Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

Vol. 11, núm. 4 • juliol - setembre 2013

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

- Domperidona i trastorns cardíacs: reavaluació a Europa
- Febuxostat i alteracions hepàtiques
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Domperidona i trastorns cardíacs: reavaluació a Europa

La domperidona (Motilium®, Domperidona Gamir®, Domperidona Pensa®) és un fàrmac procinètic comercialitzat per a l'alleujament simptomàtic de les nàusees i els vòmits en adults i en nens. A principis de 2013, s'ha iniciat una reavaluació de la seva relació benefici-risc a Europa, a petició de l'Agència Belga de Medicaments, arran del risc dels efectes adversos cardíacs.[1]

La domperidona és un neurolèptic que bloqueja els receptors D2 de la dopamina. Té activitat antiemètica i estimula la secreció de prolactina en la hipòfisi. Pot produir efectes adversos, com sequedat de boca, diarrea, somnolència, cefalea i pruïja. L'augment de prolactina pot causar galactorrea en les dones i, de forma excepcional, ginecomàstia. Presenta menys efectes adversos extrapiramidals que la metoclopramida, perquè travessa poc la barrera hematoencefàlica.

El risc d'allargament de l'interval QT i d'arítmies ventriculars associat al seu ús és conegut des de fa temps, i l'aparició d'alguns casos d'arítmies ventriculars mortals va motivar la retirada del mercat de la forma injectable de domperidona l'any 1986.[2]

A finals de 2011 l'AEMPS va alertar d'un augment del risc d'**arítmies ventriculars greus o mort sobtada** d'origen cardíac associat a l'ús de domperidona, després de la revisió a Europa d'alguns estudis epidemiològics i dades de notificació espontània.[3] Aquest risc és més elevat en pacients de més de 60 anys o en els tractats amb dosis diàries de més de 30 mg. Es van incloure aquestes recomanacions a les fitxes tècniques:

- Valorar si el pacient té antecedents de malaltia cardíaca a l'hora de prescriure domperidona, i tenir especial precaució en pacients amb antecedents d'allargament de l'interval QT, amb trastorns electrolítics significatius o malalties cardíaques subjacents com insuficiència cardíaca congestiva.
- Utilitzar la mínima dosi eficaç possible, tant en adults com en nens.
- Tenir especial precaució en pacients d'edat avançada o en els tractats amb dosis altes de domperidona.

També es recomanava evitar el tractament amb domperidona en pacients que prenen de manera concomitant inhibidors potents del CYP3A4 (ketoconazol,[4] eritromicina, ritonavir) o altres fàrmacs que allarguen l'interval QT (vegeu Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya 2010;8:13-15).

Malgrat les recomanacions incloses a la fitxa tècnica, des d'aleshores l'agència belga ha rebut noves notificacions d'efectes cardíacs i considera que la domperidona no s'hauria d'utilitzar en determinats pacients.

D'altra banda, diverses agències reguladores també van alertar dels riscos associats a l'ús de domperidona, fora d'indicació, per estimular la lactància i recomanaven que no s'utilitzés en aquesta indicació. La domperidona s'excreta per la llet materna i exposa als lactants al seu risc aritmogènic.

Fins al passat 30 de setembre, el Sistema Espanyol de Farmacovigilància ha reunit 138 notificacions espontànies de sospita de reaccions adverses a domperidona. Gairebé el 75% dels pacients són dones. La mediana d'edat és de 44 anys (mínim 40 dies, màxim 93 anys); i un 20,3% són menors de 18 anys.

Entre les 248 reaccions adverses que es descriuen en les notificacions, les més freqüents han estat les neurològiques (51; 20,6%), les cutànies (46; 18,5%), les digestives (33; 13,3%) i els trastorns de l'aparell reproductor i la mama (12,5%). S'han notificat reaccions adverses cardíaques en 8 pacients, entre els que destaca un cas d'allargament del QT en un home de 62 anys i una mort sobtada d'origen cardíac en un lactant de 4 mesos. Els sis casos restants van ser: taquicàrdia (2 casos), angina de pit (1), fibril·lació auricular (1), arítmia (1), i un d'insuficiència cardíaca.

Atès el risc elevat d'arítmies greus i mort sobtada i una eficàcia limitada,[5] s'haurà de determinar quin serà el lloc en terapèutica de la domperidona.

Bibliografia

1. EMA/140423/2013. 7 març 2013. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Domperidone_31/Procedure_started/WC500139769.pdf Consultat 15 d'octubre de 2013.
2. Dompéridone et troubles cardiaques: réévaluation européenne en cours, mais a écarter sans attendre. Rev Prescrire. 2013;33(359):659.
3. AEMPS. Nota informativa 24/2011. Domperidona y riesgo cardiaco. Disponible a: www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_24-2011.htm Consultat 15 d'octubre de 2013.
4. Boyce MJ, Baisley KJ, Warrington SJ. Pharmacokinetic interaction between domperidone and ketoconazole leads to QT prolongation in healthy volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind, crossover study. Br J Clin Pharmacol. 2011;73:411-21.
5. Michaud V, Turgeon J. Domperidone and sudden cardiac death: how much longer should we wait? J Cardiovasc Pharmacol. 2013;61:215-17.

Febuxostat i alteracions hepàtiques

El febuxostat (Adenuric®) és un inhibidor de la xantinaoxidasa que està comercialitzat per al tractament de la hiperuricèmia crònica en situacions en les quals ja s'ha produït dipòsit d'urat (inclosos els antecedents o la presència de tofus i/o artritis gotosa).[1] Té el mateix mecanisme d'acció que l'al·lopurinol, però la seva estructura química és diferent. Recentment s'han notificat casos d'insuficiència hepàtica, alguns mortals, en pacients tractats amb febuxostat.[2]

En els assaigs, la incidència d'augment dels enzims hepàtics de més de tres vegades el límit superior del valor normal va ser de 2-5% en els pacients tractats amb febuxostat, 2% en els tractats amb al·lopurinol i <1% en el grup placebo. Les transaminases tornaven als valors normals en 19 de 57 pacients (33%) en el grup de febuxostat i en 10 de 17 (59%) del tractat amb al·lopurinol.[1] Les retirades del tractament per alteracions hepàtiques van ser més freqüents amb febuxostat (2,8% amb 120 mg i 1,9% amb 80 mg) que amb al·lopurinol (0,4%).[3] A la fitxa tècnica es recomana determinar la funció hepàtica abans d'iniciar tractament amb febuxostat, i repetir-les de manera periòdica, segons criteri clínic.

Fins a octubre de 2012 a la base de dades del programa internacional de farmacovigilància de l'OMS s'havien notificat sis casos d'insuficiència hepàtica associada a l'ús de febuxostat (cinc d'Estats Units i un d'Alemanya), dos dels quals van ser mortals.[1] Les característiques d'aquests casos suggereixen que la **insuficiència hepàtica** pot aparèixer de manera ràpida després de començar el tractament amb febuxostat. La manca de reversibilitat dels augments dels enzims hepàtics també és motiu de preocupació. La base de dades europea de farmacovigilància (EudraVigilance) contenia, fins a maig de 2013, 13 notificacions d'insuficiència hepàtica, 6 de les quals van ser mortals.[4]

Les dades recents de toxicitat hepàtica s'afegeixen a les reaccions cutànies greus d'hipersensibilitat[5,6] i posen de manifest la necessitat de fer un seguiment acurat dels efectes adversos del febuxostat per tal d'acabar de definir la seva relació benefici-risc.

Bibliografia

1. Diego L, Robert L. Novetats terapèutiques 2011. Butll Inf Ter. 2011;22:28-30. Disponible a: http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Minisite/Medicaments/Professionals/Butlletins/Butlleti_Informacio_Terapeutica/Documents/Arxius/BIT_v22x_n05.pdf Consultat 15 d'octubre de 2013.
2. Hill R. Febuxostat and hepatic failure. WHO Pharmaceuticals Newsletter. 2013;2:11-13. Disponible a: http://www.who.int/medicines/publications/PharmNewsletter2_13/en/index.html Consultat 15 d'octubre de 2013.
3. Fébuxostat: insuffisances hépatiques. Rev Prescrire. 2013;33(359):667.
4. European Medicines Agency. Disponible a: www.adrreports.eu/dashboards/20130902/product/ADENURIC.pdf Consultat 15 d'octubre de 2013.
5. http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2012/junio/informe-medicamentos.htm#p3
6. Fébuxostat: lésions cutanées graves, voire mortelles. Rev Prescrire. 2012;32(347):669.

Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a:
http://www20.gencat.cat/

Revisió del balanç benefici-risc de les solucions per a perfusió que contenen hidroxietilmidó

El 18 de juny passat l'AEMPS va comunicar la recomanació del Comitè per a l'Avaluació de Riscos en Farmacovigilància Europeu (PRAC) de suspendre la comercialització de les solucions que contenen hidroxietilmidó. L'hidroxietilmidó és un expansor plasmàtic col·loïdal emprat en el tractament de la hipovolèmia

i el xoc hipovolèmic. A Espanya estan comercialitzades diverses especialitats en diferents concentracions (Hemohes®, HES hipertónico Fresenius®, Isohes®, Plasmavolume®, Volulyte® i Voluven®).

Els resultats d'alguns estudis indiquen que els pacients tractats amb hidroxietilmidó tenen més risc d'insuficiència renal amb necessitat de diàlisi i més mortalitat que els pacients que reben expansors plasmàtics de tipus cristal·loide. A més, les solucions d'hidroxietilmidó han mostrat un efecte beneficiós limitat en pacients amb hipovolèmia i l'ús no hi estaria justificat. El PRAC considera que la relació benefici-risc és desfavorable i en recomana la retirada a Europa. A l'espera de la decisió final i com a mesura de precaució, l'AEMPS recomana que no s'utilitzin solucions d'hidroxietilmidó en pacients crítics.

Trobareu més informació a:
http://www.aemps.gob.es/

Noves contraindicacions d'ús dels derivats ergòtics: risc de fibrosi i ergotisme

El 2 de juliol l'AEMPS va comunicar la retirada d'algunes indicacions oftalmològiques, otorinolaringològiques, vasculars i neurològiques relacionades amb trastorns vasculars de la dihidroergocriptina (no comercialitzada a Espanya), dihidroergocristina, dihidroergotamina, dihidroergotoxina i la nicergolina. Es recomana als professionals sanitaris que revisin amb caràcter urgent els tractaments en curs i que no emprin derivats ergòtics en les següents indicacions:

- Tractament simptomàtic d'alteracions cognitives i neurosensorials cròniques del vell.
- Tractament coadjuvant de la claudicació intermitent en la malaltia arterial oclusiva perifèrica.
- Tractament coadjuvant de la síndrome de Raynaud.
- Tractament simptomàtic en la insuficiència venolimfàtica.
- Tractament coadjuvant en la disminució de l'agudesa visual i les alteracions del camp visual, d'origen vascular.
- Retinopatia aguda d'origen vascular.
- Profilaxi de la migranya.
- Hipotensió ortostàtica.

Trobareu més informació a :
http://www.aemps.gob.es/

Preparats d'adminstració intravenosa que contenen ferro i reaccions d'hipersensibilitat: noves contraindicacions d'ús

A principis de juliol l'AEMPS va informar sobre les noves contraindicacions d'ús dels preparats de ferro d'administració intravenosa. Aquests preparats estan indicats en el tractament del dèficit de ferro quan els preparats orals no són adequats o és clínicament necessària una reposició ràpida. Arran de la notificació en alguns països europeus de reaccions greus d'hipersensibilitat en pacients que havien rebut ferro intravenós, sobretot en gestants, el CHMP de l'EMA n'ha fet una revisió. Els preparats inclosos en aquesta revisió són: ferro-carboximaltosa, ferro-dextrà, ferro-gluconat, ferro-isomaltòsid, ferro-sacarosa i ferro-sucrosa. Es recomana que s'administrin només en llocs que disposin d'accés immediat a tractament d'emergència en cas de reacció d'hipersensibilitat i amb una vigilància estreta del pacient. En embarassades, només s'han d'emprar preparats de ferro intravenós quan sigui clarament necessari i en el segon o tercer trimestre d'embaràs. Aquestes recomanacions s'inclouran a les fitxes tècniques de tots els medicaments quan s'hagi publicat la decisió de la Comissió Europea.

Trobareu més informació a:
http://www.aemps.gob.es/

Suspensió de la comercialització del ketoconazol d'administració sistèmica

A finals de juliol l'AEMPS va informar sobre la retirada del mercat dels medicaments que contenen ketoconazol d'administració sistèmica, arran del risc d'alteracions hepàtiques. Aquesta mesura no afecta els preparats d'administració tòpica.

El Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP) de l'EMA, després de revisar la relació benefici-risc del ketoconazol sistèmic, considera que aquesta és desfavorable i en recomana la retirada del mercat. Si bé les reaccions hepàtiques associades als antifúngics de tipus azòlic són conegudes, la incidència i la gravetat són més elevades amb el ketoconazol que amb altres antifúngics. La toxicitat hepàtica del ketoconazol inclou l'hepatitis, la cirrosi i la insuficiència hepàtica, i alguns casos han estat mortals o han requerit trasplantament hepàtic. Generalment l'hepatotoxicitat ocorre entre 1 i 6 mesos després d'iniciar el ketoconazol, però s'han descrit casos durant el primer mes de tractament sense que s'hagin identificat mesures preventives o que permetin reduir-ne el risc.

L'AEMPS recomana als professionals sanitaris que no iniciïn nous tractaments amb ketoconazol sistèmic i que en tractaments en curs se substitueixi per una altra alternativa terapèutica. També informa que en la síndrome de Cushing es podrà emprar el ketoconazol sistèmic, segons les condicions per a l'ús de medicaments en situacions especials.

Trobareu més informació a:
http://www.aemps.gob.es/

Metoclopramida: noves restriccions d'ús

També a finals de juliol l'AEMPS va informar sobre les noves restriccions d'ús i l'actualització de les indica-

cions i la posologia de la metoclopramida. El CHMP de l'EMA n'ha finalitzat la revisió del balanç benefici-risc en adults i en nens. El motiu de la revisió ha estat l'avaluació dels riscos associats a l'ús de la metoclopramida, en especial dels efectes adversos neurològics (alteracions extrapiramidals) i els cardiovasculars (hipotensió, xoc, síncope, bradicàrdia, bloqueig AV i aturada cardíaca), i també de les dades d'eficàcia, atès que aquestes no eren homogènies en els diferents països de la Unió Europea. Prèviament ja s'havia revisat la metoclopramida en la població pediàtrica (vegeu la nota informativa MUH (FV)20/2011).

D'acord amb els resultats d'aquesta avaluació, l'AEMPS recomana als professionals sanitaris:

- No emprar la metoclopramida en nens de menys d'1 any.
- Restringir-ne l'ús en nens i adolescents d'1 a 18 anys, com a segona línia de tractament en la prevenció de les nàusees i els vòmits retardats de la quimioteràpia i en el postoperatori.
- Restringir-ne l'ús en adults per a la prevenció i el tractament de les nàusees i els vòmits induïts per la quimioteràpia, radioteràpia, cirurgia i migranya.
- Limitar la durada del tractament a un màxim de 5 dies.
- Limitar la dosi màxima a 0,5 mg/kg en 24 hores.
- Revisar el tractament dels pacients que reben metoclopramida com a tractament habitual.

Trobareu més informació a:
http://www.aemps.gob.es/

Noves restriccions d'ús dels agonistes beta-adrenèrgics d'acció curta en obstetrícia

A principis de setembre l'AEMPS va informar sobre les noves recomanacions d'ús dels agonistes β-adrenèrgics d'acció curta, després que el PRAC en revisés el balanç benefici-risc. El motiu de la revisió ha estat l'aparició de casos greus, algun d'ells mortal, de reaccions adverses cardiovasculars, com la isquèmia miocàrdica i l'edema pulmonar, entre d'altres. El PRAC recomana:

- No emprar l'administració oral o rectal dels agonistes β-adrenèrgics d'acció curta en indicacions obstètriques.
- Limitar-ne l'administració parenteral a 48 hores com a màxim, en dones entre les 22 i les 37 setmanes de gestació i amb vigilància contínua durant el tractament.
- Les noves contraindicacions d'ús inclouen pacients amb factors de risc de cardiopatia isquèmica o antecedent de cardiopatia isquèmica, i en pacients amb amenaça d'avortament durant el primer i segon trimestre de gestació.

Els principis actius inclosos a la revisió són fenoterol, hexoprenalina, isoxsuprina, ritodrina, salbutamol i terbutalina. Aquests medicaments es comercialitzen en diferents països de la Unió Europea en preparats d'administració oral, rectal o parenteral, amb indicacions obstètriques heterogènies. Únicament la ritodrina (Pre-par®) està autoritzada a Espanya en indicacions obstètriques, en forma de comprimits i ampul·les injectables.

Atès el risc de reaccions cardiovasculars greus i les dades limitades d'eficàcia, el PRAC considera que el balanç benefici-risc dels agonistes β-adrenèrgics d'acció curta en obstetrícia és desfavorable. Per tant, recomana la retirada del mercat dels preparats d'administració oral o rectal autoritzats només en indicacions obstètriques i modificar la informació de les indicacions i les condicions d'ús dels preparats parenterals. Aquestes recomanacions seran valorades pel Grup Europeu de Coordinació (CMDh) que adoptarà una decisió final vinculant a tota la Unió Europea. Mentre s'espera la decisió final, atès que a Espanya l'únic principi actiu que està autoritzat és la ritodrina (Pre-par®), l'AEMPS recomana:

- No emprar, ni prescriure ritodrina oral (Pre-par® comprimits).
- No emprar ritodrina parenteral (Pre-par® ampul·les) durant més de 48 hores, en pacients de menys de 22 setmanes de gestació o en les condicions clíniques esmentades.
- Quan s'empri ritodrina parenteral, cal vigilar els paràmetres cardiovasculars i bioquímics a fi d'identificar possibles reaccions adverses cardiovasculars.

Trobareu més informació a:
http://www.aemps.gob.es/

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Roser Vallès.

Comitè editorial Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Laura Diego, Montserrat Garcia, Núria Garcia, Ma Jose Gaspar, Lluïsa Ibañez, Marta Massanés, Manel Rabanal, Laia Robert

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