colitis. 2010 Feb;4(1):63-101.
6. European Medicine Agency (EMA). Summary of product characteristics: Remicade® (infliximab) (Internet). (Acceso: Febrero 2016). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/ WC500050888.pdf.
7. European Medicine Agency (EMA). Summary of product characteristics: Humira® (adalimumab) (Internet). (Acceso: Febrero 2016). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/ WC500050870.pdf.
8. European Medicine Agency (EMA). Summary of product characteristics: Entyvio® (vedolizumab) (Inter-

net). (Acceso: Febrero 2016). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002782/WC500168528.pdf.
9. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. Gastroenterology. 2014 Sep;147(3):618-627.
10. Sandborn WJ, Lee SD, Randall C, Gutierrez A, Schwartz DA, Ambarkhane S, et al. Long-term safety and efficacy of certolizumab pegol in the treatment of Crohn's disease: 7-year results from the PRECiSE 3 study. Aliment Pharmacol Ther. 2014 Oct;40(8):903-16.
11. Sandborn WJ, Abreu MT, D'Haens G, Colombel JF, Vermeire S, Mitchev K, et al. Certolizumab pegol in patients with moderate to severe Crohn's disease and secondary failure to infliximab. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010 Aug;8(8):688-695.
12. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. N Engl J Med. 2012 Oct 18;367(16):1519-28.
13. Kopylov U, Afif W, Cohen A, Bitton A, Wild G, Bessissow T, et al. Subcutaneous ustekinumab for the treatment of anti-TNF resistant Crohn's disease-the McGill experience. J Crohns Colitis. 2014 Nov;8(11):1516-22.
14. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. Lancet. 2002 May 4;359(9317):1541-9.
15. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. N Engl J Med. 2004 Feb 26;350(9):876-85.
16. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2010 Apr 15;362(15):1383-95.
17. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. Gastroenterology. 2006 Feb;130(2):323-33.
18. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. Gut. 2007 Sep;56(9):1232-9.
19. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. Gastroenterology. 2007 Jan;132(1):52-65
20. Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, D'Haens G, Zhou Q, Pollack PF, et al. Adalimumab maintains remission of Crohn's disease after up to 4 years of treatment: data from CHARM and ADHERE. Aliment Pharmacol Ther. 2013 Nov;38(10):1236-47.
21. José Luis Cabriada, Isabel Vera, Eugeni Domènech, Manuel Barreiro-de Acosta, María Esteve, Javier P. Gisbert, Julia Panésg y Fernando Gomollón. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa sobre el uso de fármacos antifactor de necrosis tumoral en la enfermedad inflamatoria intestinal (2013). Gastroenterol Hepatol. 2013;36(3):127-146.
22. Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. BMJ. 2003 Mar 1;326(7387):472.
23. Singh S, Garg SK, Pardi DS, Wang Z, Murad MH, Loftus EV Jr. Comparative efficacy of biologic therapy in biologic-naïve patients with Crohn disease: a systematic review and network meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2014 Dec;89(12):1621-35.
24. Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn'sdisease. Aliment Pharmacol Ther. 2014 Jun;39(12):1349-62.
25. Kestens C, van Oijen MG, Mulder CL, van Bodegraven AA, Dijkstra G, de Jong D, et al. Adalimumab and infliximab are equally effective for Crohn's disease in patients not previously treated with anti-tumor necrosis factor-α agents. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013 Jul;11(7): 826-31.
26. Osterman MT, Haynes K, Delzell E, Zhang J, Bewtra M, Brensinger C, Chen L, et al. Comparative effectiveness of infliximab and adalimumab for Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 May;12(5):811-817.

Originales

Análisis farmacoeconómico de las infecciones complicadas de la piel y partes blandas con ceftarolina o la combinación de vancomicina y aztreonam en España

Rev. OFIL 2017, 27;2:193-199 *Fecha de recepción: 14/05/2016 - Fecha de aceptación: 11/01/2017*

González García J[1], Madueño Alonso A[2], Gutiérrez Nicolás F[1], Nazco Casariego GJ[1], Valcárcel Nazco C[3], González de la Fuente GA[1], García Gil S[1]
1 Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (España)
2 Servicio de Microbiología y Medicina Preventiva. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (España)
3 Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS) (España)

RESUMEN

Objetivo: La ceftarolina es un antibiótico perteneciente al grupo de las cefalosporinas, de amplio espectro, incluyendo *S. aureus* resistentes a meticilina. El objetivo del presente estudio fue comparar la eficiencia de dos tratamientos antibióticos en las infecciones complicadas de piel y tejidos blandos: ceftarolina y la combinación de vancomicina y aztreonam mediante un análisis farmacoeconómico.

Métodos: Para evaluar la razón coste-eficacia de ceftarolina frente a vancomicina/aztreonam en el tratamiento de las IcPTB se elaboró un modelo farmacoeconómico basado en un árbol de decisiones. La eficacia de los tratamientos se estimó a partir de la respuesta clínica a las 72h, procedentes del análisis retrospectivo de los resultados combinados de dos ensayos clínicos en los que se compararon ceftarolina frente a la combinación de vancomicina-aztreonam. La robustez de los resultados fue comprobada mediante la realización de un análisis de sensibilidad determinístico.

Resultados: La tasa de respuesta clínica a las 72h, fue del 74% para el grupo ceftarolina y 66,2% para el grupo vancomicina/aztreonam (diferencia, 7,8%; 95% CI, 1,3 a 14,0 p=0,018). El coste medio de la enfermedad por paciente fue de 8.210€ con ceftarolina y 7.917€ con vancomicina/aztreonam (diferencia de 293€). Ceftarolina fue el tratamiento dominante (más eficaz, con menores costes) en todos los supuestos del análisis de sensibilidad determinístico.

Conclusiones: Ceftarolina es coste-efectiva frente a la combinación de vancomicina y aztreonam en el tratamiento de las infecciones complicadas de piel y tejidos blandos.

Palabras clave: **Ceftarolina, coste-eficacia, infección complicada de piel y partes blandas, *Staphylococcus aureus*, evaluación económica.**

Correspondencia:
Jonathan González García
Complejo Hospitalario Universitario de Canarias
Carretera Ofra, s/n
38620 Tenerife
Correo electrónico: jonathangnz@hotmail.com

Cost-effectivness of ceftaroline fosamil versus vancomycin and aztreonam among patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus complicated skin and skin structure infections

SUMMARY

Background: Ceftaroline was non-inferior to vancomycin/aztreonam with respect to clinical cure rates in the treatment of complicated skin and skin structure infections (cSSSIs) in two Phase III trials, however was associated with significantly better clinical response to 72h.

Purpose: To evaluate the cost-effectiveness of ceftaroline fosamil vs. vancomycin and aztreonam in MRSA-confirmed cSSSIs using a decision analytic (DA) model.

Methods: A DA model was developed from the perspective of Spanish Health System to assess the cost-effectiveness of ceftaroline compared with the combination vancomycin-aztreonam. The effectiveness of the treatments were estimated from clinical response to 72h based from the retrospective analysis of pooled from two Phase III randomized controlled trials (CANVAS 1 and CANVAS 2). Univariate sensitivity analyses tested the robustness of the model to determine the degree to wich model uncertainties influenced outcomes.

Results: The rate of clinical response at 72h, was 74% for the ceftaroline group and 66.2% for vancomycin-aztreonam group (difference, 7.8%; 95% CI, 1.3 to 14.0 p=0.018). The total (medical plus drug) costs were € 7,917 for ceftaroline and € 8,210 for vancomycin-aztreona. In all of one-way sensitivity analysis scenarios, ceftaroline fosamil was the cost-effective treatment option.

Conclusion: Ceftaroline is cost-effective in patients with cSSSIs versus vancomycin-aztreonam.

Key Words: **Ceftaroline, cost-effectiveness, complicated skin and skin structure infections, *Staphylococcus aureus*, economic evaluation.**

INTRODUCCIÓN

Las infecciones de piel y partes blandas complicadas (IcPTB) pueden estar causadas por una gran variedad de microorganismos, siendo *Staphylococcus aureus* el responsable de más del 40% de los casos[1]. Especialmente relevante resulta el aumento, en los últimos años en la incidencia de las IcPTB causadas por cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM)[2,3] llegando a suponer más del 50% en muchas unidades de cuidados intensivos y servicios de urgencias. Otro motivo de preocupación es el elevado impacto económico asociado a infecciones causadas por SARM frente a aquellas causadas por cepas de *Staphylococcus aureus* Meticilin-sensibles (SAMS). Las infecciones nosocomiales causadas por SARM *vs.* SAMS resultan en una prolongación de la estancia media hospitalaria (12 *vs.* 4 días) y una mayor mortalidad (21 *vs.* 8%)[4], lo que genera un mayor consumo de recursos sanitarios.

La vancomicina es el tratamiento de elección en este tipo de infecciones. Sin embargo, en los últimos años ha aumentado el número de cepas de SARM con sensibilidad disminuida (CMI >1,5mg/L) o incluso resistente (CMI >2mg/L) a este antibiótico[5,6]. Problemática que, aunque en menor medida, comienza a darse también con linezolid y daptomicina[7,8]. Por ello, se hace necesario poder disponer de un mayor arsenal terapéutico con actividad frente a este microorganismo multirresistente.

En este sentido, recientemente ha sido comercializado la ceftarolina fosamil (AstraZeneca AB®), antibiótico de amplio espectro, perteneciente a la familia de las cefalosporinas con actividad bactericida frente a microoganismos Gram-positivos, incluyendo SARM, y Gram-negativos[9]. La equivalencia de cefatorilna frente a la combinación de vacomicina/aztreonam en el tratamiento de las IcPTB se demostró en dos ensayos clínicos fase 3 (CANVAS 1 y 2)[10,11] obteniendo unas tasas de curación clínica similares, sin diferencias estadísticas entre ambos tratamientos, 86,6% para ceftarolina y 92,7% para vancomicina/aztreonam (diferencia -1,1 [95% CI, -4,2 a 2,0]). Las características generales de todos los pacientes y los resultados de eficacia y tolerabilidad de los ensayos clínicos se resumen en la tabla 1. La tasa de curación clínica, ha sido la variable principal exigida por las agencias reguladores para el registro de antibióticos para el tratamiento de IcPTB durante las últimas décadas. No obstante, dichos criterios de eficacia han sido sometidos a revisión recientemente[12,13]. Así, desde el año 2010, la FDA, recomienda que los ensayos clínicos incluyan la evaluación de la respuesta clínica a las 72 horas del inicio del tratamiento como variable principal[12]. Esta recomendación permite la identificación temprana de fracasos terapéuticos, evitando así el uso prolongado de agentes antimicrobianos inapropiados, que repercute negativamente en la morbilidad y la mortalidad global[14]. En base a estos nuevos criterios, Friedland y colaboradores, en un análisis retrospectivo de los resultados de los ensayos CANVAS 1 y CANVAS 2 encontraron que la tasa de respuesta clínica a las 72h fue del 74% para el grupo ceftarolina y del 66,2% para el grupo vancomicina/aztreonam (diferencia, 7,8%; 95% CI, 1,3 a 14,0 p=0,018), siendo estadísiticamente significativo[15] (las características generales de todos los pacientes y los resultados de eficacia y tolerabilidad combinados de los ensayos CANVAS 1 y CANVAS 2 y del análisis retrospectivo realizado por Friedland y cols.)

Así, mientras la ceftarolina parece mostrar ciertos beneficios en el tratamiento de las IcPTB, su elevado coste de adquisición en comparación con vancomicina y aztreonam hacen que, en momentos como los actuales de escasez de recursos sanitarios, sean necesario estudios de coste-eficacia como herramienta que nos ayude en la toma de decisiones, al complementar la información de eficacia y seguridad extraída de los ensayos clínicos.

El objetivo del presente estudio será llevar a cabo un análisis de coste-eficacia de ambos tratamientos antibióticos (ceftarolina y vancomicina/aztreonam) en el tratamiento de las IcPTB en España desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS).

Tabla 1
Resultados y características combinados de los ensayos CANVAS 1 y CANVAS 2 y del análisis retrospectivo realizado por Friedland y cols.[10-13]

	Ceftarolina	Vancomicina/ aztreonam	Diferencia[c] 95% IC	p[d]
Características de los pacientes				
Tamaño muestral (población ITT modificada)	693	685		
Edad, media (rango), años	48 (18-93)	48 (18-96)		
Sexo, número (%) de varones	444 (64,1)	419 (61,2)		
IMC				
Media (rango)	26,9 (14,1-74,1)	27,4 (16,6-66,5)		
>30, número (%)	222 (32)	227 (33,1)		
Duración el tratamiento, media + DE, días	8,3±3,2	8,4±3,3		
Comorbilidades, número (%)				
Diabetes *mellitus*	122 (17,6)	120 (17,5)		
Enfermedad vascular periferica	93 (13,4)	93 (13,6)		
Diagnóstico de la infección primaria, número (%) de pacientes				
Miembros inferiores	338 (48,8)	339 (49,5)		
Cabeza/cuello	45 (6,5)	33 (4,8)		
Otros	310 (44,7)	313 (45,7)		
Resultados de eficacia				
Tasa de resolución clínica ITT modificada[a], curados/total (%)				
CANVAS 1	177/200 (88,5)	178/209 (85,2)	3,3 (-3,3, 10)	
CANVAS 2	172/200 (86)	161/188 (85,6)	0,4 (-6,7, 7,5)	
Datos integrados	349/400 (87,3)	339/397 (85,4)	1,9 (-2,9, 6,7)	
Tasa de respuesta a las 72h[b]				
CANVAS 1	148/200 (74)	135/209 (64,6)	9,4 (0,4, 18.2)	0,04
CANVAS 2	148/200 (74)	125/188 (68,1)	5,9 (-3,1, 14,9)	0,2
Datos integrados	296/400 (74)	263/397 (66,2)	7,7 (1,3, 14)	0,018
Resultados de seguridad				
RAM más frecuentes por ITT modificada				
Náuseas	41 (5,9)	35 (5,1)		
Cefaleas	36 (5,2)	31 (4,5)		
Diarreas	34 (4,9)	26 (3,8)		
Reacciones adversas que obligó a la suspensión del tratamiento				
Hipersensibilidad	21 (3)	33 (4,8)		

RAM: reacción adversa medicamentosa; ITT: índice de intención de tratar.
[a] Definido como la ausencia de signos-síntomas en entre los días 7-14 tras la finalización del tratamiento.
[b] Definido como la ausencia de fiebre y no propagación de la infección a las 72h de iniciado el tratamiento.
[c] La diferencia en las tasas de respuesta clínica, es decir, el grupo ceftarolina - grupo de comparación. Diferencias para CANVAS 1 y 2 son las diferencias de crudo; los del estudio integrado son las diferencias ponderadas (estratificados por estudio). Los intervalos de confianza se calcularon utilizando el método de Miettinen y método sin ajustes a excepción de ensayos integrados (estratificado por estudio) Nurminen.
[d] Calculado utilizando el método Miettinen y Nurminen, con un valor delta de 0. Un valor de p de <0,05 sugiere superioridad de ceftarolina en día 3 la tasa de respuesta. El análisis integrado se estratificó por estudio. Los análisis fueron exploratorios y se llevaron a cabo de forma retrospectiva.

MATERIAL Y MÉTODOS

Modelo farmacoeconómico

Para evaluar la razón coste-eficacia de ceftarolina, frente a vancomicina/aztreonam, en el tratamiento de las IcPTB en España se elaboró un modelo farmacoeconómico determinístico mediante un árbol de decisión. Este modelo se elaboró mediante estimaciones obtenidas a partir de los datos publicados de eficacia, toxicidad y costes de las opciones comparadas[16]. El modelo se desarrollo utilizando el aplicativo informático Microsoft Excel 2013®. Un diagrama esquemático del análisis de decisión se ilustra en la figura 1.

Estimación de la eficacia y la tolerabilidad

Como variables de resultados en salud en nuestro análisis farmacoeconómico se consideró la tasa de respuesta a las 72h. Esta se define como el cese de la propagación de la infección y la ausencia de fiebre (<37,6ºC). De tal manera, que aquellos pacientes que no cumplan ambos requisitos se consideraran no respondedores.

Horizonte temporal

El horizonte temporal del modelo se ajustó a la duración del tratamiento en los ensayos clínicos: el tratamiento antibiótico de la IcPTB tuvo una mediana de duración de 8,3 y 8,4 días para ceftarolina y vancomicina/aztreonam, respectivamente. El modelo asume que la duración de la estancia hospitalaria será la misma que la duración del tratamiento antibiótico.

Perspectiva del análisis y tasa de descuento

El estudio se efectuó desde la perspectiva del SNS considerando únicamente los costes sanitarios directos relacionados con la enfermedad. Debido al estrecho tiempo de estimación del estudio se ha considerado una tasa de descuento del 0% (no descuento)[17,18].

Estimación de los costes

Se estimaron los costes medios para un paciente con IcPTB que recibiera tratamiento con ceftarolina en monoterapia o bien la asociación de vancomicina/aztreonam. La dosis de ceftarolina fue de 600 mg cada 12h, administrados por vía intravenosa (IV); se administraron 1.000 mg IV de vancomicina cada 12 horas y 2.000 mg IV de aztreonam, también dos veces al día.

En la tabla 2 se indican las premisas y estimaciones tomadas para el modelo farmacoeconómico. Se valoraron los costes siguientes:

- Adquisición de los tratamientos antibióticos iniciales y de los antibióticos de rescate en los fracasos terapéuticos[19].
- Administración intravenosa (IV) de dichos tratamientos[20].
- Costes de la duración de los ingresos hospitalarios, tanto en caso de éxito del tratamiento como los debidos a ineficacia o a reacciones adversas (RA) a los antibióticos[21].
- Pruebas de laboratorio[22,23].
- Tratamiento de las RA más frecuentes o que obligaron al cambio de antibiótico (Tabla 2).

Los costes de los recursos sanitarios utilizados en el modelo se presentan en euros (€) de mayo de 2015 (Tabla 3).

a) Costes de adquisición

En el modelo se consideraron los precios de venta del laboratorio (PVL) obtenidos de la Base de datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos[24]. El PVL considerado para ceftarolina (vial de 600 mg), vancomicina (vial de 500 mg) y aztreonam (vial de 1g IV) fue, respectivamente de 60,00€, 3,45€ y 8,08€ respectivamente.

b) Costes de la administración IV de los antibióticos

Para estimar el coste de la administración IV de ceftarolina y vancomicina, se tuvieron en cuenta los diluyentes y pautas recomendadas para su reconstitución y dilución. Los fabricantes de ambos antibióticos recomiendan la reconstitución de los viales con 10 mL de agua estéril para inyección y posterior dilución en 250 mL de cloruro sódico al 0,9%.

c) Costes de ingreso hospitalario

De acuerdo con los ensayos clínicos CANVAS 1 y CANVAS 2 se estimó que la duración de la estancia hospitalaria fue equivalente a la duración del tratamiento antibiótico, indicada anteriormente (Tabla 2). El coste medio de la estancia hospitalaria en una planta de hospitalización no-UCI en España fue de 702,02€/día[19].

Figura 1
Árbol de decisión del tratamiento de las infecciones complicadas por *Staphylococcus aureus* con ceftarolina o la asociación vancomicina más aztreonam

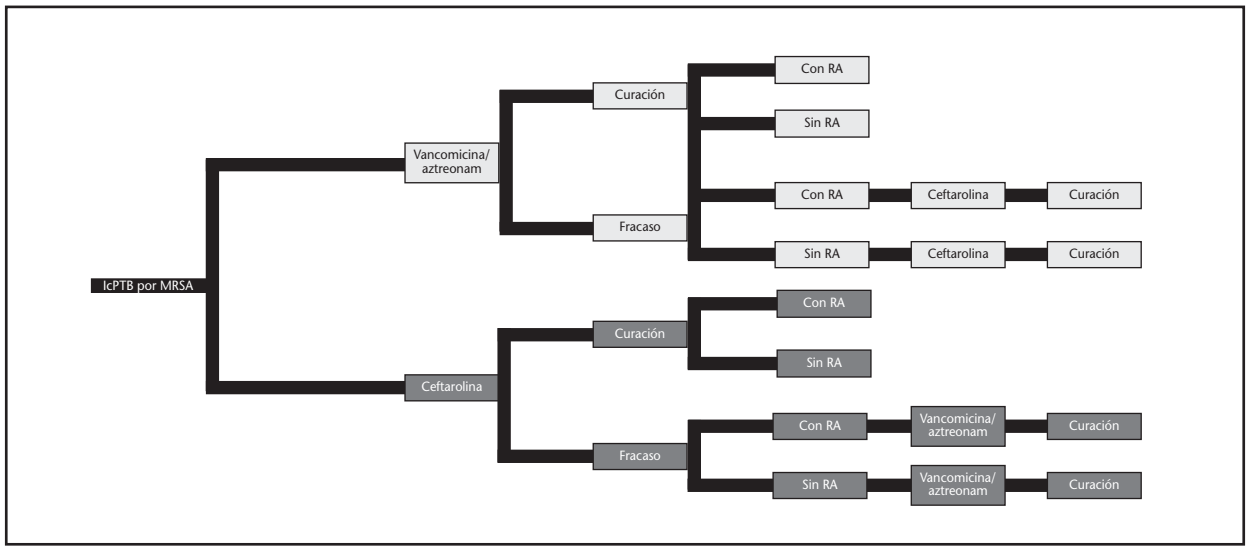


Tabla 2
Principales premisas y estimaciones consideradas en el modelo farmacoeconómico del tratamiento de las IcPTB con ceftarolina y vancomicina-aztreonam[10-13]

	Ceftarolina	Van/Azt
Dosis de antibiótico[10,11]	600 mg IV/12h	1.000/2.000 mg/12 h
Días de tratamiento/hospitalización[10,11] Curación clínica Fracaso clínico	8,3 (5,1-11,5) 17	8,4 (5,1-11,7) 17
Tasa de respuesta 72h% (ITT)[10,11] Diferencia	74 7,7 (1,3-14)	66,2
Antibiótico de rescate	Van/Azt	Ceftarolina
Días de tratamiento por paciente	14	14
Número de pruebas de laboratorio		
Monitorización vancomicina	_	2
Coste promedio de las RAM mas frecuentes[10,11]	Náuseas, cefaleas y diarrea (grado 2)	
Coste promedio de las reacciones adversas, que obligaron al cambio de tratamiento, estimado a partir de las siguientes[10,11]	Hipersensiblidad (grado 2)	

RAM: reacción adversa medicamentosa; ITT: índice de intención de tratar; Van: vancomicina; Azt: aztreonam.

En caso de cambio de tratamiento, por fracaso terapéutico o toxicidad, la consecuencia económica es la instauración a las 72 horas de un régimen antibiótico de rescate. Se estimó que el paciente que fracasara al tratamiento con vancomicina/aztreonam recibiría ceftarolina y viceversa, durante 14 días adicionales. El modelo asume que al cabo de este periodo de tiempo todos los pacientes están curados.

d) Costes de las pruebas de laboratorio

Se consideraron únicamente las pruebas recomendadas en las fichas técnicas de los antibióticos:

• Monitorización de los niveles plasmáticos de vancomicina (2 por tratamiento).

e) Costes por tratamiento de las RA

Para la estimación del coste de las RA en el paciente que es tratado con éxito, se consideró el coste promedio de las tres RA que aparecieron con más frecuencia en los ensayos clínicos; náuseas, cefaleas y diarrea (Tabla 2). La reacción adversa grave que con mayor frecuencia obligó en los ensayos clínicos a interrumpir el tratamiento antibiótico inicial, tanto en el caso de la ceftarolina como en el de la vancomicina/aztreonam, fue la hipersensibilidad, imputándosele en nuestro modelo un coste de 444,00€[25] (Tabla 2).

Caso base y análisis de sensibilidad

En el caso base del estudio, se consideraron los valores medios de los costes y de la eficacia.

Para comprobar la robustez de los resultados del caso base y la consistencia de las estimaciones efectuadas, se realizaron varios análisis de sensibilidad determinísticos univariantes considerando los factores siguientes:

• Los costes mínimos y máximos de los recursos sanitarios.

• Los límites inferior y superior del intervalo de confianza del 95% (IC 95%) del resultado de eficacia por intención de tratar modificada.

RESULTADOS

Resultado del caso base

La tasa de respuesta clínica a las 72h fueron mayores estadísticamente con ceftarolina que con la combinación vancomicina/aztreonam (diferencia, 7,8%; 95% CI, 1,3 a 14,0 p=0,018). Con ceftarolina se producirían menos costes debidos a los fracasos del tratamiento (antibióticos de rescate, pruebas adicionales y prolongación de la estancia hospitalaria) que con vancomicina/aztreonam. Como consecuencia, en el caso base, el coste medio de tratamiento por paciente fue de 8.210€ con vancomicina/aztreonam y 7.917€ con ceftarolina (diferencia de 293€).

Análisis de sensibilidad en escenarios alternativos

El resultado fue robusto en el análisis de sensibilidad con ahorros por paciente tratado con ceftarolina de 42-855€. El mejor resultado se produjo cuando se consideraron los costes mínimos de los recursos sanitarios (ahorro de 855€) (Tabla 4).

DISCUSIÓN

Un mayor coste de adquisición no implica necesariamente un mayor coste de tratamiento. Por cada paciente con infección complicada de piel y tejidos blandos, tratado con ceftarolina, se podrían ahorrar entre 42€ y 855€, en comparación con vancomicina-aztreonam. Este ahorro potencial para el SNS sería considerable para el conjunto de la población de pacientes españoles, ya que podría alcanzar más de 850.000 euros en el caso de que se tratara a 1.000 pacientes con IcPTB con ceftarolina en lugar de vancomicina-aztreonam.

En la valoración de estos resultados debe considerarse, en primer lugar, que se trata de un modelo teórico, basado en los resultados de un análisis retrospectivo de dos ensayos clínicos que compararon directamente los tratamientos. Sin embargo, también deben señalarse como consistencias del modelo: (i) que se adaptaron a la práctica clínica española mediante las recomendaciones de guías de actuación clínica y consensos españoles; y (ii) que los costes unitarios se obtuvieron a partir de bases de datos españolas.

Para intentar minimizar las limitaciones del modelo, en el caso base se tomaron premisas conservadoras y valores promedio y se hizo un análisis de sensibilidad determinístico, que confirmaron en todos los supuestos la estabilidad de los resultados obtenidos en el caso base.

Tabla 3
Costes unitarios utilizados en el modelo farmacoeconómico del tratamiento las IcPTB con ceftarolina o vancomicina/aztreonam (€ de junio de 2015)

Recurso (nº, tipo)	Coste unitario medio (€) (mínimo-máximo)	Referencia
Medicamentos*		
Vancomicina 500 mg vial	3,38	18
Aztreonam 1 G vial IV	8,08	18
Ceftarolina 600 mg vial IV	60	18
Agua para inyección	0,48	18
Suero fisiológico 0,9% 250 mL	1,95	18
Servicios médios		
Estancia hospitalaria (coste/día)	702,02 (611,37-795,37)	20
Administración intravenosa (reconstituir + diluir)	4.93	19
Pruebas de diagnóstico y de laboratorio		
Monitorización niveles plasmáticos VAN	12,19 (11,92-19,01)	21, 22
Hemograma completo	5,55 (2,46-17,71)	21, 22

Tabla 4
Análisis de sensibilidad del análisis de coste-efectividad (€ de mayo de 2015) del tratamiento de las IcPTB con ceftarolina o vancomicina/aztreonam

Análisis	Ceftarolina (€)	Van-Azt (€)	RCEI (€)	
Caso base	7.917	8.210	-3.752	
Análisis de sensibilidad determinísticos				
Efectividad media y costes mínimos	5.787	6.642	-10.961	Domina Ceftarolina[b]
Efectividad media y costes máximos	12.789	12.507	-3.621	Domina Ceftarolina[b]
Efectividad mínima y costes medios	9.279	9.347	-5.262	Domina Ceftarolina[b]
Efectividad y costes mínimos	5.594	5.637	-3.250	Domina Ceftarolina[b]
Efectividad y costes máximos	12.507	12.340	-3.210	Domina Ceftarolina[b]

RCEI: razón coste-efectividad incremental.
[b] Un tratamiento dominante es aquel que es más eficaz, con menores costes, que el de comparación.

Hasta donde conocemos, se trata de la primera evaluación coste-eficacia de ceftarolina en pacientes con IcPTB. Los resultados de este análisis farmacoeconómico deberían confirmarse mediante registros de efectividad, en los que se comparase la utilización de recursos sanitarios de las opciones terapéuticas evaluadas en condiciones de práctica clínica habitual. Mientras tanto, de acuerdo con los resultados del modelo, puede concluirse que, en comparación con la combinación de vancomicina y aztreonam, ceftarolina, es un tratamiento más eficiente en las infecciones complicadas de piel y tejidos blandos.

Financiación: Los autores declaran no haber recibido financioń para la realizacioń de este estudio.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rennie RP, Jones RN, Mutnick AH. SENTRY Program Study Group (North America). Occurrence and antimicrobial susceptibil- ity patterns of pathogens isolated from skin and soft tissue infections: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (United States and Canada, 2000). Diagn Microbiol Infect Dis. 2003;45:287-93.
2. Logman JF, Stephens J, Heeg B, et al. Comparative effectiveness of antibiotics for the treatment of MRSA complicated skin and soft tissue infections. Curr Med Res Opin. 2010;26:1565-1578.
3. Corey GR, Wilcox M, Talbot GH, Friedland HD, Baculik T, Witherell GW, Critchley I, et al. Integrated analysis of CANVAS 1 and 2: phase 3, multicenter, randomized, double-blind studies to evaluate the safety and efficacy of ceftaroline versus vancomycin plus aztreonam in complicated skin and skin-structure infection. Clin Infect Dis. 2010;15;51(6):641-50.

4. Rubin RJ, Harrington A, Poon A, Dietrich K, Greene JA, Moiduddin A. The economic impact of Staphylococcus aureus infection in New York hospitals. Emerg Infect Dis. 1999;5:9-17.
5. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. J Antimicrob Chemother. 1997;40(1):135-6.
6. Inaba Y, Hiramatsu K. [Emergence of hetero-VRSA strains in Japanese hospitals and its countermeasure]. Nihon Rinsho. 1998;56(10):2699-705. Review. Japanese.
7. Gu B, Kelesidis T, Tsiodras S, Hindler J, Humphries RM. The emerging problem of linezolid-resistant Staphylococcus. J Antimicrob Chemother. 2013;68(1):4-11.
8. Murthy MH, Olson ME, Wickert RW, Fey PD, Jalali Z. Daptomycin non-susceptible meticillin-resistant Staphylococcus aureus USA 300 isolate. J Med Microbiol. 2008;57(Pt 8):1036-8.
9. Laudano JB. Ceftaroline fosamil: a new broad-spectrum cephalosporin. J Antimicrob Chemother. 2011;66 Suppl 3:iii11-8.
10. Corey GR, Wilcox MH, Talbot GH, Thye D, Friedland D, Baculik T. CANVAS 1 investigators. CANVAS 1: the first Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. J Antimicrob Chemother. 2010;65 Suppl 4:iv41-51.
11. Wilcox MH, Corey GR, Talbot GH, Thye D, Friedland D, Baculik T. CANVAS 2 investigators. CANVAS 2: the second Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. J Antimicrob Chemother. 2010;65 Suppl 4:iv53-iv65.
12. U.S. Foodand Drug Administration. 2010. Guidance for industry. Acute bacterial skin and skin structure infections: developing drugs for treatment. U.S. Food and Drug Administration, Rockville, MD.
13. U. S. Food and Drug Administration. 1998. Guidance for industry. Uncomplicated and complicated skin and skin structure infections-developing antimicrobial drugs for treatment. U.S. Food and Drug Administration, Rockville, MD.
14. Edelsberg J, e tal. 2008. Clinical and economic consequences of failure of initial antibiotic therapy for hospitalized patients with complicated skin and skin-structure infections. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 29:160-169.
15. Friedland HD, O'Neal T, Biek D, Eckburg PB, Rank DR, Llorens L, et al. CANVAS 1 and 2: Analysis of Clinical Response at Day 3 in Two Phase 3 Trials of Ceftaroline Fosamil versus Vancomycin plus Aztreonam in Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(5):2231-6.
16. Corey GR, Wilcox M, Talbot GH, Friedland HD, Baculik T, Witherell GW, Critchley I, et al. Integrated analysis of CANVAS 1 and 2: phase 3, multicenter, randomized, double-blind studies to evaluate the safety and efficacy of ceftaroline versus vancomycin plus aztreonam in complicated skin and skin-structure infection. Clin Infect Dis. 2010;15;51(6):641-50.
17. Parsonage M, Neuberger H. Discounting and health benefits. Health Econ. 1992;1:71-6.
18. Hillman AL, Kim MS. Economic decision making in healthcare. A standard approach to discounting health outcomes. Pharmacoeconomics. 1995;7:198-205.
19. Base de datos de medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en URL: http://www.por-talfarma.com/home.nsf (consulta: mayo de 2015).
20. Perez-Encinas, M y col. (2001). Aplicación de un modelo farmacoeconómico para la evaluación de costes de antibióticos en el ámbito hospitalario. Revista de Calidad Asistencial. 16:269-275.
21. Adapatado de ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto de Información Sanitaria (2014). Registro de altas - CMDB 2012.
22. Osakidetza-Servicio Vasco de Salud (2013). Acuerdo 11 marzo 2013.
23. Perez-Encinas, M y col. (2001). Aplicación de un modelo farmacoeconómico para la evaluación de costes de antibióticos en el ámbito hospitalario. Revista de Calidad Asistencial. 16:269-275. (Referido a: H. Alcorcón).
24. Llibre-Codina JM, Casado-Gómez MA, Sánchez-de la Rosa R, Pérez-Elías MJ, Santos-González J, Miralles-Alvarez C, Martínez-Chamorro E, Domingo-Pedrol P, Alvarez-García ML, Moreno-Guillén S. [Cost of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor-related toxicity in HIV-1-infected patients]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007;25(2):98-107.

Better Health, Brighter Future

Mejorar la salud de las personas mediante la innovación líder en medicina

+230 AÑOS DE HISTORIA

1 COMPAÑÍA FARMACÉUTICA EN ASIA

+20 PRODUCTOS EN PIPELINE

18 CENTROS DE INVESTIGACIÓN

PRESENCIA **+70** PAÍSES

+700 PRODUCTOS EN EL MERCADO

Casos Clínicos

Intervención farmacéutica en el tratamiento de la queratoconjuntivitis vernal con tacrolimus 0,03% colirio en paciente pediátrico, a propósito de un caso

Rev. OFIL 2017, 27;2:201-204 *Fecha de recepción: 01/07/2016 - Fecha de aceptación: 14/07/2016*

González Freire L, Dávila Pousa MC, Crespo Diz C
Servicio de Farmacia. Complexo Hospitalario Universitario de Pontevedra. Pontevedra (España)

RESUMEN
La queratoconjuntivitis vernal (QCV) es un episodio severo de conjuntivitis alérgica estacional, más común en los niños durante la primera década de vida, cuyo tratamiento de base son colirios antialérgicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y corticoides; en casos refractarios se puede utilizar ciclosporina.
El tacrolimus es un macrólido inmunosupresor que inhibe las fosfatasas de la calcineurina de forma más potente que la ciclosporina y que ha demostrado beneficio a nivel tópico ocular en diversas patologías entre las que se encuentra la QCV.
Se describe el caso de un paciente pediátrico de 6 años de edad diagnosticado desde hace 3 de QCV para el que solicitan la elaboración de un colirio y pomada oftálmica de tacrolimus. Después de un estudio minucioso y revisión bibliográfica de las posibles formulaciones, se recomienda iniciar tratamiento con tacrolimus colirio al 0,03% para probar tolerancia y respuesta a dicha concentración. Tras 6 meses de tratamiento el paciente muestra respuesta sostenida con adecuada tolerancia sin necesidad de administrar otros tratamientos concomitantes.

Palabras clave: **Tacrolimus, queratoconjuntivitis, colirio.**

Pharmaceutical intervention in the treatment of vernal keratoconjunctivitis with a 0,03% tacrolimus eye drops for a pediatric patient: a case report

SUMMARY
The vernal keratoconjunctivitis (VKC) is a severe seasonal allergic conjunctivitis that occurs mainly in children under the age of ten. Its basic treatment consists of topical anti-allergics, nonsteroidal anti-inflammatories (NSAIDs) such corticosteroids. In case of resistance the cyclosporine can be used.
Tacrolimus is a macrolide immunosuppressive drug that inhibits the phosphates of the calcineurin in a more powerful way than the cyclosporine. Its benefit at a topical ocular level has been demonstrated in different pathologies, including VKC.
We are going to describe the case of a six years old pediatric patient who has been diagnosed with VKC three years ago. The elaboration of an eye drop and an ophthalmic tacrolimus ointment was requested.
After an intensive study and a literature review on the different formulations, we decided to begin the treatment with an 0,03% tacrolimus eye drops in order to prove the tolerance and the response to its concentration. After 6 months of treatment, the patient showed a sustained response with adequate tolerance without needing to receive any other concomitant treatment.

Key Words: **Tacrolimus, keratoconjunctivitis, eye drops.**

Correspondencia:
Lara González Freire
Avda. de Montecelo, s/n
36071 Mourente (Pontevedra)
Correo electrónico: lara.gonzalez.freire@sergas.es

INTRODUCCIÓN

La queratoconjuntivitis vernal (QCV) es un episodio severo de conjuntivitis alérgica estacional, generalmente presente en ambos ojos y que cursa con inflamación recurrente de la conjuntiva. Es más común en los niños, y aparece en la primera década de vida[1]. Se considera, junto con la queratoconjuntivitis atópica, la forma más grave de alergia ya que pueden dañar la superficie de la córnea y con ello inducir un déficit de visión permanente. En ella se observan procesos de hipersensibilidad tipo I y IV con elevación de la IgE constante[2]. Los síntomas consisten en picor intenso, ojos rojos, llorosos, fotofobia y una secreción espesa y pegajosa; en casos graves, puede producirse úlcera en escudo. El tratamiento de elección son colirios antialérgicos, AINES y corticoides[3]. En casos más graves también se pueden utilizar inmunosupresores como ciclosporina[1].

El tacrolimus es un agente macrólido inmunosupresor obtenido por fermentación de *Streptomyces tsukubaensis* en Japón en 1984. Produce inmunosupresión al inhibir la primera fase de activación de las células T mediante la formación de un complejo con la inmunofilina FKBPB12 que inhibe la actividad de fosfatasas de la calcineurina[1,2]. La reducción de los niveles de activadores de las células T reduce la respuesta proliferativa de estas células frente a antígenos y mitógenos. Todas estas acciones provocan una disminución del reconocimiento de antígenos y una regulación de los efectos inflamatorios de las conjuntivitis graves[2]. Esta actividad es similar a la ciclosporina, sin embargo, el tacrolimus posee actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora que ha demostrado ser de 10 a 100 veces superior a la ciclosporina[4]. A nivel tópico ocular ha demostrado su eficacia en diferentes cuadros inflamatorios y alérgicos como queratoconjuntivitis vernal, atópica, papilar gigante, trasplantes corneales de alto riesgo y síndrome de ojo seco severo cuando hay intolerancia a la ciclosporina o refractariedad a otros tratamientos[1,5].

DESCRIPCIÓN DEL CASO

El Servicio de Farmacia recibe la solicitud de elaboración de una pomada oftálmica y colirio de tacrolimus 0,1% para un paciente pediátrico de 6 años de edad diagnosticado desde hace 3 de QCV. Los tratamientos ensayados hasta la fecha fueron lágrimas artificiales, antihistamínicos, AINES tópicos, corticoides tópicos y orales. Ante una respuesta no satisfactoria, se inicia tratamiento con ciclosporina 1%. A los 2 meses de tratamiento se reduce la concentración al 0,5% por mala tolerancia. Posteriormente, ante la falta de respuesta con la concentración más baja se suspende el tratamiento.

La situación clínica del paciente es preocupante debida a la progresión de la patología y a la mala respuesta a los diferentes tratamientos recibidos, llegando a necesitar intervención quirúrgica para la limpieza de la placa de moco y material adherido a la úlcera producida por la evolución de dicha patología (Figura 1).

Puesto que en el Servicio de Farmacia no se había elaborado ninguna preparación oftálmica de tacrolimus con anterioridad, se realiza una búsqueda bibliográfica.

Diversos estudios consideraron el uso de tacrolimus tópico como una alternativa efectiva y segura para el control de los brotes de QCV y el mantenimiento de sus síntomas. El estudio de Ohashi *et al.* comparó dosis crecientes de tacrolimus oftálmico (0,01%, 0,03% y 0,1%) y placebo, obteniendo mejores resultados en el grupo que recibió tacrolimus como tratamiento[6].

Rikkers y col. mencionaron el beneficio secundario en los síntomas oculares al administrar tacrolimus 0,03% tópico para el tratamiento del eccema del párpado en pacientes con QCV. También, Virtanen reportó mejoría clínica en pacientes con blefaroconjuntivitis atópica tratados con tacrolimus 0,03%[7].

Fukushima A y col. realizaron un estudio observacional prospectivo incluyendo a 1.436 pacientes con QCV refractaria al tratamiento convencional, corticoides administrados por vía sistémica e incluso con mala respuesta al tratamiento con ciclosporina. En dicho estudio se demostró que el tratamiento con colirio de tacrolimus 0,1% era altamente efectivo[8].

Tacrolimus está disponible como materia prima en España y comercializado en ampollas por vía parenteral (Prograf® 5 mg/mL) que contienen etanol en su composición[9]. Tacrolimus es insoluble en agua, lo que dificulta la elaboración de un colirio partiendo de materia prima. Desestimamos la elaboración de una pomada oftálmica como primera alternativa por la dificultad del proceso de elaboración y manipulación. Se decide elaborar un colirio partiendo de la presentación comercial en ampollas, pero se propone al Servicio de Oftalmología una concentración más baja, 0,03%, principalmente para minimizar la cantidad de etanol que contiene la presentación comercial y probar la tolerancia del paciente al nuevo tratamiento. Además, ya que se trata de una indicación no autorizada en la ficha técnica de Prograf® 5 mg/mL, se autoriza el tratamiento como uso "fuera de ficha técnica" previa firma del consentimiento informado por parte de los progenitores.

Para la elaboración de la fórmula se tomó como referencia la composición descrita en el ensayo clínico anteriormente comentado de Yuichi Ohashi *et al.*[6] que utilizaba alcohol polivinílico como diluyente en pacientes a partir de 6 años de edad. Se seleccionó como vehículo Liquifilm® lágrimas 14 mg/mL colirio, que contiene alcohol polivinílico como principio activo y cloruro de benzalconio como conservante y que, gracias a su actividad viscosizante, va a favorecer la biodisponibilidad del fármaco al prolongar el tiempo de permanencia del mismo en el epitelio conjuntival.

La composición de la fórmula elaborada para 10 mL de colirio fue la siguiente: 0,6 mL de Prograf® 5 mg/mL y 9,4 mL de Liquifilm® lágrimas 14 mg/mL colirio. Como indicador de estabilidad fisicoquímica se utilizó el pH, cuya lectura se realizó con un medidor Crison Micro pH 2001, obteniendo un valor de 7,22 en el momento de la elaboración y 7,21 a los 7 días. Este valor, próximo al pH fisiológico, es el mejor tolerado por la superficie ocular produciendo una menor alteración del epitelio corneal[10].

La Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en un Servicio de Farmacia (GBPP) establece para las preparaciones de riesgo bajo (nuestro caso) elaboradas bajo cabina de flujo laminar con entorno controlado un plazo de validez microbiológico de 14 días a 2-8°C[11]. Sin embargo, se estableció un periodo de validez de 7 días a 2-8°C que permitiese el tratamiento domiciliario, validando durante este tiempo las propiedades físicas y control de pH.

A los 7-10 días del inicio del tratamiento, se había resuelto el proceso ulceroso y con ello se produjo una disminución de la secreción de moco, fotofobia, picor y el lagrimeo (Figura 2).

Figura 1
Aspecto de la superficie ocular tras fracaso a los múltiples tratamientos recibidos

Figura 2
Aspecto superficie ocular tras 2 meses de tratamiento con tacrolimus 0,03% colirio

El paciente ha recibido, desde su inicio, 6 meses de tratamiento con tacrolimus 0,03% con respuesta sostenida y buena tolerancia.

En la actualidad el tratamiento de base es, únicamente, tacrolimus 0,03% colirio administrado dos veces al día. Todos los tratamientos a base de corticoides y antiinflamatorios han sido suspendidos. El oftalmólogo considera imprescindible el tratamiento hasta la resolución definitiva del proceso.

DISCUSIÓN

La QCV es conocida como una de las patologías oftálmicas alérgicas más severas pudiendo llegar a provocar daño corneal e incluso pérdida de visión. Durante la evolución de la enfermedad, los pacientes pueden tener múltiples recaídas de los síntomas afectando a su calidad de vida de forma importante[7].

Ninguno de los medicamentos disponibles, utilizado de manera aislada, es suficiente para controlar el proceso inflamatorio. Los corticoesteroides son utilizados en casos severos y refractarios pero su uso prolongado por vía oftálmica puede llegar a provocar aumento de la presión intraocular y opacificación del cristalino lo que limita su aplicación. Aunque La ciclosporina A ha demostrado ser un tratamiento efectivo, la sensación de quemazón que reportan algunos pacientes hace que disminuya su tolerancia, especialmente en pacientes pediátricos[7].

En la bibliografía revisada, diversos estudios consideraron el uso de tacrolimus por vía tópica oftálmica como una alternativa efectiva y segura en el tratamiento de la QCV y con una actividad inmunomoduladora y antiinflamatoria superior a la ciclospirina.

Frente a estas ventajas, la insolubilidad de tacrolimus limita su uso como materia prima para la elaboración de un colirio. La presentación comercial en ampollas (Prograf®) permite su utilización en solución aunque el contenido en etanol puede presentar problemas de tolerancia a concentraciones más altas. Por este motivo es recomendable iniciar tratamiento con la concentración más baja (0,03%) y probar tolerancia.

Salvo la sensación de quemazón, atribuida en nuestro caso a la pequeña cantidad de etanol que contienen las ampollas de Prograf®; en la literatura no se ha descrito ningún efecto adverso con el uso de tacrolimus, ya sea en forma de gotas oftálmicas como en pomada.

Dada la mejoría observada en nuestro paciente con la concentración más baja referenciada en la bibliografía y con respuesta rápida, mantenida y sin aparición de efectos adversos, tacrolimus 0,03% colirio se presenta como una buena alternativa para el tratamiento de la QCV refractaria al tratamiento convencional.

CONCLUSIÓN

En base a los resultados obtenidos en este caso, la elaboración de un colirio de tacrolimus 0,03% está justificada para su utilización como tratamiento único de los síntomas de la QCV. Aunque es necesaria una mayor experiencia, el desarrollo de esta fórmula podría ser un gran avance en el tratamiento de la QCV.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodriguez Ausin P. Uso actual del tacrolimus y ciclosporina tópicos en enfermedades de la superficie ocular. Boletín de la Soc. Oftalmo. De Madrid - Nº 53 (2013). Disponible en: http://www.oftalmo.com/som/index.php/2012-11-30-17-37-36/numero-53-2013/31-revista/revista-53/controversias-en-superficie-e-inflamacion-ocular/89-m2013-16 (acceso 28 Mar 2016).
2. De la Torre Morín F. Tacrolimus en las blefaroconjuntivitis graves. Alergia, asma e inmunología pediátricas. Vol. 17, Num. 2 Mayo-Agosto 2008 (70-73). Disponible en: http://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-2008/al082c.pdf (citado 28 Mar 2016).
3. Sacchetti M, lambiase A, Mantelli F, Deligianni V, Leonardi A, Bonini S. Tailored approach to the treatment of vernal keratoconjunctivitis. Ophthalmology. 2010 Jul;117(7):1294-9. Diponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20382430 (citado 28 Mar 2016).
4. Coral Ghanem R, Ferreira Da Costa Vargas J and Coral Ghanem Vinícius. Tacrolimus for the teratment of subepithelial infiltrates resistant to topical steroids after adenoviral keratoconjunctivitis. Cornea, Volume 33, Number 11, November 2014. Disponible en:

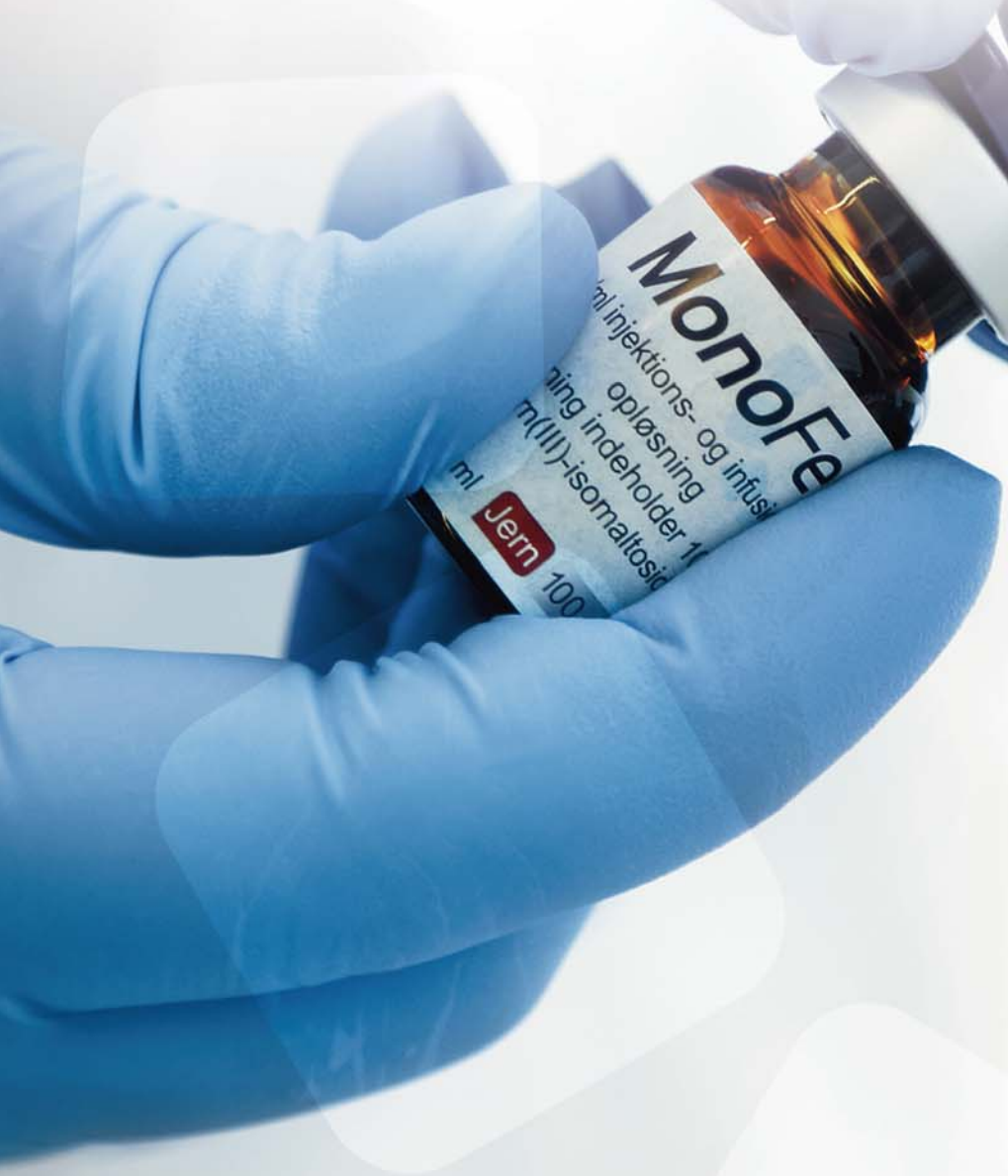
http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=ovft&AN=00003226-201411000-00015&PDF=y (citado 28 Mar 2016).

5. Sanz-Marco E, et al. Treatment of refractory dry eye associated with graft versus host disease with 0.03% tacrolimus eyedrops. Journal of ocular pharmacology and therapeutics. Vol. 29, Nume. 8, 2013 (776-783). Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3787325/pdf/jop.2012.0265.pdf (citado 28 Mar 2016).
6. Yuichi Ohashi, et al. A Randomized, placebo-controlled clinical trial of tacrolimus ophthalmic suspension 0.1% in severe allergic conjunctivitis. Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics. Vol. 26. Num. 2, 2010 (165-173). Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3158389/pdf/jop.2009.0087.pdf (citado 28 Mar 2016).
7. Helena Ramirez R, et al. Queratoconjuntivitis vernal refractaria: ¿es el tacrolimus una opción terapéutica? Estudio prospectivo. Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas. Vol. 21, Num. 1 Enero-Abril 2012 (5-12). Disponible en: http://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-2012/al121b.pdf (citado 28 Mar 2016).
8. Atsuki Fukushima, et al. Therapeutic effects of 0.1% tacrolimus eye drops for refractory allergic ocular diseases with proliferative lesion or corneal involvement. Br J Ophthalmol. 2014;98:1023-1027. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4112440/pdf/bjophthalmol-2013-304453.pdf (citado 19 Abr 2016).
9. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Tacrolimus (Prograf® 5mg/mL). 2015. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61004/FT_61004.pdf (citado 28 Mar 2016).
10. Gubert Müller G, Kara José N, Silvestre de Castro R. Topical tacrolimus 0.03% as sole therapy in vernal keratoconjunctivitis, a randomized double-masked study. Eye Contact Lens. 2014;40(2):79-83. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24418865 (citado 28 Mar 2016).
11. Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria. Junio 2014. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf (citado 08 Jul 2016).

MonoFerro®
hierro isomaltósido 1000

Màxima corrección posible de hierro IV* en una única visita

Hasta 20mg/kg peso, sin dosis techo[1]



- Hierro fuertemente unido a la matriz de isomaltósido[1-3]
- Liberación lenta y controlada de hierro[1-3]
- Bajo riesgo de hierro libre[1-3]
- Baja actividad inmunogénica[2,3]

ferrer

MON 04/2017

*IV: Intravenoso

1. Monoferro 100 mg/ml solución inyectable y para perfusión. Hierro isomaltósido. FERRER INTERNACIONAL,S.A. Resumen de las características de producto. Disponible en: [http://www.aemps.es] (acceso: 03/04/2017).

2. Jahn M R , Andreasen H B, Futterer S, Nawroth T, Schunemann V, Kolb U et al. A comparative study of the physicochemical properties of iron isomaltoside 1000 (Monofer). A new intravenous iron preparation and its clinical implications. Eur J Pharm and Biopharm, 2011;78:480-91.

3. Kalra P A, Bock K, Meldal M. Iron isomaltoside 1000: a new high-dose option for parenteral iron therapy.Port J Nephrol Hypert. 2012; 26(1):13-24.

MonoFerro®
hierro isomaltósido 1000

Ficha técnica

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **1.NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Monoferro 100 mg/ml solución inyectable y para perfusión. **2.COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Un ml de solución contiene 100 mg de hierro como hierro(III) isomaltósido 1000. Cada ampolla/vial de 1 ml contiene 100 mg de hierro como hierro(III) isomaltósido 1000. Cada ampolla/vial de 2 ml contiene 200 mg de hierro como hierro(III) isomaltósido 1000. Cada ampolla/vial de 5 ml contiene 500 mg de hierro como hierro(III) isomaltósido 1000. Cada ampolla/vial de 10 ml contiene 1.000 mg de hierro como hierro(III) isomaltósido 1000.Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.3. **FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable y para perfusión. Solución marrón oscura, no transparente. 4. **DATOS CLÍNICOS.4.1. Indicaciones terapéuticas.**Monoferro está indicado para el tratamiento por deficiencia de hierro en las siguientes condiciones:Cuando las preparaciones de hierro oral son ineficaces o no pueden usarse. Cuando exista necesidad clínica de suministro rápido de hierro.El diagnóstico debe estar basado en pruebas de laboratorio.**4.2. Posología y forma de administración. Cálculo de la necesidad de hierro acumulada:** Reemplazo del hierro en pacientes con déficit de hierro: La dosis de Monoferro está expresada en mg de hierro elemental. La necesidad de hierro y la pauta de administración de Monoferro deben ser establecidas individualmente para cada paciente. El nivel de hemoglobina óptimo que desea alcanzarse y depósitos de hierro pueden variar entre grupos de pacientes diferentes y entre pacientes. Por favor, consultar las recomendaciones oficiales sobre esto. La anemia por deficiencia de hierro no aparecerá hasta que esencialmente todos los depósitos de hierro se hayan agotado. El tratamiento con hierro deberá entonces reponer tanto el hierro de la hemoglobina como los depósitos de hierro. Una vez que se haya corregido la deficiencia de hierro total, los pacientes pueden necesitar la continuación del tratamiento con Monoferro para mantener los niveles deseados de hemoglobina así como unos límites aceptables de otros parámetros relacionados con el hierro. La necesidad de hierro acumulada se puede calcular mediante la siguiente fórmula de Ganzoni (1) o la tabla representada debajo (2). Se recomienda usar la fórmula de Ganzoni en aquellos pacientes, que probablemente requieran una dosificación ajustada individualmente, como pacientes con anorexia nervosa, caquexia, obesidad, embarazo o anemia debida a sangrado. La hemoglobina se expresa como Hb:1. Fórmula de Ganzoni: Necesidad de hierro(mg Fe) = Peso corporal(A) (kg) x (Hb objetivo(E) (g/dl) - Hb real)(B) x 2,4(C) + Hierro para los depósitos(D) (mg de hierro) (A) Se recomienda utilizar el peso corporal ideal del paciente para pacientes obesos o el peso antes del embarazo para mujeres embarazadas. El peso ideal se puede calcular de muchas formas distintas por ejemplo calculando el peso según el IMC 25, es decir, peso ideal= 25 * (altura en m)2 (B) Para convertir Hb (mM) en Hb (g/dl) se debe multiplicar Hb (mM) por el factor 1,61145 (C) Factor 2,4 = 0,0034 x 0,07 x 10000;0,0034: El contenido en hierro de la hemoglobina es 0,34 %; 0,07: Volumen sanguíneo 70 ml/kg de peso corporal ⊠ 7 % del peso corporal; 10000: Factor de conversión 1g/dl = 10000 mg/l (D) Para una persona con un peso corporal superior a 35 kg, los depósitos de hierro son de 500 mg o más. Depósitos de hierro de 500 mg son el límite normal más bajo para mujeres pequeñas. Algunas pautas sugieren usar 10-15 mg de hierro/kg de peso.(E)Por defecto, Hb objetivo is 15 g/dl en la formula.de Ganzoni. En casos especiales, tales como embarazo, considerar el uso de un objetivo de hemoglobina menor.2. Tabla simplificada. Necesidad de hierro:

Hb (g/dL)	Pacientes con un peso corporal de 50 kg hasta <70 kg	Pacientes con un peso corporal ≥70 kg
≥10	1000 mg	1500 mg
<10	1500 mg	2000 mg

Reposición de hierro por pérdida de sangre: El tratamiento con hierro en pacientes con pérdida de sangre debe estar dirigido a la reposición de una cantidad de hierro equivalente a la cantidad de hierro presente en la pérdida de sangre. Si el nivel de Hb es reducido: Utilizar la fórmula de Ganzoni considerando que no es necesario restaurar el depósito de hierro. Necesidad de hierro(mg Fe) = Peso corporal(kg) x (Hb objetivo - Hb real) (g/dl) x 2,4. Si se desconoce el volumen de la pérdida de sangre: La administración de 200 mg de Monoferro da lugar a un aumento de la hemoglobina que es equivalente a 1 unidad de sangre. Hierro a reponer [mg de hierro] = número de unidades de sangre perdidas x 200. Administración: Supervisar atentamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad durante y después de cada administración de Monoferro. Monoferro únicamente se debe administrar cuando exista disponibilidad inmediata de personal capacitado para evaluar y tratar reacciones anafilácticas, en un entorno en el que se pueda garantizar un dispositivo completo de reanimación. Debe observarse al paciente durante al menos 30 minutos después de cada inyección de Monoferro por si surgieran efectos adversos (consulte la sección 4.4).Cada administración iv de hierro está asociada a un riesgo de reacción de hipersensibilidad. Por tanto, para minimizar el riesgo, el número de administraciones iv individuales de hierro debería mantenerse al mínimo. Niños y adolescentes: No está recomendado el uso de Monoferro para niños y adolescentes < 18 años debido a que no se dispone de datos suficientes sobre su seguridad y eficacia en estas edades. Adultos y personas de edad avanzada: Monoferro puede administrarse mediante una inyección intravenosa en bolo, mediante perfusión intravenosa por goteo o directamente en la rama venosa del dializador. Monoferro no debe administrarse simultáneamente con preparaciones orales de hierro ya que la absorción oral del hierro podría reducirse (consultar la sección 4.5).Inyección intravenosa en bolo: Monoferro puede administrarse mediante una inyección intravenosa en bolo de hasta 500 mg hasta tres veces a la semana, con una velocidad de administración de hasta 250 mg de hierro/minuto. Puede administrarse sin diluir o diluida en hasta un máximo de 20 ml de solución estéril de cloruro sódico al 0,9 %.Perfusión intravenosa por goteo: La dosis de hierro acumulada requerida puede administrarse con una única perfusión de Monoferro de hasta 20 mg de hierro/kg de peso corporal o como perfusiones semanales hasta que la dosis de hierro acumulada haya sido administrada. Si la dosis de hierro acumulada excede los 20 mg de hierro/kg de peso corporal, la dosis debe ser dividida en dos administraciones con un intérvalo de tiempo de al menos una semana entre ellas. Se recomienda cuando sea posible administrar 20 mg de hierro/kg de peso en la primera administración. Dependiendo del criterio clínico, la segunda administración podría esperar a las pruebas de seguimiento del laboratorio. Dosis de hasta 1000 mg deben administrarse durante más de 15 minutos.Dosis superiores a 1000 mg deben administrarse durante 30 minutos o más. Monoferro debe ser añadido en un máximo de 500 ml de solución estéril de cloruro sódico al 0,9 %. Por favor, consultar las secciones 6.3 y 6.6.Inyección en el dializador: Monoferro se puede administrar durante una sesión de hemodiálisis directamente en la rama venosa del dializador según los mismos procedimientos indicados para la administración intravenosa en bolo.**4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo, a Monoferro o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.Hipersensibilidad grave conocida a otros productos parenterales que contengan hierro. Anemia no ferropénica (por ejemplo, anemia hemolítica).Sobrecarga de hierro o alteraciones en la utilización del hierro (por ejemplo, hemocromatosis, hemosiderosis). Cirrosis hepática y hepatitis descompensadas.**4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Las preparaciones de hierro administradas por vía parenteral pueden producir reacciones de hipersensibilidad, entre las que se incluyen reacciones anafilácticas/anafilactoides graves y potencialmente mortales. También se han notificado reacciones de hipersensibilidad tras la administración de dosis previas sin incidentes de complejos de hierro parenteral. El riesgo es mayor en pacientes con alergias conocidas, por ejemplo alergias a medicamentos, así como en pacientes con una historia clínica que presente asma grave, eczemas u otras alergias atópicas. También existe un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad a los complejos de hierro parenteral en los pacientes con trastornos inmunitarios o inflamatorios (p.ej. lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide). Monoferro únicamente se debe administrar cuando exista disponibilidad inmediata de personal capacitado para evaluar y tratar reacciones anafilácticas, en un entorno en el que se pueda garantizar un dispositivo completo de reanimación. Se debe observar al paciente durante al menos 30 minutos después de cada inyección de Monoferro por si surgiesen efectos adversos. Si se presentan reacciones de hipersensibilidad o signos de intolerancia durante la administración, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente. Deberá disponerse de un dispositivo para la reanimación cardiorrespiratoria y de equipo para el manejo de las reacciones anafilácticas/anafilactoides agudas, incluida una solución inyectable de adrenalina 1:1.000. Deberá administrarse tratamiento adicional con antihistamínicos y/o corticoesteroides, según corresponda. El hierro parenteral debe utilizarse con precaución en pacientes con infección crónica o aguda. No debe administrarse Monoferro a pacientes que presentan bacteriemia. Se pueden producir episodios de hipotensión si la inyección intravenosa se administra demasiado rápidamente.**4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Como con todas las preparaciones de hierro parenteral la absorción del hierro oral se reducirá si se administran simultáneamente. No debería comenzarse el tratamiento con hierro oral antes de que pasen 5 días tras la última inyección de Monoferro. Se ha comunicado que grandes dosis de hierro parenteral (5 ml o más) proporcionan un color marrón al suero de una muestra de sangre extraída cuatro horas después de la administración. El hierro parenteral puede originar a falsos valores elevados de la bilirrubina sérica y falsos valores reducidos del calcio sérico.**4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** No existen ensayos adecuados y bien controlados de Monoferro en mujeres embarazadas. En consecuencia, se requiere una cuidadosa evaluación del riesgo/beneficio antes de su uso durante el embarazo y Monoferro no se debe utilizar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario (ver sección 4.4).En caso de producirse una anemia por déficit de hierro durante el primer trimestre de embarazo, a menudo se puede tratar con hierro por vía oral. El tratamiento con Monoferro debe limitarse al segundo y tercer trimestre, en el supuesto de que el beneficio que reportaría fuera mayor que el riesgo potencial para la madre y el feto. No se dispone de información sobre la excreción de Monoferro en la leche humana. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.**4.8. Reacciones adversas.** Ya que los datos clínicos con Monoferro son limitados, los efectos adversos mencionados están fundamentalmente basados en los datos de seguridad de otras soluciones parenterales de hierro.Más del 1% de los pacientes pueden esperar la aparición de reacciones adversas. Las preparaciones de hierro parenteral pueden originar reacciones anafilactoides graves y agudas, aunque son poco frecuentes. Normalmente aparecen durante los primeros minutos de la administración y se caracterizan generalmente por la aparición súbita de dificultades respiratorias y/o colapso cardiovascular; se han comunicado muertes. También son poco frecuentes otras manifestaciones menos graves de hipersensibilidad inmediata, incluyendo urticaria, sarpullidos, picazón, náusea y escalofríos. Deberá interrumpirse inmediatamente la administración si se observan signos de una reacción anafilactoide. Con las preparaciones de hierro parenteral también pueden aparecer reacciones retardadas que pueden ser graves. Se caracterizan por artralgia, mialgia y, algunas veces, fiebre. Su aparición varía desde varias horas hasta cuatro días tras la administración. Los síntomas normalmente duran de dos a cuatro días y ceden espontáneamente o después de utilizar analgésicos simplemente. Adicionalmente, en artritis reumatoide puede exacerbarse el dolor de articulaciones y ciertas reacciones locales pueden ocasionar dolor e inflamación en o cerca del lugar de la inyección así como una reacción flebítica.Muy frecuentes (>1/10),Fecuentes (>1/100 a <1/10));Poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100);Raras (>1/10.000 a <1/1.000) Muy raras (<1/10.000);Desconocidas (no pueden estimarse con los datos disponibles);Trastornos cardiacos.Raros: arritmia, taquicardia.Muy raros: bradicardia fetal, palpitaciones.Trastornos del sistema linfático y de la sangre.Muy raros: hemolisis.Trastornos del sistema nervios.Poco frecuentes: visión borrosa, entumecimiento, disfonía.Raros: pérdida de la consciencia, ataques epilépticos, mareos, agitación, temblor, fatiga, estado mental alterado. Muy raros: dolor de cabeza, parestesia. Trastornos del laberinto y del oído.Muy raros: sordera transitoria. Trastornos del mediastino, torácicos y respiratorios.Poco frecuentes: disnea.Raros: dolor torácico. Trastornos gastrointestinales. Poco frecuentes: nauseas, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento.Raros: diarrea. Trastornos de tejidos subcutáneos y de la piel Poco frecuentes: enrojecimiento, prurito, erupción. Raros: angioedema, sudoración. Trastornos de tejido conectivo y musculoesquelético. Poco frecuentes: calambres. Raros: mialgias, artralgias. Trastornos vasculares. Raros: hipotensión. Muy raros: hipertensión. Trastornos generales y en el lugar de la administración. Poco frecuentes: reacciones anafilactoides, sensación de calor, fiebre, dolor, inflamación cerca del lugar de la inyección, reacción flebítica local. Raros: fatiga. Muy raros: reacciones anafilácticas graves agudas. Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **4.9. Sobredosis.** El hierro(III) isomaltósido 1000 de Monoferro tiene una toxicidad baja. La preparación se tolera bien y el riesgo de sobredosis accidental es mínimo. La sobredosis puede causar una sobrecarga de hierro en los lugares de depósito que puede manifestarse como hemosiderosis. El control de los parámetros de hierro, tales como la ferritina sérica, puede ayudar a reconocer la acumulación del hierro. Pueden usarse medidas de soporte como agentes quelantes del hierro.**6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Agua para preparaciones inyectables Hidróxido de sodio (para ajustar el pH). Ácido clorhídrico (para ajustar el pH). **6.2. Incompatibilidades.** El medicamento Monoferro no debe mezclarse con otros medicamentos que no sean los incluidos en la sección 6.6. **6.3 Periodo de validez.** Periodo de validez de las ampollas acondicionadas para su distribución: 3 años. Periodo de validez de los viales acondicionados para su distribución: 3 años. Periodo de validez tras la primera apertura del envase (no diluido):Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura descarte el riesgo de contaminación microbiana, el producto se debe utilizar inmediatamente después de abrir el envase. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario. Periodo de validez después de la dilución con solución estéril de cloruro sódico al 0,9%:Se ha demostrado la estabilidad física y química en uso durante 48 horas a 30ºC en diluciones de hasta 1:250 con solución estéril de cloruro sódico al 0,9%.Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debería utilizar inmediatamente. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere ninguna condición de conservación especial. Ver las condiciones de conservación de las soluciones reconstituidas y diluidas en el apartado 6.3. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** Ampollas de vidrio tipo 1. Envase unitario o monodosis. Formatos conteniendo: 5 x 1 ml, 10 x 1 ml, 5 x 2 ml, 10 x 2 ml, 2 x 5 ml, 5 x 5 ml, 2 x 10 ml y 5 x 10 ml. Viales de vidrio tipo 1 con tapón de caucho clorobutilo y cápsula de aluminio. Envase unitario o monodosis. Formatos conteniendo: 1 x 1 ml, 5 x 1 ml, 10 x 1 ml, 5 x 2 ml, 10 x 2 ml, 1 x 5 ml, 2 x 5 ml, 5 x 5 ml, 1 x 10 ml, 2 x 10 ml y 5 x 10 ml. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.6.6Precauciones especiales de eliminación <y otras manipulaciones:>Los viales deben inspeccionarse visualmente para detectar sedimentos o daños antes del uso. Utilizar únicamente las soluciones homogéneas que no contengan sedimentos. Monoferro es solamente para uso único y cualquier cantidad de solución no utilizada debe desecharse de acuerdo con la normativa local. Monoferro debe mezclarse únicamente con solución estéril de cloruro sódico al 0,9%. No deben utilizarse otras soluciones de dilución intravenosa. No deben añadirse otros agentes terapéuticos. Las instrucciones para una correcta dilución pueden consultarse en la sección 4.2.La solución reconstituida para inyección debe ser inspeccionada visualmente antes del uso. Utilizar únicamente soluciones transparentes, sin partículas.**7.TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Pharmacosmos A/S Roervangsvej 30 DK-4300 Holbaek, Dinamarca. **Representante Local:** Ferrer Internacional, S.A. Gran Vía Carlos III, 94 (Barcelona) 08028 – España. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** 72381. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización 20/03/2012. Fecha de la última renovación 26/11/2014. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:**15/10/2015. **11. RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN POR EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD:** Uso hospitalario. El envase irá desprovisto de cupón precinto. **12. PRECIO Y CÓDIGO NACIONAL:** CN:6706275; PVL:90€ CN::6706329; PVL:450€

ferrer
hospitales.ferrer.com

Casos Clínicos

Posible trombopenia por ombitasvir, paritaprevir y dasabuvir en hepatitis C. A propósito de un caso

Rev. OFIL 2017, 27;2:207-209 *Fecha de recepción: 07/06/2016 - Fecha de aceptación: 24/08/2016*

Llorente Serrano M[1], Valera Rubio M[2], Busto Medina MJ[3], Barreda Hernández D[4]
1 Farmacéutico Interno Residente
2 Especialista en Farmacia Hospitalaria
3 Médico Especialista en Hematología
4 Jefe de Servicio de Farmacia

Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de la Luz. Gerencia de Atención Integrada de Cuenca (España)

RESUMEN
Los nuevos fármacos antivirales de acción directa frente al virus de la hepatitis C hacen posible la curación real en la mayoría de los pacientes con hepatitis C crónica (HCC), presentando además un perfil de seguridad favorable.
Se describe el caso de una paciente diagnosticada de HCC que presenta un importante descenso en el recuento de plaquetas tras el inicio del tratamiento con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, recuperándose de manera precoz al suspender la terapia antiviral.
A pesar de no estar contemplada la trombopenia en ficha técnica como reacción adversa en ninguno de estos fármacos, se establece una relación causal posible entre ambos.

Palabras clave: **Hepatitis C, antivirales de acción directa, ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir, trombopenia, reacción adversa.**

Thrombocytopenia possibly induced by ombitasvir, paritaprevir and dasabuvir in hepatitis C: a case report

SUMMARY
New direct action antiviral drugs are a cure in many cases of chronic hepatitis C (CHC). They show a good safety profile in clinical trials.
We describe the case of a patient with CHC who developed severe thrombocytopenia two weeks after ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir treatment was started.
The platelets counts presented complete recovery when antiviral therapy discontinued.
Thrombocytopenia is not considered as an adverse effect of these drugs. However a possible causal relationship could be established in this case.

Key Words: **Hepatitis C, direct acting antivirals, ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir, thrombocytopenia, adverse events.**

Correspondencia:
Marta Llorente Serrano
C/Hermandad Donantes de Sangre, s/n
16002 Cuenca
Correo electrónico: martallose@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La trombopenia es una alteración hematológica común en pacientes infectados por el virus de hepatitis C (VHC). La causa es multifactorial, por hiperesplenismo, por disminución de la producción de trombopoyetina o incluso como consecuencia de los tratamientos antivirales. En fases avanzadas de la enfermedad el recuento de plaquetas puede descender por debajo de 50.000/mm^3 [150.000-450.000/mm^3] y rara vez presenta sangrado importante[1].

La aparición de fármacos antivirales de acción directa (AAD) frente al VHC ha posibilitado la curación de la mayoría de los pacientes[2].

Destaca la asociación de tres AAD con diferentes mecanismos de acción y perfiles de resistencia no superponibles: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (Viekirax®) y dasabuvir (Exviera®). Ombitasvir (OBV): inhibidor de la proteína NS5A del VHC, esencial para la replicación viral; paritaprevir (PTV), inhibidor de la serin-proteasa NS3/4A del VHC, necesaria para la escisión proteolítica de la poliproteína codificada e imprescindible para la replicación viral; y ritonavir (r), sin actividad contra VHC pero inhibe el citocromo P450-CYP3A aumentando la exposición sistémica de PTV[3,4]. Dasabuvir: inhibidor no nucleósido de la polimerasa de ARN, necesario para la replicación del genoma viral[4,5].

Ningún sujeto participante en ensayos clínicos suspendió permanentemente el tratamiento o interrumpió el mismo por reacciones adversas (RA). La única RA descrita como frecuente (1-10%) en pacientes tratados con OBV/PTV/r+dasabuvir (sin ribavirina) fue prurito[3,5].

Para evaluar seguridad y eficacia en pacientes con genotipo 1b y cirrosis compensada se llevó a cabo un estudio fase 3b, multicéntrico, abierto, de un solo grupo (Turquoise-III) no contemplado actualmente en ficha técnica (FT). Los pacientes recibieron OBV/PTV/r coformulado (25/150/100 mg c/24h) más dasabuvir (250 mg c/12h) durante 12 semanas[6].

La eficacia se evaluó mediante la respuesta viral sostenida a 12 semanas y en términos de seguridad se tuvieron en cuenta las RA y alteraciones analíticas en todos los pacientes.

Cabe destacar, a pesar de no ser clínicamente significativa, la alteración del recuento de plaquetas: de los 60 pacientes incluidos, 2 presentaron un empeoramiento de esta anomalía. Estos pasaron de grado 2 (presente al inicio) a grado 3, y no precisaron la suspensión prematura del tratamiento. RA más frecuentes: fatiga, diarrea y cefalea[6].

Se describe el caso de una paciente en tratamiento con OBV/PTV/r+dasabuvir que sufrió una caída más severa en el recuento basal de plaquetas.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 69 años con cirrosis hepática por VHC, genotipo 1b, grado de fibrosis F4 y estadío funcional A-6 (Child-Pugh), y antecedentes personales de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, anemia multifactorial y esplenomegalia, insuficiencia renal estadio III, insuficiencia cardíaca (IC) descompensada, plaquetopenia (73.000 plaquetas/mm^3) y leucopenia (3.400 leucocitos/mm^3) [3.600-10.600/mm^3].

No respondedora al tratamiento antiviral previo con interferón y ribavirina. Se solicitó en la Comisión de Farmacia y Terapéutica de nuestro hospital el inicio (7/10/15) con OBV/PTV/r y dasabuvir (dosis descrita en FT). Antes de iniciar el tratamiento los parámetros analíticos eran: carga viral 349.000 UI/mL, GOT 19 [2-31 U/L], GPT 13 [2-31 U/L], GGT 40 [7-32 U/L] y bilirrubina total 0,57 [0,10-1,30 mg/dL]. Estos parámetros analíticos se mantuvieron dentro de los límites normales durante todo el periodo de estudio. A los 7 días del inicio del tratamiento acudió inesperadamente a la consulta de Digestivo por dolor abdominal, dolor lumbar derecho, astenia y aumento del perímetro abdominal, presentando en analítica 68.000 plaquetas/mm^3. Tras los resultados de las exploraciones (ecografía abdominal, radiografía de tórax y analítica urgente), se consideró que el malestar general no pareció una RA del tratamiento antiviral.

El 21/10/15, a los 14 días del inicio del tratamiento, la paciente volvió al hospital por presentar aumento de disnea basal, palpitaciones, oliguria y aumento de edemas en extremidades inferiores, además de tos productiva con esputo sanguinolento y sangrado activo por nariz y ano. Se evidenció trombopenia severa (7.000 plaquetas/mm^3) con manifestaciones hemorrágicas y se decidió ingreso. La paciente presentó clínica compatible con IC, al parecer desencadenada por un episodio de fibrilación auricular autolimitado. Se acordó suspender en ese momento el tratamiento con OMB/PTV/r+dasabuvir y se le transfundió un concentrado de plaquetas. En los días siguientes, las plaquetas aumentaron hasta 49.000/mm^3 a las 48 horas y 86.000/mm^3 al cuarto día, momento en el que se decidió el alta de la paciente, con controles periódicos posteriores.

En la siguiente gráfica (Figura1) se aprecia la recuperación progresiva en los niveles de plaquetas tras suspender el tratamiento.

La RA fue notificada al Centro de Farmacovigilancia de Castilla La Mancha.

DISCUSIÓN

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Pubmed, UpToDate y Micromedex sobre alteraciones hematológicas en pacientes con este tratamiento y la información disponible fue muy escasa. Se consultaron posibles interacciones farmacológicas[7,8] entre la medicación previa que tomaba la paciente (rabeprazol, bicarbonato, insulina, alopurinol, moxonidina, hidroxicina, ácido ibandrónico y darbepoetina) y el tratamiento antiviral, sin obtener resultados determinantes.

Basándonos en la RA descrita, se aplicó el algoritmo de Naranjo y colaboradores (Tabla 1)[9] para realizar un análisis individual de la relación de causalidad entre la administración del tratamiento y la aparición de la RA. De entre las categorías definidas, se presume una relación posible entre el acontecimiento reseñado y la medicación administrada puesto que no se reintrodujo el tratamiento una vez suspendido y no se pudo valorar la reaparición de la RA. La paciente presentaba trombocitopenia, aunque leve, antes de iniciar el tratamiento antiviral, sin embargo existe una relación temporal razonable después de la administración del tratamiento con el agravamiento del descenso de los niveles plaquetarios.

Se solicitó información al Centro de Farmacovigilancia de Castilla La Mancha, de las notificaciones registradas en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, sin ninguna aportación nueva.

En diciembre/2015, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicó una nota informativa sobre el riesgo de descompensación e insuficiencia hepáticas tras la administración de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir[10]. En esta nota se mencionó que en pacientes con cirrosis que comenzasen tratamiento con este régimen se debería monitorizar la función hepática especialmente al inicio; y en caso de descompensación hepática clínicamente relevante, debería suspenderse el tratamiento.

Podemos concluir que la RA presentada se definiría como severa: constituye una amenaza para la vida de la paciente, requiere hospitalización y transfusión de plaquetas e implica la suspensión del tratamiento antiviral.

Sería conveniente vigilar estrechamente los parámetros hematológicos en pacientes con bajos niveles de plaquetas al inicio del tratamiento con AAD por la posibilidad del descenso, tal y como ocurre en el caso aquí descrito.

Hemos de destacar, además, que la trombopenia no parece ser de etiología inmune, por lo que es susceptible de ser corregida con transfusión de plaquetas, y es rápidamente reversible tras la suspensión de los fármacos.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Figura 1
Niveles de plaquetas

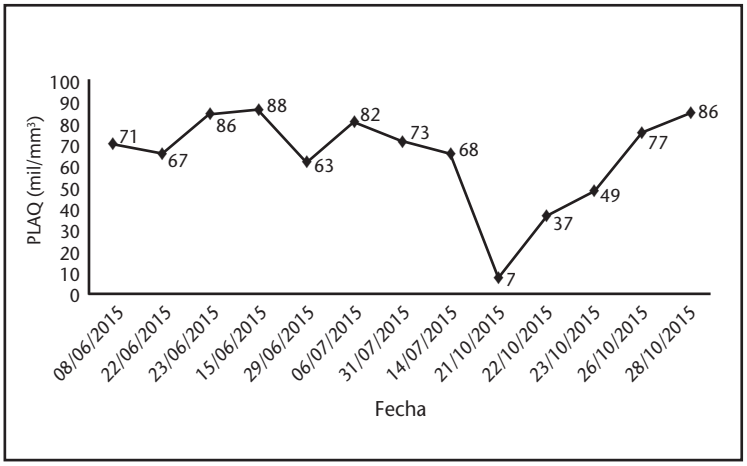


Tabla 1
Algoritmo de Naranjo

Algoritmo	Sí	No	Se desconoce	Puntuación
¿Existen informes previos concluyentes sobre la RA?	+1	**0**	0	0
La RA ¿apareció después de administrarse el fármaco sospechoso?	**+2**	-1	0	+2
La RA ¿mejoró al interrumpirse el tratamiento o al administrar un antagonista específico?	**+1**	0	0	+1
¿Reapareció la RA cuando se readministró el fármaco?	+2	-1	**0**	0
¿Existen causas alternativas que puedan causar la RA?	-1	+2	**0**	0
¿Ocurrió la RA después de administrar un placebo?	-1	+1	**0**	0
¿Se determinó la presencia del fármaco en sangre u otros líquidos biológicos en concentraciones tóxicas?	+1	0	**0**	0
¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?	+1	0	**0**	0
¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?	+1	0	**0**	0
¿Se confirmó la RA mediante pruebas objetivas?	**+1**	0	0	1
Puntuación total *Las categorías correspondientes a la puntuación total son las siguientes:* *La RA es: segura >9; probable 5-8; posible 1-4; improbable 0*				**4**

BIBLIOGRAFÍA

1. Olariu M, Olariu C, Olteanu D. Thrombocytopenia in Chronic Hepatitis C. J Gastrointestin Liver Dis. 2010 Dec;19(4):381-5.
2. Macías J. Documento de consenso del grupo español para el estudio de la hepatitis (GEHEP) sobre el tratamiento de la hepatitis C. [Citado en Octubre de 2015]. Disponible en: https://www.seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gehep/dcientificos/documentos/gehep-dc-2014-TratamientodelaHepatitisC.pdf.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitários (AEMPS). Ficha técnica de Viekirax®; AEMPS. [Citado en Octubre de 2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf.
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitários (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de Viekirax® (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir) y Exviera® (dasabuvir). [Citado en Octubre de 2015]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-viekirax-exviera.pdf.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitários (AEMPS). Ficha técnica de Exviera®; AEMPS. [Citado en Octubre de 2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf.
6. Feld JJ, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. J Hepatol. (2015). [Citado en Noviembre de 2015]. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.005.
7. Bases de datos de Food and Drugs Admininistration (FDA), First DataBank and AHFS Drug Information® publicado por The American Society of Health-System Pharmacists. [Citado en Noviembre de 2015]. Disponible en: http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker.
8. Web de consulta de interacciones medicamentosas. University of Liverpool website. [Citado en Noviembre de 2015]. Disponible en: http://www.hep-druginteractions.org/ http://www.hep-druginteractions.org/interactions.aspx.
9. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981,30:239-45.
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitários (AEMPS). Notas informativas. [Citado en Enero 2016]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH_FV_13-insuficiencia-hepatica-viekirax.pdf.

Vol. 27 Nº 2 2017

Casos Clínicos

Reducing frequency in respiratory infections in glycogen storage disease Ib with a nutritional supplement. Case report

Rev. OFIL 2017, 27;2:210-212 *Fecha de recepción: 14/06/2016 - Fecha de aceptación: 15/10/2016*

Carnero Gregorio M[1], Torres Crigna A[2], Carnero Gregorio O[2], Corbalán Rivas A[2], Rodríguez Cerdeira C[3]
1 Departamento de Bioquímica, Genética e Inmunología. Universidad de Vigo (España)
2 Asociación Española de Pacientes con Glicogénesis (España)
3 Departamento de Dermatología. CHUVI y Universidad de Vigo (España)

SUMMARY
Introduction and objectives: Infections are common in glycogen storage disease type Ib (GSD Ib) patients due to associated chronic severe neutropenia. Immunonutrition might help to minimize infections in these individuals. The aim is to compare the count of respiratory infection episodes in a GSD Ib patient, before and during a supplementary nutritional treatment.
Materials and methods: A retrospective case report study in a 42-year-old male GSD Ib patient. The supplementary nutritional treatment began in June 2002. A period of 20 years was evaluated: 10 years prior to the beginning of the treatment as well as the 10 years of the actual treatment. No other dietary or therapeutic modifications were made.
Results and discussion: Seven respiratory infections were recorded before the treatment. In all cases, antibiotic therapy as well as granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) were needed for the complete remission of infections. No airway infections that involved medical care or treatment were recorded in the post-treatment period.
Conclusion: Immunonutrition could help reduce the number of respiratory complications in GSD Ib patients.

Key Words: **Glycogen storage disease, nutritional supplements, impact, inmunonutrition, respiratory infections.**

Reducción de la frecuencia de infecciones respiratorias en glucogenosis Ib con un suplemento nutricional. Caso clínico

RESUMEN
Introducción y objetivos: Los procesos infecciosos son comunes en pacientes con glucogenosis tipo Ib (GSD Ib) debido a la neutropenia severa crónica asociada a su enfermedad. La inmunutrición podría ayudar a minimizar las infecciones en estos individuos. El objetivo es comparar el número de episodios infecciosos respiratorios en un paciente afectado de GSD Ib antes y durante un tratamiento con suplementos nutricionales.
Materiales y métodos: Estudio longitudinal retrospectivo de un paciente varón de 42 años de edad afectado por GSD tipo Ib. El tratamiento con el suplemento nutricional se inició en junio del año 2002. Se evaluaron un total de 20 años: los 10 años anteriores al tratamiento y los 10 años durante los cuales el paciente fue tratado con el suplemento nutricional. No se realizaron otras modificaciones dietéticas o terapéuticas.
Resultados y discusión: Antes del tratamiento se registraron 7 infecciones respiratorias. En todos los casos se necesitaron antibióticos y factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) para la completa remisión de las infecciones. Durante el periodo del tratamiento con suplementos nutricionales no se registraron infecciones de las vias respiratorias que precisaran cuidados médicos o tratamiento antibiótico.
Conclusión: La inmunonutrición podría ayudar a reducir el número de complicaciones respiratorias en los pacientes con GSD Ib.

Palabras clave: **Glucogenosis, suplementos nutricionales, impacto, inmunonutrición, infecciones respiratorias.**

Correspondencia:
Miguel Carnero Gregorio
Universidad de Vigo
(Departamento de Bioquímica, Genética e Inmunología)
Prexigueiro, 70
32418 Ribadavia - Ourense
Correo electrónico: miguel.carnero.gregorio@hotmail.com

INTRODUCTION AND OBJECTIVES

Glycogen storage disease (GSD) is a group of metabolic disorders that include those related to glycogen metabolism. At present, 16 types are known, from 0 to XV, each having different degrees of severity and impact on organs[1]. In hepatocytes, there is a pathway that transforms glucose-6-phosphate (G6P) into glucose. The malfunction of this pathway leads to GSD I with a very low prevalence (about 1:100,000–1:300,000 cases). In this disorder, subtype Ib affects 20% of patients. Some of the symptoms manifested are hypoglycemia, hypertriglyceridemia, hyperuricemia and neutropenia. Due to this severe chronic neutropenia, recurrent infections are frequent in these patients, including those in the respiratory tract, wich are between the most common ones[2].

Currently, there are multiple studies on immunomodulatory diets and their capacity to stimulate the immune system[3,4]. At this time, no consensual conclusions have been reached on the beneficial effects in different pathologies.

Authors agree that some nutrients may help reduce the number of infections. Arginine (Arg) is one of the nutrients which may be effective in reducing infections of the upper respiratory tract[5,6].

The number of myeloid suppressor cells (MDSC) increase in response to certain disorders: cancer, autoimmune diseases, acute and chronic infections and stress. MDSC have a role in reducing the immune response. Moreover, MDSC regulate the availability of arginine needed for the normal function of T lymphocytes[7]. Nutritional supplements containing arginine and omega-3 fatty acids (ω-3), seem to neutralize the regulatory effects of MDSC[8].

Arg is transformed into nitric oxid (NO) that, when in deficit, impairs blood microcirculation[9].

Arginine supplementation improves both wound healing and immune function by ameliorating the function of T cells, often associated with traumas. Oral administration of 30 g of this amino acid in human volunteers gives rise to an increase in lymphocyte blastogenic transformation when stimulated by mitogens[10].

This report focused on the observation of respiratory tract infections due to it was the only patient's disease condition which was influenced by the introduction of nutritional supplement discussed here.

The aim was to compare the count of respiratory tract infections in a 42-year-old patient with GSD Ib, both before and during the use of an oral nutritional supplement containing Arg.

MATERIALS AND METHODS

Retrospective case report study of a 42-year-old patient affected by GSD type Ib. Related with his main pathology, the following chronic items are actives in the patient: neutropenia, gastroesophageal reflux disease, like-Cronh inflammatory bowel disease, periodic furunculosis, nephrolithiasis, osteopenia and rarely iron deficiency anemia. Other not GSD related active disease: bilateral sensorineural deafness Medical records of all respiratory tract infection episodes were collected. The number of other infection episodes was lower in comparation with the respiratory tract infections, so we only determine those ones.

Impact® enteral (Nestlé Health Science©, Switzerland) was used as the nutritional supplement treatment, with a 250 mL dose in the morning and at night. The total arginine amount per day was 6.25 g. Impact® enteral also contains other immunonutrients as omega-3 fatty acids (1.7 g/L) and dietary nucleotides (1.2 g/L).

The supplementation started in June 2002. A period of 20 years was evaluated: 10 years prior to the beginning of the supplementation (1993-2002) as well as the 10 years of the actual supplementation (2003-2012). No other dietary or therapeutic modifications were made.

RESULTS AND DISCUSSION

The count of respiratory complications in the patient's medical records in the 10-year period prior to treatment was five: tuberculosis in RLL (right lower lobe), pneumonia in LLL (Left lower lobe), sinusitis, an undetermined count of respiratory tract and tonsil infections and cold symptoms with fever and yellowish expectoration lasting 5 days. Dates can be seen in table 1.

Oral antibiotics and treatment with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) were administered for the remission of the infections in all of the above cases.

In the period of supplementation with Impact® enteral no respiratory tract infections requiring medical assistance or treatment were recorded. The patient experienced only two common colds during the 10-year treatment.

As shown in figures 1 and 2, once on treatment with nutritional supplement, the variation of neutrophil count showed a noticeable increase.

The median and variance of both periods can be seen in table 2.

This study covers the adult stage of the patient's life between the age of 21 and 40. Throughout the full 20-year period, the patient has been living in the same city, has maintained the same eating habits and has been on the same prolonged pharmacological therapy. Therefore, no other known factors have intervened in the individual.

Table 1
Medical records of respiratory complications in the pre-treatment period

Pathology	Date
RLL Tuberculosis	October 1995
Virus infection	February 1997
LLL Pneumonia	August 1997
Several infections	Summer 1998
Sinusitis	Not specified
Catarrhal inflammation	Not specified

Table 2
Median and variance

Period	Median (units/μL)	Variance
1993-2002	$0.3*10^3$	0.43
2003-2012	$0.41*10^3$	0.04

Figure 1
Blood neutrophil count in pre-treatment period

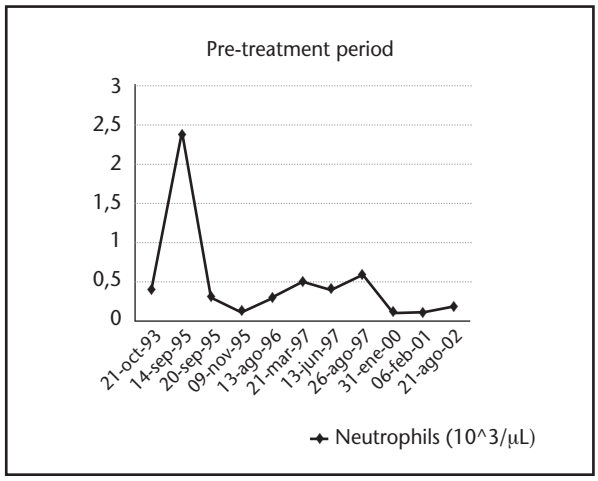
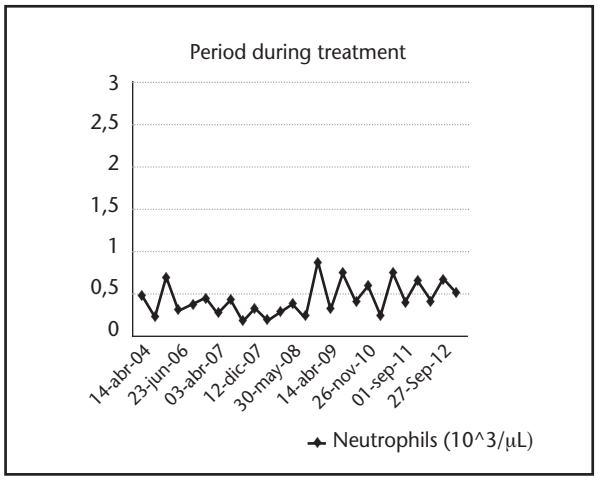


Figure 2
Blood neutrophil count during treatment period



CONCLUSION

Data show an improvement in the patient's immune system once on the nutritional supplement. The use of immunonutrition in the diet of GSD Ib patients might help to reduce the count of respiratory infections due to chronic neutropenia. Keeping a close watch on the total count of neutrophils is a good marker in assessing the effectiveness of this type of supplements.

More studies with a cohort of patients is needed to validate arginine as a supplementary immunonutritional therapy.

Conflict of interest: The authors declare no conflicts of interest.

BIBLIOGRAPHY

1. Chen Y (2001) Glycogen storage diseases. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, et al. (eds) The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. McGraw-Hill, New York, pp 1521-1555.
2. Visser G, Rake JP, Fernandes J, et al (2000). Neutropenia, neutrophil dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib: results of the European Study on Glycogen Storage Disease type I. J Pediatr. 137:187-191. doi: 10.1067/mpd.2000.105232.
3. Słotwiński R, Słotwińska S, Kędziora S, Bałan BJ (2011). Innate immunity signaling pathways: links between immunonutrition and responses to sepsis. Arch Immunol Ther Exp. (Warsz) 59:139-150. doi: 10.1007/s00005-011-0117-2.
4. Zapatera B, Prados A, Gómez-Martínez S, Marcos A (2015). Immunonutrition: methodology and applications. Nutr Hosp. 31 Suppl 3:145-154. doi: 10.3305/nh.2015.31.sup3.8762.
5. Barbul A (1990) Arginine and immune function. Nutr Burbank Los Angel Cty Calif. 6:53-58; discussion 59-62.
6. Drover JW, Dhaliwal R, Weitzel L, et al. (2011). Perioperative use of arginine-supplemented diets: a systematic review of the evidence. J Am Coll Surg. 212:385-399, 399.e1. doi: 10.1016/j.jamcollsurg. 2010.10.016.
7. Gimeno R, Barquinero J (2011). Myeloid-derived suppressor cells (MDSC): Another player in the orchestra. Inmunología 30:45-53.
8. Marik PE, Flemmer M (2012). The immune response to surgery and trauma: Implications for treatment. J Trauma Acute Care Surg. 73:801-808. doi: 10.1097/TA.0b013e318265cf87.
9. Popovic PJ, Zeh HJ, Ochoa JB (2007). Arginine and immunity. J Nutr. 137:1681S-1686S.
10. Culebras-Fernández JM, De Paz-Arias R, Jorquera-Plaza F, others (2001). Nutrición en el paciente quirúrgico: inmunonutrición.

Nos tomamos el **cáncer** *como algo personal*

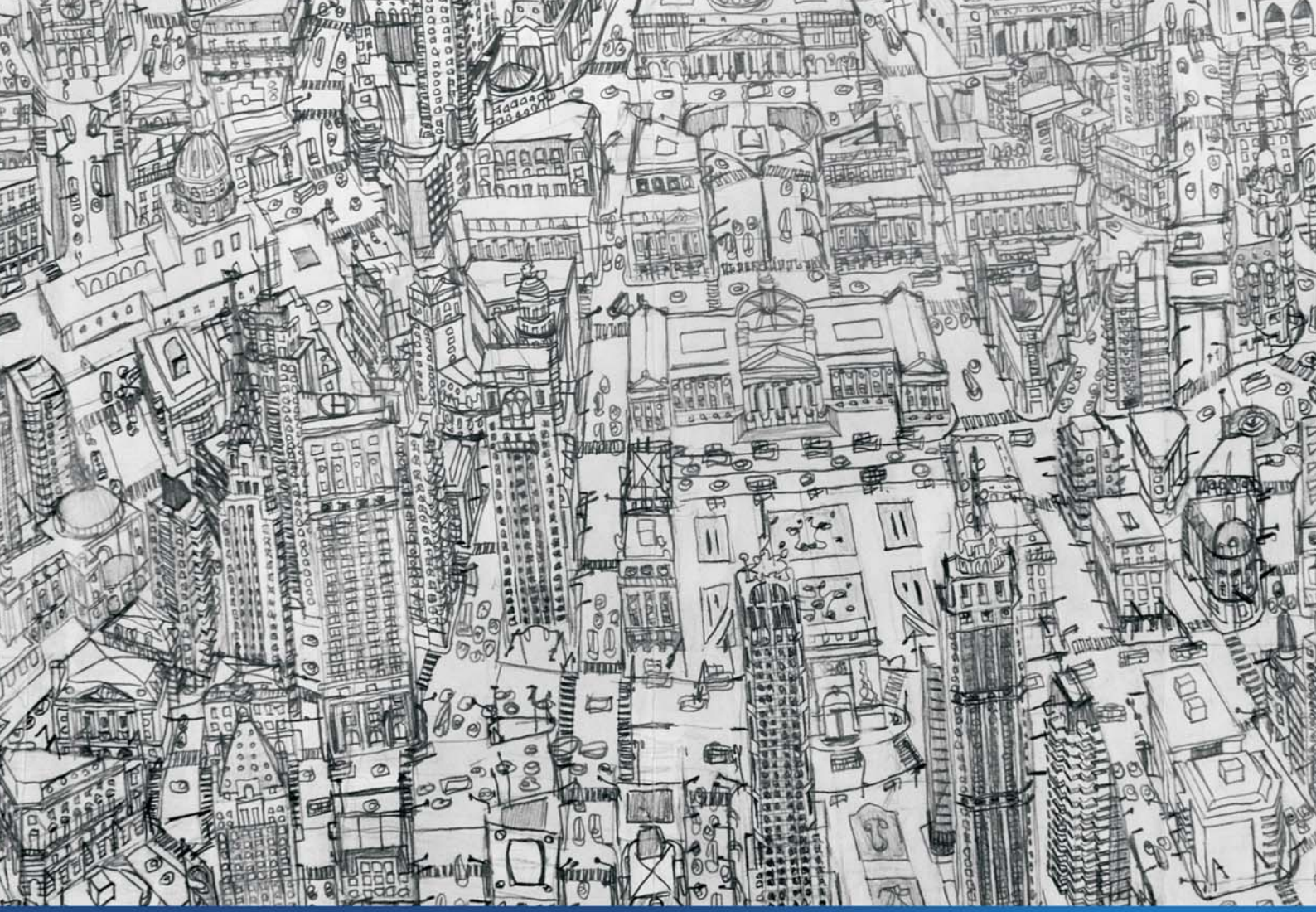
Los pacientes están en el corazón de todo lo que hacemos en Roche.

Ellos nos motivan e inspiran para crear medicamentos innovadores y soluciones terapéuticas que seguirán transformando la vida de los enfermos de cáncer.

Hemos recorrido un largo camino pero todavía queda mucho por hacer.

Roche

Innovación para la salud



Nuestro compromiso: transformar el futuro en presente

Sebastián Ferreira, *sin título*
Obra procedente de las *National Art Exhibitions of the Mentally Ill Inc.*

En **Janssen** tenemos un compromiso firme con la innovación. Innovar para aportar soluciones en **áreas terapéuticas** clave como neurociencia, enfermedades infecciosas, oncología, inmunología, cardiovascular y metabolismo. Campos donde la frontera entre la vida y la muerte se estrecha, donde sólo el valeroso es valioso. Así es como acercamos nuevas **respuestas a nuestros pacientes.** Personas que, como nosotros, creen en el futuro. En **el valor de innovar.** Ese es nuestro compromiso. Transformar incógnitas en respuestas. **Futuro, en presente.**

PHES/FAR/1216/0001 • Rev. Diciembre 2016

Janssen-Cilag, S.A.

janssen