

Índice

1. Seguridad de roflumilast
2. Trastornos de la eyaculación con silodosina
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos
 - 3.1. Ácido fusídico-interacción con estatinas: rabdomiolisis
 - 3.2. Antipsicóticos: efectos extrapiramidales y síntomas de retirada en recién nacidos tras exposición durante el embarazo
 - 3.3. Dronedarona (MULTAQ®): reevaluación de su relación beneficio-riesgo
 - 3.4. Pioglitazona: evaluación europea sobre su posible asociación con el cáncer de vejiga
 - 3.5. Vareniclina: evaluación de un nuevo análisis sobre reacciones cardiovasculares
 - 3.6. Anticonceptivos orales que contienen drospirenona como progestágeno: riesgo de tromboembolismo venoso
 - 3.7. Buflomedil (Lofton®): suspensión de comercialización
 - 3.8. Cilostazol (▲Ekistol®, ▲Pletal®): reacciones adversas cardiovasculares
 - 3.9. Plantago ovata: reacciones de hipersensibilidad por inhalación
 - 3.10. Temsirolimus (Torisel®): acontecimientos adversos con desenlace mortal en pacientes con insuficiencia hepática
 - 3.11. Bortezomib (Velcade®): se elimina la contraindicación de uso en pacientes con insuficiencia hepática grave

Suscripción gratuita en:

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

o en

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

Este Boletín es una publicación destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia. Los artículos y notas publicadas en el Boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

Comité de Redacción:

Carmen Esteban Calvo. Amparo Gil López-Oliva.
Carmen Ibáñez Ruiz

Seguridad de roflumilast

1

Este medicamento fue autorizado por la Agencia Europea del Medicamento en julio de 2010 con condiciones o restricciones que debían ser aplicadas en todos los estados miembros de la Unión Europea con objeto de garantizar un uso seguro y efectivo¹. Entre estas condiciones se incluía un material didáctico, destinado a los médicos que potencialmente pueden prescribirlo y unas tarjetas para los pacientes.

En el material que deben recibir los médicos, al igual que en la ficha técnica² se incluye la información de la indicación autorizada, pero sobre todo se refuerza la información de en qué pacientes NO está indicado el roflumilast. También se recoge en este material didáctico las reacciones adversas (RAM) sobre las que es importante advertir a los pacientes y las que hay que vigilar estrechamente, así como la actitud que se debe tener si aparecen.

■ **Está indicado** en pacientes adultos, con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave (VEMS post-broncodilatador inferior al 50% del normal) asociada a bronquitis crónica, con un historial de exacerbaciones frecuentes, como tratamiento de mantenimiento, adicional a un tratamiento broncodilatador.

■ **No está indicado** en el resto de pacientes con EPOC ni en pacientes con asma o con déficit de alfa-1 antitripsina.

■ **No está indicado** como medicación de rescate para aliviar el broncoespasmo agudo.

En el momento de prescribir roflumilast **se debe informar al paciente de los posibles riesgos y de las precauciones que debe**

adoptar y se le debe dar la tarjeta, indicándole cómo debe utilizarla y que la presente en cada revisión.

Se debe informar y vigilar:

□ **Pérdida de peso:** En los pacientes con peso inferior a lo normal se debe vigilar el peso en cada visita. Se aconseja que los pacientes registren periódicamente el peso en la tarjeta del paciente. Si se produce una disminución clínicamente relevante y no justificada se deberá suspender el tratamiento y realizar un seguimiento en los meses siguientes.

En los ensayos clínicos la pérdida de peso se comunicó en el 3,4% de los pacientes y la mayoría recuperaron el peso perdido a los 3 meses de suspender el tratamiento.

En el plan de gestión de riesgos³ autorizado para este medicamento se prevé vigilar esta reacción adversa, además de con la notificación espontánea, con un estudio observacional comparativo de larga duración.

□ **Alteraciones psiquiátricas:** No se recomienda su uso en pacientes con historial de depresión asociada a ideas o comportamiento suicida. Se evaluará la relación beneficio/riesgo si antes o durante el tratamiento aparecen síntomas psiquiátricos o si se añade medicación con riesgo de producir cuadros psiquiátricos. Se debe instar a los pacientes a que informen a su médico si aparece cualquier cambio del comportamiento, del ánimo y especialmente si aparecen ideas o comportamientos suicidas.

Durante los ensayos clínicos se notificaron 5 casos de suicidio (3 consumados y 2 tentativas) en el grupo de pacientes tratados con roflumilast y ninguno en el grupo control. Desde un punto de vista

farmacodinámico es biológicamente plausible que este medicamento incremente el riesgo de suicidio y la información de los ensayos clínicos no puede descartar este incremento³, motivo por el que se ha incluido como uno de los riesgos a vigilar de forma estrecha con objeto de prevenirlo en la medida de lo posible.

En el plan de gestión de riesgos la actividad propuesta para vigilarlo es la notificación espontánea.

❑ **Está contraindicado** en pacientes con **insuficiencia hepática moderada o grave** (Child-Pugh B o C) y se debe proceder con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve (estadio A), porque no existe información en estas poblaciones que permita hacer recomendaciones de ajuste de dosis.

❑ No se recomienda el uso en pacientes con **insuficiencia cardíaca congestiva** NYHA grados 3 y 4 porque no se ha estudiado en esta población.

❑ **Tumores malignos:** Estos paciente fueron excluidos de los ensayos clínicos y aunque los estudios de carcinogénesis no han detectado potencial carcinogénico se recomienda que no se utilice o que se interrumpa en pacientes con cualquier tipo de cáncer, excluido el carcinoma de células basales. Este riesgo potencial será vigilado con la notificación espontánea y con un estudio observacional comparativo de larga duración.

❑ **Infecciones y trastornos inmunológicos:** Se recomienda no iniciar el tratamiento o retirarlo en pacientes con enfermedades inmunológicas graves, con infecciones agudas graves o tratados con fármacos inmunosupresores y se advierte que es muy poca la experiencia en pacientes con infecciones latentes, como tuberculosis, hepatitis vírica o virus herpes zoster. Las infecciones serán vigiladas dentro de la farmacovigilancia rutinaria, pero también en el estudio observacional comparativo de larga duración.

❑ **Uso de otros medicamentos:** El roflumilast se metaboliza mediante las isoenzimas CYP3A4 y CYP1A2, por este motivo los

inductores potentes como la rifampicina, el fenobarbital, la carbamazepina o la fenitoina pueden disminuir su eficacia.

Los inhibidores de la CYP1A2 como la fluvoxamina o los inhibidores duales de la 3A4 y de la 1A2 como la enoxacina y la cimetidina pueden incrementar el riesgo de reacciones adversas; este riesgo también existe en poblaciones con una elevada inhibición de la fosfodiesterasa 4, como las mujeres de raza negra no fumadoras, ya que el roflumilast parece actuar mediante la inhibición de la fosfodiesterasa 4.

No existen datos clínicos sobre la combinación con teofilina, por lo que NO se recomienda dicha asociación.

NOTIFICACIONES EN FEDRA

Hasta el 25 de agosto de 2011 se habían incorporado a la base de Farmacovigilancia Española de Reacciones Adversas (FEDRA) 79 casos notificados con roflumilast, todos ellos notificados espontáneamente, 13 casos (16,4%) cargados desde el Centro de Farmacovigilancia de Madrid, notificados en 14 ocasiones.

Las reacciones adversas se han notificado en pacientes de 51 a 88 años de edad (en 10 no consta la edad), 62 varones y 16 mujeres (en 1 no consta el género). Hay un fallecimiento, 14 pacientes requirieron ingreso por la RAM, en uno la RAM prolongó el ingreso y en 26 pacientes, aunque no se produjo ninguna de las situaciones anteriores, se consideró una reacción médicamente significativa.

En los 79 casos notificados se recogen 204 términos de reacciones adversas. En la tabla 1 se recogen los órganos o sistemas más frecuentemente implicados en las sospechas de reacciones adversas notificadas. El término más frecuentemente notificado es la diarrea, en 24 (30%) de las notificaciones, seguido de las náuseas 17 (22%) y las alteraciones del sueño 16 (20%). Se han notificado 5 casos de comportamiento suicida o autolesivo. Así mismo, se ha notificado una parada cardíaca con resultado de muerte, una fibrilación ventricular, una

fibrilación auricular y una arritmia no especificada, todos ellos con una causa alternativa al menos igual de probable o sin información para poder evaluar posibles causas alternativas. El cuadro clínico de 7 de las notificaciones no estaba recogido en la ficha técnica, 3 de ellas notificadas en Madrid.

Se trata por tanto de un medicamento nuevo que debe ser vigilado estrechamente, especialmente los riesgos potenciales que ya han sido previstos en el plan de gestión de riesgos, pero del que hay que notificar **TODAS** las reacciones adversas que se sospechen durante su uso.

Tabla 1.- Distribución por órgano de las notificaciones espontáneas cargadas en FEDRA hasta el 25 de agosto de 2011

Órgano (Trastornos)	Nº	%
Gastrointestinales	40	50,6
Psiquiátricos	31	39,2
Sistema nervioso	18	22,8
Musculoesquelético y tejido conjuntivo	15	19,0
Generales y alteraciones en el lugar de administración	14	17,7
Metabolismo y nutrición	14	17,7
Exploraciones complementarias	6	7,6
Piel y tejido subcutáneo	5	6,3
Cardíacos	5	6,3
Renales y urinarios	3	3,8
Infecciones e infestaciones	3	3,8
Sangre y sistema linfático	2	2,5
Oído y laberinto	2	2,5
Oculares	1	1,3
Respiratorios, torácicos y mediastínicos	1	1,3
Aparato reproductor y mama	1	1,3
TOTAL	79	

Bibliografía

- 1.- Condiciones o restricciones sobre el uso seguro y efectivo del medicamento para ser implementado por los Estados Miembros. En http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Conditions_imposed_on_member_states_for_safe_and_effective_use/human/001179/WC500095210.pdf (fecha de consulta 24/8/2011)
- 2.- Ficha técnica o resumen de las características del producto. En http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001179/WC500095209.pdf
- 3.- CHMP assessment report Daxas, en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001179/WC500095213.pdf

Trastornos de la eyaculación con silodosina

Se ha notificado al Centro de Farmacovigilancia de Madrid el caso de un paciente de 57 años de edad que presentó ausencia de eyaculación a los 7 días de iniciar tratamiento con silodosina, que no se había recuperado 18 días después de haber retirado el medicamento.

La silodosina es un medicamento autorizado por la Agencia Europea del Medicamento en enero de 2010 para el tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia benigna de próstata (HBP)¹. La dosis recomendada es de 8 mg al día. Se debe tomar acompañada de alimentos y a la misma hora. La cápsula debe tragarse acompañada de agua, sin masticar ni romper. La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia renal moderada (Clcr ≥ 30 a < 50 ml/min) es de 4 mg una vez al día, que puede aumentarse a 8 mg una vez al día tras una semana de tratamiento, dependiendo de la respuesta individual del paciente, y **no se recomienda el uso de este medicamento en los pacientes con insuficiencia renal grave (Clcr < 30 ml/min)**.

En el apartado de advertencias y precauciones de la ficha técnica y en el de reacciones adversas aparece recogido que el tratamiento con silodosina lleva a una disminución de la cantidad de semen expulsado durante el

orgasmo, lo que **puede afectar temporalmente a la fertilidad masculina** y que este efecto desaparece después de la interrupción del tratamiento. Durante los ensayos clínicos controlados con placebo, y durante su uso a largo plazo, las alteraciones en la eyaculación fueron las RAM más frecuentes e incluían eyaculación retrógrada y aneyaculación (volumen de eyaculación reducido o ausente), que se notificó con una frecuencia del 23%.

En la discusión científica del informe público de evaluación europeo² está recogido que en un ensayo clínico controlado frente a tamsulosina y placebo la eyaculación retrógrada se notificó en el 14,2% de los pacientes tratados con silodosina, en el 2,1% de los tratados con tamsulosina y en el 1,1% de los tratados con placebo. En el conjunto de pacientes tratados con silodosina durante los ensayos clínicos, de 1.581 pacientes 62 (3,9%) abandonaron el estudio por esta RAM. Se trata por tanto de la reacción adversa más frecuentemente comunicada por los pacientes y la que causa con mayor frecuencia el abandono del tratamiento.

La conclusión del Informe de Evaluación es que el perfil de seguridad de silodosina parece similar al de otros antagonistas de

receptores alfa-1 adrenérgicos, excepto por una mayor frecuencia de trastornos de la eyaculación. Este es el motivo de que en el plan de gestión de riesgos éste sea uno de los problemas recogidos, para el que se ha propuesto, además de la vigilancia rutinaria, una estrecha monitorización y revisión en los informes periódicos de seguridad. Además el problema se ha recogido de forma prolija en la ficha técnica y en el prospecto destinado a los pacientes.

En la discusión sobre este problema, el laboratorio que presentó la solicitud de autorización en Europa insistió en que este trastorno no había sido preocupante para los pacientes durante los ensayos clínicos, aunque se comprometía a realizar un seguimiento estrecho, en especial de la repercusión psicosexual de esta RAM.

NOTIFICACIONES EN FEDRA

Hasta el 6 de septiembre de 2011 en FEDRA se habían cargado 19 notificaciones espontáneas de sospechas de RAM con silodosina. En 10 (52,6%) casos se notificó un trastorno de la erección o de la eyaculación (término de alto nivel del diccionario MedDRA), 6 se habían codificado con el

Tabla 1.- Notificaciones espontáneas de trastornos de la erección y la eyaculación por antagonistas alfa 1 adrenérgicos cargadas en FEDRA hasta el 6 de septiembre de 2011

RAM	Silodosina	Tamsulosina	Alfuzosina	Terazosina	GRUPO
Trastornos de la erección y la eyaculación (HLT)	10 (52,6)	56 (15,7)	5 (3,6)	6 (4,3)	77 (11,7)
Trastorno de la eyaculación	0	25	0	0	
Insuficiencia eyaculatoria	6	13	0	0	
Disfunción eréctil	3	11	3	6	
Priapismo	0	5	2	0	
Eyaculación retrógrada	2	3	0	0	
TOTAL	19	357	138	140	655

término de insuficiencia eyaculatoria, 2 con el de eyaculación retrógrada y 3 con el de disfunción eréctil. Como puede verse en las tablas 1 y 2, los trastornos de la erección y de la eyaculación son notificados proporcionalmente con mayor frecuencia con silodosina que con el resto de medicamentos antagonistas de los receptores alfa-1 adrenérgicos.

En FEDRA las alteraciones de la erección y la eyaculación se recogen en 7 de cada mil notificaciones espontáneas, mientras que con este grupo de medicamentos se han recibido 77 casos, el 12% de las notificaciones espontáneas que se han recibido con ellos. Estos 77 casos se han notificado en varones entre 32 a 80 años de edad, la mitad con más de 64 años. Solo un paciente recibía simultáneamente otro antagonista de los receptores alfa-1 adrenérgicos, para el control de la

tensión arterial. En 40 de los 77 casos los pacientes se recuperaron al retirar el medicamento, en 8 no se retiró y no mejoró y en 30 no hay información respecto a la retirada y evolución del paciente. En 27 notificaciones se podía calcular la duración de la RAM, que osciló entre 3 y 600 días, en la mitad de ellos más de 30 días.

Los trastornos de la erección y de la eyaculación son considerados en general RAM médicamente relevantes, por tanto deben notificarse con cualquier medicamento, independientemente de que éste lleve o no tiempo comercializado o de que esté o no recogida la RAM en la ficha técnica. La utilidad de la información reside en recoger lo mejor posible cómo evolucionan los pacientes, si es necesario retirar el tratamiento y si hay reexposición positiva con el mismo medicamento o medicamentos de grupo

Bibliografía

- 1.- Ficha técnica o resumen de las características del producto. En http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001209/WC500074185.pdf
- 2.- CHMP assessment report for Silodyx. En http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001209/WC500074188.pdf. (consultado 1 de septiembre de 2011)

farmacológico similar, así como posibles interacciones. En el caso de la silodosina, que es además un medicamento nuevo, debe notificarse cualquier sospecha de reacción adversa.

Es importante **advertir a los pacientes de esta reacción adversa**, porque de esta manera mejorará su adherencia al tratamiento y se evitarán alarmas innecesarias.

Tabla 2.- Notificaciones espontáneas de sospechas de RAM por antagonistas alfa 1 adrenérgicos cargadas en FEDRA hasta el 6 de septiembre de 2011. Distribución según órganos o sistemas.

Órgano (trastorno)	Silodosina N %	Tamsulosina N %	Alfuzoxina N %	Terazosina N %
<i>Aparato reproductor y de la mama</i>	11 (57,9)	71 (19,9)	6 (4,3)	13 (9,3)
<i>Cardíacos</i>	3 (15,8)	116 (32,5)	47 (34,1)	58 (41,4)
<i>Sistema nervioso</i>	1 (5,3)	138 (38,7)	54 (39,1)	48 (34,3)
<i>Vasculares</i>	1 (5,3)	115 (32,2)	62 (44,9)	45 (32,1)
<i>Gastrointestinales</i>	3 (15,8)	69 (19,3)	27 (19,6)	27 (19,3)
<i>Psiquiátricos</i>	3 (15,8)	36 (10,1)	12 (8,7)	21 (15,0)
<i>Respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	3 (15,8)	32 (9,0)	8 (5,8)	20 (14,3)
<i>Piel y del tejido subcutáneo</i>	1 (5,3)	53 (14,8)	23 (16,7)	13 (9,3)
<i>Sangre y del sistema linfático</i>	0 (0,0)	4 (1,1)	6 (4,3)	3 (2,1)
<i>Oído y del laberinto</i>	0 (0,0)	3 (0,8)	6 (4,3)	1 (0,7)
<i>Endocrinos</i>	0 (0,0)	12 (3,4)	3 (2,2)	3 (2,1)
<i>Oculares</i>	1 (5,3)	16 (4,5)	4 (2,9)	11 (7,9)
<i>Generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	0 (0,0)	53 (14,8)	16 (11,6)	33 (23,6)
<i>Hepatobiliares</i>	0 (0,0)	2 (0,6)	4 (2,9)	3 (2,1)
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	0 (0,0)	23 (6,4)	6 (4,3)	3 (2,1)
<i>Infecciones e infestaciones</i>	0 (0,0)	14 (3,9)	0 (0,0)	6 (4,3)
<i>Exploraciones complementarias</i>	0 (0,0)	4 (1,1)	3 (2,2)	2 (1,4)
<i>Metabolismo y de la nutrición</i>	0 (0,0)	12 (3,4)	5 (3,6)	10 (7,1)
<i>Musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	0 (0,0)	14 (3,9)	7 (5,1)	4 (2,9)
<i>Renales y urinarios</i>	1 (5,3)	17 (4,8)	5 (3,6)	4 (2,9)
TOTAL	19	357	138	140

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 recomendara 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