

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 6, n.º 2 • març - abril 2008



Generalitat de Catalunya  
Departament  
de Salut

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Vareniclina per a la deshabitució del tabac
- Malsons induïts per fàrmacs
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

## Vareniclina per a la deshabitució del tabac ■

La vareniclina (▲ Champix®) és un nou fàrmac d'administració per via oral per al tractament de la deshabitució del tabac amb un mecanisme d'acció diferent al d'altres fàrmacs emprats en aquesta situació.<sup>1</sup> La notificació de casos de depressió i conducta suïcida en pacients tractats ha motivat que les agències reguladores n'alertessin d'aquest risc. En aquest número en revisem les dades disponibles.

Per al tractament de la dependència del tabac cal que els fumadors estiguin motivats per deixar de fumar i un programa complet de consell i de suport. Malgrat això, alguns necessiten tractament farmacològic. Es disposa de la reposició nicotínica i de teràpies no nicotíniques com el bupropió.<sup>2</sup> L'eficàcia dels fàrmacs en la deshabitució del tabac és molt modesta; en els assaigs clínics a curt i mig termini en pacients motivats les taxes d'abstinència al cap d'un any han estat de 16 a 18%.<sup>3</sup>

### ■ Eficàcia

En dos assaigs clínics comparatius amb bupropió i placebo en un total de 2.045 adults fumadors motivats per deixar de fumar, de la setmana 9 a la 12 de

tractament un 44% dels tractats amb vareniclina havien deixat de fumar, en comparació d'un 30% del grup de bupropió i d'un 18% del grup placebo.<sup>4,5</sup> Un any després de l'inici dels assaigs, les taxes d'abstinència eren d'un 22-23% amb vareniclina, 15-16% amb bupropió i 8-10% amb placebo. Tots els pacients rebien tractament de suport complet. Manquen assaigs comparatius amb nicotina.

A fi d'avaluar si les taxes d'abstinència es podrien millorar amb una major durada del tractament, els fumadors que havien deixat el tabac després d'una tanda de 12 setmanes van ser aleatoritzats a continuar amb vareniclina durant 12 setmanes més o bé placebo.<sup>6</sup> Durant aquesta fase de manteniment un 70% del grup de vareniclina no fumava en comparació d'un 50% del grup placebo. Després d'un any les taxes eren de 44% i 37%, respectivament. No obstant, no està aprovat el seu ús més enllà de 12 setmanes.

No se sap si aquests resultats serien els mateixos en pacients menys motivats ni si l'abstinència es manté a més llarg termini. Tampoc no es coneix quin grau de suport cal per assegurar l'eficàcia del fàrmac en les condicions d'ús fora del context dels assaigs clínics.<sup>7</sup>

### ■ Efectes adversos

Els efectes adversos més descrits a curt termini són els trastorns digestius i els neuropsiquiàtrics. La

nàusea és l'efecte advers més freqüent (prop d'un 30% dels tractats en comparació d'un 10% amb placebo) que pot motivar-ne la retirada en un 3% dels tractats. Altres efectes adversos freqüents són vòmits, restrenyiment, somnis anòmals, insomni i cefalea. No s'ha establert l'eficàcia ni la toxicitat de la vareniclina en fumadors amb malalties mèdiques o psiquiàtriques greus. No se sap si les persones d'edat avançada tenen més risc d'efectes adversos, perquè s'han inclòs molts poques persones de més de 65 anys en els assaigs clínics. No es recomana en els menors de 18 anys. No es coneix la seva seguretat durant la gestació i la lactància. Manquen dades sobre la seva toxicitat a llarg termini.<sup>8</sup>

La notificació de casos de símptomes depressius i ideació suïcida en pacients que rebien vareniclina va motivar que l'FDA nord-americana i el Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP) de l'Agència Europea del Medicament (EMA) revisessin la seva seguretat. El novembre passat l'FDA nord-americana va informar sobre casos de depressió, ideació suïcida i trastorns del comportament, així com de somnolència, en pacients tractats amb vareniclina.<sup>9</sup> En molts casos aquests efectes apareixien durant els primers dies o setmanes de tractament, i alguns pacients no tenien antecedent de malaltia psiquiàtrica. El passat mes de gener l'AEMPS va anunciar que s'actualitzarà la informació del producte, tant la fitxa tècnica com el prospecte, per advertir els professionals sanitaris i els pacients de la possible aparició d'aquests símptomes en pacients tractats amb vareniclina. També es recorda que només s'ha d'utilitzar la vareniclina amb prescripció mèdica, i cal especial precaució en pacients amb alteracions psiquiàtriques subjacents. En cas d'ideació suïcida es recomana la immediata suspensió del tractament.<sup>10</sup>

El desembre de 2007 l'Agència britànica del medicament havia rebut 86 notificacions de depressió associada a l'ús de vareniclina (sovint en pacients amb antecedent psiquiàtric), 36 casos d'ideació suïcida, 72 de somnis anòmals, 125 de cefalea i 63 d'insomni.<sup>11</sup> Durant els primers sis mesos de comercialització de la vareniclina a França, l'Agència francesa ha rebut un total de 335 notificacions d'efectes adversos, sobretot trastorns digestius, psiquiàtrics i cardiovasculars.<sup>12</sup> Entre abril i novembre de 2007, a Canadà s'han notificat 107 casos d'efectes adversos associats a l'ús de vareniclina, dels quals 46 descriuen alteracions psiquiàtriques que inclouen 14 casos d'agressivitat, depressió i/o ideació suïcida.<sup>13</sup>

A Catalunya des de març de 2007 s'han rebut set notificacions espontànies de reaccions adverses per vareniclina, dos de les quals descriuen reaccions

neuropsiquiàtriques (cefalea en un cas, i disminució de l'atenció en un altre).

D'altra banda, hi ha dubte sobre un possible risc d'infart de miocardi associat a l'ús de vareniclina.<sup>14</sup> En els assaigs clínics, la incidència d'esdeveniments isquèmics greus va ser d'1,79 per 100 pacients-any i d'1,22 amb placebo. Aquest efecte advers està inclòs a la fitxa tècnica,<sup>15</sup> tot i que no queda clara la seva causalitat.

## Conclusió

La vareniclina és un nou fàrmac comercialitzat per al tractament de la deshabitació del tabac. En assaigs clínics en adults sans fumadors que estaven motivats per deixar de fumar, al cap d'un any un 22% dels tractats amb vareniclina havien deixat l'hàbit tabàquic, en comparació d'un 16% dels tractats amb bupropiò i un 8% dels del grup placebo. Tots els participants rebien un tractament de suport complet. No se sap si s'aconseguirien els mateixos resultats en pacients menys motivats ni si l'abstinència es manté a més llarg termini. Tampoc no es coneix quin grau de suport cal per assegurar l'eficàcia del fàrmac en la pràctica diària.

Els efectes adversos més freqüents de la vareniclina són digestius i neuropsiquiàtrics. La notificació de casos de depressió i d'ideació suïcida en pacients tractats ha motivat que les agències reguladores n'alertessin d'aquest risc. A la llum d'aquestes dades, es recomana precaució i vigilància dels pacients tractats davant de qualsevol alteració o canvis d'humor o del comportament. També hi ha dubtes sobre una possible toxicitat cardíaca. Atès que és un fàrmac amb un nou mecanisme d'acció hi ha incertesa sobre el seu perfil de toxicitat.

## Bibliografia

1. Aveyard P, West R. Managing smoking cessation. *BMJ* 2007; 335: 37-41. <http://www.bmj.com/cgi/reprint/335/7609/37>
2. Saltó E, Valverde A. Tractament farmacològic del tabaquisme. *Butll Inf Ter Departament de Salut* 2007; 19: 29-34. <http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/sanitat/pdf/bit607.pdf>
3. Anònim. Malaltia d'Alzheimer. Bupropiò. *Butll Inf Ter Departament de Sanitat i Seguretat Social* 2001; 13: 18-20. <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/Bit/BIT130501.pdf>
4. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, et al. Varenicline, an  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. A randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 47-55.
5. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, et al. Efficacy of varenicline, an  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation. A randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 56-63.
6. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation. A randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 64-71.
7. Nacional Prescribing Service. Desembre 2007. <http://www.npsradar.org.au>
8. Anònim. Ficha Eval Ter Navarra, 07/2007. [http://www.cfnavarra.es/salud/publicaciones/Fet/textos/FET\\_2007\\_7.pdf](http://www.cfnavarra.es/salud/publicaciones/Fet/textos/FET_2007_7.pdf)

9. <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Chantix>
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa 2008/01. <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/vareniclina-enero08.htm>
11. Medicines and Healthcare Regulatory Agency. Desembre 2007. <http://www.mhra.gov.uk>

12. Anònim. Varéicline: bilan britannique. Rev Prescrire 2008; 28(294): 266.
13. Anònim. Varenicline (Champix) and serious psychiatric reactions. Can Adv Reac News 2008; 18: 1-2.
14. Anònim. Varéicline: infarctus du myocarde. Rev Prescrire 2007; 27(288): 746.
15. Fitxa tècnica Champix (vareniclina). <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/champix/H-699-PI-es.pdf>

## Malsons induïts per fàrmacs ■

Els malsons es defineixen com a somnis desagradables que es presenten en la fase REM (*rapid eye movement*). Apareixen de forma espontània amb relativa freqüència, però també poden estar relacionats amb certs tractaments farmacològics.

L'ús de diversos fàrmacs ha estat associat a l'aparició de malsons, però per a molts d'ells el mecanisme de producció subjacent és desconegut. Diferents neurotransmisors han estat implicats en els mecanismes del son i els malsons i, de fet, els fàrmacs que més sovint s'han associat a malsons han estat els que afecten la norepinefrina, la serotonina, la dopamina, l'acetilcolina i el GABA, com ara els bloquejadors beta-adrenèrgics, antidepressius, agonistes dopaminèrgics, anticolinèrgics i les benzodiazepines.<sup>1,2</sup>

Els malsons induïts per fàrmacs solen ser lleus i es resolen amb la retirada del fàrmac sospitós. En una revisió de les 180 notificacions espontànies de malsons rebudes al Sistema Espanyol de Farmacovigilància entre 1983 i 2006, es va veure que el 72% dels casos notificats eren lleus i que el 83% es recuperaven amb la retirada del medicament.<sup>3</sup> En un 80% dels casos es van descartar causes no farmacològiques com a desencadenants dels malsons. En 133 notificacions, juntament amb els malsons es descrivien altres reaccions adverses psiquiàtriques, essent les més

freqüents l'insomni, les al·lucinacions, la somnolència i el nerviosisme.

Dels 199 fàrmacs sospitosos inclosos en aquestes notificacions, els grups terapèutics més freqüents van ser els ansiolítics i hipnòtics, els antibiòtics sistèmics, els antidepressius i els antiasmàtics. Els principis actius amb un major nombre d'exposicions sospitoses van ser la claritromicina, el zolpidem, el montelukast i l'efavirenz (vegeu la taula 1).

La mediana d'edat dels pacients descrits en les notificacions va ser de 51 anys (mínim 22 mesos; màxim 96 anys). En els pacients pediàtrics predominen els malsons induïts per antiasmàtics i antibiòtics, mentre que en pacients adults són principalment induïts per ansiolítics i hipnòtics.

Amb aquesta revisió només es pretén recordar la possible relació entre l'aparició de malsons i l'ús de certs fàrmacs, per tal d'afavorir que davant d'un pacient concret que els presenti se sospiti que un medicament hi pot estar implicat. En cas de sospita de malsons induïts per fàrmacs, cal notificar el cas al Centre de Farmacovigilància de Catalunya.

### Bibliografia

1. Thompson DF, Pierce DR. Drug-induced nightmares. Ann Pharmacother 1999; 33: 93-8.
2. Pagel JF, Helfter P. Drug induced nightmares – an etiology based review. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2003; 18: 59-67.
3. Solari P, Remesar G, Mendoza G, Cereza G, Pedrós C. Pesadillas inducidas por medicamentos identificadas a través del Programa de Notificación Espontánea. Libro de resúmenes. VII Jornadas de Farmacovigilancia. Cáceres, 22 y 23 de Marzo de 2007. <http://www.agemed.es/actividad/actCongresos/docs/libroVII-jornada-farmacovigilancia.pdf>

**Taula 1. Fàrmacs sospitosos més freqüents en les notificacions.**

Subgrup terapèutic	N (%)	Principi actiu	N
Ansiolítics i hipnòtics	31 (15,5%)	zolpidem	11
		tetrazepam	4
		alprazolam	3
		bromazepam	3
		zopiclona	2
Antibiòtics	29 (14,5%)	claritromicina	16
		ofloxacina	8
Antidepressius	18 (10,0%)	mirtazapina	6
		paroxetina	4
Antileucotriens	10 (5,0%)	montelukast	10
Inhibidors de l'HMG-CoA	10 (5,0%)	pravastatina	6
Antivírics	9 (4,5%)	efavirenz	9
Antipalúdics	7 (3,5%)	mefloquina	6
Inhibidors de la bomba de protons	6 (3,0%)	omeprazol	5
Bloquejadors beta-adrenèrgics	5 (2,5%)	atenolol	3
AINE	5 (2,5%)	ibuprofèn	2
		naproxèn	2

# 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>

## Rosiglitazona: noves contraindicacions i restriccions d'ús

En una nota informativa del passat mes de gener, l'AEMPS va anunciar noves restriccions d'ús per a la rosiglitazona, després que en un nou estudi s'hi observés un increment del risc d'insuficiència cardíaca, infart de miocardi i de la mortalitat global en pacients diabètics d'edat avançada tractats amb rosiglitazona. D'acord amb les recomanacions de l'EMA, es contraindica l'ús de rosiglitazona en pacients amb síndrome coronària aguda, i no es recomana en pacients amb cardiopatia isquèmica i/o arteriopatia perifèrica.

Les especialitats farmacèutiques comercialitzades a Espanya que contenen rosiglitazona són Avandia®, Avandamet® (en combinació amb metformina) i Avaglim® (en combinació amb glimepirida).

Trobareu més informació a:

<http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/rosiglitazona-eneroo8.htm>

## Risc de reaccions hepàtiques i cutànies greus per moxifloxacina

La moxifloxacina (Actira®, Proflox® i Octegra®) és una quinolona autoritzada a Espanya des de 1999 per al tractament d'infeccions bacterianes, com l'exacerbació de la bronquitis crònica, la pneumònia no greu adquirida a la comunitat i la sinusitis bacteriana aguda.

El passat mes de febrer l'AEMPS va informar dels resultats d'una revisió dels casos de reaccions adverses greus notificats arreu del món per la moxifloxacina. S'han notificat casos de reaccions hepàtiques greus relacionades amb l'ús de moxifloxacina, i tot i que la majoria dels pacients amb desenllaç conegut es van recuperar, vuit casos van ser mortals. En alguns casos la reexposició al fàrmac va ser positiva. Generalment els símptomes d'hepatotoxicitat apareixen als 3-10 dies de tractament, però també s'han descrit de forma aïllada entre 5 i 30 dies després de la retirada del tractament amb moxifloxacina. També s'han notificat casos de necròlisi epidèrmica tòxica (NET), dos d'ells mortals; i de síndrome d'Stevens-Johnson (SSJ), tres d'ells van ser mortals i altres set van posar en perill la vida del pacient.

D'acord amb les conclusions d'aquesta revisió, l'AEMPS fa èmfasi en què, tot i que no es coneix amb quina freqüència, el tractament amb moxifloxacina es pot associar amb l'aparició d'hepatitis fulminant i reaccions cutànies greus. Se'n contraindica l'ús en pacients amb alteracions de la funció hepàtica i en aquells amb valors de transaminases 5 vegades per sobre del límit superior de la normalitat. Aquesta informació s'inclourà a les fitxes tècniques i prospectes dels medicaments que contenen moxifloxacina.

Trobareu més informació a:

<http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/moxifloxacino-febo8.htm>

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Maria Assumpció Benito.

Comitè editorial Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Eduard Diogène, Ma José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, 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.cat](http://www.icf.uab.cat), o bé a l'adreça de correu electrònic [farmacovigilancia@gencat.net](mailto:farmacovigilancia@gencat.net)

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



[www.gencat.net/salut](http://www.gencat.net/salut)