

**Fundación FEMEBA**  
**Cátedra de Farmacología UNLP**  
**GAPURMED Región Provincia de Buenos Aires**

## Indice

**Tioridazina: retiro mundial de Melleril**

**Oxcarbacepina: ANMAT Advierte del riesgo de reacciones cutáneas graves**

**Novedades de seguridad de algunos hipoliopemiantes: Rosuvastatina, ezetimibe, estatinas y embarazo**

### Tioridazina: retiro mundial de Melleril

La tioridazina fue uno de los primeros antipsicóticos para el tratamiento de la esquizofrenia, comercializado hace más de 45 años, indicado en la actualidad como segunda línea en el tratamiento de la esquizofrenia crónica en adultos, o para las crisis agudas en pacientes que no responden a otros antipsicóticos.

A comienzos de este año, Novartis comunicó su decisión de retirar del mercado en todo el mundo el principio activo tioridazina (Melleril) a partir del 30 de junio de 2005, debido a que existen nuevos tratamientos antipsicóticos con mejor relación beneficio – riesgo.

En numerosas ocasiones se ha tenido que actualizar la información para la prescripción contenida en los prospectos. Efectos adversos bien conocidos incluyen el riesgo de prolongación del intervalo QT, arritmias cardíacas y muerte súbita asociado con su uso. El riesgo de aparición de estas reacciones adversas cardíacas asociado al uso de tioridazina es dosis-dependiente

Desde el año 2000, en el Reino Unido se recomendaba realizar electrocardiogramas previos al tratamiento, para identificar a aquellos con enfermedad cardiovascular.

Luego se restringió su uso como tratamiento de segunda línea para la esquizofrenia.<sup>1</sup>

Se recomienda realizar el reemplazo del tratamiento a los pacientes que están recibiendo tioridazina, lo más rápidamente posible, antes que se haga efectivo su retiro definitivo. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en base a la información disponible sobre técnicas y factores importantes que deben ser considerados al cambiar el tratamiento antipsicótico<sup>2,3</sup>, realizó las siguientes recomendaciones **4**:

*Guía para asegurar una discontinuación segura y el cambio de tratamiento a los pacientes que actualmente están recibiendo Melleril:*

- No recomienda iniciar nuevos tratamientos con tioridazina.
- El retiro del tratamiento con tioridazina debe de ser paulatino, para evitar la aparición de síntomas de la enfermedad.
- Con respecto al cambio de tratamiento por otra medicación antipsicótica, no puede hacerse ninguna recomendación específica.
- La estrategia de cambio, y su ejecución se deben basar en el conocimiento específico del médico de todos los factores relevantes a cada caso individual.

- Lo más importantemente al elegir la nueva medicación y, mientras se realiza el cambio de tratamiento, es identificar cualquier alteración como arritmias cardíacas relacionadas al QTc, interacciones farmacocinéticas de la vía metabólica del citocromo P450 2D6, los síntomas del rebote colinérgico y aparición de síntomas extrapiramidales, especialmente trastornos involuntarios del movimiento.

*Referencias:*

1. Discontinuation of Melleril -thioridazine- Novartis communication, 25 de enero de 2005. Disponible en:

[www.druginfzone.nhs.uk/Documents/Discontinuation%20of%20Melleril.doc?id=544145](http://www.druginfzone.nhs.uk/Documents/Discontinuation%20of%20Melleril.doc?id=544145)

2. Weiden PJ, Aquila R, Dalheim L, Janet M.

Switching antipsychotic medications. J Clin Psychiatry 1997;58 (suppl 10):63-72

3. Voruganti L, Cortese L, Oweyemi L, Kotteda V, Cernovsky Z, Zirul S, Awad A. Switching from conventional to novel antipsychotic drugs: results of a prospective naturalistic study. Schizophr Res 2002;57: 201-208,

4. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios de la AEMPS. Ref 2005/01 "Suspensión de comercialización de la especialidad farmacéutica Meleril (tioridazina)". 18 de enero de 2005. Disponible en:

[www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/pdf/NI\\_2005-01.pdf](http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/pdf/NI_2005-01.pdf)

## Oxcarbacepina: ANMAT Advierte del riesgo de reacciones cutáneas graves.

La ANMAT, recordó a los profesionales de la salud que se recibieron dos comunicaciones tardías de efectos adversos de carbamacepina en pacientes pediátricos. Estos niños se presentaron con eritema y fiebre, se diagnosticaron como escarlatina, y fueron tratados con antitérmicos y penicilina; pero al seguir tomando la carbamacepina, se agravó su cuadro dermatológico y evolucionó hacia un Síndrome de Steven-Johnson que derivó una necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell). Ambos pacientes fallecieron.<sup>1</sup>

ANMAT. recuerda a los profesionales de la salud que si estos efectos adversos no se tratan oportunamente pueden derivar en la muerte de los pacientes; mientras que en varios casos notificados evolucionaron positivamente al suspender la carbamacepina inmediatamente después de la aparición del eritema.<sup>1</sup>

Ya en abril de 2005 la FDA y Novartis habían anunciado cambios en el etiquetado de oxcarbacepina (Trileptal).<sup>2</sup> Específicamente las modificaciones incluyen en la sección

Advertencias una descripción de notificaciones de reacciones dermatológicas graves [síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN)] tanto en niños como en adultos, asociadas al uso de oxcarbacepina. También se actualizó la sección Precauciones advirtiendo de informes de reacciones de hipersensibilidad multiórganica asociada a su uso.<sup>2</sup>

Health Canada anunció las mismas medidas en Canadá <sup>3</sup>.

**Referencias:**

1. ANMAT. Recordatorio A.N.M.A.T. a profesionales de la salud. 22/04/05.

2. FDA MedWatch. Trileptal (oxcarbazepine) associated with serious dermatological reactions and multi-organ hypersensitivity reactions. April 18, 2005. Disponible en:

[www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#trileptal](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#trileptal)

3. Health <<Canada>>. Association of TRILEPTAL (oxcarbazepine) with life-threatening dermatological reactions and multi-organ hypersensitivity. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. 28-04-05. Disponible en: [www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/trileptal\\_hpc\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/trileptal_hpc_e.html)

## **Novedades de seguridad de algunos hipoliopemiantes: Rosuvastatina, ezetimibe, Estatinas y embarazo**

### **Rosuvastatina: advertencia sobre el riesgo de miopatía y dosificación**

Las agencias reguladoras de medicamentos de Estados Unidos y Canadá ( FDA y Health Canada ) <sup>1,2</sup> realizaron cambios de la información en el etiquetado de rosuvastatina (Crestor).

Ya en junio de 2004 el laboratorio Astra Zeneca Canada Inc. había advertido de la asociación entre el uso de rosuvastatina y rabdomiólisis, y en noviembre alertaron de un aumento documentado de la tasa de rabdomiólisis asociada al uso de rosuvastatina en dosis de 40 mg /día <sup>1</sup>. En la actual revisión se incluyeron los datos de un estudio de farmacocinética llevado a cabo en norteamericanos de origen asiático, que remarca la necesidad de extremar las medidas de seguridad para disminuir el riesgo de toxicidad muscular grave (miopatía/rabdomiólisis), principalmente a la dosis de 40 mg/día (dosis máxima aprobada). Los cambios en la información de la rosuvastatina incluyen:

- Contraindicación de utilización de dosis de 40 mg/día en pacientes con factores de riesgo predisponentes para miopatía o rabdomiólisis.
- Dosis de 40 mg/día iniciarla bajo supervisión de un especialista.
- Comenzar el tratamiento con la dosis de inicio recomendada y mantener la menor dosis que cumpla con el objetivo terapéutico.
- en pacientes asiáticos y en pacientes con

insuficiencia renal grave, se recomienda comenzar con una dosis de 5 mg/día  
- El inicio del tratamiento con 5 mg/día debe considerarse en pacientes que requieran una reducción menos agresiva de las LDL o que tienen factores predisponentes para sufrir miopatías.

Los factores de riesgo de miopatía incluyen:- Historia personal o familiar de miopatías hereditarias; antecedentes de toxicidad muscular con otra estatina.; uso concomitante de fibratos o niacinas; disfunción hepática grave; insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); hipotiroidismo; alcoholismo; pacientes de origen asiático (origen filipino, chino, japonés, coreano, vietnamita o hindú-asiático)

### **Referencias**

1. Association of Crestor (rosuvastatin) with muscle related adverse events - AstraZeneca Canada Inc. 11 de marzo 2005. Disponible en: [www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/crestor2\\_hpc\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/crestor2_hpc_e.html)
2. FDA Public Health Advisory on Crestor (rosuvastatin), 2 de marzo de 2005. Disponible en: [www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#crestor](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#crestor)

### **Ezetimibe: trastornos musculares. Australia y Canadá**

El ezetimibe inhibe de la absorción intestinal del colesterol y está indicado para el tratamiento de la hipercolesterolemia.

Desde su registro en Australia en junio de 2003, 44 de las 144 notificaciones de efectos adversos asociados con su uso, fueron trastornos musculares, incluyendo mialgia, calambres, debilidad y dolor. En cinco casos los informes describían un aumento de los niveles séricos de creatinquinasa (CK) y tres

incluían síntomas posiblemente indicativos de reacciones alérgicas. El tiempo de comienzo varió desde horas hasta aproximadamente 4 meses, pero en casi la mitad de los casos, los síntomas se desarrollaron dentro de las 2 semanas de iniciado el tratamiento. Veintinueve pacientes tenían antecedentes de trastornos musculares o aumento de la CK, relacionados con estatinas. Ezetimibe se administró conjuntamente con estatinas en 5 de los 44 casos y en 2 de los casos publicados.<sup>3</sup>

En los estudios de precomercialización, las tasas de mialgia fueron inferiores a 2% para ezetimibe, 2,4% para las estatinas y 3,2% para ezetimibe coadministrada con una estatina. Aunque ezetimibe se ha asociado con trastornos musculares, hasta el presente es incierto si puede producir rhabdomiólisis y si es así, y se desconocen los factores que aumentan este riesgo. Los detalles de estos casos son consistentes con una interacción entre la estatina y ezetimibe. <sup>3</sup>

Por su parte Health Canada, el 7 de febrero, anuncio la modificación de la monografía del ezetimibe (Ezetrol), para alertar de la posibilidad de efectos adversos raros pero graves asociados a su uso sólo o en combinación con estatinas. Entre los efectos adversos se incluyen: mialgias, rhabdomiólisis,

### **Estatinas contraindicadas en el embarazo**

El colesterol y otros esteroides son esenciales para el desarrollo fetal, incluyendo la formación de membranas celulares, y los efectos adversos de la exposición a las estatinas durante el primer trimestre del embarazo pueden ser irreversibles.<sup>1</sup> El Comité Australiano de Evaluación de Medicamentos cambió recientemente la clasificación de las estatinas (atorvastatina,; fluvastatina,; pravastatina,; simvastatina,) de la categoría C a la categoría D cuando se administran a mujeres embarazadas (ver el recuadro).<sup>1</sup> Las estatinas ya estaban

hepatitis, pancreatitis, trombocitopenia y posibles interacciones con warfarina.<sup>4</sup>

### *Referencias:*

1. Association of Crestor (rosuvastatin) with muscle related adverse events - AstraZeneca Canada Inc. 11 de marzo 2005. Disponible en: [www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/crestor2\\_hpc\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/crestor2_hpc_e.html)
2. FDA Public Health Advisory on Crestor (rosuvastatin), 2 de marzo de 2005. Disponible en: [www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#crestor](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#crestor)
3. Ezetimibe and muscle disorders Aust Adv Drug Reactions Bull 2005;24(4)
4. Health Canada. Association of Ezetrol - ezetimibe- with myalgia, rhabdomyolysis, hepatitis, pancreatitis, and thrombocytopenia) Disponible en: [www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/ezetrol\\_hpc\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/ezetrol_hpc_e.html)

contraindicadas en el embarazo; y este cambio se realiza tras la publicación de una serie de casos de malformaciones fetales, incluyendo defectos en el sistema nervioso central y anomalías de las extremidades, en hijos de mujeres que recibieron estatinas durante el primer trimestre del embarazo <sup>2</sup>.

Las mujeres que estén planeando quedar embarazadas no deben tomar estatinas, y las mujeres que se embaracen mientras están en tratamiento con estatinas deben suspenderlas inmediatamente.

Categoría D: Medicamentos que han causado, son sospechosos de haber causado o se espera que causen un aumento de la incidencia de malformaciones fetales humanas o daño irreversible. Estos fármacos pueden también tener efectos adversos farmacológicos.

### **Referencias**

1. Statins contraindicated in pregnancy Aust Adv Drug Reactions Bull 2005, 24(1)
2. Edison RJ, Muenke M. Central nervous system

and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure. New Engl J Med 2004;350:1579-82.

### **Folia Doc**

**Editores Responsables:** Dr. Jorge R. Ochoa (Fundación FEMEBA) Prof. Dr. Héctor O. Buschiazzi (Fundación FEMEBA)

**Director:** Prof. Dr. Héctor O. Buschiazzi

**Redacción y Coordinación:** Dr. Martín Cañás, Prof. Dra Perla M. de Buschiazzi

**Comité Consultor:** Dr. Juan Fraguela, Prof. Emilio Cermignani