

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 11, n.º 4 • julio - septiembre 2013



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Domperidona y trastornos cardíacos: reevaluación en Europa
- Febuxostat y alteraciones hepáticas
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

Domperidona y trastornos cardíacos: reevaluación en Europa ■

La domperidona (Motilium®, Domperidona Gamir®, Domperidona Pensa®) es un fármaco procinético comercializado para el alivio sintomático de las náuseas y vómitos en adultos y en niños. A principios de 2013, se inició una reevaluación de su relación beneficio-riesgo en Europa, a petición de la Agencia Belga de Medicamentos, a raíz del riesgo de los efectos adversos cardíacos.¹

La domperidona es un neuroléptico que bloquea los receptores D2 de la dopamina. Tiene actividad antiemética y estimula la secreción de prolactina en la hipófisis. Puede producir efectos adversos, como sequedad de boca, diarrea, somnolencia, cefalea y prurito. El aumento de prolactina puede causar galactorrea en las mujeres y, de forma excepcional, ginecomastia. Presenta menos efectos adversos extrapiramidales que la metoclopramida, porque atraviesa poco la barrera hematoencefálica.

El riesgo de alargamiento del intervalo QT y de arritmias ventriculares asociado a su uso es conocido desde hace tiempo, y la aparición de algunos casos de arritmias ventriculares mortales motivó la retirada del mercado de la forma inyectable de domperidona en 1986.²

A finales de 2011 la AEMPS alertó de un aumento del riesgo de **arritmias ventriculares graves o muerte súbita** de origen cardíaco asociado al uso de domperidona, tras la revisión en Europa de algunos estudios epidemiológicos

y datos de notificación espontánea.³ Este riesgo es más elevado en pacientes mayores de 60 años o en los tratados con dosis diarias de más de 30 mg. Se incluyeron estas recomendaciones en las fichas técnicas:

- Valorar si el paciente tiene antecedentes de enfermedad cardíaca a la hora de prescribir domperidona, y tener especial precaución en pacientes con antecedentes de alargamiento del intervalo QT, con trastornos electrolíticos significativos o enfermedades cardíacas subyacentes como insuficiencia cardíaca congestiva.
- Utilizar la mínima dosis eficaz posible, tanto en adultos como en niños.
- Tener especial precaución en pacientes de edad avanzada o en los tratados con dosis altas de domperidona.

También se recomendó evitar el tratamiento con domperidona en pacientes que toman de manera concomitante inhibidores potentes del CYP3A4 (ketoconazol,⁴ eritromicina, ritonavir) u otros fármacos que alargan el intervalo QT (véase Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya 2010;8:13-15).

A pesar de las recomendaciones incluidas en la ficha técnica, desde entonces la agencia belga ha recibido nuevas notificaciones de efectos cardíacos y considera que la domperidona no se debería utilizar en determinados pacientes.

Por otro lado, varias agencias reguladoras también alertaron de los riesgos asociados al uso de domperidona, fuera de indicación, para estimular la lactancia y recomendaban que no se utilizara en esta indicación. La domperidona se excreta por la leche materna y expone a los lactantes a su riesgo arritmogénico.

Hasta el pasado 30 de septiembre, el Sistema Español de Farmacovigilancia ha reunido 138 notificaciones espontáneas de sospecha de reacciones adversas a domperidona. Casi el 75% de los pacientes son mujeres. La mediana de edad es de 44 años (mínimo 40 días, máximo 93 años); y un 20,3% son menores de 18 años.

Entre las 248 reacciones adversas que se describen en las notificaciones, las más frecuentes fueron neurológicas (51; 20,6%), cutáneas (46; 18,5%), digestivas (33; 13,3%) y los trastornos del aparato reproductor y la mama (12,5%). Se han notificado reacciones adversas cardíacas en 8 pacientes, entre los que destaca un caso de alargamiento del QT en un hombre de 62 años y una muerte súbita de origen cardíaco en un lactante de 4 meses. Los otros seis casos fueron: taquicardia (2 casos), angina de pecho (1), fibrilación auricular (1), arritmia (1), y uno de insuficiencia cardíaca.

Febuxostat y alteraciones hepáticas ■

El febuxostat (Adenuric®) es un inhibidor de la xantina oxidasa que está comercializado para el tratamiento de la hiperuricemia crónica en situaciones en las que ya se ha producido depósito de urato (incluidos los antecedentes o la presencia de tofos y/o artritis gotosa).¹ Tiene el mismo mecanismo de acción que el alopurinol, pero su estructura química es diferente. Recientemente se han notificado casos de insuficiencia hepática, algunos mortales, en pacientes tratados con febuxostat.²

En los ensayos clínicos, la incidencia de aumento de las enzimas hepáticas de más de tres veces el límite superior del valor normal fue de 2-5% en los pacientes tratados con febuxostat, 2% en los tratados con alopurinol y <1% en el grupo placebo. Las transaminasas volvían a los valores normales en 19 de 57 pacientes (33%) en el grupo de febuxostat y en 10 de 17 (59%) del tratado con alopurinol.¹ Las retiradas del tratamiento por alteraciones hepáticas fueron más frecuentes con febuxostat (2,8% con 120 mg y 1,9% con 80 mg) que con alopurinol (0,4%).³ En la ficha técnica se recomienda determinar la función hepática antes de iniciar tratamiento con febuxostat, y repetirlas de manera periódica, según criterio clínico.

Hasta octubre de 2012 en la base de datos del programa internacional de farmacovigilancia de la OMS se

Dado el riesgo elevado de arritmias graves y muerte súbita, y una eficacia limitada,⁵ será preciso determinar cuál es el lugar en terapéutica de la domperidona.

Bibliografía

1. EMA/140423/2013. 7 marzo 2013. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Domperidone_31/Procedure_started/WC500139769.pdf Consultado 15 de octubre de 2013.
2. Dompéridone et troubles cardiaques: réévaluation européenne en cours, mais à écarter sans attendre. Rev Prescrire. 2013;33(359):659.
3. AEMPS. Nota informativa 24/2011. Domperidona y riesgo cardíaco. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_24-2011.htm Consultado 15 de 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.

habían notificado seis casos de insuficiencia hepática asociada al uso de febuxostat (cinco de Estados Unidos y uno de Alemania), dos de los cuales fueron mortales.¹ Las características de estos casos sugieren que la **insuficiencia hepática** puede aparecer de manera rápida después de iniciar el tratamiento con febuxostat. La falta de reversibilidad de los aumentos de enzimas hepáticas también es motivo de preocupación. La base de datos europea de farmacovigilancia (EudraVigilance) contenía, hasta mayo de 2013, 13 notificaciones de insuficiencia hepática, 6 de las cuales fueron mortales.⁴

Los datos recientes de toxicidad hepática se añaden a las reacciones cutáneas graves de hipersensibilidad^{5,6} y ponen de manifiesto la necesidad de hacer un seguimiento cuidadoso de los efectos adversos del febuxostat con el fin de acabar de definir su relación beneficio-riesgo.

Bibliografía

1. Diego L, Robert L. Novedades terapéuticas 2011. Butll Inf Ter. 2011;22:28-30. Disponible en: http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Minisite/Medicaments/Professionals/Butlletins/Boletin_Informacion_Terapeutica/Documents/Arxiu/BIT_v22x_n05e.pdf Consultado de 15 octubre de 2013.
2. Hill R. Febuxostat and hepatic failure. WHO Pharmaceuticals Newsletter. 2013;2:11-13. Disponible en: http://www.who.int/medicines/publications/PharmNewsletter2_13/en/index.html Consultado 15 de octubre de 2013.
3. Fébuxostat: insuffisances hépatiques. Rev Prescrire. 2013;33(359):667.
4. European Medicines Agency. Disponible en: www.adrreports.eu/dashboards/20130902/product/ADENURIC.pdf Consultado de 15 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.

Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS ■

Pueden encontrar los textos completos de estas comunicaciones en:

<http://www20.gencat.cat>

■ Revisión del balance beneficio-riesgo de las soluciones para perfusión que contienen hidroxietil-almidón

El pasado 18 de junio la AEMPS comunicó la recomendación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC) de suspender la comercialización de las soluciones que contienen hidroxietil-almidón. El hidroxietil-almidón es un expansor plasmático coloidal utilizado en el tratamiento de la

hipovolemia y el shock hipovolémico. En España están comercializadas varias especialidades en diferentes concentraciones (Hemohe®[®], HES hipertónico Fresenius®[®], Isohe®[®], Plasmavolume®[®], Volulyte®[®] y Voluven®[®]).

Los resultados de algunos estudios indican que los pacientes tratados con hidroxietil-almidón tienen más riesgo de insuficiencia renal con necesidad de diálisis y mayor mortalidad que los pacientes que reciben expansores plasmáticos de tipo cristaloides. Además, las soluciones de hidroxietil-almidón han mostrado un efecto beneficioso limitado en pacientes con hipovolemia y no estaría justificado su uso. El PRAC considera que la relación beneficio-riesgo es desfavorable y recomienda su retirada en Europa. A la espera de la decisión final y como medida de precaución, la AEMPS recomienda que no se utilicen soluciones de hidroxietil-almidón en pacientes críticos.

Encontrarán más información en:
<http://www.aemps.gob.es/>

■ Nuevas contraindicaciones de uso de los derivados ergóticos: riesgo de fibrosis y ergotismo

El 2 de julio la AEMPS comunicó la retirada de algunas indicaciones oftalmológicas, otorrinolaringológicas, vasculares y neurológicas relacionadas con trastornos vasculares de la dihidroergocriptina (no comercializada en España), dihidroergocristina, dihidroergotamina, dihidroergotóxina y la nicergolina. Se recomienda a los profesionales sanitarios que revisen con carácter urgente los tratamientos en curso y que no utilicen derivados ergóticos en las indicaciones siguientes:

- Tratamiento sintomático de alteraciones cognitivas y neurosensoriales crónicas del anciano.
- Tratamiento coadyuvante de la claudicación intermitente en la enfermedad arterial oclusiva periférica.
- Tratamiento coadyuvante del síndrome de Raynaud.
- Tratamiento sintomático en la insuficiencia venolinfática.
- Tratamiento coadyuvante en la disminución de la agudeza visual y las alteraciones del campo visual, de origen vascular.
- Retinopatía aguda de origen vascular.
- Profilaxis de la migraña.
- Hipotensión ortostática.

Encontrarán más información en:
<http://www.aemps.gob.es/>

■ Preparados de administración intravenosa que contienen hierro y reacciones de hipersensibilidad: nuevas contraindicaciones de uso

A principios de julio la AEMPS informó sobre las nuevas contraindicaciones de uso de los preparados de hierro de administración intravenosa. Estos preparados están indicados en el tratamiento del déficit de hierro cuando los preparados orales no son adecuados o es clíni-

camente necesaria una reposición rápida. A raíz de la notificación en algunos países europeos de reacciones graves de hipersensibilidad en pacientes que habían recibido hierro intravenoso, sobre todo en gestantes, el CHMP de la EMA ha finalizado una revisión. Los preparados incluidos en esta revisión son: hierro-carboximaltosa, hierro-dextrano, hierro-gluconato, hierro-isomaltósido, hierro-sacarosa y hierro-sucrosa. Se recomienda que se administren sólo en lugares que dispongan de acceso inmediato a tratamiento de emergencia en caso de reacción de hipersensibilidad y con una vigilancia estrecha del paciente. En embarazadas, sólo se deben usar preparados de hierro intravenoso cuando sea claramente necesario y en el segundo o tercer trimestre de embarazo. Estas recomendaciones se incluirán en las fichas técnicas de todos los medicamentos cuando se haya publicado la decisión de la Comisión Europea.

Encontrarán más información en:
<http://www.aemps.gob.es/>

■ Suspensión de la comercialización del ketoconazol de administración sistémica

A finales de julio la AEMPS informó sobre la retirada del mercado de los medicamentos que contienen ketoconazol de administración sistémica, a raíz del riesgo de alteraciones hepáticas. Esta medida no afecta a los preparados de administración tópica.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA, tras revisar la relación beneficio-riesgo del ketoconazol sistémico, considera que ésta es desfavorable y recomienda su retirada del mercado. Si bien las reacciones hepáticas asociadas a los antifúngicos de tipo azólico son conocidas, la incidencia y la gravedad son más elevadas con el ketoconazol que con otros antifúngicos. La toxicidad hepática del ketoconazol incluye la hepatitis, la cirrosis y la insuficiencia hepática, y algunos casos han sido mortales o han requerido trasplante hepático. Generalmente la hepatotoxicidad ocurre entre 1 y 6 meses después de iniciar el ketoconazol, pero se han descrito casos durante el primer mes de tratamiento sin que se hayan identificado medidas preventivas o que permitan reducir el riesgo.

La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios que no inicien nuevos tratamientos con ketoconazol sistémico y que en tratamientos en curso se sustituya por otra alternativa terapéutica. También informa que en el síndrome de Cushing se podrá usar el ketoconazol sistémico, según las condiciones para el uso de medicamentos en situaciones especiales.

Encontrarán más información en:
<http://www.aemps.gob.es/>

■ Metoclopramida: nuevas restricciones de uso

También a finales de julio la AEMPS informó sobre las nuevas restricciones de uso y la actualización de las

indicaciones y la posología de la metoclopramida. El CHMP de la EMA ha finalizado la revisión del balance beneficio-riesgo en adultos y en niños. El motivo de la revisión ha sido la evaluación de los riesgos asociados al uso de la metoclopramida, en especial de los efectos adversos neurológicos (alteraciones extrapiramidales) y los cardiovasculares (hipotensión, shock, síncope, bradicardia, bloqueo AV y parada cardíaca), y también de los datos de eficacia, dado que estas no eran homogéneas en los diferentes países de la Unión Europea. Previamente ya se había revisado la metoclopramida en la población pediátrica (véase la nota informativa MUH (FV)20/2011).

De acuerdo con los resultados de esta evaluación, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- No usar la metoclopramida en niños menores de 1 año.
- Restringir su uso en niños y adolescentes de 1 a 18 años, como segunda línea de tratamiento en la prevención de las náuseas y los vómitos retardados de la quimioterapia y en el postoperatorio.
- Restringir su uso en adultos para la prevención y el tratamiento de las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia, radioterapia, cirugía y migraña.
- Limitar la duración del tratamiento a un máximo de 5 días.
- Limitar la dosis máxima a 0,5 mg/kg en 24 horas.
- Revisar el tratamiento de los pacientes que reciben metoclopramida como tratamiento habitual.

Encontrarán más información en:

<http://www.aemps.gob.es/>

■ Nuevas restricciones de uso de los agonistas beta-adrenérgicos de acción corta en obstetricia

A principios de septiembre la AEMPS informó sobre las nuevas recomendaciones de uso de los agonistas β -adrenérgicos de acción corta, después de que el PRAC revisara su relación beneficio-riesgo. El motivo de la revisión ha sido la aparición de casos graves, alguno de ellos mortal, de reacciones adversas cardiovasculares, como isquemia miocárdica y edema pulmonar, entre otros. El PRAC recomienda:

- No utilizar la administración oral o rectal de los agonistas β -adrenérgicos de acción corta en indicaciones obstétricas.
- Limitar su administración parenteral a 48 horas como máximo, a mujeres con 22 a 37 semanas de gestación y con vigilancia durante el tratamiento.
- Las nuevas contraindicaciones incluyen a pacientes con factores de riesgo de cardiopatía isquémica o antecedente de cardiopatía isquémica, y pacientes con amenaza de aborto durante el primer y segundo trimestre de gestación.

Los principios activos incluidos son fenoterol, hexoprenalina, isoxsuprina, ritodrina, salbutamol y terbutalina. Estos medicamentos se comercializan en diferentes países de la Unión Europea en preparados de administración oral, rectal o parenteral, con indicaciones obstétricas heterogéneas. Sólo la ritodrina (Pre-par[®]) está autorizada en España en indicaciones obstétricas, en comprimidos y ampollas inyectables.

Dado el riesgo de reacciones cardiovasculares graves y los datos limitados de eficacia, el PRAC considera que el balance beneficio-riesgo de los agonistas β -adrenérgicos de acción corta en obstetricia es desfavorable. Por tanto, recomienda la retirada del mercado de los preparados de administración oral o rectal autorizados sólo en indicaciones obstétricas y modificar la información de las indicaciones y las condiciones de uso de los preparados parenterales. Estas recomendaciones serán valoradas por el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh) que adoptará una decisión final vinculante en toda la UE. Mientras, dado que en España el único principio activo que está autorizado es la ritodrina (Pre-par[®]), la AEMPS recomienda:

- No utilizar ni prescribir ritodrina oral (Pre-par[®] comprimidos).
- No utilizar ritodrina parenteral (Pre-par[®] ampollas) durante más de 48 horas, en pacientes de menos de 22 semanas de gestación o en las condiciones clínicas citadas.
- Cuando se utilice ritodrina parenteral, hay que vigilar los parámetros cardiovasculares y bioquímicos con el fin de identificar posibles reacciones adversas cardiovasculares.

Encontrarán más información en:

<http://www.aemps.gob.es/>

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Roser Vallès.

Comité 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

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>