

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 8, n.º 1 • gener - febrer 2010



Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Noves dades sobre reaccions adverses de les estatines
- Isotretinoïna i trastorns de l'audició
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Noves dades sobre reaccions adverses de les estatines ■

Els inhibidors de l'HMG-CoA reductasa, coneguts com estatines, són fàrmacs àmpliament utilitzats per al tractament de la hipercolesterolèmia i en la prevenció cardiovascular. En general són fàrmacs ben tolerats. Els efectes indesitjats més freqüents són les alteracions gastrointestinals, cefalea, mareig, astènia, erupcions cutànies, miàlgies, artràlgies, parestèsies i més rarament polineuropatia, hepatotoxicitat, miopatia i rabdomiòlisi.

Recentment, el Grup de Treball de Farmacovigilància (PhVWP) de l'Agència Europea de Medicaments (EMA) ha presentat les conclusions d'una revisió de la seguretat de les estatines sobre el risc d'alteracions del son, pèrdua de memòria, disfunció sexual, depressió, malaltia pulmonar intersticial i alteracions de la micció.¹ Aquesta revisió va ser motivada perquè en els darrers anys s'ha acumulat informació procedent de casos notificats i de diverses publicacions que suggereix que l'ús d'estatines podria estar relacionat amb aquests efectes indesitjats. Les estatines incloses en aquesta revisió han estat: **atorvastatina**,

fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina i simvastatina.

Algunes dades d'assaigs clínics mostren que les alteracions del son (insomni, malsons) i de pèrdua de memòria són més freqüents en els grups tractats amb algunes estatines que amb placebo. A més, els casos notificats també aporten dades d'una relació causal de les estatines amb les alteracions del son, la depressió, la disfunció sexual i la malaltia pulmonar intersticial (en termes de relació temporal, millora amb la retirada i reexposició positiva). Pel que fa a les alteracions de la micció, no hi ha proves que recolzin una associació causal amb l'ús d'estatines.^{1,2}

La informació disponible és variable per a cada reacció adversa potencial i per a les diferents estatines, i tampoc no permet discriminar entre elles en termes de risc de presentar les diferents reaccions adverses avaluades. No obstant, el fet que s'hagin presentat amb diferents estatines fa pensar que es tracta d'efectes de classe.

Després d'aquesta revisió, s'ha recomanat actualitzar i harmonitzar les fitxes tècniques de totes les estatines a la Unió Europea per incloure **les alteracions del son** (insomni i malsons), la **pèrdua de memòria**, la **depressió**, la **disfunció sexual** i la **malaltia pulmonar intersticial** com a possibles reaccions adverses,

i la necessitat de retirar el tractament amb estatines davant la sospita d'una malaltia pulmonar intersticial.¹ Tot i que el febrer de 2008 l'Agència britànica de medicaments ja va informar que a Europa s'estava treballant de forma coordinada per incloure aquesta nova informació³, no s'ha posat en pràctica fins ara.^{4,5}

Darrerament, els efectes de les estatines sobre les funcions cerebrals han centrat molt interès i són motiu de controvèrsia. Alguns estudis han trobat efectes beneficiosos sobre els trastorns cognitius, però ha anat augmentant el nombre de casos que relacionen les estatines amb deteriorament cognitiu, alteracions de l'humor i del comportament, com agressivitat, depressió i suïcidi, els quals s'han atribuït a l'efecte de la disminució dels nivells de colesterol sobre les funcions del cervell.⁶⁻⁸

El colesterol és un constituent essencial de la membrana cel·lular i el principal precursor dels neuroesteroides cerebrals implicats en la neurotransmissió. S'ha suggerit que la reducció dels nivells sèrics de colesterol podria també disminuir el colesterol en la membrana cel·lular de les neurones i disminuir l'expressió dels receptors de serotonina en la superfície de la membrana. Atès que les vies serotoninèrgiques estan implicades en la inhibició de les conductes impulsives, la reducció dels nivells de colesterol podria facilitar comportaments agressius i violents. Es creu que la dinàmica d'altres neurotransmissors també depèn de la biodisponibilitat de colesterol i/o dels neuroesteroides a la sinapsi i que, per tant, el colesterol cerebral i els seus metabòlits són necessaris per al funcionament correcte de tots els neurotransmissors.⁶

Les estatines travessen la barrera hematoencefàlica i podrien disminuir el colesterol en aquest nivell. Tot i que les estatines amb una major liposolubilitat podrien estar associades a més reaccions psiquiàtriques, no hi ha proves concloents. Atès que també s'han descrit trastorns psiquiàtrics amb fibrats i ezetimiba,^{7,9} fàrmacs amb els quals la reducció del colesterol s'aconsegueix per diferents mecanismes, seria la reducció del colesterol per si mateixa la que estaria relacionada amb les reaccions adverses psiquiàtriques.⁹

Alguns estudis indiquen que les estatines poden induir o empitjorar la disfunció erèctil, tot i que no es pot establir amb precisió la prevalença i/o els factors de risc d'aquest efecte advers.¹⁰ S'han suggerit diverses hipòtesis, com que la disminució dels nivells de colesterol podria afectar la síntesi de testosterona o bé que segons la seva liposolubilitat actuarien a nivell central o induirien una neuropatia perifèrica en els nervis penians.

La malaltia pulmonar intersticial s'ha descrit després de mesos o anys de l'inici del tractament amb estatines, però les dades són limitades i la relació causal és difícil d'establir. No obstant, en una revisió sistemàtica recent de 14 casos publicats i 162 notificacions recollides a l'FDA en què s'avaluava aquesta associació, els autors suggereixen múltiples mecanismes fisiopatològics possibles, entre ells un efecte tòxic pulmonar mediat per la inhibició de les fosfolipases, citotoxicitat desencadenada per alteracions de la funció mitocondrial, o bé alteracions immunitàries.²

Conclusió

Les alteracions del son, la pèrdua de memòria, la depressió, la disfunció sexual i la malaltia pulmonar intersticial són reaccions adverses que poden estar associades al tractament amb estatines. Cal conèixer aquests riscos per tal d'identificar-los en els pacients tractats. Malgrat que aquests efectes són poc freqüents, poden ser greus i cal tenir-los presents durant el procés diagnòstic i retirar-les davant de símptomes psiquiàtrics o respiratoris.

La notificació de nous casos en relació a estatines i altres hipolipemians ens ajudarà a caracteritzar millor aquestes reaccions adverses i identificar-ne factors de risc associats.

Bibliografia

1. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) – Risks of sleep disturbances, memory loss, sexual dysfunction, depression, interstitial lung disease and micturition disorders. PhVWP Monthly Report 2009; 0911: 2. Consultat 22 de febrer de 2010. Disponible a <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/phvwp/72025609en.pdf>
2. MHRA Public Assessment Report. Statins: updates to product safety information. Consultat 22 de febrer de 2010. Disponible a <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesources/cono62559.pdf>
3. Statins: class effects identified. Drug Safety Update 2008; 1(7): 2. Consultat 22 de febrer de 2010. Disponible a www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON2033917
4. Uncommon knowledge. Drug and Therapeutics Bulletin 2009; 47(11): 121.
5. Inhibidores de HMG-CoA reductasa (estatinas): riesgo de alteraciones del sueño, pérdida de memoria, disfunción sexual, depresión, enfermedad intersticial pulmonar. Informe mensual sobre medicamentos de uso humano y productos sanitarios. Noviembre 2009;5-6. Consultat 22 de febrer de 2010. Disponible a www.aemps.es/actividad/notaMensual/docs/inforMensual-novo9.pdf
6. Martínez-Carpio PA, Barba J, Bedoya-Del Campillo A. Relación entre los niveles circulatorios de colesterol y los trastornos neuropsiquiátricos. Rev Neurol 2009; 48: 261-64.
7. Tatley M, Savage R. Psychiatric adverse reactions with statins, fibrates and ezetimibe. Implications for the use of lipid-lowering agents. Drug Safety 2007; 30(3): 195-201.
8. Tuccori M, Lapi F, Testi A, Coli D, Moretti U, Vannacci A, et al. Statin-associated psychiatric adverse events. A case/non-case evaluation of an Italian database of spontaneous adverse drug reaction reporting. Drug Safety 2008; 31(12): 1115-23.
9. Cholesterol lowering drugs. Linked with psychiatric reactions. WHO Pharmaceuticals Newsletter 2006; 6: 4.
10. Do C, Huyghe E, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Bagheri H. Statins and erectile dysfunction. Results of a case/non-case study using the French Pharmacovigilance System Database. Drug Safety 2009; 32(7): 591-97.

Isotretinoïna i trastorns de l'audició ■

La isotretinoïna (Acnemin[®], Dercutane[®], Farmacne[®], Flexresan[®], Isdiben[®], Isoacne[®], Mayesta[®] i EFG) és un retinoide d'administració oral que està indicada per al tractament de formes greus d'acne (sobretot acne cística i *conglobata*), refractaris a altres tractaments.

El tractament amb isotretinoïna s'ha associat a dèficit auditiu adquirit en persones sense antecedent, segons ha publicat el butlletí del sistema australià de farmacovigilància.¹ Des de 1982, el sistema australià de farmacovigilància ha rebut 609 notificacions d'efectes adversos atribuïts a isotretinoïna. Entre ells hi va haver dos casos de pèrdua auditiva unilateral, un de pèrdua auditiva a baixes freqüències i dos casos de bronzit d'oïda (tinnitus). En els cinc casos la isotretinoïna era l'únic fàrmac sospitós. Les edats dels afectats van ser de 14 a 46 anys i la durada del tractament havia estat de 2 a 8 mesos. No es coneix el desenllaç d'aquests efectes ni si poden ser permanents.

El mecanisme d'aquest efecte advers és desconegut. Aquesta alteració no s'ha de confondre amb la sordesa congènita, la qual és un efecte advers conegut de la isotretinoïna sobre el fetus quan la pren una dona gestant.

La isotretinoïna, com altres retinoides (derivats de la vitamina A), és un potent teratogen quan

s'administra a dones en edat fèrtil. La seva prescripció només pot ser feta per especialistes i està sotmesa al règim "d'especial control mèdic (ECM)", el qual implica que la pacient ha de signar un consentiment informat, s'ha de comprometre a prendre mesures contraceptives efectives, i cal que el prescriptor en faci un seguiment formal. Estudis realitzats a altres països indiquen que en la pràctica aquestes precaucions no sempre se segueixen,^{2,3} i que també és emprada sovint de manera inadequada.⁴

Al Centre de Farmacovigilància de Catalunya s'han rebut 35 notificacions de sospita de reaccions adverses per isotretinoïna, cap de les quals descriu alteracions de l'audició.

Atès que la isotretinoïna s'ha associat a dèficit auditiu, si se sospita toxicitat auditiva per isotretinoïna, cal aturar el tractament, enviar el pacient per a avaluació de l'audició, i notificar el cas al Centre de Farmacovigilància de Catalunya.

Bibliografia

1. Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC). Isotretinoin and acquired hearing impairment. Aust Adv Drug Reactions Bull 2009;28:15. Consultat 22 de febrer de 2010. Disponible a <http://www.tga.gov.au/adr/aadrb/aadrogo8.htm#a4>
2. Anònim. AINS, IEC, sartans, isotretinoïne: encore trop de grossesses exposées. Rev Prescrire 2009; 29(313): 831.
3. Bérard A, Azoulay L, Koren G, Blais L, Perreault S, Oraichi D. Isotretinoin, pregnancies, abortions and birth defects: a population-based perspective. Br J Clin Pharmacol 2007; 63: 196-205.
4. Azoulay L, Oraichi D, Bérard A. Patterns and utilization of isotretinoin for acne from 1984 to 2003: is there need for concern? Eur J Clin Pharmacol 2006; 62: 667-74.

Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS ■

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a:

<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2165/comrismed.htm>

■ Sibutramina (Reductil[®]) i risc cardiovascular

En una nota informativa del passat mes de gener, l'AEMPS va anunciar la suspensió de la comercialització de sibutramina. Un cop finalitzada la revisió del perfil de seguretat per part del Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP) de l'Agència Europea de Medicaments (EMA), s'ha conclòs que amb la infor-

mació disponible actualment la relació benefici-risc de la sibutramina és desfavorable.

El mes de desembre de 2009, l'AEMPS ja va informar sobre el procés de revisió de les dades de toxicitat de la sibutramina que duia a terme el CHMP arran de l'increment del risc cardiovascular observat a l'assaig clínic SCOUT (*Sibutramine Cardiovascular Outcome trial*) (vegeu Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya 2009;7:20). El CHMP ha considerat que aquests resultats són rellevants, atès que en la pràctica clínica habitual els pacients amb sobrepès acostumen a tenir més risc cardiovascular i que aquest pot ser difícil d'identificar.

D'acord amb la decisió de l'EMA, l'AEMPS recomana que a partir de l'1 de febrer de 2010 no es faci cap prescripció de sibutramina, que no s'iniciïn nous tractaments, ni es continuïn aquells que estan en curs. També recomana que no es dispensi cap prescripció de Reductil[®] ni s'elabori cap fórmula que contingui sibutramina.

Trobareu més informació a:

http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2010/NI_2010-01_sibutramina_reductil.htm

Natalizumab (Δ Tysabri®) i risc de leucoencefalopatia multifocal progressiva

També el passat mes de gener, l'AEMPS va informar sobre la revisió del CHMP de l'EMA del risc de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associada a l'ús de natalizumab. L'agost de 2008 l'AEMPS ja havia fet pública una nota informativa per recordar aquest risc i es van fer recomanacions d'ús per als professionals sanitaris (vegeu Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya 2008;6:16).

Les conclusions d'aquesta revisió han estat les següents:

- Sobre la base de les dades disponibles fins ara el natalizumab manté una relació benefici/risc favorable en les indicacions autoritzades.
- El risc de LMP augmenta a partir dels dos anys de tractament. Fins al 20 de gener de 2010 s'han confirmat a tot el món 31 casos de LMP associats a l'ús de natalizumab, 23 d'ells l'han rebut més de dos anys.
- No es disposa de mesures per prevenir o tractar la LMP. És important la detecció precoç dels símptomes i suspendre l'administració de natalizumab. Les tècniques d'eliminació del natalizumab poden precipitar l'aparició d'una síndrome inflamatòria de reconstitució immunitària (IRIS) que es pot manifestar dies, setmanes o mesos després del tractament.

A partir de la revisió del CHMP, l'AEMPS recomana als professionals sanitaris:

- Seguir estrictament les condicions d'ús del natalizumab establertes a la fitxa tècnica.
- Disposar d'una ressonància magnètica com a referència i repetir-la anualment.

- Informar els pacients sobre el risc de LMP i la necessitat de reavaluar el tractament en cas que s'arribi als dos anys de durada.
- Vigilar periòdicament l'aparició de signes de LMP o d'empitjorament neurològic en els pacients que reben natalizumab. En cas que apareguin signes de LMP s'ha d'interrompre el tractament i vigilar la possibilitat d'aparició d'IRIS, sobretot si es fa intercanvi plasmàtic o immunoabsorció per eliminar el medicament.

Trobareu més informació a:

http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2010/NI_2010-02_natalizumab_tysabri.htm

Becaplermina (Regranex®): contraindicació en pacients amb càncer

La becaplermina està indicada per afavorir la cicatrització de l'úlcer diabètica neuropàtica crònica. La notificació de casos de càncer en pacients tractats amb becaplermina ha motivat que el CHMP de l'EMA fes una revisió del risc de càncer en aquests pacients. Atès que no hi ha dades suficients per establir o descartar una associació entre l'ús de becaplermina i risc de càncer, el CHMP ha encarregat un estudi epidemiològic que permeti aclarir aquesta possible associació.

D'acord amb les conclusions d'aquesta revisió prèvia i en espera d'una avaluació definitiva, l'AEMPS recomana seguir estrictament les condicions d'ús de la becaplermina establertes a la fitxa tècnica, no prescriure-la en pacients amb càncer o en els que se'n tingui la sospita, i recomanar als pacients amb càncer o amb antecedents de càncer altres alternatives terapèutiques.

Trobareu més informació a:

http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2010/NI_2010-03_regranex.htm

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Director David Elvira.

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

Subscripcions i baixes: a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

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



www.gencat.cat/salut