

Informaciones sobre seguridad de medicamentos

Notas Informativas de Farmacovigilanciaⁱ

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 [>>profesionales >>farmacovigilancia >> consulta alertas](http://www.agemed.es).

Carisoprodol: suspensión de comercialización (ref.: 2007/18, diciembre).

Carisoprodol es un relajante muscular de acción central disponible en España bajo los nombres comerciales de Mio-Relax[®] (monofármaco) y Relaxibys[®] (asociado a paracetamol). También está comercializado en otros 11 países de la Unión Europea (UE).

En junio de 2005, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), después de la evaluación del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH), informó a los profesionales sanitarios sobre el riesgo de *abuso y dependencia asociado al uso de carisoprodol* (ver Nota Informativa 2005/13 de la AEMPS). Además, se hacía hincapié sobre la necesidad de *utilizar carisoprodol exclusivamente bajo prescripción médica* y que la duración del tratamiento debe ser la mínima necesaria para controlar la sintomatología del paciente, recomendándose una reevaluación de la necesidad del tratamiento si la duración del mismo excede de 15 días.

La AEMPS actualizó la información de la ficha técnica y el prospecto de estos medicamentos y de acuerdo a las recomendaciones del CSMH, solicitó al laboratorio titular de la autorización de comercialización llevar a cabo un estudio sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de carisoprodol. La finalidad de este estudio era conocer con mayor detalle estos aspectos de carisoprodol administrado a dosis repetidas y su relación con meprobamato, su metabolito principal.

Los resultados del estudio indican que carisoprodol se metaboliza extensamente a meprobamato, alcanzando concentraciones superiores a las de carisoprodol

cuando se utiliza en dosis repetidas debido a su semivida plasmática más prolongada y a la acumulación resultante. No obstante, los efectos sedantes y alteraciones psicomotoras podrían ser también el resultado de la acción directa del propio carisoprodol.

Reevaluación de la relación beneficio-riesgo de carisoprodol en la Unión Europea

En abril de 2007, las autoridades noruegas informaron sobre su decisión de suspender la comercialización de carisoprodol como consecuencia de su asociación con un riesgo incrementado de abuso, dependencia, intoxicación y alteraciones psicomotoras.

En consecuencia, y con objeto de aclarar la situación que debía tener carisoprodol en la UE, se inició en septiembre de 2007 una reevaluación del balance beneficio-riesgo (procedimiento de arbitraje) por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

El 16 de noviembre de 2007 la EMA hizo públicas las *conclusiones y recomendaciones* del CHMP, que han sido las siguientes:

- Se dispone de evidencias publicadas sobre el riesgo de abuso, alteraciones psicomotoras y de intoxicación, asociados al uso de carisoprodol.
- Los resultados del estudio de la farmacocinética/farmacodinamia (solicitado por la AEMPS) indican que carisoprodol puede producir efectos sedantes y alteraciones psicomotoras. Además, el efecto observado de carisoprodol sobre la producción de somnolencia confirma los resultados del estudio observacional realizado en Noruega que indican el riesgo para conducir vehículos asociado con este efecto.
- Existen alternativas terapéuticas para el tratamiento de las afecciones en las que carisoprodol está indicado. Por otra parte, los datos de eficacia de carisoprodol proceden de estudios llevados a cabo en los años sesenta y setenta, cuando los criterios metodológicos de evaluación de la eficacia eran menos rigurosos que los actuales, por ello el CHMP considera que la eficacia de carisoprodol no está claramente demostrada.
- Teniendo en cuenta estas consideraciones, el CHMP ha concluido que el balance beneficio-riesgo de carisoprodol es desfavorable y ha recomendado la suspensión de comercialización en aquellos países

i. Se 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>.

de la UE en los que se encuentra disponible.

Medidas a adoptar en España

Teniendo en cuenta las conclusiones del CHMP y consultados el CSMH y expertos clínicos en el abordaje de la dependencia de sustancias de abuso, la AEMPS ha decidido adoptar las siguientes medidas:

- *Suspender la comercialización de los medicamentos autorizados en España que contienen carisoprodol: Mio-Relax® y Relaxybis®*
- Teniendo en cuenta que puede existir un número indeterminado de pacientes en los que se pueden presentar síntomas de retirada tras la suspensión del tratamiento, la AEMPS ha considerado que se debe disponer de estos medicamentos durante un periodo de tiempo suficiente para que estos pacientes puedan suspender el tratamiento de forma paulatina sin sufrir este tipo de sintomatología. Por ello, la suspensión de comercialización será efectiva a partir del 1 de junio de 2008.
- Durante este periodo de tiempo, hasta el 1 de junio de 2008, *no se deben iniciar nuevos tratamientos con carisoprodol.*
- *No deben dispensarse medicamentos que contengan carisoprodol sin receta médica.* Si acuden pacientes solicitándolo, deben ser remitidos a su médico.
- *A partir del 1 de junio de 2008 no podrá distribuirse, dispensarse o administrarse ningún medicamento con carisoprodol.* Las existencias disponibles en almacenes de distribución, oficinas de farmacia o centros asistenciales deberán devolverse al laboratorio por los conductos habituales.

Recomendaciones para los profesionales sanitarios

- En los pacientes actualmente en tratamiento con carisoprodol, debe valorarse la suspensión progresiva del mismo y tratar de controlar el dolor con otras alternativas terapéuticas disponibles, fundamentalmente analgésicos y antiinflamatorios.
- La suspensión del tratamiento en pacientes que estén utilizando carisoprodol a dosis terapéuticas durante periodos breves de tiempo (menos de 15 días), es poco probable que produzca síntomas de retirada. No obstante, en caso de que éstos aparezcan se aconseja realizar la retirada de forma progresiva (por ej, retirar 1 comprimido cada dos días). En caso necesario podría realizarse una cobertura con 5-10 mg de diazepam al día, que tendrá que ser retirado después de forma paulatina.
- La suspensión del tratamiento en pacientes que lleven utilizando carisoprodol a dosis terapéuticas durante un tiempo prolongado, y en especial si utilizan dosis superiores a las recomendadas, debe hacerse de forma lenta (p. ej.: retirar 1 comprimido cada semana). En estos pacientes conviene explorar si durante el tratamiento presentaban síntomas de abstinencia al levantarse por las mañanas o cuando habían pa-

sado 12 horas desde la última toma. Si esto es así, o si presentan síntomas de retirada tras la suspensión, podría ser necesaria una cobertura con diazepam (hasta un límite de 30 mg/día paralelo a la retirada del carisoprodol), que tendrá que ser después retirado también de forma progresiva. Debe tenerse en cuenta que la retirada de carisoprodol podría ser equivalente a una retirada de meprobamato. Si los síntomas de retirada son muy intensos el paciente debería ser referido a una unidad especializada.

- En el caso de identificar a un paciente que sufre importante abuso o dependencia del medicamento, con búsqueda activa de la sustancia, debe ser referido a una unidad especializada en el tratamiento de trastornos adictivos.

Vareniclina: revisión de su seguridad en Europa (ref.: 2008/01, enero).

Vareniclina (Champix®) es un nuevo medicamento de uso bajo prescripción médica, indicado en adultos para dejar de fumar. Fue autorizado en septiembre de 2006 mediante un procedimiento de registro centralizado europeo y se encuentra comercializado en España desde enero de 2007.

Posteriormente a su comercialización en Europa, se han notificado casos de síntomas depresivos que incluían ideación/comportamiento suicida, en pacientes que recibían tratamiento con vareniclina.

Dado que el hecho de dejar de fumar se puede asociar con síntomas depresivos y estos pueden incluir la ideación o intento de suicidio, es difícil conocer si esta sintomatología puede deberse al medicamento, a la situación de dejar de fumar o ambos factores. Por este motivo, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha llevado a cabo una amplia revisión de la seguridad de vareniclina.

El pasado 14 de diciembre la EMA hizo públicas las conclusiones del CHMP en relación con este asunto. El CHMP considera que debe actualizarse la información del producto (ficha técnica y prospecto) con objeto de advertir a los profesionales sanitarios y los pacientes que se ha notificado la aparición de sintomatología depresiva en pacientes que estaban intentando dejar de fumar con vareniclina, y que esta sintomatología puede incluir ideación suicida o intento de suicidio.

Tomando como base las conclusiones del CHMP, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), considera necesario hacer las siguientes recomendaciones:

- Champix® (vareniclina) debe *utilizarse exclusivamente* bajo prescripción médica.
- Debe tenerse *especial precaución* en pacientes con alteraciones psiquiátricas subyacentes. También existe la posibilidad de que cualquier paciente desarrolle síntomas depresivos y debe de informarse

a los pacientes en tratamiento a este respecto.

- En el caso de que en un paciente en tratamiento con Champix® aparezcan ideación o comportamiento suicida, debe suspenderse el tratamiento inmediatamente.

Los síntomas depresivos también se han notificado en relación con otros medicamentos para dejar de fumar que no son sustitutos de la nicotina, como bupropion (comercializado como Zyntabac® y otros nombres comerciales), los profesionales sanitarios deben advertir sobre ello a los pacientes.

La AEMPS seguirá informando a los profesionales sanitarios en el caso de que se adopten nuevas medidas o nueva información así lo aconsejen.

Fenilpropanolamina: nueva información (ref.: 2008/03, enero).

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha tenido conocimiento de que a través de Internet están circulando informaciones equívocas en las que se cita un Ministerio de Salud y una Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria, aparentando que su origen es el de organismos españoles, como el Ministerio de Sanidad y Consumo y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Sin embargo, la información que está difundiendo a través de Internet corresponde a la nota informativa de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), perteneciente al Ministerio de Salud, de Brasil, que emitió el 9 de noviembre de 2000¹, con motivo de la retirada del mercado brasileño de medicamentos que contenían fenilpropanolamina.

A este respecto la AEMPS desea informar a los profesionales sanitarios de lo siguiente:

1. En diciembre de 2000, la AEMPS evaluó los resultados de un estudio publicado en mayo de 2000 por la Universidad de Yale, de EEUU². En este estudio epidemiológico de diseño caso-control se sugería un incremento del riesgo de hemorragia cerebral en mujeres jóvenes que recibían este producto, y que lo utilizaban a dosis altas como supresor del apetito (tratamiento de la obesidad). En términos absolutos el riesgo estimado por los autores es no obstante bajo (menor de 1 caso por cada 100.000 mujeres expuestas).

En este estudio no se mostraba un incremento estadísticamente significativo del riesgo de hemorragia cerebral cuando fenilpropanolamina se utiliza como descongestivo en medicamentos antigripales.

En hombres no se detectó un incremento de riesgo,

probablemente debido al escaso uso de fenilpropanolamina como supresor del apetito. La FDA, agencia de regulación de medicamentos de los EEUU, decidió retirar del mercado los medicamentos con fenilpropanolamina, como anorexígeno para adelgazar.

2. En España *no existe autorizado* ningún medicamento que contenga fenilpropanolamina para la supresión del apetito. En consecuencia, tampoco debe considerarse autorizado su uso para dicha indicación en preparados de formulación magistral. Sí existen, en cambio, dos medicamentos para el tratamiento sintomático de procesos gripales que incluyen la fenilpropanolamina a dosis bajas como descongestionante nasal de administración oral.

3. En noviembre y en diciembre de 2000, la AEMPS evaluó el balance beneficio-riesgo de los productos que contenían fenilpropanolamina³ y llevó a cabo las siguientes acciones, en consonancia con lo acordado por el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia (PhVWP) de la EMEA:
 - Limitar la dosis diaria recomendada de fenilpropanolamina a 100mg por día para adultos, con el fin de incrementar el margen de seguridad de estos medicamentos.
 - Actualizar las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos que contienen fenilpropanolamina

En el momento actual no se considera necesaria ninguna otra medida cautelar. Entre tanto, los profesionales sanitarios deben de tener en cuenta lo siguiente:

- Los medicamentos que contienen fenilpropanolamina u otros agentes simpaticomiméticos (fenilefrina, pseudoefedrina) están contraindicados en pacientes afectos de hipertensión arterial, hipertiroidismo, enfermedad coronaria y aquellos tratados con inhibidores de la monoaminooxidasa.
 - Los medicamentos que contienen fenilpropanolamina u otros agentes simpaticomiméticos (fenilefrina, pseudoefedrina) deben de administrarse con precaución en pacientes con glaucoma, hipertrofia prostática y diabetes, ya que pueden agravar estos cuadros.
4. En España, actualmente solo existen dos medicamentos con fenilpropanolamina:
 - Irritos® solución oral (fenilpropanolamina y dextrometorfano)
 - Senioral® comprimidos y solución oral (fenilpropanolamina y clocinizina).

1. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria. Anvisa suspende comércio de medicamentos con FENILPROPANOLAMINA. 9 noviembre 2000. Disponible en Internet: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/informes/fenilpropanolamina.htm>

2. Kernan WN, et al. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. N Engl J Med 2000; 343: 1826-1832.

3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano sobre la seguridad de los medicamentos que contienen fenilpropanolamina entre sus principios activos. 13-12-2000. Disponible en Internet: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/fenilpropanolamina.htm>