Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

Vol. 7, n.º 4 • julio - septiembre 2009

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

- Antivíricos y vacunas en la gripe A/H1N1: planes de farmacovigilancia
- Riesgo de pancreatitis por sitagliptina
- Aliskireno: riesgo de angioedema y disfunción renal
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

Antivíricos y vacunas en la gripe A/H1N1: planes de farmacovigilancia

En el contexto de la actual pandemia por gripe A/H1N1, y como uno más de los mecanismos de vigilancia de la salud pública, se han puesto en marcha planes de farmacovigilancia tanto para los antivíricos disponibles (oseltamivir –Tamiflu®– y zanamivir –Relenza®–), como para las vacunas recientemente aprobadas.

Antivíricos

En un número anterior del *Butlletí* (véase Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya 2007;5:4) se informaba de los efectos adversos del oseltamivir –los más frecuentes digestivos–, y en especial de los trastornos neuropsiquiátricos relacionados con su uso. La identificación de trastornos neurológicos y de comportamiento, incluido el suicidio, a través de la notificación de casos postautorización confirma como es conocido que, aunque los efectos adversos frecuentes de un fármaco pueden aparecer en los ensayos clínicos antes de su comercialización, la detección de efectos más raros y potencialmente graves requiere la exposición de un gran número de pacientes. Una vez comercializado, la notificación de casos de colitis y hemorragia digestiva, de casos de arritmia y de trastornos visuales motivó la inclusión de estos riesgos en la ficha técnica del producto.[1]

El zanamivir se ha asociado a reacciones adversas respiratorias, a veces graves como el broncospasmo agudo y el deterioro de la función respiratoria.[2]

Es previsible que ante la situación de pandemia, se incremente la población tratada con estos antivíricos;[3] en estas condiciones, aumentan las posibilidades de identificar nuevos problemas de seguridad.

Una de las herramientas de la farmacovigilancia más útiles en la vigilancia postautorización de los medicamentos para la identificación de nuevos riesgos es, sin duda, la notificación espontánea. Por este motivo, el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV), coordinado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), ha diseñado un protocolo específico de recogida y manejo de la información sobre sospechas de efectos adversos asociados al uso de oseltamivir y zanamivir, basado sobre todo en la estimulación de la notificación espontánea de las

sospechas de reacciones adversas a los Centros de Farmacovigilancia por parte de los profesionales sanitarios.[4] En este protocolo se recoge la importancia de estar especialmente atento a los efectos adversos graves y/o inesperados, a los trastornos cutáneos, hepáticos y neuropsiquiátricos, y de notificarlos indicando claramente el nombre comercial del antivírico, si su uso ha sido para tratamiento o prevención, la dosis administrada y el lote utilizado por el paciente. También se deben notificar los casos de falta de eficacia de estos antivíricos en el tratamiento de una persona diagnosticada de gripe A/H1N1, ya sea un paciente o bien un contacto.

La información recogida permitirá conocer mejor el perfil de seguridad de los fármacos, y será especialmente útil en ciertos subgrupos de pacientes, como mujeres embarazadas y niños menores de un año de edad, para los que actualmente los datos son muy limitados. Recuerden por tanto indicar en sus notificaciones la edad del paciente y las enfermedades subyacentes o factores de riesgo que sufra y que puedan favorecer complicaciones de la gripe o bien la aparición de la propia reacción adversa.

Casos notificados

La Agencia Británica del Medicamento hace públicos informes periódicos con datos de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas recogidas por estos antivíricos. Según su último informe, hasta el 8 de octubre se habían recibido 793 notificaciones por oseltamivir y 17 por zanamivir. El perfil de las sospechas de reacciones adversas notificadas –las más frecuentes digestivas y neuropsiquiátricas– ha sido consistente con lo que se conoce sobre su toxicidad y se concluye que no se han identificado nuevos problemas de seguridad que modifiquen su relación beneficio-riesgo positiva.[5]

Hasta el 16 de octubre de 2009, el SEFV ha recogido 27 notificaciones espontáneas de sospecha de reacciones adversas asociadas al oseltamivir (n=24) o al zanamivir (n=3). Los trastornos notificados con mayor frecuencia por oseltamivir han sido los gastrointestinales y los hepáticos. La mayor parte de los casos han sido leves y se han recuperado con la retirada del antivírico. En Cataluña no se ha recogido ninguna notificación por oseltamivir y sólo una por zanamivir, que describe un caso de disnea.

Así pues, tal como también recoge el Plan de actuación en Cataluña frente a una infección por el virus pandémico (H1N1),[6] les animamos a que la identificación y notificación al Centro de Farmacovigilancia de Cataluña de las sospechas de reacción adversa forme parte del seguimiento de los pacientes en tratamiento con antivíricos.

Vacunas pandémicas

Ante la comercialización de las vacunas frente al nuevo virus de la gripe A/H1N1, la AEMPS ha elaborado un plan que, entre otras iniciativas para garantizar una farmacovigilancia activa de las nuevas vacunas, incluye también la necesidad de recordar la importancia de la notificación espontánea de las sospechas de reacciones adversas para identificar con la mayor celeridad posible los riesgos asociados a las vacunas pandémicas.[7]

Se prioriza la notificación de efectos adversos graves o no descritos, y otros considerados de especial interés para la farmacovigilancia de las vacunas, como encefalitis, neuritis, convulsiones, síndrome de Guillain-Barré, parálisis de Bell, alteraciones desmielinizantes, anafilaxia, vasculitis, o fallo confirmado de la vacunación. Es importante indicar el nombre comercial, la presentación concreta de la vacuna administrada y el número de lote, la vía de administración inyectable, la dosis y si ha recibido otras vacunaciones. En Cataluña, estas notificaciones las pueden hacer o bien directamente al Centro de Farmacovigilancia de Cataluña, o bien a través del Programa de Seguimiento de Reacciones Adversas a Vacunas de la Dirección General de Salud Pública. La coordinación entre ambos programas garantiza la llegada de la información al SEFV.

Conclusión

La participación activa de todos los profesionales sanitarios en la farmacovigilancia, tanto de los antivíricos como de las nuevas vacunas, a través de la notificación de sospechas de reacciones adversas es esencial para conseguir una monitorización eficiente de la relación beneficio-riesgo de estos medicamentos.

Bibliografia

1. Tamiflu®. Resumen de las características del producto. http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tamiflu/emea-combined-h402es.pdf (consultado 26 octubre 2009)
2. Relenza®. Resumen de las características del producto. https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=62712&formato=pdf&formulario=FICHAS (consultado 26 octubre 2009)
3. Protocolo para la utilización de antivíricos para el tratamiento y prevención de la gripe por el virus pandémico (H1N1) 2009. http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir438/protantivirals2009.pdf (consultado 20 octubre 2009)
4. Plan de Farmacovigilancia para los antivirales utilizados en la nueva gripe A (H1N1). http://www.agemed.es/profHumana/farmacovigilancia/docs/plan_FV_antivirales_mayo-09.pdf (consultado 20 octubre 2009)
5. UK suspected adverse drug reaction (ADR) analysis influenza antivíricos – Tamiflu (oseltamivir) and Relenza (zanamivir). http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Swinefluinformation/index.htm. (consultado 20 octubre 2009)
6. Pla d'actuació a Catalunya enfront d'una infecció pel virus pandèmic (H1N1) 2009. http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir438/gr27042009.pdf (consultado 20 octubre 2009)
7. Plan de Farmacovigilancia de las vacunas pandémicas. http://www.agemed.es/profHumana/farmacovigilancia/planVacunasPandemicas_gripeA_H1N1.htm (consultado 20 octubre 2009)

Riesgo de pancreatitis por sitagliptina

En el último número del *Butlletí* revisamos los efectos adversos de los nuevos hipoglucemiantes.[1] Les informábamos que los análogos del GLP-1 (glucagon-like peptide 1), como la exenatida, producen efectos adversos digestivos y se han notificado casos graves de pancreatitis. Los inhibidores de la DPP4 (dipeptidilpeptidasa 4), como la sitagliptina y la vildagliptina, producen cefalea y se asocian a un aumento del riesgo de infección. Concluíamos que dado que son fármacos nuevos, su toxicidad no es bien conocida.

El pasado 25 de septiembre, tras la publicación del boletín, la FDA norteamericana alertó sobre casos notificados de pancreatitis aguda en pacientes tratados con sitagliptina.[2] Desde su comercialización en Estados Unidos en 2006, se han notificado 88 casos; de los que dos eran pancreatitis necrotizantes o hemorrágicas. Un 20% de los casos se produjeron durante el primer mes tras el inicio del tratamiento, y aproximadamente la mitad se resolvieron tras retirar el fármaco. No se sabe si los pacientes con antecedente de pancreatitis tienen más riesgo de presentar pancreatitis por sitagliptina. En algún estudio en animales el tratamiento con sitagliptina se ha asociado a un aumento del recambio ductal pancreático, metaplasia ductal y, en un caso, pancreatitis.[3]

Se recomienda una vigilancia estrecha de los pacientes tratados con sitagliptina en caso de que presenten signos de pancreatitis, como dolor abdominal, náusea, o vómitos, y retirar el fármaco si se sospecha la enfermedad. También hay que alertar a los pacientes ante la aparición de los síntomas. La notificación de sospechas de reacciones adversas en pacientes tratados con estos fármacos ayudará a conocer su perfil de toxicidad a largo plazo.

Bibliografia

1. Efectos adversos de los nuevos hipoglucemiantes. Butll Farmacovigilància Catalunya 2009;7:9-12. http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/es/dir107/esbfvg032009.pdf (consultado 26 octubre 2009)
2. FDA. Sitagliptin (marketed as Januvia and Janumet) – acute pancreatitis. 25 de septiembre de 2009. http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm183800.htm (consultado 26 octubre 2009) http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm183764.htm (consultado 26 octubre 2009)
3. Matveyenko AV, Dry S, Cox HI, Moshtaghian A, Gurlo T, Galasso R, et al. Beneficial endocrine but adverse exocrine effects of sitagliptin in the human islet amyloid polypeptide transgenic rat model of type 2 diabetes: interactions with metformin. Diabetes 2009;58:1604-15.

Aliskireno: riesgo de angioedema y disfunción renal

El aliskireno (Rasilez®) es un nuevo antihipertensivo inhibidor directo de la renina.[1] Los resultados de los ensayos clínicos de corta duración en pacientes con hipertensión arterial leve o moderada indican que reduce la presión arterial de manera similar a los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (IECA) o a los antagonistas de la angiotensina. Sin embargo, no hay datos sobre su eficacia a largo plazo ni sobre la morbimortalidad cardiovascular, y es más caro que otros antihipertensivos.[2,3]

Las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia en los ensayos clínicos son diarrea, tos y edema periférico. El pasado mes de mayo la Agencia Británica del Medicamento alertó sobre un riesgo de **angioedema** en pacientes tratados con aliskireno.[4] Aunque es un efecto adverso raro, puede ser grave. No se recomienda en pacientes que han presentado angioedema asociado al uso de aliskireno. En caso de aparición de síntomas de angioedema, hay que retirar el fármaco de manera inmediata.

También se han notificado casos de **insuficiencia renal aguda** (IRA) en pacientes con factores de riesgo de disfunción renal, como hipovolemia o enfermedad cardíaca, hepática o renal. En estos pacientes, así como en los que presentan estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal, se recomienda una precaución extrema si se administra este fármaco. En caso de que aparezca algún signo de insuficiencia renal se debe suspender el tratamiento.

Por otra parte, los **antiinflamatorios no esteroides** (AINE) pueden reducir el efecto antihipertensivo del aliskireno. Asimismo, los pacientes de edad avanzada o con alteración renal pueden tener más riesgo de deterioro de la función renal cuando se administran de manera concomitante un AINE y aliskireno. Por tanto, hay que tener precaución en pacientes tratados con AINE.

Faltan datos sobre su eficacia y toxicidad a largo plazo (como la morbimortalidad cardiovascular y renal) para poder determinar su lugar en terapéutica.

Bibliografia

1. Rasilez®. Resumen de las características del producto. http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/rasilez/H-780-PI-es.pdf (consultado 26 octubre 2009)
2. Aliskiren for hypertension in adults. Drug Ther Bull 2008;46:73-76.
3. Comitè d'Avaluació de Nous Medicaments (CANM) de l'ICS. Aliskiren. Diciembre 2008.
4. MHRA. Aliskiren (Rasilez): risk of angioedema and renal dysfunction. Drug Safety Update 2009; 2:2. http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/DrugSafetyUpdate/CON046451 (consultado 26 octubre 2009)

Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

Pueden encontrar los textos completos de estas comunicaciones en:
http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/es/dir88/doc4892.html

Bifosfonatos y osteonecrosis maxilar: recomendaciones para su prevención

El pasado mes de septiembre, la AEMPS actualizó la información sobre el riesgo de osteonecrosis maxilar asociada al uso de bifosfonatos y las recomendaciones para prevenir su aparición.

La osteonecrosis maxilar se asoció inicialmente a la administración intravenosa de zoledronato y pamidronato en indicaciones oncológicas. En noviembre de 2005, la AEMPS ya informó sobre este riesgo y sobre algunas recomendaciones específicas de prevención (véase Butlletí de Farmacovigilància 2005;3(5):19). Desde entonces, la información disponible sobre este problema de seguridad se ha seguido evaluando tanto por el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia de la Agencia Europea del Medicamento como por el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS.

Se ha confirmado que se trata de una reacción adversa grave y potencialmente incapacitante, principalmente asociada a los bifosfonatos más potentes administrados a dosis altas por vía intravenosa en tratamientos oncológicos (incidencia acumulada estimada de un 0,8-12%). También se han comunicado casos de osteonecrosis maxilar asociados al tratamiento con bifosfonatos (orales o parenterales) en indicaciones no oncológicas como la osteoporosis y la enfermedad de Paget; en este caso no hay datos concluyentes pero se estima que la incidencia sería inferior a 1 caso por 1.000 pacientes en tratamiento.

Los factores de riesgo más importantes son la mayor potencia del bifosfonato, la vía de administración intravenosa, la dosis acumulada de bifosfonato y las intervenciones dentales previas.

Las recomendaciones actuales se basan en la individualización del tratamiento según el riesgo de fracturas en cada paciente y en garantizar las medidas preventivas dentales correspondientes. En general, hay que hacer una evaluación bucodental completa a los pacientes que deben ser tratados con bifosfonatos y tratar los problemas detectados de la forma más conservadora posible antes de iniciar el tratamiento. Durante el tratamiento hay que hacer revisiones odontológicas frecuentes y si son necesarias intervenciones dentales no conservadoras, como extracciones o procedimientos invasivos, se recomienda que el odontólogo refiera al paciente a centros con experiencia en este tipo de patología. También se recomienda informar al paciente sobre este riesgo, sobre qué hacer ante la aparición de problemas dentales, y sobre la necesidad de mantener una adecuada higiene bucodental y de mantener revisiones odontológicas periódicas. Por otra parte, se considera esencial el desarrollo de guías y protocolos para aplicar de forma efectiva estas recomendaciones, así como que los profesionales del ámbito de la odontología conozcan si los pacientes que tratan tienen factores de riesgo de osteonecrosis maxilar.

Encontrarán más información en:
http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI_2009-10_bisfosfonatos.htm

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Director David Elvira.

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

Subscripciones: Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. www.icf.uab.es, o bien en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

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

www.gencat.cat/salut