

Rev. Soc. Esp. Dolor
12: 242, 2005

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD RELATIVA AL RIESGO CARDIOVASCULAR DE PARECOXIB

Sr. Director:

En diciembre de 2004, se emitió una información sobre Dynastat® (parecoxib sódico) en relación a la contraindicación en cirugía de derivación (*bypass*) coronaria e información adicional sobre reacciones cutáneas graves. El pasado 17 de febrero de 2005, Pfizer –tras consensuarlo con la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios (AEMPS)– ha actualizado la información del medicamento (ficha técnica), y ha introducido nueva información relevante de seguridad de Dynastat®.

Resumen de los cambios introducidos en la información para el prescriptor:

Dynastat® está indicado en el tratamiento a corto plazo del dolor postoperatorio. La dosis recomendada es de 40 mg administrada por vía intravenosa (i.v.) o intramuscular (i.m.), seguida por otra dosis de 20 mg o 40 mg cada 6 a 12 horas, según las necesidades, sin exceder de 80 mg.día⁻¹. La decisión de prescribir un inhibidor selectivo de la COX-2 debe estar basada en la valoración individual de los riesgos globales de cada paciente.

Dynastat® pasa a contraindicarse en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular establecida. Asimismo, se contraindica en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (clases funcionales II-IV según la clasificación de la Asociación Cardíaca de Nueva York, NYHA). Asimismo, no deberá utilizarse Dynastat® en el tratamiento del dolor postoperatorio tras cirugía de derivación (*bypass*) coronaria. Dynastat® no deberá prescribirse en estos pacientes.

Por otro lado, en el apartado de precauciones de la ficha técnica, se recoge que los pacientes que presenten factores de riesgo relevante para el desarrollo de acontecimientos cardiovasculares (p. ej. pacientes con hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, o fumadores) o enfermedad arterial periférica, sólo podrán ser tratados con un inhibidor de la COX-2, después de una cuidadosa valoración (ver apartados 4.4 y 5.1 de la ficha técnica).

Se recomienda a los médicos que tengan en cuenta esta información cuando evalúen qué tratamiento es el más adecuado para sus pacientes.

En base a la información anteriormente descrita, se ha modificado la ficha técnica de Dynastat®.

Si quisiera realizar cualquier consulta adicional, Vd. puede obtener más información relativa a Dynastat® poniéndose en contacto con el Servicio de Información Médica de PFIZER en el teléfono: 900 354 321.

Aprovechamos la ocasión para recordarle la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a Pfizer y al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondientes.

Atentamente,

G. Hernández
Director Médico Pfizer España
Parque Empresarial La Moraleja
Alcobendas, Madrid



Gebro Pharma, Fieberbrunn



SERACTIL 400 (Dexibuprofeno)

TIONER (Tramadol)

MONOLITUM (Lansoprazol)

LOGIMAX (Felodipino + Metoprolol)

METOJECT (Metotrexato)
(jeringas precargadas)

-Austria, el Laboratorio de los Alpes

DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO: Actiq 200 microgramos comprimidos para chupar con aplicador bucofaringeo integrado. Actiq 400 microgramos comprimidos para chupar con aplicador bucofaringeo integrado. Actiq 600 microgramos comprimidos para chupar con aplicador bucofaringeo integrado. Actiq 800 microgramos comprimidos para chupar con aplicador bucofaringeo integrado. Actiq 1200 microgramos comprimidos para chupar con aplicador bucofaringeo integrado. Actiq 1600 microgramos comprimidos para chupar con aplicador bucofaringeo integrado. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Un comprimido contiene: Actiq 200 microgramos: 200 microgramos de fentanilo equivalente a 314,2 microgramos de citrato de fentanilo. Actiq 400 microgramos: 400 microgramos de fentanilo equivalente a 628,4 microgramos de citrato de fentanilo. Actiq 600 microgramos: 600 microgramos de fentanilo equivalente a 942,6 microgramos de citrato de fentanilo. Actiq 800 microgramos: 800 microgramos de fentanilo equivalente a 1.256,8 microgramos de citrato de fentanilo. Actiq 1200 microgramos: 1200 microgramos de fentanilo equivalente a 1.885,2 microgramos de citrato de fentanilo. Actiq 1600 microgramos: 1600 microgramos de fentanilo equivalente a 2.513,6 microgramos de citrato de fentanilo. Ver lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido para chupar con aplicador bucofaringeo integrado. Actiq está formulado como una matriz farmacéutica de polvo comprimido de color blanco a blanquecino, unido con una goma comestible a un aplicador de plástico radiopaco resistente a la rotura, en el que figura la concentración de dosificación. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Actiq está indicado para el tratamiento de dolor irruptivo en pacientes que ya reciben tratamiento de mantenimiento con opiáceos para dolor crónico en cáncer. El dolor irruptivo es una exacerbación transitoria de dolor que se produce sobre una base de dolor persistente controlado por otros medios. **Posología y forma de administración:** Con el fin de minimizar los riesgos de efectos adversos relacionados con los opiáceos y para establecer una dosis "satisfactoria", es indispensable que los profesionales sanitarios lleven un control riguroso de los pacientes durante el proceso de titulación o ajuste de la dosis. Las unidades de Actiq no usadas que el paciente ya no necesite deben desecharse adecuadamente. Debe recordarse a los pacientes la necesidad de mantener Actiq en un lugar fuera del alcance y de la vista de los niños. **Forma de administración:** Actiq está destinado para la administración bucofaringea y, por tanto, debe colocarse en la boca contra la mejilla y desplazarse por la boca con la ayuda del aplicador, de modo que se aumente al máximo la zona mucosa expuesta al producto. La unidad de Actiq debe chuparse, procurando tragar lo mínimo posible, y no masticarse, ya que la absorción del fentanilo por la mucosa oral es rápida en comparación con la absorción sistémica por vía gastrointestinal. En pacientes con sequedad de boca, se puede utilizar agua para humedecer la mucosa oral. La unidad de Actiq debe consumirse en el transcurso de 15 minutos. Si se manifiestan signos de efectos opiáceos excesivos antes de consumir totalmente la unidad de Actiq, ésta debe retirarse inmediatamente y debe plantearse la reducción de las dosificaciones posteriores. **Titulación o Ajuste de la dosis y terapia de mantenimiento:** Actiq debe ajustarse de forma individual hasta obtener una dosis eficaz que proporcione la analgesia adecuada y que minimice los efectos adversos. En los ensayos clínicos, la dosis satisfactoria de Actiq para el dolor irruptivo no se predijo a partir de la dosis diaria de mantenimiento de opiáceos. a) Titulación o Ajuste de la dosis: Antes de proceder a la titulación de la dosis del paciente con Actiq, se presupone que el dolor persistente subyacente está controlado con el uso de terapia con opiáceos y que, en general, el paciente no padece más de 4 episodios de dolor irruptivo al día. La dosis inicial de Actiq debe ser de 200 microgramos, con aumento de la dosis según sea necesario dentro del rango de concentraciones de dosificación disponibles (200, 400, 600, 800, 1200 y 1600 microgramos). Debe llevarse un control riguroso del paciente hasta que se llegue a una dosis que ofrezca la analgesia adecuada con unos efectos secundarios aceptables utilizando una sola unidad de dosis por episodio de dolor irruptivo. Así se define la dosis eficaz. Durante la titulación de la dosis, si no se obtiene una analgesia adecuada dentro de los 15 minutos siguientes después del consumo completo de una sola unidad de Actiq, el paciente podrá consumir una segunda unidad de Actiq de la misma concentración. No deben utilizarse más de dos unidades de Actiq para tratar un solo episodio de dolor. Con la dosis de 1600 microgramos, sólo es probable que se necesite una segunda dosis en una minoría de pacientes. Si para tratar episodios consecutivos de dolor irruptivo se precisa más de una unidad de dosificación por episodio, se debe considerar el aumento de la dosis hasta la siguiente concentración disponible. b) Mantenimiento: Una vez determinada la dosis eficaz (es decir, aquella que, en términos medios, permita tratar con eficacia un episodio con una sola unidad), debe mantenerse dicha dosis y limitar el consumo a un máximo de cuatro unidades de Actiq al día. El profesional sanitario deberá llevar un control del paciente para garantizar que no se exceda el consumo máximo de cuatro unidades de Actiq al día. c) Reajuste de la dosis: Si se manifiestan más de cuatro episodios de dolor irruptivo al día durante un período de más de cuatro días consecutivos, se debe volver a calcular la dosis del opiáceo de acción prolongada utilizado para el dolor persistente. Si se aumenta la dosis del opiáceo de acción prolongada, puede que sea preciso revisar la dosis de Actiq para tratar el dolor irruptivo. Cualquier reajuste de dosis de cualquier analgésico debe ser supervisado obligatoriamente por un profesional sanitario. **Suspensión del tratamiento:** En general, en pacientes que continúen con una terapia con opiáceos crónica para el dolor persistente, el tratamiento con Actiq puede suspenderse inmediatamente si deja de ser necesario para el dolor irruptivo. En pacientes en los que sea necesario suspender toda terapia con opiáceos, debe tenerse en cuenta la dosis de Actiq a la hora de estudiar una disminución gradual de la dosis de opiáceos para descartar la posibilidad de efectos repentinos de abstinencia. **Uso en niños:** No se ha establecido la posología adecuada ni la seguridad de Actiq en niños y adolescentes. **Uso en ancianos:** Se ha constatado que los pacientes ancianos son más sensibles a los efectos del fentanilo administrado por vía intravenosa. Por lo tanto, la titulación de la dosis debe abordarse con especial precaución. En el anciano, la eliminación de fentanilo es más lenta y la vida media de eliminación terminal es mayor, lo cual puede producir una acumulación del principio activo y un mayor riesgo de efectos indeseables. No se han llevado a cabo ensayos clínicos formales con Actiq en ancianos. No obstante, se ha observado en los ensayos clínicos que los pacientes mayores de 65 años necesitan dosis más bajas de Actiq para lograr un alivio eficaz del dolor irruptivo. **Uso en grupos específicos de población:** Debe tenerse especial cuidado durante el proceso de titulación en pacientes con disfunción renal o hepática. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad conocida al fentanilo o a cualquiera de los excipientes. Empleo simultáneo de inhibidores de monoamina-oxidasa (MAO), o tras 2 semanas después de cesar el empleo de los inhibidores MAO. Depresión respiratoria grave o enfermedad pulmonar obstructiva grave. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Es importante que el tratamiento con opiáceos de acción prolongada utilizados para tratar el dolor persistente del paciente haya sido establecido antes de iniciar la terapia de Actiq. Con la administración repetida de opiáceos como el fentanilo, se puede desarrollar tolerancia o dependencia física y/o psicológica. Sin embargo, raramente se produce adicción yotrogénica por el uso terapéutico de opiáceos. Como con todos los opiáceos, hay riesgo de depresión respiratoria clínicamente significativa asociada al uso de Actiq. Debe prestarse especial atención durante el ajuste de la dosis de Actiq en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica no severa u otros trastornos médicos que les predispongan a una depresión respiratoria, ya que incluso las dosis normalmente terapéuticas de Actiq pueden reducir el impulso respiratorio hasta provocar insuficiencia respiratoria. El medicamento no debe administrarse a pacientes que nunca hayan recibido opiáceos, debido a que se incrementa el riesgo de depresión respiratoria y no se ha determinado todavía la dosis apropiada en esta población de pacientes. Actiq debe administrarse sólo con precaución extrema en pacientes que puedan ser especialmente sensibles a los efectos neurológicos de la retención de CO₂, como aquellos con un aumento constatado de la presión intracraneal o con alteración del estado de conciencia. Los opiáceos pueden enmascarar la evolución clínica de un paciente con lesiones en la cabeza y sólo deben utilizarse si están clínicamente justificados. El fentanilo intravenoso puede provocar bradicardia, por lo que Actiq debe utilizarse con precaución en pacientes con bradiarritmias. Además, Actiq debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o renal. No se ha valorado la influencia de la lesión hepática o renal sobre la farmacocinética del medicamento, sin embargo, cuando se administra por vía intravenosa se ha comprobado que el aclaramiento del fentanilo está alterado en las enfermedades hepática y renal debido a la alteración del aclaramiento metabólico y de las proteínas plasmáticas. Después de la administración de Actiq, la función hepática y renal alteradas pueden ambas incrementar la biodisponibilidad del fentanilo tragado y disminuir sus aclaramiento sistémico, lo cual podría conducir a un aumento y prolongación de los efectos opiáceos. Así pues, debe prestarse especial cuidado durante el proceso de titulación de dosis en pacientes con enfermedad hepática o renal moderada o grave. Se deberían tomar precauciones especiales en pacientes con hipovolemia e hipotensión. Se debería advertir a los pacientes diabéticos que el medicamento contiene dextratos (los dextratos están compuestos de un 93% de monohidrato de dextrosa y un 7% de maltodextrina. El contenido de glucosa total por unidad de dosis es aproximadamente 1,89 gramos por dosis). Se recomienda una higiene bucal normal para evitar cualquier lesión potencial a los dientes. Se debería efectuar una valoración de cada paciente ambulatorio con respecto a las posibles exposiciones accidentales de niños. Los comprimidos deben ser mantenidos fuera del alcance y vista de los niños y siempre de personas que no sean pacientes, antes y después de su empleo. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** El fentanilo se metaboliza por medio del isoenzima CYP3A4 en el hígado y mucosa intestinal. Los potentes inhibidores del CYP3A4 tales como los antibióticos macrólidos, por ejemplo, la eritromicina, ketoconazol y ciertos inhibidores de proteasa, por ejemplo, ritonavir, pueden incrementar la biodisponibilidad del fentanilo ingerido y pueden también disminuir su aclaramiento sistémico el cual puede producir un aumento o prolongación de los efectos opiáceos. Se pueden observar efectos similares después de la ingestión simultánea de zumo de pomelo, cuya actividad inhibidora del CYP3A4 es conocida. Por eso se aconseja precaución si se administra el fentanilo concomitantemente con inhibidores del CYP3A4. El uso concomitante de otros antidepresivos del SNC, incluyendo otros opiáceos, sedantes o hipnóticos, anestésicos generales, fenotiazinas, tranquilizantes, relajantes musculares, antihistaminas sedantes y alcohol puede producir efectos depresivos aditivos. Los síntomas de la retirada pueden precipitarse mediante la administración de fármacos con actividad antagonista opiácea, p. ej. naloxona, o mezclas de analgésicos agonistas/antagonistas (p. ej. pentazocina, butorfanol, buprenorfina, nalbupfina). **Embarazo y lactancia:** No se disponen de datos suficientes sobre el empleo del fentanilo en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción. Los analgésicos opiáceos pueden causar depresión respiratoria neonatal. Con un empleo prolongado durante el embarazo existe riesgo de que se produzcan síntomas de abstinencia neonatales. El Actiq no debería usarse durante el embarazo a menos que sea absolutamente necesario. Se aconseja que no se administre fentanilo durante el parto ya que el fentanilo pasa por la placenta y puede causar depresión respiratoria en el feto. El índice de transferencia de la placenta es 0,44 (relación fetal-maternal: 1,00:2,27). El fentanilo pasa a la leche materna, por tanto, no se debe amamantar mientras se tome Actiq debido a la posibilidad de sedación y/o depresión respiratoria en el lactante. No se debe reanudar el amamantamiento hasta por lo menos 24 horas después de la última administración de fentanilo. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. No obstante, los analgésicos opiáceos pueden perjudicar la capacidad mental y/o física necesaria para la realización de tareas potencialmente peligrosas (p. ej. conducir un coche o utilizar maquinaria). Debe advertirse a los pacientes que no conduzcan ni utilicen maquinaria si sienten somnolencia o mareos mientras toman Actiq. **Reacciones adversas:** Los efectos adversos observados con Actiq son típicos de los opiáceos. A menudo estos efectos adversos propios de los opiáceos cesan o disminuyen en intensidad con el uso continuado de Actiq, o con el ajuste del paciente a la dosis adecuada. Deben preverse efectos adversos opiáceos y tratarlos según corresponda. Debido a que los ensayos clínicos con Actiq han sido diseñados para valorar la seguridad y eficacia en el tratamiento del dolor irruptivo, todos los pacientes tomaban también opiáceos concomitantes, tales como morfina de liberación prolongada o fentanilo transdérmico, para su dolor persistente. De esta manera no es posible distinguir con seguridad los efectos del Actiq solo. Los efectos secundarios observados durante los ensayos clínicos con 659 pacientes que tomaban Actiq que se consideraron que estaban por lo menos relacionados posiblemente con el tratamiento fueron los siguientes (muy común >10%, común >1-10%, poco común >0,1-1%): **Corporales:** Común: astenia, cefalea. **Poco común:** abdomen dilatado, dolor abdominal, lesión casual, efecto de resaca, indisposición. **Sistema cardiovascular:** *Poco común:* hipotensión, taquicardia, vasodilatación. **Sistema digestivo:** *Muy común:* náuseas/vómitos. *Común:* estreñimiento, dispepsia. *Poco común:* anorexia, queilitis, disfgia, eructación, flatulencia, gingivitis, hemorragia encías, aumento salivación, obstrucción intestinal, ictericia, úlceras bucales, estomatitis, afección de la lengua. **Trastornos metabólicos y nutricionales:** *Poco común:* sed. **Sistema nervioso:** *Común:* ansiedad, confusión, mareo, sequedad de boca, insomnio, somnolencia. *Poco común:* coordinación anormal, sueños anormales, pensamientos anormales, agitación, amnesia, ataxia, parestesia peribulbar, reflejos disminuidos, delirio, despersonalización, depresión, labilidad emocional, euforia, alucinaciones, hiperestesia, hipocinesia, mioclonus, estupor. **Sistema respiratorio:** *Común:* disnea. *Poco común:* asma, hipoventilación, faringitis, insuficiencia respiratoria. **Piel y apéndices:** *Común:* prurito, sudoración. *Poco común:* erupción, urticaria. **Sentidos especiales:** *Común:* visión anormal. *Poco común:* mal sabor. **Sistema urogenital:** *Poco común:* retención urinaria. Los efectos secundarios más graves asociados a todos los opiáceos son depresión respiratoria (que lleva potencialmente a apnea o paro respiratorio), depresión circulatoria, hipotensión y colapso. Debe efectuarse un seguimiento de los síntomas de depresión respiratoria en los pacientes. **Sobredosis:** Los síntomas de sobredosisificación con fentanilo son de naturaleza similar a los de fentanilo intravenoso y a los de otros opiáceos, y son una prolongación de sus acciones farmacológicas, siendo el efecto significativo más grave la depresión respiratoria. El tratamiento inmediato en caso de sobredosis de opiáceos consiste en retirar la unidad de Actiq con ayuda del aplicador si el paciente todavía la tiene en la boca, asegurando la apertura de la vía respiratoria; estimulación física y verbal del paciente; valoración del grado de conciencia, estado ventilatorio y circulatorio; y ventilación asistida (soporte ventilatorio) si es necesario. Para el tratamiento de una sobredosisificación (ingestión accidental) en una persona que nunca haya tomado opiáceos anteriormente, se debe colocar una vía intravenosa y utilizarse naloxona u otros antagonistas opiáceos según esté clínicamente indicado. La depresión respiratoria debida a la sobredosis puede durar más que los efectos de la acción del antagonista opiáceo (p. ej. la semivida de la naloxona varía de 30 a 81 minutos) por lo que puede ser necesaria la administración repetida. Consulte el Resumen de las características del producto del antagonista opiáceo concreto para la información sobre dicho uso. Para el tratamiento de una sobredosis en pacientes mantenidos con opiáceos, debe colocarse una vía intravenosa. El uso moderado de naloxona u otro antagonista opiáceo puede estar justificado en algunos casos, pero está asociado al riesgo de precipitar la aparición de un síndrome de abstinencia agudo. Si bien no se ha observado rigidez muscular que interfiera con la respiración después del uso de Actiq, puede manifestarse con fentanilo y otros opiáceos. Si así fuera, debe tratarse con respiración asistida, con un antagonista opiáceo y, como último recurso, con un agente bloqueante neuromuscular. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: Propiedades farmacodinámicas:** El fentanilo, agonista puro opiáceo, actúa principalmente a través de la interacción con los receptores mu-opiáceos situados en el cerebro, la médula espinal y la musculatura lisa. El lugar principal de acción terapéutica es el sistema nervioso central (SNC). El efecto farmacológico clínicamente más útil que produce la interacción del fentanilo con los receptores mu-opiáceos es la analgesia. Los efectos analgésicos del fentanilo están relacionados con el nivel de sustancia activa en sangre, teniendo en cuenta el retraso de entrada y salida del SNC (un proceso con una semivida de 3-5 minutos). **DATOS FARMACÉUTICOS: Lista de excipientes:** Comprimido para chupar: Dextratos (93% de monohidrato de dextrosa, como D-glucosa, y 7% de maltodextrina), Ácido cítrico, Fosfato sódico dibásico, Aroma artificial de baya (maltodextrina, propilenglicol, sabores artificiales y trietilcitrato), Estearato de magnesio. Goma comestible utilizada para unir el comprimido al aplicador: Goma Purity B (E1450, un almidón comestible a base de maíz modificado), Azúcar gaseado (sucrosa y almidón de maíz), Agua destilada. Tinta de impresión: Etanol, Agua desionizada, Goma laca blanca desecorada, Propilenglicol, Azul FD & C Nº 1 (E133). **Incompatibilidades:** No procede. **Período de validez:** 2 años. **Precauciones especiales de conservación:** No conservar a temperatura superior a 30°C. Mantener Actiq almacenado en un lugar, fuera del alcance de los niños en todas las ocasiones. **Naturaleza y contenido del recipiente:** Cada unidad de dosificación de Actiq está contenida en un envoltorio de tipo blister termosellado que consta de una tapa laminada con papel/lámina metálica y un blister termoformado de PVC/Aclar, suministrado en cajas de 3 y 15 unidades individuales. **Instrucciones de uso, manipulación y eliminación:** Debe comunicarse a los pacientes y a las personas que les cuiden que la cantidad de fármaco que contiene Actiq puede resultar mortal para un niño. Igualmente, debe indicarse a los pacientes y a las personas que les cuiden que mantengan todas las unidades fuera del alcance y de la vista de los niños y que desechen apropiadamente las unidades abiertas. Las pastillas con sustancia activa residual no deben ser descartadas o extraídas. Cualquier producto utilizado o residuo debe desecharse de acuerdo con los requisitos oficiales. **TÍTULO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Cephalon UK Ltd. 11/13 Frederick Sanger Road Surrey Research Park, Guildford, Surrey GU2 7YD, Reino Unido. Laboratorio comercializador: Ferrer Farma. Gran Vía Carlos III, 94. 08028 Barcelona. P.V.P. (IVA) Y CARACTERÍSTICAS DE DISPENSACIÓN Y RÉEMBOLSO: Cajas de 3 unidades 39,94 €. Cajas de 15 unidades 148,74 €. Con receta médica. Con receta de estupefacientes. Reembolsable por SNS. Aportación reducida.



Ferrer grupo

