

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 1, n.º 5 • octubre - desembre 2003



Generalitat de Catalunya
Departament de Sanitat
i Seguretat Social

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Efectes adversos dels interferons pegilats
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'Agència Espanyola del Medicament

Efectes adversos dels interferons pegilats ■

Per al tractament de l'hepatitis C crònica, l'interferó α , en monoteràpia o en combinació amb la ribavirina (Rebetol[®]), s'ha mostrat eficaç sobre la normalització de les transaminases, les modificacions histològiques i la negativització de la virèmia, tot i que no s'ha demostrat que previngui l'aparició de cirrosi ni d'hepatocarcinoma. Els dos tipus d'interferó disponibles, l'interferó α_{2a} (Roferon A[®]) i l' α_{2b} (Intron A[®]), han mostrat una relació benefici/risc similars.¹

La curta semivida de l'interferó α humà recombinant (5-8 hores) va conduir al desenvolupament dels interferons α pegilats o peginterferons. La pegilació consisteix en conjugar l'interferó amb una molècula derivada del polietilenglicol, per tal d'augmentar el pes molecular i retardar-ne l'eliminació. Els peginterferons tenen una semivida més llarga (40 hores el peginterferó α_{2b} i 80 hores el peginterferó α_{2a}) i permeten menys administracions (una vegada per setmana en comptes de tres).^{2,3}

En assaigs clínics comparatius, els peginterferons en monoteràpia s'han mostrat més eficaços que els interferons corresponents sobre la resposta virològica i bioquímica. En els pacients infectats per un virus de genotip 1 amb una càrrega vírica dèbil (≤ 2 milions de còpies per ml), la combinació de peginterferó amb ribavirina s'ha mostrat més eficaç que la combinació d'interferó amb ribavirina per reduir la càrrega vírica. Les dades disponibles suggereixen que l'eficàcia del peginterferó α_{2a} és similar a la del peginterferó α_{2b} . No s'ha demostrat que l'evolució de les lesions hepàtiques sigui diferent amb peginterferó que amb interferó.

El peginterferó α_{2a} (Pegasys[®]) i el peginterferó α_{2b} (Pegintoron[®]) van ser autoritzats l'any 2002 i 2000, respectivament. Estan indicats per al tractament d'adults amb hepatitis C crònica provada histològicament que presentin transaminases elevades sense descompensació hepàtica i ARN-VHC o anticossos anti-VHC positius. La combinació amb ribavirina està indicada en pacients no tractats prèviament i en els que han recidivat després d'haver respost a l'interferó α en monoteràpia. Les dosis recomanades de peginterferó α_{2a} són de 180 μg per setmana i de peginterferó α_{2b} d'1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per setmana en combinació amb ribavirina o de 0,5-1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per setmana en monoteràpia.^{4,5}

Els principals efectes adversos de l'interferó α són els símptomes gripals, els neuropsiquiàtrics (sobretot depressió) i els trastorns tiroïdals. Les dades disponibles suggereixen que el perfil d'efectes adversos del peginterferó α és similar al de l'interferó α .

Principals efectes adversos dels peginterferons

Els efectes indesitjats més freqüents en pacients tractats amb **peginterferó α_{2a}** en monoteràpia o combinat amb ribavirina van ser els trastorns generals (fatiga 50%), gastrointestinals (nàusees 24%), neuropsiquiàtrics (depressió 18-20%) i l'alopècia (en un 20%).⁴

En el principal assaig comparatiu, el peginterferó α_{2a} (sol o en combinació amb ribavirina) es va associar a una menor incidència de depressió (20-22%) que la combinació d'interferó α_{2b} amb ribavirina (30%).⁶ Els símptomes pseudogripals, com la febre, les miàlgies i els calfreds, també van ser menys freqüents amb peginterferó α_{2a} i ribavirina (43%, 42% i 24%, respectivament) que amb interferó α_{2b} i ribavirina (56%, 50% i 35%, respectivament).

Els efectes adversos més freqüents en pacients tractats amb **peginterferó α_{2b}** en monoteràpia o combinat amb ribavirina van ser reaccions locals en el punt d'injecció (39-54% de pacients), trastorns generals (cefalea 57-63%, mareig 7-17%, fatiga 43-56%, símptomes pseudogripals 18-21%, pèrdua de pes 8-30%), gastrointestinals (nàusees 20-43%, diarrea 13-20%, dolor abdominal 9-12%, anorèxia 10-35%), psiquiàtrics en més del 75% de pacients, la major part lleus o de gravetat moderada (depressió 26-34%, irritabilitat 19-32%, insomni 16-37%, ansietat 8-14%, bradipsíquica 9-18%), artromiàlgies (49-60%) i alopècia (20-45%).⁵

En els assaigs clínics amb peginterferó α_{2b} els quadres pseudogripals (com la febre), els trastorns gastrointestinals i les reaccions en el punt d'injecció van ser més freqüents que amb l'interferó α_{2b} .⁷

S'han descrit trastorns tiroïdals en prop d'un 5% dels pacients tractats amb peginterferó α .

Altres efectes adversos

Un 20% dels pacients tractats amb peginterferó α_{2a} i ribavirina van presentar neutropènia, en comparació d'un 5% dels tractats amb interferó α_{2b} i ribavirina.⁶ La majoria dels casos es van presentar durant les primeres dues setmanes i van millorar amb la reducció de la dosi o la suspensió del peginterferó α_{2a} . La neutropènia associada a l'ús de peginterferó α_{2b} està relacionada amb la dosi; un 18% amb una dosi d'1,5 μg per setmana en comparació d'un 10% amb 0,5 μg per setmana i d'un 8% amb interferó α_{2b} .⁵ També pot produir trombopènia en un 4% de pacients.

En els assaigs clínics amb peginterferó α_{2a} es van observar alguns casos d'aritmies i d'isquèmia miocàrdica en

pacients amb història de cardiopatia. Tot i que el nombre de casos és escàs, sembla existir una relació causal entre l'administració de peginterferó α_{2a} i els trastorns miocàrdics.⁴ També s'han descrit esdeveniments cardiovasculars (hipotensió, arítmia, taquicàrdia, miocardiopatia, infart de miocardi) en pacients tractats amb peginterferó α_{2b} .

Amb peginterferó α_{2a} i peginterferó α_{2b} ⁵ també s'han descrit casos d'ideació suïcida i d'intent d'autòlisi i d'altres reaccions adverses menys freqüents com ara diabetis,⁸ pneumonitis intersticial,⁹ trastorns oftalmològics (alteracions retinianes), hipertriglicèridèmia, augment de GPT, sarcoïdosi, i exacerbació de psoriasi.^{4,5}

Notificacions rebudes a Catalunya

Al desembre de 2002, a Catalunya hi havia 2.329 pacients amb hepatitis C tractats amb peginterferó α_{2b} i 356 amb interferó α . Fins al setembre de 2003, al Centre de Farmacovigilància de Catalunya s'han rebut 28 notificacions de sospita de reacció adversa per peginterferó α_{2b} . Per al peginterferó α_{2a} , comercialitzat dos anys després, se n'ha rebut només una, que descriu un cas de depressió amb ideació suïcida. Les 28 notificacions de peginterferó α_{2b} descriuen 44 reaccions adverses, les més freqüents de les quals són les hematològiques (leucopènia [7 casos], trombopènia [2], anèmia [2]), seguides de les endocrinològiques (diabetis [5], hipotiroidisme [3], hipertiroïdisme [1]), els trastorns generals (febre [2], síndrome pseudogripal [1], fatiga [1], pèrdua de pes [1]), i els efectes indesitjats psiquiàtrics (reaccions psicòtiques [3]).

Recomanacions per al seu ús

Atesos els riscos associats a l'ús del peginterferó, s'han de respectar les indicacions autoritzades, i cal avaluar la relació benefici/risc en cada pacient, seguir les recomanacions d'ús, i fer un seguiment acurat dels pacients durant el tractament per vigilar la toxicitat.

Abans d'iniciar un tractament amb peginterferó α , cal realitzar un recompte de leucòcits i de plaquetes, i repetir-lo a les 2 i a les 4 setmanes. S'ha de vigilar que els neutròfils no siguin inferiors a 1.500/ml i que les plaquetes no siguin inferiors a 100.000/ml. S'ha de fer una determinació de proves tiroïdals (TSH i T4) abans d'iniciar el tractament; es recomana repetir-la a les 2 i a les 4 setmanes i quan aparegui clínica de disfunció tiroïdal. En cas d'hipotiroidisme o d'hipertiroïdisme, s'ha de tractar. Es pot seguir el tractament sempre que es mantinguin uns nivells normals de TSH. També es recomana vigilar les concentracions de lípids.

Es recomana mantenir una hidratació adequada i tenir precaució en pacients amb història de cardiopatia. Les aritmies responen al tractament convencional, però pot ser necessari suspendre el peginterferó.

Les reaccions psiquiàtriques són potencialment greus i poden obligar a suspendre el tractament; es recomana

un seguiment acurat dels pacients que les desenvolupin. Davant la persistència o l'empitjorament de la clínica psiquiàtrica s'ha de suspendre el peginterferó.

En cas d'aparició de símptomes respiratoris, s'ha de fer un estudi radiològic. Si es demostra infiltració pulmonar, es recomana suspendre el peginterferó i iniciar tractament amb corticoides.

Si es presenten alteracions del camp visual o disminució de l'agudesesa visual, s'ha de dur a terme una exploració oftalmològica per descartar l'afectació retiniana. En pacients diabètics o hipertensos, aquesta exploració és recomanable fer-la abans d'iniciar el tractament.

A Catalunya, la prescripció d'aquests fàrmacs ha de ser efectuada per metges especialistes, amb experiència en el diagnòstic i seguiment d'aquests pacients, d'un centre hospitalari amb els mitjans diagnòstics adequats, després que el Consell Assessor sobre el tractament farmacològic de les hepatitis víriques del Departament de Sanitat i Seguretat Social hagi informat favorablement la sol·licitud de tractament.¹⁰

Conclusió

El perfil d'efectes adversos dels peginterferons α no és més favorable que el dels interferons α . Atesos els riscos associats a l'ús d'aquests fàrmacs, cal fer un seguiment acurat durant el tractament, seguir les recomanacions d'ús, vigilar l'aparició d'efectes adversos, i si apareixen, instaurar les mesures recomanades per al seu maneig i notificar-los al Centre de Farmacovigilància.

Bibliografia

1 Anònim. Tractament de l'hepatitis C crònica. Butll Inf Ter DSSS 2001; 13: 35-8.

- 2 Anònim. Pegylated interferon (Peg-Intron) for chronic hepatitis C. *Med Lett Drugs Ther* 2001; 43: 54-5.
- 3 Anònim. Peginterferon alfa-2a (Pegasys) for chronic hepatitis C. *Med Lett Drugs Ther* 2003; 45: 19-20.
- 4 The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for Proprietary Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR) «Pegasys–Peginterferon alfa-2a». EMEA 2002. CPMP/1996/02.
- 5 The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for Proprietary Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR) «Pegintron–Peginterferon alfa-2b». EMEA 2000. CPMP/244/00.
- 6 Fried MW, Shiffman ML, Reddy R, Smith C, Marinos G, Gonçales FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82.
- 7 Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al, and the International Hepatitis Interventional Therapy. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65.
- 8 Jabr FI, Ordinario MMD. Sudden onset of diabetic ketoacidosis during pegylated interferon alfa therapy. *Am J Med* 2003; 115: 158-9.
- 9 Kumar KS, Russo MW, Borczuk AC, Brown M, Esposito SP, Lobritto SJ, et al. Significant pulmonary toxicity associated with interferon and ribavirin therapy for hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2432-40.
- 10 Circular 1/2002 Direcció General de Recursos Sanitaris. Procediment de tramitació de les sol·licituds de tractament farmacològic amb hormona de creixement, amb interferó o per a l'esclerosi múltiple, la malaltia d'Alzheimer o hepatitis víriques.

Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'Agència Espanyola del Medicament

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a l'adreça <http://www.gencat.es/sanitat/depsan/units/sanitat/html/ca/farmacia/comrismed.htm>

Tractament de la infecció per VIH amb tenofovir, lamivudina i abacavir: manca de resposta virològica

El passat 31 de juliol, l'AEM va emetre una nota en la qual s'informava de noves recomanacions que, juntament amb el Comitè d'Espesialitats Farmacèutiques (*Committee for Proprietary Medicinal Products* [CPMP]) de l'Agència Europea d'Avaluació de Medicaments, es considera necessari fer en relació amb el tractament antiretroviral en pacients amb infecció per VIH.

Aquestes recomanacions han estat motivades pels resultats preliminars d'un assaig clínic multicèntric, randomitzat i obert per avaluar la seguretat i l'eficàcia de tenofovir (300 mg al dia) envers efavirenz (600 mg al dia), ambdós associats a abacavir (600 mg al dia) i lamivudina (300 mg al dia), en pacients amb infecció per VIH sense tractament previ. En el grup de tractament amb tenofovir es va observar una manca d'eficàcia, definida com a manca de resposta virològica en termes de reducció de la càrrega viral. A les 8 setmanes de tractament 50 dels 102 pacients inclosos en el grup que rebia tenofovir, abacavir i lamivudina (49%) complien la definició de manca de resposta (comparat amb 5 dels 92 pacients que rebien efavirenz, abacavir i lamivudina [5%]). Els resultats a les 12 setmanes de tractament eren similars; la proporció de pacients que no presentaven resposta era d'un 48% en el grup de tenofovir i d'un 5%

en el grup d'efavirenz. El braç de l'assaig corresponent al tractament amb tenofovir, abacavir i lamivudina es va interrompre.

Aquests resultats van ser presentats per la companyia que patrocinava l'estudi, GlaxoSmithKline, al CPMP, el qual va recomanar: (1) que no s'iniciïn nous tractaments amb la combinació de tenofovir, abacavir i lamivudina, i (2) que en pacients que ja reben aquesta combinació i presenten un control adequat, es revisi amb freqüència la càrrega viral i es consideri el canvi de tractament si se n'observa un increment.

Trobareu més informació a

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/2019403en.pdf>

<http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/tenofovir.asp>

Fe d'errates

A l'article "Tendinopaties per quinolones" del número 3 del Butlletí, al paràgraf on es donen les dades de les notificacions rebudes al Centre de Farmacovigilància de Catalunya hi ha una errada. On diu "Per ofloxacina, moxifloxacina, o levofloxacina no se n'ha rebut cap" hauria de dir "Per ofloxacina, moxifloxacina, o lomefloxacina no se n'ha rebut cap".

Podeu enviar els vostres comentaris, preguntes o suggeriments sobre temes relacionats amb la farmacovigilància a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@ics.scs.es.

Una selecció dels comentaris rebuts es publicarà periòdicament en una secció del Butlletí oberta als lectors.

Director Eugeni Sedano Monasterio. **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