

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 4, n.º 3 • maig - juny 2006



Generalitat de Catalunya
Departament
de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Inhibidors de la colinesterasa i arítmies
- IECA i malformacions congènites
- VI Jornades de Farmacovigilància
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Inhibidors de la colinesterasa i arítmies ■

Els inhibidors de la colinesterasa com donepezil (Aricept®), galantamina (Reminyl®) i rivastigmina (Exelon®, Prometax®) estan autoritzats per al tractament simptomàtic de la malaltia d'Alzheimer lleu o moderada. S'associen a millores cognitives modestes.¹ Els efectes adversos més freqüents són els digestius (nàusees, vòmits i diarrea).¹

El seu ús s'està incrementant; en els últims 3 anys el consum de donepezil i de rivastigmina ha augmentat un 50% i el de galantamina s'ha duplicat. Actualment a Catalunya s'estima que hi ha més de 9.000 pacients tractats amb donepezil, gairebé 5.000 amb galantamina i uns 4.000 amb rivastigmina.

Aquests fàrmacs tenen un efecte de facilitació de la neurotransmissió colinèrgica, atès que inhibeixen la colinesterasa i, per tant, alenteixen la degradació de l'acetilcolina alliberada per les neurones colinèrgiques intactes. El seu efecte beneficiós sobre el deteriorament

cognitiu associat a la malaltia d'Alzheimer s'intenta explicar mitjançant aquest mecanisme d'acció.¹

L'increment de l'activitat colinèrgica que produeixen aquests fàrmacs dona lloc a l'aparició d'efectes vagals que poden ocasionar trastorns del ritme. En pacients tractats amb aquests medicaments s'ha descrit bradicàrdia i, amb menys freqüència, bloqueig de branca.²⁻⁶ Hi ha hagut alguns casos d'isquèmia miocàrdica, tot i que la relació causal amb l'inhibidor de la colinesterasa no ha estat ben establerta.^{2,3,7}

Cal tenir en compte que els pacients amb malaltia del sinus o amb arítmies prèvies, i els tractats de manera concomitant amb bloquejadors beta-adrenèrgics, bloquejadors dels canals de calci o d'altres fàrmacs inductors de trastorns del ritme, tenen més risc de presentar aquests efectes indesitjats dels inhibidors de la colinesterasa.²

Al Centre de Farmacovigilància, entre les notificacions espontànies de sospita de reaccions adverses per inhibidors de la colinesterasa que s'han rebut destaquen tres casos de bloqueig auriculoventricular (dos per donepezil i un per galantamina) i tres de síncope (dos per donepezil i un per rivastigmina).

Conclusió

Els inhibidors de la colinesterasa emprats en el tractament de la malaltia d'Alzheimer poden produir bradicàrdia i arítmies a causa del seu efecte colinèrgic. Els pacients amb malaltia del sinus o amb arítmies prèvies, i els tractats amb bloquejadors beta-adrenèrgics, bloquejadors dels canals de calci o d'altres fàrmacs aritmogènics tenen més risc. Per tant, cal estar alerta i davant la sospita d'alteració del ritme per inhibidors de la colinesterasa cal notificar el cas al Centre de Farmacovigilància.

Bibliografia

- 1 Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 56-67.
- 2 Anònim. Cholinesterase inhibitors and cardiac arrhythmias. *Aust Adv Drug Reactions Bull* 2004; 23: 19-20.
- 3 Anònim. Donepezil: suspected adverse reactions. *Can Med Assoc J* 1998; 159: 81.
- 4 Calvo-Romero JM, Ramos-Salado JL. Bradicardia sinusal sintomàtica associada a donepezil. *Rev Neurol* 1999; 28: 1070-2.
- 5 Bordier P, Garrigue S, Barold SS, Bressolles N, Lanusse S, Clémenty J. Significance of syncope in patients with Alzheimer's disease treated with cholinesterase inhibitors. *Europace* 2003; 5: 429-31.
- 6 Leentjens AF, Kragten JA. Complete atrioventricular block during galantamine therapy. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150: 563-6.
- 7 Egido A, Sena F, Lechuga I, Gutiérrez L. Isquemia miocàrdica en una paciente en tratamiento con donepezilo. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 637.

IECA i malformacions congènites ■

Els resultats d'un estudi de cohorts recent suggereixen que l'ús d'inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina (IECA) durant el primer trimestre de la gestació s'associa amb un risc de malformacions congènites majors.¹

A partir d'una cohort de 29.507 nens s'hi van identificar 209 les mares dels quals havien estat exposades a IECA durant el primer trimestre de la gestació, 202 nens de mares exposades a altres antihipertensius durant el primer trimestre i 29.096 nens de dones no exposades a cap antihipertensiu durant la gestació. Els resultats mostren que els exposats a IECA durant el primer trimestre tenen un risc 2,7 vegades més elevat de malformacions congènites majors, sobretot cardiovasculars (defectes septals) i de sistema nerviós central, en comparació dels no exposats a fàrmacs

antihipertensius. En canvi, l'exposició a altres antihipertensius durant el primer trimestre no augmenta el risc.

El tractament amb IECA durant el segon i el tercer trimestre està contraindicat a causa del risc de fetotoxicitat (oligohidramnios, retard de creixement intrauterí, displàsia renal i insuficiència renal). Tot i que no es pot descartar l'existència de biaixos en l'estudi, els dubtes generats per aquestes troballes justifiquen que s'eviti l'ús d'IECA també durant el primer trimestre de la gestació.²

Bibliografia

- 1 Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006; 354: 2443-51.
- 2 Friedman JM. ACE inhibitors and congenital anomalies. *N Engl J Med* 2006; 354: 2498-500.

VI Jornades de Farmacovigilància ■

Els passats dies 30 i 31 de març es van celebrar a Madrid les VI Jornades de Farmacovigilància. Les taules rodones van tractar sobre la necessitat de reforçar les activitats de farmacovigilància en poblacions especialment vulnerables (com els pacients d'edat avançada, els nens o les dones embarassades)

i en grups de pacients amb patologies específiques o tractats amb medicaments amb una activitat farmacològica nova. Així mateix, es van presentar diferents activitats encaminades a minimitzar el risc associat a l'ús de medicaments.

Podeu trobar el llibre de resums de les ponències i comunicacions presentades a

http://www.agemed.es/actividad/actCongresos/docs/libro_VI-jornadas.pdf

Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS ■

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a

<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/farmacia/comrismed.htm>

■ Pimecrolimus i tacrolimus: risc de tumors

El passat mes de març, l'AEMPS va publicar una nota informativa en la qual s'actualitzava la informació sobre el risc de tumors associats a l'ús de pimecrolimus (Elidel®, Rizan®) i tacrolimus (Protopic®) en el tractament de la dermatitis atòpica. Recordareu que aquesta qüestió ja la vam tractar en un número anterior del butlletí (vegeu Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya 2005; 3: 12).

L'abril de 2005, l'AEMPS ja havia alertat sobre el risc de tumors associats a l'ús d'aquests immunosupressors en el tractament de la dermatitis atòpica. Es va informar que els casos notificats eren principalment de tumors cutanis i limfàtics i s'anunciava que aquest problema anava a ser tractat pel Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP) de l'Agència Europea del Medicament.

Aquesta revisió del CHMP s'ha conclòs recentment i les conclusions han estat les següents:

- Es considera que la relació benefici-risc de pimecrolimus i tacrolimus en el tractament de la dermatitis atòpica continua essent favorable, tot i que s'han d'utilitzar amb precaució per tal de reduir el potencial risc de càncer.
- Amb les dades disponibles actualment no es pot concloure si va existir una relació causal entre l'ús d'aquests medicaments i l'aparició de neoplàsies en els casos notificats.
- Les fitxes tècniques d'aquests productes s'han de modificar per a incloure-hi informació sobre els riscos a llarg termini.
- S'han de modificar les indicacions autoritzades del pimecrolimus, que passa a ser tractament de segona línia com el tacrolimus.

Després d'aquesta revisió del CHMP, la indicació autoritzada per a ambdós productes passa a ser el tractament de la dermatitis atòpica moderada o greu en adults i en nens a partir dels 2 anys d'edat que no responen adequadament o no toleren els corticoides tòpics.

A la mateixa nota informativa, l'AEMPS recordava que aquests medicaments no s'han d'utilitzar en pacients immunocompromesos ni en menors de 2 anys, i que s'han d'administrar durant períodes curts i de forma intermitent, emprant les dosis mínimes necessàries per al control de la simptomatologia.

Trobareu més informació a:

<http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/elidel-rizan-protopic.htm>

<http://www.emea.eu.int/pdfs/general/direct/pr/9888206en.pdf>

Fluoxetina en nens i adolescents

En els últims anys, diverses agències reguladores han alertat sobre un augment del risc d'ideació i conducta suïcida en nens tractats amb alguns ISRS o amb venlafaxina, fet que ha motivat la presa d'algunes mesures. Recordareu que aquesta qüestió la vam tractar en un número anterior del butlletí (vegeu Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya 2004; 2: 13-5). L'AEMPS havia informat en aquell moment que les dades disponibles no avalaven l'ús d'aquests medicaments en el tractament de la depressió en nens i adolescents. Cap d'ells no tenia la indicació autoritzada en aquesta població i l'únic ISRS que havia mostrat certa eficàcia era la fluoxetina.

El passat mes de juny, l'AEMPS ha informat que el CHMP ha revisat la relació benefici-risc de la fluoxetina en el tractament de la depressió en nens i adolescents. El dictamen que ha emès el CHMP ha estat favorable a l'ampliació de la indicació a depressió moderada o

greu en nens de 8 anys o més i adolescents que no responen a psicoteràpia.

No obstant això, s'ha anunciat que el laboratori haurà de realitzar estudis addicionals per tal d'investigar específicament els efectes de la fluoxetina sobre el desenvolupament sexual i el comportament emocional i la seva possible toxicitat testicular. D'altra banda, s'insisteix en la recomanació de vigilar l'aparició de comportament suïcida, sobretot a l'inici del tractament.

Trobareu més informació a:

<http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/fluoxetina-junio06.htm>

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/20255406en.pdf>

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/19832306en.pdf>

Nota

A l'article "Convulsions per fàrmacs" del número de gener-febrer del butlletí, es deia que l'ús d'algunes plantes medicinals s'ha relacionat amb un risc de convulsions i se citava la *Cimicifuga racemosa* (Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya 2006; 4: 4). Voldríem aclarir que la informació que associa aquesta planta amb el risc de convulsions prové d'un únic cas en el qual la relació de causalitat no va estar ben establerta.

© 2006. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Director Rafael Manzanera López. **Subdirector** Joan Serra Manetas.

Comitè editorial Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Núria Casamitjana, Joan Costa, Eduard Diogène, Ma José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Consuelo Pedrós, Neus Rams.

Subscripcions: Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospitals Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 427 46 46. Fax 93 489 41 09. www.icf.uab.es, o bé a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@ics.scs.es

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



www.gencat.net/salut