

Informaciones sobre seguridad de medicamentos

Notas Informativas de Farmacovigilancia¹

Seguidamente se relacionan algunas de las actuaciones relacionadas con la seguridad de medicamentos, tanto por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) como de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA).

Se transcribe de forma textual algunas de las notas informativas publicadas recientemente por la AEMPS. La nota informativa original se puede encontrar en www.aemps.gob.es > medicamentos de uso humano > notas informativas > seguridad

Buflomedil: suspensión de comercialización (ref.: 2011/06, mayo)

La AEMPS informa a los profesionales sanitarios sobre la suspensión de comercialización de buflomedil (Lof-ton[®], en comprimidos y gotas en solución oral).

Buflomedil es un vasodilatador periférico, autorizado en España en 1980 en forma de comprimidos y de gotas de solución oral. Su indicación autorizada es el tratamiento sintomático de la claudicación intermitente en la enfermedad arterial periférica oclusiva de estadio II.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), comité científico de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) constituido por los representantes de todas las agencias nacionales europeas, ha recomendado la suspensión de comercialización en Europa de los medicamentos que contienen buflomedil como principio activo. Esta recomendación se ha adoptado tras la reevaluación de la relación beneficio-riesgo (procedimiento de arbitraje).

El procedimiento de arbitraje se inició después de que en febrero de 2011 se suspendiera la comercialización en Francia; dicha suspensión fue motivada por la aparición de reacciones adversas graves de tipo neurológico y cardiaco, en algunos casos mortales. Estas reacciones adversas estaban relacionadas con sobredosis accidental o intencionada del medicamento, incluso después de adoptarse medidas en este país para reducir el riesgo de sobredosis con el medicamento.

Para esta revisión, el CHMP ha tenido en cuenta todos los datos disponibles sobre los beneficios y riesgos

de buflomedil, incluida la evaluación llevada a cabo en Francia, datos de ensayos clínicos, notificaciones de sospechas de reacciones adversas e información procedente de la literatura.

El CHMP ha concluido que las medidas establecidas en Francia no han prevenido la aparición de casos de sobredosis y que buflomedil posee un beneficio limitado para los pacientes en cuanto a la mejora de la distancia caminada. En consecuencia, ha considerado que los beneficios esperados no superan los riesgos potenciales.

La Comisión publicará la correspondiente decisión con las condiciones de la suspensión de comercialización.

En cuanto a la situación en nuestro país, la AEMPS informa de lo siguiente:

- La suspensión de comercialización se ha hecho efectiva a mitad del mes de julio del presente año, fecha a partir de la cual no se puede prescribir ni dispensar el medicamento.
- A partir de su retirada, no deben iniciarse nuevos tratamientos procediéndose a revisar el tratamiento de los pacientes que actualmente utilizan este medicamento, teniendo en cuenta las recomendaciones actuales para el tratamiento de esta enfermedad que se basa fundamentalmente en abandono del tabaquismo, el ejercicio físico e instauración de tratamiento antiagregante adecuado.
- No es necesario que los pacientes interrumpan el tratamiento hasta que acudan a la consulta de su médico.

Plantago ovata: reacciones de hipersensibilidad por inhalación, asociadas a la exposición ocupacional prolongada (ref.: 2011/8, mayo)

Los medicamentos con semillas de Plantago ovata cuya presentación es en polvo, pueden asociarse a la aparición de reacciones alérgicas después de la sensibilización tras exposición prolongada por vía inhalada, relacionada con la preparación del medicamento en centros socio-sanitarios.

Se recomienda valorar clínicamente la posible sensibilización en personas en contacto ocupacional continuado con preparados de Plantago ovata en forma de polvo y en su caso realizar las correspondientes pruebas específicas.

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.

La AEMPS ha informado a los profesionales sanitarios sobre el riesgo de sensibilización ocupacional asocia-

¹Se recuerda a los profesionales sanitarios que deben **notificar todas las sospechas de reacciones adversas** a los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, cuyo directorio se puede consultar en <http://www.agemed.es/directorio/pdf/dir-serfv.pdf>

do a medicamentos con semillas de *Plantago ovata* (Ispaghula, Psyllium), y sobre la posible aparición de reacciones alérgicas graves con el uso del medicamento por personas previamente sensibilizadas.

En España se encuentran comercializados diversos medicamentos con *Plantago ovata* en forma de polvo o de gránulos para la preparación de solución o suspensión oral (ver tabla al final de esta nota informativa). Las semillas de *P. ovata* se utilizan como laxante formador de volumen por las propiedades higroscópicas de su cutícula; también se conocen con los nombres vulgares de Ispaghula, o Psyllium. También existe otra especie de *Plantago* con similares propiedades laxantes y alergizantes conocida como *Plantago psyllium* (*P. afra* o *P. indica*), pero que en el momento actual no forma parte de ningún medicamento autorizado en España.

La posibilidad de reacciones alérgicas asociadas a la toma de estos medicamentos es un riesgo conocido, ya que son reconocidas las propiedades alergénicas de estas semillas. El número de notificaciones de reacciones de este tipo es muy pequeño, teniendo en cuenta el amplio uso de estos laxantes en la población, y en la mayoría de los casos no son graves. Sin embargo, se han notificado recientemente al Sistema Español de Farmacovigilancia, casos de reacciones alérgicas que afectan específicamente a profesionales sanitarios de centros geriátricos o unidades psiquiátricas, relacionadas con la inhalación del polvo derivado del medicamento durante la preparación del mismo para su administración.

Además de los casos notificados, se dispone 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 (enfermeros/os y auxiliares de enfermería) de centros geriátricos.

Este estudio fue realizado en tres centros geriátricos del País Vasco. Sus resultados mostraron una prevalencia de sensibilización a semillas de *P. ovata* del 13,8% (Intervalo de confianza del 95%: 6-25%), con una prevalencia de síntomas alérgicos (rinoconjuntivitis, asma) del 8,6% (IC 95%: 3-19%). Además se observó una elevada prevalencia de atopia (62,5%) entre los pacientes sensibilizados. Los profesionales incluidos en este estudio habían estado expuestos al producto por periodos prolongados (años), mientras preparaban el producto para su administración sucesiva a varios pacientes. Estos resultados son consistentes con los obtenidos en otros estudios llevados a cabo en distintos países en poblaciones seleccionadas de profesionales sanitarios y de trabajadores de la industria farmacéutica.

Tanto los resultados de este estudio, como los casos notificados de pacientes que no participaron en el mismo y 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.

En consecuencia, el conocimiento de esta posible sensibilización en profesionales que preparan habitualmente el medicamento en centros sanitarios y sociosanitarios se debe considerar relevante con el fin de prevenir la aparición de sintomatología clínica. Además se han comunicado algunos casos de reacciones alérgicas graves cuando una persona sensibilizada ha tomado posteriormente el medicamento.

No se dispone de información específica para establecer que este riesgo sea relevante en la población general usuaria de estos medicamentos.

Por lo anteriormente expuesto, la AEMPS informa a los profesionales sanitarios sobre los siguientes aspectos:

- Existe un riesgo potencial de que se presenten reacciones adversas alérgicas asociadas al uso de medicamentos con *P. 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.

MEDICAMENTO	FORMA FARMACÉUTICA
BIOLID 3,5 g polvo para suspensión oral	Polvo
METAMUCIL Sobres	
PLANTABEN polvo efervescente	
PLANTAGO OVATA MADAUS 3,5 g polvo efervescente	
PLANTAGO OVATA CINFA 3,5 g polvo suspensión oral	
PLANTAGO OVATA DAVUR 3,5 g polvo para suspensión	
PLANTAGO OVATA NORMON 3,5 g polvo suspensión oral	Granulado
AGIOLAX, granulado	
AGIOLAX Sobres	
CENAT granulado	
LAXABENE granulado	

Cilostazol: reacciones adversas cardiovasculares. Inicio en Europa de la reevaluación de la relación beneficio-riesgo (ref.: 2011/9, mayo)

- Se han notificado casos de sospechas de reacciones adversas de tipo cardiovascular y hemorrágico asociadas al uso de cilostazol, compatibles con las acciones farmacológicas de cilostazol.
- La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios vigilar la aparición de reacciones adversas y prestar especial atención a las potenciales interacciones con otros medicamentos.
- La Agencia Europea de Medicamentos va a reevaluar el balance beneficio-riesgo de cilostazol en sus condiciones autorizadas.

Cilostazol se encuentra comercializado en España desde el 1 de abril de 2009 bajo los nombres comerciales de Ekistol® y Pletal®. Su indicación autorizada es la mejora de la distancia caminada sin dolor, en pacientes con claudicación intermitente en estadio II de la clasificación de Fontaine (ver ficha técnica de Ekistol® y Pletal®).

Cilostazol es un inhibidor de la fosfodiesterasa III con propiedades vasodilatadoras y de inhibición de la agregación plaquetaria. Como otros inhibidores de la fosfodiesterasa III también posee a nivel cardiaco efecto inotrópico y cronotrópico positivo.

A raíz de una serie de notificaciones recibidas en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Uso Humano (SEFV-H) y analizadas por el Centro Autonómico de Farmacovigilancia de Cantabria, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha revisado los datos disponibles sobre las sospechas de reacciones adversas de tipo cardiovascular y hemorrágicas, junto con la información aportada por el laboratorio titular de la autorización de comercialización y datos de utilización de cilostazol en España.

La revisión de los casos notificados al SEFV-H indica que una proporción importante de los mismos corresponde a pacientes de edad avanzada (el 70% de los casos son pacientes ≥ 65 años; el 41% ≥ 75 años).

Entre las reacciones de tipo cardiovascular se incluyen casos, algunos graves, que pueden relacionarse con su efecto inotrópico positivo, como palpitaciones, infarto de miocardio o angina de pecho, o con su efecto cronotrópico positivo arritmogénico, como taquicardia o extrasístole ventricular.

También se han notificado reacciones adversas de tipo hemorrágico en diferentes localizaciones, algunas de ellas graves. En los casos en los que se encuentra disponible información adicional, se ha observado que estos pacientes recibían tratamiento concomitante con antiagregantes plaquetarios.

En lo que respecta al perfil de utilización de cilostazol en nuestro medio, los datos analizados indican que el perfil de los pacientes en tratamiento, es diferente al de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos que sustentaron la autorización de comercialización. Así, la mayoría de los pacientes en tratamiento son de edad avanzada (el 42% del pacientes tratados tienen más de 74 años de edad) y muchos de ellos reciben de forma concomitante otros medicamentos susceptibles de interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas con cilostazol como ácido acetil salicílico y/o clopidogrel, estatinas, inhibidores de la bomba de protones, o antihipertensivos de tipo IECA o ARA-II.

Los medicamentos que interactúan con el metabolismo de cilostazol aumentan sus niveles plasmáticos, lo que potenciaría sus efectos cronotrópicos e inotrópicos positivos, y por tanto, la posibilidad de aparición de reacciones adversas derivadas de ello. Por otra parte, el uso concomitante de cilostazol con antiagregantes plaquetarios podría potenciar el efecto de estos, aumentando el potencial riesgo de hemorragias.

Todo ello hace complejo el manejo clínico de los pacientes polimedicados que reciben además cilostazol, por lo que es necesario considerar antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo las posibles interacciones con otros tratamientos que recibe el paciente, teniendo en cuenta además que el tratamiento de la claudicación intermitente debe basarse fundamentalmente en el abandono del tabaquismo, el ejercicio físico y un tratamiento antiagregante adecuado.

Próximamente, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), llevará a cabo la revisión de todos los datos disponibles acerca del beneficio y los riesgos potenciales de este medicamento. La AEMPS informará de las conclusiones de esta revisión.

Mientras tanto, la AEMPS 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.