

Noticias sobre seguridad de medicamentos

3.1.- Ácido fusídico-interacción con estatinas: rabdomiolisis

No deben administrarse estatinas simultáneamente con ácido fusídico por vía sistémica, de modo que en pacientes en tratamiento con estatinas que requieran tratamiento antibiótico sistémico con ácido fusídico se deberá interrumpir el tratamiento con la estatina debido al riesgo aumentado de rabdomiolisis.

Las agencias de medicamentos nacionales de la Unión Europea, a través del Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia (PhVWP), han revisado los casos procedentes de notificación espontánea y los publicados en la literatura médica sobre el riesgo de rabdomiolisis asociada al uso concomitante de ácido fusídico por vía sistémica y los hipocolesterolemiantes del grupo de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

El ácido fusídico es un antibiótico indicado para el tratamiento de infecciones estafilocócicas, sobre todo en caso de cepas resistentes o cuando los pacientes son alérgicos a otros antibióticos. En la ficha técnica del único medicamento autorizado en España que contiene ácido fusídico por vía sistémica ya figura contraindicado el uso concomitante con estatinas debido a la referida interacción.

3.2.- Antipsicóticos: efectos extrapiramidales y síntomas de retirada en recién nacidos tras exposición durante el embarazo

El PhVWP ha revisado los datos relativos a los casos notificados de síndrome de retirada y efectos extrapiramidales en recién nacidos de madres expuestas a antipsicóticos durante el tercer trimestre de embarazo y ha considerado que esto constituye un efecto que compartirían todos los antipsicóticos, por lo que se procederá a modificar la información de los medicamentos incluyendo la descripción de esta posible reacción adversa.

3.2.- Dronedarona (MULTAQ®): reevaluación de su relación beneficio-riesgo

La nueva información es la interrupción, por motivos de seguridad, de un ensayo clínico (PALLAS) que se estaba realizando en pacientes con fibrilación auricular permanente y factores de riesgo cardiovascular, a los que se añadía dronedarona al tratamiento estándar. El motivo de la interrupción del ensayo clínico se debe a un exceso de casos de diferentes acontecimientos cardiovasculares en el grupo con dronedarona. Aunque la población incluida en este ensayo no es igual a la de la indicación terapéutica autorizada, el análisis inicial de estos datos indica que

pueden tener un impacto en la relación beneficio-riesgo del medicamento en su uso autorizado.

En espera del resultado final de la reevaluación, que tendrá lugar en el mes de septiembre, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda lo siguiente:

- Seguir estrictamente las indicaciones sobre la monitorización de la función hepática, referidas en la Nota informativa Ref. MUH (FV), 01/2011 de la AEMPS y en la ficha técnica de Multaq®
- Tener presentes las contraindicaciones y advertencias de uso de dronedarona incluidas en la ficha técnica, y en particular:
 - El uso de dronedarona está contraindicado en pacientes con bradicardia (<50 lpm) y en pacientes con inestabilidad hemodinámica incluyendo insuficiencia cardiaca en reposo o de mínimos esfuerzos.
 - No se recomienda el tratamiento con dronedarona en pacientes con insuficiencia cardiaca estable reciente de clase III (NYHA) o con fracción de eyección ventricular izquierda <35%.
- Asegurarse de que los pacientes actualmente en tratamiento siguen siendo candidatos al mismo, en concreto:
 - Que cumplen con la indicación autorizada, de modo que no continúen con el tratamiento pacientes que presenten criterios de fibrilación auricular permanente.
 - Que en su situación clínica actual los pacientes no presenten situaciones en las que dronedarona esté contraindicada o no recomendada.
- En relación a nuevos pacientes potenciales candidatos al tratamiento con dronedarona, y como medida transitoria de precaución hasta que finalice la evaluación en septiembre de 2011, se deben valorar otras alternativas terapéuticas disponibles para el paciente antes de comenzar un nuevo tratamiento.

3.3.- Pandemrix®: evaluación europea sobre su posible asociación con la aparición de narcolepsia

Ha finalizado la revisión europea sobre Pandemrix® y la aparición de casos de narcolepsia, recomendándose su uso en personas menores de 20 años únicamente en los casos en los que la vacuna estacional recomendada no esté disponible o en los que la inmunización frente al

H1N1 sea necesaria.

En España, las recomendaciones de vacunación frente a la gripe pandémica indicaron la administración de la vacuna Pandemrix® a las personas de riesgo incluidas en el tramo de edad entre 18 y 60 años.

3.4.- Pioglitazona: evaluación europea sobre su posible asociación con el cáncer de vejiga

En junio la AEMPS informó que el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos estaba realizando una exhaustiva revisión de toda la información procedente de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas y de los nuevos estudios llevados a cabo con pioglitazona. El proceso de revisión comenzó el 16 de marzo de 2011, motivado por un incremento en el número de notificaciones espontáneas de cáncer de vejiga en pacientes sometidos a tratamiento con pioglitazona. Entre los estudios de los que se dispone de resultados, se encuentra un estudio epidemiológico de 10 años de duración que se está realizando con la base de datos KPNC en Estados Unidos (*Kaiser Permanente Northern California study*) con el objetivo de intentar identificar la incidencia de neoplasias malignas en una cohorte de pacientes diabéticos sometidos a tratamiento con pioglitazona. Hasta la fecha, los resultados preliminares no han confirmado la existencia de una clara asociación entre el uso de pioglitazona y el desarrollo de cáncer de vejiga; no obstante, sí parece que podría existir un potencial incremento de riesgo en los pacientes con exposiciones prolongadas y altas dosis acumuladas del medicamento. Con un diseño similar, los resultados de un estudio de cohortes retrospectivo realizado en Francia sugieren que el uso de pioglitazona podría estar asociado con un pequeño incremento del riesgo de padecer cáncer de vejiga, lo que habría motivado que la Agencia Francesa de Medicamentos tomara la decisión de suspender el uso de los medicamentos con pioglitazona en ese país, y que la Agencia de Medicamentos Alemana recomendará que no se iniciaran nuevos tratamientos con pioglitazona, en espera del resultado de la evaluación europea.

Tras finalizar la revisión sobre los medicamentos antidiabéticos que contienen pioglitazona en relación al riesgo de cáncer de vejiga, las Agencias de Medicamentos europeas concluyen que estos medicamentos siguen siendo

una opción válida de tratamiento para determinados pacientes con diabetes tipo II a pesar del ligero incremento de riesgo de cáncer de vejiga observado en algunos estudios. Dicho incremento de riesgo puede minimizarse con una adecuada selección y seguimiento periódico de los pacientes.

Teniendo en cuenta esta información, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- No prescribir medicamentos que contengan pioglitazona a pacientes que hayan padecido o padezcan en la actualidad cáncer de vejiga ni a pacientes con hematuria macroscópica no filiada.
- Evaluar los factores de riesgo que presente el paciente para desarrollar cáncer de vejiga antes de iniciar el tratamiento con pioglitazona. Esto es especialmente relevante en la población anciana, dado que el riesgo de cáncer de vejiga aumenta con la edad. Por ello, se debe valorar con cautela el balance beneficio-riesgo en ancianos antes de iniciar el tratamiento con pioglitazona y durante el curso del mismo.
- Los facultativos deben revisar el tratamiento con pioglitazona después de tres a seis meses de comenzar el tratamiento para asegurar que sólo continúen con el tratamiento los pacientes que están teniendo un beneficio clínico suficiente, continuando posteriormente esta evaluación de forma periódica.

Se recuerda asimismo que pioglitazona, sola o en combinación, únicamente está indicada en el tratamiento de segunda línea de pacientes con diabetes mellitus tipo II. Está autorizado en España como monofármaco (Actos®, Glustin®), asociado a metformina (Competact®, Glubrava®), y asociado a glimepirida (Tandemact®).

3.5.- Vareniclina: evaluación de un nuevo análisis sobre reacciones cardiovasculares

La AEMPS ha informado a los profesionales sanitarios sobre la evaluación realizada por el CHMP y el PhVWP, de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) de los resultados de un reciente meta-análisis realizado sobre los efectos adversos cardiovasculares de vareniclina¹.

La evaluación ha concluido que el ligero aumento del riesgo de problemas cardiovasculares, que los autores de este estudio han descrito, no sobrepasa los beneficios que vareniclina proporciona ayudando a las personas que desean dejar de fumar.

El CHMP ha identificado una serie de limitaciones metodológicas del meta-análisis, que en opinión del comité científico, impiden alcanzar conclusiones sólidas basadas en él. Además, los

beneficios de dejar de fumar en términos de reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades graves que se producen a lo largo del tiempo en los exfumadores no han sido tenidos en cuenta.

1. Singh S et al. 2011 Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. CMAJ Julio 4, 2011 8 Julio 2011

3.6.- Anticonceptivos orales que contienen drospirenona como progestágeno: riesgo de tromboembolismo venoso

Los resultados procedentes de nuevos estudios epidemiológicos sugieren que el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) asociado al uso de anticonceptivos orales combinados (AOC) que contienen drospirenona es superior al de los AOC que contienen levonorgestrel (AOC de segunda generación) y podría ser similar al de los AOC que contienen desogestrel o gestodeno (AOC de tercera generación).

El TEV constituye una posible reacción adversa asociada a la administración de AOC, aunque con una frecuencia de aparición baja ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ pacientes tratados). Se estima que la incidencia de TEV en las mujeres no embarazadas y que no toman AOC se encuentra en torno a los 5-10 casos /100.000 mujeres-año. Esta cifra se eleva hasta aproximadamente 20 casos/100.000 mujeres-año entre usuarias de AOC a base de levonorgestrel y hasta 40 casos/100.000 mujeres-año entre usuarias de AOC formulados con desogestrel o gestodeno.

Los AOC que contienen drospirenona fueron autorizados en la Unión Europea en el año 2000 y desde el momento de la autorización, su posible asociación con acontecimientos tromboembólicos ha sido objeto de continua evaluación y seguimiento. En abril de 2010 se modificó la ficha técnica de los medicamentos con drospirenona para reflejar la información sobre TEV procedente de dos estudios epidemiológicos.

A raíz de la publicación de nuevos estudios epidemiológicos, se ha analizado nuevamente toda la información disponible sobre este asunto, lo que supone un total de 7 estudios epidemiológicos¹⁻⁷. Los resultados de los citados estudios concluyen que el riesgo de TEV asociado al uso de AOC que contienen drospirenona, es superior al de los AOC con levonorgestrel y que podría ser similar al de los AOC con desogestrel o gestodeno. En cualquier caso se sigue considerando que de un modo global, el riesgo de TEV asociado al uso de AOC resulta muy bajo. No existe ninguna razón hasta el momento para que las mujeres que estén tomando algún tipo de AOC interrumpan el tratamiento.

Se van a actualizar las fichas técnicas de los medicamentos compuestos por

drospirenona para incluir esta nueva información. Asimismo en el prospecto de información a la paciente se harán constar los síntomas sugestivos de TEV.

En España se encuentran autorizados actualmente dos tipos de AOC que contienen drospirenona:

- Aquellos que combinan 3mg de drospirenona con 30 µg de etinilestradiol: en este grupo se encuentran: Dretine®, Drosetil®, Etindros®, Yasmin®; Yira®.
 - Aquellos que combinan 3mg de drospirenona con 20 µg de etinilestradiol: en este grupo se encuentra Drosetil®, Dretinelle®, Eloine®, Etindros®, etinilestradiol/drospirenona Leon Farma®, Liofora®, Yasminelle®, Yaz®.
1. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. BMJ 2009; 339: b2890.
 2. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestagen type: results of the MEGA case-control study. BMJ 2009 Aug 13;339:b2921.
 3. Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. BMJ 2011 Apr 21;342:d2151.
 4. Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. BMJ 2011 Apr 21;342:d2139.
 5. Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, Clifford CR, Cutone J, Walker AM. Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. Obstet Gynecol. 2007; 110: 587-93.
 6. Dinger JC, Heinemann LA, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. Contraception 2007; 75: 344-54.
 7. Dinger J, Assmann A, Möhner S, Minh TD. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: Results from a German case-control study. J Fam Plann Reprod Health Care 2010; 36:123-9.

3.7.- Buflomedil (Lofton®): suspensión de comercialización

La AEMPS informó a los profesionales sanitarios y a los pacientes sobre la suspensión de comercialización de buflomedil, autorizado para el tratamiento sintomático de la claudicación intermitente en la enfermedad arterial periférica oclusiva de estadio II, y disponible en España con el nombre comercial de Lofton®.

La decisión de suspender buflomedil ha sido adoptada tras la reevaluación de la relación beneficio-riesgo a la que ha sido sometido el medicamento por parte de las Agencias reguladoras en Europa. Tras dicha reevaluación se ha concluido que buflomedil posee un beneficio limitado para los pacientes en cuanto a la mejora de la distancia caminada, y que por tanto los beneficios esperados no superan sus riesgos potenciales. La suspensión se hizo efectiva a partir **del día 15 de julio de 2011**, fecha a partir de la cual no se puede prescribir ni dispensar el medicamento.

3.8.- Cilostazol (▲Ekistol®, ▲Pletal®): reacciones adversas cardiovasculares

La AEMPS ha informado a los profesionales sanitarios acerca del inicio de la reevaluación a nivel europeo, de la relación beneficio-riesgo de cilostazol. El cilostazol se encuentra autorizado como tratamiento para la mejora de la distancia caminada sin dolor, en pacientes con claudicación intermitente en estadio II de la clasificación de Fontaine.

La citada reevaluación se va a poner en marcha tras la señal de seguridad detectada por España, inicialmente a partir del análisis de una serie de notificaciones recibidas en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano.

La AEMPS, llegado el momento, informará de las conclusiones de esta revisión, mientras tanto, **recomienda a los profesionales sanitarios:**

- Leer detenidamente la ficha técnica de Ekistol® o Pletal®, siguiendo estrictamente las condiciones de uso autorizadas, especialmente en lo que se refiere a indicaciones, posología, contraindicaciones, interacciones y advertencias de uso.

- Prestar especial atención a las potenciales interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas con otros medicamentos que esté recibiendo el paciente, valorando otras alternativas al cilostazol para el alivio de los síntomas de la claudicación intermitente en caso necesario.

3.9.-Plantago ovata: reacciones de hipersensibilidad por inhalación

La AEMPS ha informado sobre el riesgo de **sensibilización ocupacional** asociado a medicamentos con semillas de Plantago ovata (Ispaghula, Psyllium), y sobre la posible aparición de reacciones alérgicas graves con el uso del medicamento en personas previamente sensibilizadas.

El análisis de los resultados de un estudio realizado en España sobre la prevalencia de la sensibilización y de la sintomatología clínica de tipo alérgico en profesionales sanitarios (enfermeras/os y auxiliares de enfermería) de centros geriátricos¹, de los casos notificados de pacientes y de la información procedente de la bibliografía, indican la existencia de un riesgo ocupacional de sensibilización por inhalación en personas con elevada exposición durante un tiempo prolongado al polvo dispersado durante la preparación del medicamento.

Con objeto de incluir información sobre el riesgo de sensibilización por inhalación, la AEMPS va a llevar a cabo la actualización de las fichas técnicas y los prospectos de todos aquellos medicamentos cuya forma farmacéutica incluya polvo de semillas de Plantago ovata.

Estas son las recomendaciones que sobre este asunto la AEMPS dirige a los profesionales sanitarios:

- Existe un riesgo potencial de que se presenten reacciones adversas alérgicas asociadas al uso de medicamentos con Plantago ovata, incluyendo rinitis, conjuntivitis, broncoespasmo o reacciones anafilácticas. También se han notificado reacciones cutáneas como exantema o prurito. En la población general usuaria de estos medicamentos, se considera que este riesgo es muy bajo.
- En personas en contacto ocupacional continuado con preparados de semillas de Plantago ovata en forma de polvo,

pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad por inhalación del polvo del preparado, en particular en pacientes atópicos.

- Se recomienda valorar clínicamente la posible sensibilización en estas personas con exposición ocupacional, y realizar en su caso las correspondientes pruebas específicas.

- Igual que con otras reacciones alérgicas, la medida preventiva más eficaz es evitar la exposición al agente causal (por ingestión o por inhalación). Los pacientes sensibilizados deben evitar la manipulación o la ingestión del medicamento.

1. Bernedo N. Allergy to laxative compound (Plantago ovata seed) among health care professionals. Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology 2008;18 (3):181-189.

3.10.- Temeirolimus (Torisel®): acontecimientos adversos con desenlace mortal en pacientes con insuficiencia hepática

El temeirolimus está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales y del linfoma de células del manto. Los resultados de un estudio llevado a cabo en pacientes con insuficiencia hepática han mostrado un incremento en la tasa de acontecimientos adversos con desenlace mortal en aquellos pacientes tratados con temeirolimus que presentaban insuficiencia hepática de moderada a grave. Esta información se incluirá en la ficha técnica de Torisel®.

3.11.- Bortezomib (Velcade®): se elimina la contraindicación de uso en pacientes con insuficiencia hepática grave

El bortezomib está indicado para el tratamiento del mieloma múltiple. A la luz de los resultados de un estudio llevado a cabo en pacientes que se encontraban en fases avanzadas de neoplasias malignas y que además presentaban distintos grados de insuficiencia hepática, se va a proceder a retirar la contraindicación de uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Las notas informativas completas están disponibles en

<http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/home.htm> y en

<http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/home.htm>

Puede suscribirse a la información de seguridad en

<https://www.seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/> o en <https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

RAM

REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Reacciones que deben ser notificadas

- **Todas las reacciones a medicamentos introducidos hace menos de cinco años en el mercado, identificados mediante el triángulo amarillo (1)**
- **Para todos los medicamentos**
 - Reacciones graves, es decir, que determinen fallecimiento o riesgo de fallecimiento del sujeto, incapacidad permanente o significativa, hospitalización o prolongación de ésta, y cualquier otra reacción médicamente importante.
 - Reacciones adversas que no se hallen descritas en el prospecto del producto en cuanto a su naturaleza, gravedad o frecuencia.
 - Reacciones adversas que den lugar a malformaciones congénitas.



BOLETÍN INFORMATIVO
DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID

SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA
Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos

(1) <https://sinaem.agemed.es/trianguloamarillo>

Dirigir la correspondencia a

Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid

Sº de Control Farmacéutico y Productos Sanitarios

Sub Gral de Evaluación y Control

D Gral de Ordenación e Inspección

Pº de Recoletos, 14 - 2ª Planta - 28001 MADRID - Tfno. 91 426 9231/17 - Fax 91 426 92 18

Correo Electrónico: cfv.cm@salud.madrid.org

<https://www.seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org>

Imprime: B.O.C.M. ISSN: 1134-7812 (versión impresa) ISSN: 1697-316X (versión electrónica)

Dep. Legal: M-17811-1993

Suscripción gratuita en:

<https://www.seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>

o en

<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

Notificación electrónica en <https://www.seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/adversas.aspx>



Dirección General de Ordenación e Inspección

CONSEJERÍA DE SANIDAD

Comunidad de Madrid



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL

agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios