

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 9, núm. 3 • maig - juny 2011



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Cilostazol i efectes cardiovasculars
- Hepatotoxicitat i risc cardiovascular de la dronedarona
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Cilostazol i efectes cardiovasculars ■

El cilostazol (Δ Ekistol[®], Δ Pletal[®]) és un inhibidor de la fosfodiesterasa III amb activitat antiagregant plaquetària i vasodilatadora. Es va comercialitzar a Espanya l'any 2009 per augmentar la distància caminada sense dolor en pacients amb **claudicació intermitent** en estadi II. Com altres inhibidors de la fosfodiesterasa III també té efecte inotrop i cronotrop positiu.

A finals de maig, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) va alertar que s'havien notificat casos de sospites de reaccions adverses cardiovasculars i hemorràgiques en pacients tractats, compatibles amb les accions farmacològiques del cilostazol.¹ L'EMA va anunciar que en reavaluaria la relació benefici-risc. En un 70% dels casos eren pacients d'edat avançada, i entre les reaccions cardiovasculars destaquen alguns casos greus relacionats amb l'efecte inotrop positiu, com palpitations, infart de miocardi o angina de pit, o amb el seu efecte cronotrop positiu aritmogènic, com taquicàrdia o extrasístole ventricular. També s'han notificat reaccions adverses hemorràgiques en diferents localitzacions, algunes greus; molts d'aquests pacients rebien tractament concomitant amb un antiagregant plaquetari (en la majoria dels

assaigs clínics es van excloure els pacients tractats amb antiagregants).

El cilostazol millora més la distància caminada que el placebo, però no s'ha mostrat més eficaç que la pentoxifil·lina. Pot produir efectes adversos cardiovasculars, com vertigen, edema, palpitations, taquicàrdia i arítmies, i presenta nombroses interaccions potencialment greus amb altres fàrmacs d'ús en aquests pacients, com hipotensors, antiagregants, anticoagulants o inhibidors de la bomba de protons (IBP).² L'abril de 2010 el Comitè d'Avaluació de Nous Medicaments de l'ICS va concloure que el cilostazol no millora la relació benefici-risc d'altres fàrmacs disponibles per al tractament simptomàtic de la claudicació intermitent. Per tant, recomana continuar utilitzant el tractament habitual, ja que les dades comparatives disponibles del cilostazol no han mostrat que sigui més eficaç ni segur.³

El Consorci Escocès de Medicaments (SMC) no recomana l'ús de cilostazol en el tractament de la claudicació intermitent perquè, tot i que s'ha mostrat més eficaç que placebo per millorar la distància lliure de dolor, els seus efectes sobre la qualitat de vida són limitats, no es coneix el seu perfil d'eficàcia i seguretat en pacients tractats amb antiagregants plaquetaris i és significativament més car que els seus competidors.⁴

En els pacients amb claudicació intermitent, el cilostazol té una eficàcia simptomàtica molt modes-

ta, pot produir efectes adversos greus (arítmies, hemorràgies i un possible augment de la mortalitat en pacients amb insuficiència cardíaca) i té risc d'interaccions. En aquests pacients cal continuar els tractaments habituals, com deixar el tabac, exercici físic habitual i un antiagregant plaquetari.⁵

A Catalunya, a partir de les dades de consum durant els tres primers mesos de l'any, s'estima que hi ha prop de 10.000 pacients tractats. Fins al mes de juny s'han notificat 17 casos de sospita de reaccions adverses per cilostazol, en pacients d'entre 53 i 86 anys. Les reaccions més freqüents han estat les neurològiques i les cardiovasculars.

Us animem a notificar qualsevol sospita de reacció adversa per cilostazol al Centre de Farmacovigilància de Catalunya.

Hepatotoxicitat i risc cardiovascular de la dronedarona ■

La dronedarona (Δ Multaq®) és un antiarítmic de classe III que allarga el potencial d'acció cardíac i el període refractari. Tot i que el seu mecanisme d'acció no està ben establert, bloqueja principalment els canals de potassi, però també els canals de sodi i calci dependents de voltatge i és antagonista dels receptors alfa i beta adrenèrgics. Va ser autoritzada a Europa el novembre de 2009 per al tractament de pacients adults clínicament estables amb història de fibril·lació auricular (FA) o que presenten FA no permanent, per reduir la recurrència de la FA o disminuir la freqüència ventricular.^{1,2}

Té una estructura química similar a l'amiodarona, però sense iode i amb un grup metilsulfonamida. L'absència de iode permetria evitar la toxicitat sobre el tiroides, i el grup metilsulfonamida la fa menys liposoluble i això limitaria la toxicitat neurològica.³

Les reaccions adverses més freqüentment observades als assaigs clínics amb dronedarona van ser diarrea, nàusees, vòmits, dispèpsia, dolor abdominal, bradicàrdia, erupcions cutànies, pruija, fatiga i astènia. També s'han descrit elevacions de creatinina en plasma, alguns casos d'insuficiència renal i allargament de l'interval QTc. La dronedarona està contraindicada en cas d'insuficiència renal greu i en combinació amb altres antiarítmics classe I i III, amb inhibidors potents del CYP3A4 o medicaments que puguin induir *torsades de pointes*.⁴ És un inhibidor del CYP3A4, del CYP2D6, i de la glicoproteïna P, fet que afavoreix nombroses interaccions farmacològiques.

Bibliografia

1. Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. Cilostazol (Eki-stol®, Pletal®): reacciones adversas cardiovasculares. Inicio en Europa de la reevaluación de la relación beneficio-riesgo. Nota informativa, 25 de maig de 2011. Disponible a: http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2011/09-2011_NI_MUH.htm (consultat 12/07/2011)
2. Cilostazol (Eki-stol®, Pletal®). Demasiados riesgos. Ficha Evaluación terapéutica. 4/2010.
3. Cilostazol. Comitè d'Avaluació de Nous Medicaments. CANM núm. 5, abril 2010. Disponible a: <http://www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments/cilostazol.htm> (consultat 12/07/2011)
4. Scottish Medicines Consortium. Disponible a: www.scottishmedicines.org.uk/files/cilostazol_100mg_tablets_Pletal_RESUBMISSION__86-04_.pdf (consultat 12/07/2011)
5. Cilostazol (Pletal®). Claudication intermittente: trop peu d'efficacité, trop de risques. Rev Prescrire 2008;28(302):886-90.

En l'assaig DYONISIOS, l'únic comparatiu amb amiodarona, la dronedarona es va mostrar menys eficaç i la incidència global d'efectes indesitjats va ser similar entre ambdós medicaments.² Els pacients tractats amb dronedarona van presentar més trastorns gastrointestinals (12,9% vs 5,1%), sobretot diarrea, i menys trastorns tiroïdals (0,8% vs 5,9%) i neurològics (1,2% vs 6,7%). No es va determinar toxicitat hepàtica ni pulmonar.⁴

Des de la seva autorització, el novembre de 2009, s'han notificat casos d'alteració de la funció hepàtica i dany hepatocel·lular en pacients tractats amb aquest medicament, dos dels quals van requerir trasplantament hepàtic. Aquests dos casos d'insuficiència hepàtica van ocórrer en dues dones d'uns 70 anys després de rebre dronedarona entre 4 i 6 mesos. No es van identificar altres causes d'hepatotoxicitat i en ambdós casos es va evidenciar una extensa necrosi hepatocel·lular. L'FDA va alertar d'aquest risc.⁵

El gener de 2011, l'AEMPS va alertar del risc d'alteracions hepàtiques associades a dronedarona i les mesures de vigilància que calia prendre en els pacients a qui es prescriu aquest medicament.⁶ Cal fer proves de funció hepàtica abans d'iniciar el tractament, mensualment durant els primers 6 mesos de tractament, als 9 i 12 mesos i posteriorment de forma periòdica. El tractament s'ha d'interrompre si s'observa un increment d'ALT 3 vegades o més el límit superior de la normalitat i monitoritzar aquests nivells fins a la seva normalització. S'aconsella informar els pacients que davant l'aparició de qualsevol símptoma suggestiu d'hepatotoxicitat (dolor abdominal, anorèxia, nàusees, vòmits, febre, malestar general, fatiga, icterícia, colúria o pruija) acudeixin al metge.

La dronedarona també s'ha associat a un elevat risc d'empitjorament o de debut d'insuficiència cardíaca.

ca. L'assaig ANDROMEDA, en pacients amb insuficiència cardíaca, es va aturar en trobar-se un excés de mortalitat a causa d'un empitjorament de la IC en el grup de dronedarona en comparació del grup placebo. Està contraindicada en pacients hemodinàmicament inestables, inclosos aquells amb símptomes d'insuficiència cardíaca en repòs o a mínims esforços, i no es recomana en pacients estables amb diagnòstic recent d'insuficiència cardíaca classe III o amb fracció d'ejecció inferior a 35%, atesa l'experiència limitada en aquests pacients.

Recentment s'han notificat casos de debut o d'empitjorament d'insuficiència cardíaca en pacients tractats amb dronedarona, fins i tot complicats amb insuficiència renal i hepàtica.⁷ L'Agència britànica recomana considerar la retirada de la dronedarona davant d'un debut o empitjorament d'insuficiència cardíaca i informar els pacients perquè reconeguin els símptomes alertants, com increment de pes, edemes i dispnea.⁸

El maig de 2011 el Comitè d'Avaluació de Nous Medicaments de l'ICS va recomanar continuar utilitzant el tractament habitual per a la fibril·lació auricular, atès que les dades comparatives disponibles de la dronedarona no han mostrat que sigui més eficaç ni més segura.⁹

A principis de juliol, l'Agència francesa del medicament ha anunciat l'aturada precoç d'un assaig clínic amb dronedarona en pacients amb fibril·lació auricular crònica per efectes cardiovasculars greus. Es tracta de l'estudi PALLAS, comparatiu entre dronedarona i placebo, que va incloure pacients amb fibril·lació auricular permanent. Aquest estudi ha motivat que s'iniciï una nova revaluació del medicament a Europa i que l'AEMPS alerti d'aquest risc.¹⁰ Es recomana que no s'utilitzi en la fibril·lació auricular permanent.

No s'han descrit efectes adversos pulmonars, però d'aquests i d'altres potencials efectes a llarg termini encara no es disposa d'informació suficient.

Fins a juny de 2011, al SEFV s'han recollit 65 notificacions espontànies amb dronedarona com a fàrmac sospitós, que descriuen 159 reaccions adverses. La

mediana d'edat dels pacients va ser de 73 anys (min. 45, màx. 85) i la majoria eren dones (43). Els trastorns més freqüentment notificats han estat els hepatobiliaris (35), els generals (29), els gastrointestinals (28) i els cardiovasculars (17). Les reaccions hepàtiques descrites han estat elevacions dels enzims hepàtics, hepatitis amb o sense colèstasi i insuficiència hepàtica; des de pocs dies fins a 4 mesos després de l'inici del tractament amb dronedarona. Entre les reaccions cardiovasculars notificades destaca un cas d'allargament de l'interval QT i 7 d'insuficiència cardíaca. Set d'aquests 65 casos han estat notificats a Catalunya, on actualment s'estima que hi ha uns 1.200 pacients tractats amb dronedarona.

Les notificacions de reaccions adverses després de la comercialització de la dronedarona han associat el seu ús a reaccions d'hepatotoxicitat, i una vegada més han posat de manifest les limitacions que tenen els assaigs clínics per detectar totes les reaccions adverses que pot produir un medicament. Això ens recorda la necessitat d'estar especialment atents a l'aparició de toxicitat quan es prescriu un medicament nou i la importància de notificar els casos de sospita de reaccions adverses al Centre de Farmacovigilància.

Bibliografia

1. Multaq. Fitxa tècnica. Disponible a www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001043/WC500044534.pdf (consultat 11/07/2011)
2. Diego L. Novetats terapèutiques 2010 (II). Dronedarona. Butll Inf Ter 2010;22:66-67.
3. Dronédarone. Fibrillation auriculaire: trop de doutes sur les effets indésirables. Rev Prescrire 2010;30:90-94.
4. Dronedaron for atrial fibrillation? Drug Ther Bull 2010;48:126-128.
5. FDA Drug Safety Communication: Severe liver injury associated with the use of dronedarone (marketed as Multaq). Disponible a <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm240011.htm> (consultat 11/07/2011)
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible a http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2011/01-2011_NI_MUH.htm (consultat 11/07/2011)
7. Coons JC, Plauger KM, Seybert AL, Sokos GG. Worsening heart failure in the setting of dronedarone initiation. Ann Pharmacother 2010;44:1496-1500.
8. Dronedaron: risk of cardiac failure and risk of hepatotoxicity. Drug Safety Update 2011;4(7):A1.
9. Dronedarona. Comitè d'Avaluació de Nous Medicaments. CANM núm. 6, maig 2011. Disponible a: <http://www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments/dronedarona.htm> (consultat 12/07/2011)
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible a http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_14-2011.pdf (consultat 22/07/2011)

Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS ■

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a:

<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2165/comrismed.htm>

■ Buflomedil (Lofton®): suspensió de comercialització

El passat 20 de maig, l'AEMPS va informar els professionals sanitaris i els pacients sobre la suspensió de comercialització de buflomedil (Lofton®) a partir del 15 de juliol de 2011. Aquesta decisió respon a què el Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP) de l'EMA ha conclòs que la relació benefici-risc d'aquest medicament és desfavorable.

El bufloimedil és un vasodilatador perifèric autoritzat a Espanya per al tractament simptomàtic de la claudicació intermitent en la malaltia arterial perifèrica oclusiva estadi II. L'avaluació per part del CHMP es va iniciar després que el febrer de 2011 se'n suspengués la comercialització a França per reaccions adverses greus neurològiques i cardíques, algunes mortals, a causa de sobredosificacions accidentals o intencionals.

El CHMP ha conclòs que les mesures preses a França no han evitat l'aparició de casos de sobredosi i que l'efecte beneficiós del bufloimedil té un efecte limitat sobre la distància caminada, per la qual cosa es considera que el balanç benefici-risc és negatiu.

Trobareu més informació a:

www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/2011/06-2011_NI_MUH.pdf

■ *Plantago ovata* i reaccions d'hipersensibilitat per inhalació

El passat 25 de maig l'AEMPS va informar del risc de sensibilització ocupacional associat a medicaments que contenen llavors de *Plantago ovata* i l'aparició de reaccions d'hipersensibilitat greus associades a la sensibilització prèvia per inhalació d'aquests medicaments.

El risc de reaccions al·lèrgiques associades a la ingesta d'aquests medicaments és conegut, atès que ho són les propietats al·lèrgiques d'aquestes llavors, però és poc freqüent i no acostuma a ser greu. No obstant, recentment s'han notificat al Sistema Espanyol de Farmacovigilància casos de reaccions al·lèrgiques que afecten a professionals sanitaris de centres geriàtrics o d'unitats psiquiàtriques, relacionades amb la inhalació de les pólvores del medicament durant la preparació per administrar-lo als pacients. També es disposa d'un estudi dut a terme en centres geriàtrics del País Basc que mostra una prevalença de sensibilització a les llavors de *Plantago ovata* del 13,8% (IC95%, 6-25%), amb una prevalença de símptomes al·lèrgics del 8,6% (IC95%, 3-19%). Entre els sensibilitzats es va observar una elevada prevalença d'atòpia (62,5%). Els professionals inclosos havien estat exposats al producte durant períodes prolongats.

Es recomana valorar clínicament la possible sensibilització en el personal que està en contacte continuat amb aquests preparats i si es considera necessari, fer proves específiques. També es recomana que els pacients sensibilitzats evitin la manipulació o la ingesta d'aquests medicaments. Les fitxes tècniques i els prospectes del productes que continguin pólvores de llavors de *Plantago ovata* s'actualitzaran per incloure aquest risc.

Trobareu més informació a:

www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2011/08-2011_NI_MUH.htm

XI Jornades de Farmacovigilància

El Sistema Espanyol de Farmacovigilància celebrarà a **Bilbao** els dies **29 i 30 de setembre de 2011** les **XI Jornades de Farmacovigilància**, organitzades per la Unitat de Farmacovigilància del País Basc, el Departament de Sanitat i Consum del Govern Basc, i l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

Les Jornades estan dirigides a tots els professionals sanitaris interessats en la farmacovigilància, les reaccions adverses als medicaments i la seguretat dels pacients amb l'ús dels medicaments. Us animem a assistir-hi i a participar-hi activament.

Trobareu més informació a <http://www.farmacovigilancia2011.com>

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Director Joaquim Esperalba.

Comitè editorial Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Eduard Diogène, Núria Garcia, Ma José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Neus Rams.

Conflicte d'interès. Els membres del comitè editorial declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquest butlletí.

Subscripcions i baixes: a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 1696-4136 - Dipòsit Legal B-6420-2003

<http://medicaments.gencat.cat>