

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 9, n.º 3 • mayo - junio 2011



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Cilostazol y efectos cardiovasculares
- Hepatotoxicidad y riesgo cardiovascular de la dronedarona
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

Cilostazol y efectos cardiovasculares ■

El cilostazol (Δ Ekistol[®], Δ Pletal[®]) es un inhibidor de la fosfodiesterasa III con actividad antiagregante plaquetaria y vasodilatadora. Se comercializó en España en 2009 para aumentar la distancia caminada sin dolor en pacientes con **claudicación intermitente** en estadio II. Como otros inhibidores de la fosfodiesterasa III también tiene efecto inotrope y cronotrope positivo.

A finales de mayo, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) alertó que se habían notificado casos de sospechas de reacciones adversas cardiovasculares y hemorrágicas en pacientes tratados, compatibles con las acciones farmacológicas del cilostazol.¹ La EMA anunció que reevaluaría la relación beneficio-riesgo. En un 70% de los casos eran pacientes de edad avanzada, y entre las reacciones cardiovasculares destacan algunos casos graves relacionados con el efecto inotrope positivo, como palpitaciones, infarto de miocardio o angina de pecho, o con su efecto cronotrope positivo arritmogénico, como taquicardia o extrasístole ventricular. También se han notificado reacciones adversas hemorrágicas en diferentes localizaciones, algunas graves; muchos de estos pacientes recibían tratamiento concomitante con un

antiagregante plaquetario (en la mayoría de los ensayos clínicos se excluyeron los pacientes tratados con antiagregantes).

El cilostazol mejora más la distancia caminada que el placebo, pero no se ha mostrado más eficaz que la pentoxifilina. Además, puede producir efectos adversos cardiovasculares, como vértigo, edema, palpitaciones, taquicardia y arritmias, y presenta numerosas interacciones potencialmente graves con otros fármacos de uso en estos pacientes, como hipotensores, antiagregantes, anticoagulantes o inhibidores de la bomba de protones (IBP).² En abril de 2010 el Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos del ICS concluyó que el cilostazol no mejora la relación beneficio-riesgo de otros fármacos disponibles para el tratamiento sintomático de la claudicación intermitente. Por tanto, recomienda continuar utilizando el tratamiento habitual, ya que los datos comparativos disponibles del cilostazol no han mostrado que sea más eficaz ni seguro.³

El Consorcio Escocés de Medicamentos (SMC) no recomienda el uso de cilostazol en el tratamiento de la claudicación intermitente porque, aunque se ha mostrado más eficaz que placebo para mejorar la distancia libre de dolor, sus efectos sobre la calidad de vida son limitados, no se conoce su perfil de eficacia y seguridad en pacientes tratados con antiagregantes plaquetarios, y es significativamente más caro que sus competidores.⁴

En los pacientes con claudicación intermitente, el cilostazol tiene una eficacia sintomática muy modesta, puede producir efectos adversos graves (arritmias, hemorragias y un posible aumento de la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca) y tiene riesgo de interacciones. En estos pacientes hay que seguir los tratamientos habituales, como dejar el tabaco, ejercicio físico habitual y un antiagregante plaquetario.⁵

En Cataluña, a partir de los datos de consumo durante los tres primeros meses del año, se estima que hay aproximadamente 10.000 pacientes tratados. Hasta el mes de junio se han notificado 17 casos de sospecha de reacciones adversas por cilostazol, en pacientes de entre 53 y 86 años. Las reacciones más frecuentes han sido las neurológicas y las cardiovasculares.

Les animamos a notificar cualquier sospecha de reacción adversa por cilostazol en el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña.

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Cilostazol (Ekistol®, Pletal®): reacciones adversas cardiovasculares. Inicio en Europa de la reevaluación de la relación beneficio-riesgo. Nota informativa, 25 de mayo de 2011. Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2011/09-2011_NL_MUH.htm (consultado 12/07/2011)
2. Cilostazol (Ekistol®, Pletal®). Demasiados riesgos. Ficha Evaluación terapéutica. 4/2010.
3. Cilostazol. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos. CANM núm. 5, abril 2010. Disponible en: <http://www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments/cilostazol.htm> (consultado 12/07/2011)
4. Scottish Medicines Consortium. Disponible en: www.scottishmedicines.org.uk/files/cilostazol_100mg_tablets__Pletal__RESUBMISSION__86-04_.pdf (consultado 12/07/2011)
5. Cilostazol (Pletal®). Claudication intermittente: trop peu d'efficacité, trop de risques. Rev Prescrire 2008;28(302):886-90.

Hepatotoxicidad y riesgo cardiovascular de la dronedarona ■

La dronedarona (Δ Multaq®) es un antiarrítmico de clase III que alarga el potencial de acción cardíaco y el período refractario. Aunque su mecanismo de acción no está bien establecido, bloquea principalmente los canales de potasio, pero también los canales de sodio y calcio dependientes de voltaje y es antagonista de los receptores alfa y beta adrenérgicos. Fue autorizada en Europa en noviembre de 2009 para el tratamiento de pacientes adultos clínicamente estables con historia de fibrilación auricular (FA) o que presenten FA no permanente, para reducir la recurrencia de la FA o disminuir la frecuencia ventricular.^{1,2}

Tiene una estructura química similar a la amiodarona, pero sin yodo y con un grupo metilsulfonamida. La ausencia de yodo permitiría evitar la toxicidad sobre el tiroides, y el grupo metilsulfonamida la hace menos liposoluble y eso limitaría la toxicidad neurológica.³

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en los ensayos clínicos con dronedarona fueron diarrea, náusea, vómitos, dispepsia, dolor abdominal, bradicardia, erupciones cutáneas, prurito, fatiga y astenia. También se han descrito elevaciones de creatinina en plasma, algunos casos de insuficiencia renal y alargamiento del intervalo QTc. La dronedarona está contraindicada en caso de insuficiencia renal grave y en combinación con otros antiarrítmicos de clase I y III, con inhibidores potentes del CYP3A4 o medicamentos que puedan inducir *torsades de pointes*.⁴ Es un inhibidor del CYP3A4, del CYP2D6 y de la glicoproteína P, lo que favorece numerosas interacciones farmacológicas.

En el ensayo DYONISIOS, el único comparativo con amiodarona, la dronedarona se mostró menos eficaz y la incidencia global de efectos adversos fue similar entre ambos medicamentos.² Los pacientes tratados con dronedarona presentaron más trastornos gastrointestinales (12,9% vs 5,1%), sobre todo diarrea, y menos trastornos tiroideos (0,8% vs 5,9%) y neurológicos (1,2% vs 6,7%). No se determinó toxicidad hepática ni pulmonar.⁴

Desde su autorización, en noviembre de 2009, se han notificado casos de alteración de la función hepática y daño hepatocelular en pacientes tratados con este medicamento, dos de ellos requirieron trasplante hepático. Estos dos casos de insuficiencia hepática ocurrieron en dos mujeres de unos 70 años después de recibir dronedarona entre 4 y 6 meses. No se identificaron otras causas de hepatotoxicidad y en ambos casos se evidenció una extensa necrosis hepatocelular. La FDA alertó de este riesgo.⁵

En enero de 2011, la AEMPS alertó del riesgo de alteraciones hepáticas asociadas a dronedarona y las medidas de vigilancia que había que tomar en los pacientes a quienes se prescribe este medicamento.⁶ Hay que hacer pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento, mensualmente durante los primeros 6 meses de tratamiento, a los 9 y 12 meses y posteriormente de forma periódica. El tratamiento se debe interrumpir si se observa un incremento de ALT 3 veces o más el límite superior de la normalidad y monitorizar estos niveles hasta su normalización. Se aconseja informar a los pacientes que ante la aparición de cualquier síntoma sugestivo de hepatotoxicidad (dolor abdominal, anorexia, náusea, vómitos, fiebre, malestar general, fatiga, ictericia, coluria o prurito) acuda al médico.

La dronedarona también se ha asociado a un riesgo elevado de empeoramiento o de debut de insuficien-

cia cardíaca. El ensayo ANDROMEDA, en pacientes con insuficiencia cardíaca, se suspendió al hallarse un exceso de mortalidad a causa de un empeoramiento de la IC en el grupo de dronedarona frente al grupo placebo. Está contraindicada en pacientes hemodinámicamente inestables, incluidos aquellos con síntomas de insuficiencia cardíaca en reposo o a mínimos esfuerzos, y no se recomienda en pacientes estables con diagnóstico reciente de insuficiencia cardíaca clase III o con fracción de eyección inferior a 35%, dada la experiencia limitada en estos pacientes.

Recientemente se han notificado casos de debut o de empeoramiento de insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con dronedarona, incluso complicados con insuficiencia renal y hepática.⁷ La Agencia británica recomienda considerar la retirada de la dronedarona ante un debut o empeoramiento de insuficiencia cardíaca e informar a los pacientes para que reconozcan los síntomas de alerta, como incremento de peso, edemas y disnea.⁸

En mayo de 2011 el Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos del ICS recomendó seguir utilizando el tratamiento habitual para la fibrilación auricular, dado que los datos comparativos disponibles de la dronedarona no han mostrado que sea más eficaz ni más segura.⁹

A principios de julio, la Agencia francesa del medicamento ha anunciado la suspensión precoz de un ensayo clínico con dronedarona en pacientes con fibrilación auricular crónica por efectos cardiovasculares graves. Se trata del estudio PALLAS, comparativo entre dronedarona y placebo, que incluyó a pacientes con fibrilación auricular permanente. Este estudio ha motivado que se inicie una nueva reevaluación del medicamento en Europa y que la AEMPS alerte de este riesgo.¹⁰ Se recomienda que no se utilice en la fibrilación auricular permanente.

No se han descrito efectos adversos pulmonares, pero de estos y otros potenciales efectos a largo plazo todavía no se dispone de información suficiente.

Hasta junio de 2011, en el SEFV se han recogido 65 notificaciones espontáneas con dronedarona como fármaco sospechoso, que describen 159 reacciones ad-

versas. La mediana de edad de los pacientes fue de 73 años (min. 45, máx. 85) y la mayoría eran mujeres (43). Los trastornos más frecuentemente notificados han sido hepatobiliares (35), generales (29), gastrointestinales (28) y cardiovasculares (17). Las reacciones hepáticas descritas han sido elevaciones de las enzimas hepáticas, hepatitis con o sin colestasis, e insuficiencia hepática; desde pocos días hasta 4 meses después del inicio del tratamiento con dronedarona. Entre las reacciones cardiovasculares notificadas destaca un caso de alargamiento del intervalo QT y 7 de insuficiencia cardíaca. Siete de estos 65 casos fueron notificados en Cataluña, donde actualmente se estima que hay unos 1.200 pacientes tratados con dronedarona.

Las notificaciones de reacciones adversas después de la comercialización de la dronedarona han asociado su uso a reacciones de hepatotoxicidad, y una vez más han puesto de manifiesto las limitaciones que tienen los ensayos clínicos para detectar todas las reacciones adversas que puede producir un medicamento. Esto nos recuerda la necesidad de estar especialmente atentos a la aparición de toxicidad cuando se prescribe un medicamento nuevo y la importancia de notificar los casos de sospecha de reacciones adversas al Centro de Farmacovigilancia.

Bibliografía

1. Multaq. Ficha técnica. Disponible en www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001043/WC500044534.pdf (consultado 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. Dronedarone 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 en <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm240011.htm> (consultado 11/07/2011)
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2011/01-2011_NI_MUH.htm (consultado 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. Dronedarone: risk of cardiac failure and risk of hepatotoxicity. Drug Safety Update 2011;4(7):A1.
9. Dronedarona. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos. CANM núm. 6, mayo 2011. Disponible en <http://www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments/dronedarona.htm> (consultado 12/07/2011)
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_14-2011.pdf (consultado 22/07/2011)

Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS ■

Pueden encontrar los textos completos en:
<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/es/dir88/doc4892.html>

■ Buflomedil (Lofton®): suspensión de comercialización

El pasado 20 de mayo, la AEMPS informó a los profesionales sanitarios y a los pacientes sobre la suspensión de comercialización de buflomedil (Lofton®) a partir del 15 de julio de 2011. Esta decisión responde a que el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA ha concluido que la

relación beneficio-riesgo de este medicamento es desfavorable.

El buflomedil es un vasodilatador periférico autorizado en España para el tratamiento sintomático de la claudicación intermitente en la enfermedad arterial periférica oclusiva estadio II. La evaluación por parte del CHMP se inició después de que en febrero de 2011 se suspendiera su comercialización en Francia por reacciones adversas graves neurológicas y cardíacas, algunas mortales, a causa de sobredosificaciones accidentales o intencionales.

El CHMP ha concluido que las medidas tomadas en Francia no han evitado la aparición de casos de sobredosis y que el efecto beneficioso del buflomedil tiene un efecto limitado sobre la distancia caminada, por lo que se considera que el balance beneficio-riesgo es negativo.

Encontrarán más información en:

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

■ **Plantago ovata y reacciones de hipersensibilidad por inhalación**

El pasado 25 de mayo la AEMPS informó del riesgo de sensibilización ocupacional asociado a medicamentos que contienen semillas de *Plantago ovata* y la aparición de reacciones de hipersensibilidad graves asociadas a la sensibilización previa por inhalación de estos medicamentos.

El riesgo de reacciones alérgicas asociadas a la ingesta de estos medicamentos es conocido, dado que lo son las propiedades alergénicas de estas semillas, pero es poco frecuente y no suele ser grave. Sin embargo, recientemente se han notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia casos de reacciones alérgicas que afectan a profesionales sanitarios de centros geriátricos o de unidades psiquiátricas, relacionadas con la inhalación de los polvos del medicamento durante la preparación para administrarlo a los pacientes. También se dispone de un estudio realizado en centros geriátricos del País Vasco que muestra una prevalencia de sensibilización a las semillas de *Plantago ovata* del 13,8% (IC95%, 6-25%), con una prevalencia de síntomas alérgicos del 8,6% (IC95%, 3-19%). Entre los sensibilizados se observó una elevada prevalencia de atopia (62,5%). Los profesionales incluidos habían sido expuestos al producto durante períodos prolongados.

Se recomienda valorar clínicamente la posible sensibilización en el personal que está en contacto continuo con estos preparados y si se considera necesario, hacer pruebas específicas. También se recomienda que los pacientes sensibilizados eviten la manipulación o la ingesta de estos medicamentos. Las fichas técnicas y los prospectos de los productos que contengan polvos de semillas de *Plantago ovata* se actualizarán para incluir este riesgo.

Encontrarán más información en:

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

XI Jornadas de Farmacovigilancia

El Sistema Español de Farmacovigilancia celebrará en **Bilbao** los días **29 y 30 de septiembre de 2011** las **XI Jornadas de Farmacovigilancia**, organizadas por la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco, el Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco, y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Las Jornadas están dirigidas a todos los profesionales sanitarios interesados en la farmacovigilancia, las reacciones adversas a los medicamentos y la seguridad de los pacientes con el uso de los medicamentos. Les animamos a asistir y a participar activamente.

Encontrarán más información en <http://www.farmacovigilancia2011.com>

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Director Joaquim Esperalba.

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

Conflicto de interés. Los miembros del comité editorial declaran no tener ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de este boletín.

Subscripciones i bajas: en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

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

<http://medicaments.gencat.cat>