

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 3, n.º 5 • octubre - desembre 2005



Generalitat de Catalunya
Departament de Sanitat
i Seguretat Social

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

- Efectes adversos de les tiazolidindiones
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS
- VI Jornades de Farmacovigilància: "Hacia la prevención del riesgo"

Efectes adversos de les tiazolidindiones ■

Les tiazolidindiones són un grup d'antidiabètics orals que estimulen un receptor nuclear específic (PPAR γ) i augmenten la sensibilitat a la insulina. A diferència de les sulfonilurees, no estimulen la secreció d'insulina. La **trogli tazona** va ser la primera tiazolidindiona comercialitzada a alguns països, però va ser retirada a causa d'una hepatotoxicitat idiosincràtica greu i de vegades mortal. Posteriorment, es van comercialitzar la **pioglitazona** (Actos[®]) i la **rosiglitazona** (Avandia[®]).

Ambdós fàrmacs són metabolitzats pel fetge. La pioglitazona és metabolitzada en part pel CYP3A4, i els seus metabòlits són actius i excretats per la bilis, però fins ara no s'han descrit **interaccions** de rellevància clínica amb altres fàrmacs metabolitzats per aquest isoenzim. La rosiglitazona és metabolitzada sobretot pel CYP2C8, a metabòlits menys actius que són excretats principalment per l'orina. El gemfibrozil augmenta la concentració plasmàtica de rosiglitazona, mentre que la rifampicina la disminueix.^{1,2}

Efectes cardiovasculars

La pioglitazona i la rosiglitazona poden produir retenció de líquids amb un increment del volum plasmàtic. En els assaigs clínics, els **edemes** han estat un dels efectes adversos més freqüents (3-5% dels pacients tractats amb glitazones).³

La retenció de líquids pot exacerbar o precipitar una insuficiència cardíaca, motiu pel qual les glitazones estan contraindicades en pacients amb història d'insuficiència cardíaca.^{4,5} En un assaig comparatiu entre pioglitazona i glibenclàmida en pacients amb insuficiència cardíaca (gra II o III) durant 24 setmanes, un 9,9% dels pacients tractats amb pioglitazona van ser hospitalitzats per un empitjorament de la insuficiència cardíaca, en comparació d'un 4,7% dels tractats amb glibenclàmida. El risc d'edema pulmonar i insuficiència cardíaca augmenta en combinació amb insulina. Per aquest motiu, l'administració concomitant de glitazones i insulina està contraindicada.^{4,7} Segons dos estudis americans, el risc d'insuficiència cardíaca en els pacients tractats amb una glitazona era d'entre 1,2 i 1,7 vegades més alt que en els tractats amb un altre

hipoglucemiant oral.^{8,9} No obstant, aquests resultats s'han d'interpretar amb cura, perquè són estudis observacionals fets als Estats Units, on el tractament amb una glitazona en cas d'insuficiència cardíaca moderada (classes I i II de la NYHA) i la combinació d'una glitazona amb insulina no estan contraindicats.

Recentment s'ha publicat l'assaig PROactive (*PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events*) de pioglitazona en la prevenció secundària dels esdeveniments cardiovasculars en pacients amb diabetis de tipus 2.¹⁰ Entre els tractats amb pioglitazona, un 6% van ingressar per causa d'una insuficiència cardíaca, en comparació d'un 4% del grup placebo (diferència significativa), tot i que no es van registrar diferències entre els dos grups en la mortalitat. L'ús de pioglitazona també es va associar a un augment en la incidència d'edemes no atribuïbles a insuficiència cardíaca.

El risc d'edemes i d'insuficiència cardíaca també pot augmentar quan s'administren glitazones en combinació amb AINE.^{4,5}

No s'han descrit efectes adversos sobre la pressió arterial amb l'ús de tiazolidindiones, malgrat l'increment del volum plasmàtic; algunes dades suggereixen una reducció modesta de la pressió arterial.¹⁴ En canvi, l'increment de volum plasmàtic s'ha relacionat amb una lleugera reducció de l'hematòcrit i la concentració d'hemoglobina que poden aparèixer per hemodilució.^{3,5}

Hepatotoxicitat

Tot i que el risc d'hepatotoxicitat associat a l'ús de pioglitazona i rosiglitazona sembla inferior al descrit amb troglitazona, s'han publicat alguns casos d'efectes indesitjats hepàtics per pioglitazona i per rosiglitazona.^{11,12} Es recomana una determinació basal d'ALT i posteriorment cada dos mesos durant el primer any de tractament. Les glitazones estan contraindicades en pacients amb una malaltia hepàtica. L'aparició d'una disfunció hepàtica clínica o una elevació de les ALT més de 3 vegades el límit superior del normal fan necessari suspendre el tractament amb aquests fàrmacs.^{4,5}

Alteracions metabòliques i lipídiques

Les tiazolidindiones poden alterar el metabolisme lipídic.¹³ La rosiglitazona pot produir un petit augment de la concentració de colesterol total, de les LDL i les HDL, però els quocients LDL/HDL i colesterol total/HDL pràcticament no es modifiquen. La pioglitazona sembla tenir un efecte favorable sobre les HDL i els triglicèrids. No obstant, no es coneixen les implicacions clíniques d'aquests canvis.¹⁴

Durant el tractament amb aquests fàrmacs, s'ha descrit augment de pes de magnitud similar a l'observat amb sulfonilurees, i poden augmentar el greix subcutani. Atès que després d'afegir una tiazolidindiona a una sulfonilurea es pot produir hipoglucèmia, cal vigilar la glucèmia i ajustar la dosi de sulfonilurea.¹⁴

Altres efectes indesitjats

Tot i que molt rars, s'han descrit casos d'angioedema, urticària, leucopènia i alteracions de la visió en pacients tractats amb tiazolidindiones.^{4,5}

Notificacions de reaccions adverses

Fins al novembre de 2005, al Centre de Farmacovigilància de Catalunya s'han rebut dues notificacions espontànies de sospita de reacció adversa a pioglitazona (un cas d'augment de pes i un d'edemes a les extremitats inferiors) i set de sospita d'efectes indesitjats a rosiglitazona (dos casos d'angioedema, dos de leucopènia, un d'insuficiència cardíaca, un d'anèmia, i un de nàusees i mareig).

Conclusió

La pioglitazona i la rosiglitazona poden produir retenció de líquids, amb edema i anèmia, i s'han associat a un risc d'edema pulmonar i insuficiència cardíaca que s'incrementa en pacients que en tenen història o que són tractats amb insulina. També s'han descrit casos d'hepatotoxicitat. No s'han d'emprar en pacients amb malaltia hepàtica o amb insuficiència cardíaca, i cal una vigilància acurada de la funció hepàtica i cardíaca dels pacients tractats amb aquests fàrmacs, sobretot a l'inici del tractament.

Davant la sospita d'una reacció adversa a una tiazolidindiona, cal notificar el cas al Centre de Farmacovigilància.

Bibliografia

- 1 Anònim. Pioglitazone, rosiglitazone. En monothérapie de deuxième ligne: non justifiée par l'évaluation clinique. *Rev Prescrire* 2005; 25: 175-9.
- 2 Scheen AJ. Drug interactions of clinical importance with antihyperglycaemic agents. An update. *Drug Safety* 2005; 28: 601-31.
- 3 Cheng AYY, Fantus IG. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *CMAJ* 2005; 172: 213-26.
- 4 Actos. Resumen de las características del producto. <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Actos/H-285-PI-es.pdf>
- 5 Avandia. Resumen de las características del producto. <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Avandia/H-268-PI-es.pdf>
- 6 Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004; 351: 1106-18.
- 7 Scheen AJ. Combined thiazolidinedione-insulin therapy. Should we be concerned about safety? *Drug Safety* 2004; 27: 841-56.

- 8 Delea TE, Edelsberg JS, Hagiwara M, Oster G, Phillips LS. Use of thiazolidinediones and risk of heart failure in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2003; 26: 2.983-99.
- 9 Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure. A consensus statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2003; 108: 2.941-8.
- 10 Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1.279-89.
- 11 Marcy TR, Britton ML, Blevins SM. Second-generation thiazolidinediones and hepatotoxicity. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1.419-23.
- 12 Farley-Hills E, Sivasankar R, Martin M. Fatal liver failure associated with pioglitazone. *BMJ* 2004; 329: 429.
- 13 Anònim. Efectes indesitjats dels nous tractaments de la diabetis. *Butll Groc* 2001; 14: 5-7.
- 14 Krentz AJ. Adverse effects of new treatments for diabetes: part 2. *Adv Drug React Bull* 2005; 231: 887-90.

Comunicacions de riscs a medicaments notificades per l'AEMPS ■

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a

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

■ Bifosfonats i osteonecrosi maxil·lar

Durant el mes de novembre de 2005, l'AEMPS ha alertat de l'aparició de casos d'osteonecrosi maxil·lar en pacients oncològics i ha anunciat canvis en les fitxes tècniques de

les especialitats farmacèutiques que contenen pamidronat (Aredia®, Linoten®, Pamifos®, Xinsidona®) i àcid zoledrònic (Zometa®). S'hi inclourà informació sobre aquest efecte indesitjat i recomanacions específiques per a la seva prevenció (dur a terme una revisió dental prèvia a l'inici del tractament amb bifosfonats per via intravenosa i evitar procediments odontològics en el decurs del mateix).

Recordareu que aquest problema de seguretat el vam tractar en un número anterior del butlletí (vegeu Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya 2005; 3: 9-11), on assenyalàvem que al Centre de Farmacovigilància de Catalunya havíem rebut només un cas. Volem destacar que des de la publicació d'aquell número del butlletí, hem anat rebent més notificacions d'osteonecrosi maxil·lar en pacients tractats amb bifosfonats. És per això que agraïm l'atenció que dispenseu al butlletí i la vostra col·laboració amb el Programa de Notificació Espontània.

Trobareu més informació a

http://www.agedmed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/cont_bisfosfonatos.htm

Taula. Bifosfonats comercialitzats a Espanya i indicacions autoritzades

Indicacions	Alendronat oral	Clodronat oral	Etidronat ¹ oral	Ibandronat i.v.	Pamidronat i.v.	Risedronat oral	Tiludronat oral	Zoledronat i.v.
	Fosamax [®] Fosamax semanal [®]	Bonefos [®]	Difosfen [®] Osteum [®]	Bondronat [®]	Aredia [®] Linoten [®] Xinsidona [®]	Actonel [®] Actonel semanal [®] Acrel [®]	Skelid [®]	Zometa [®]
Osteoporosi postmenopàusica	✓	-	✓	-	-	✓	-	-
Osteoporosi induïda per corticoides	-	-	-	-	-	✓	-	-
Malaltia de Paget	-	-	✓	-	✓	✓	✓	-
Hipercalcèmia induïda per tumors	-	✓	-	✓	✓	-	-	✓
Metàstasis òssies osteolítiques	-	-	-	✓ ²	✓ ³	-	-	✓ ⁴

¹ També està autoritzat en la prevenció i el tractament d'ossificacions heterotòpiques degudes a lesió de la medul·la espinal o per reemplaçament quirúrgic del maluc.

² Metàstasis de càncer de mama.

³ Metàstasis de càncer de mama i mieloma múltiple.

⁴ Metàstasis de processos malignes en general.

VI Jornades de Farmacovigilància: "Hacia la prevención del riesgo" ■

El Sistema Espanyol de Farmacovigilància celebrarà a **Madrid** els dies **30 i 31 de març de 2006** les **VI Jornades de Farmacovigilància**, organitzades per la Conselleria de Sanitat i Consum de la Comunitat de Madrid i l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

El programa dissenyat pel Comitè Científic aborda aspectes de diferents activitats encaminades a minimitzar el risc associat a l'ús de medicaments, així com a la necessitat de reforçar les activitats de farmacovigilància tant en poblacions especialment vulnerables (com els ancians, els nens o les dones embarassades) o amb patologies específiques com en medicaments amb una activitat farmacològica novedosa.

Les Jornades estan dirigides a tots els professionals sanitaris interessats en la farmacovigilància i les reaccions adverses als medicaments. Us animem a assistir-hi i a participar-hi activament.

Trobareu més informació a <http://www.jfv2006.com>

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

Comitè editorial Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Núria Casamitjana, Joan Costa, Eduard Diogène, M^a 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