

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 7, n.º 5 • octubre - desembre 2009



Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Efectes adversos en població pediàtrica
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

## Efectes adversos en població pediàtrica ■

En la població pediàtrica les reaccions adverses a medicaments són una causa important de morbi-mortalitat, i en ocasions poden ser greus. Diferents estudis suggereixen que les reaccions adverses a medicaments ocorren entre el 2 i el 5% dels nens que reben tractament farmacològic. Un 5% dels ingressos hospitalaris pediàtrics es deuen a reaccions adverses i un 10% dels nens hospitalitzats presenten reaccions adverses relacionades amb els fàrmacs durant l'ingrés.<sup>1-3</sup>

Cal tenir en compte que el comportament farmacocinètic de la majoria de fàrmacs varia respecte l'adult, i que hi ha diferències importants entre el període perinatal, lactància, infància i adolescència. Cal destacar també la variabilitat farmacodinàmica d'aquesta etapa, que comprèn un període de creixement i de maduració d'òrgans i sistemes que pot originar variacions en la resposta als fàrmacs, que fins i tot poden ser paradoxals. Com a exemples coneguts tenim l'afectació del creixement associat a l'ús de corticoides o la sedació per amfetamines. Un altre aspecte rellevant és la manca de formes galèniques

pediàtriques que fa necessària l'avaluació de noves fórmules adaptades (xarops, sobres).<sup>4</sup>

Totes aquestes diferències posen de manifest que els estudis en adults no permeten predir la resposta farmacològica en els nens i fan necessària la realització d'estudis clínics que defineixin la pauta posològica adequada i les condicions de seguretat en aquest grup de població.

En la població pediàtrica hi ha pocs estudis postautorització que avaluin la seguretat dels medicaments, i les restriccions ètiques i administratives fan que els nens, en general, no siguin inclosos en els assaigs clínics. Tots aquests factors fan que el coneixement del perfil de seguretat dels fàrmacs en pediatria sigui molt limitat.

Sovint en nens la prescripció d'un medicament es basa en dades obtingudes en la població adulta i s'utilitzen medicaments no autoritzats o en condicions d'ús diferents a les aprovades en aquest grup de població. En dos estudis publicats en nens menors de 16 anys en els quals s'avaluava la relació entre l'ús de medicació en condicions diferents a les autoritzades i el risc de reaccions adverses, es va veure que un 42% dels pacients havien rebut tractament farmacològic en condicions d'ús diferents a les aprovades.<sup>5,6</sup>

Davant la necessitat d'aconseguir l'accés dels nens a medicaments eficaços i segurs, el gener de 2007 va entrar en vigor a la Unió Europea una nova legislació (Reglament (EC) 1902/2006 del Parlament i del Consell Europeu) dirigida a promoure la recerca, el desenvolupament i l'autorització de medicaments específicament d'ús pediàtric.<sup>7</sup> En aquest Reglament, destaca la creació d'un Comitè Pediàtric a l'Agència Europea del Medicament (EMA) que avalua i aprova els plans d'investigació dels medicaments en pediatria, i el reconeixement de la importància de la farmacovigilància en la població infantil.<sup>8</sup> En aquest sentit, l'EMA ha publicat una guia sobre la conducta a seguir en la farmacovigilància dels medicaments utilitzats en pediatria i, entre d'altres iniciatives, es recull la importància d'estimular la participació dels pediàtres en el Programa de Notificació Espontània.<sup>9</sup> També cal mencionar un document elaborat per l'OMS on es fan recomanacions generals per a un seguiment eficaç de la seguretat dels medicaments en la població pediàtrica.<sup>10</sup>

Una revisió de la base de dades del Sistema de Farmacovigilància de Suècia des de 1987 a 2001 va incloure 5.771 notificacions de sospites de reaccions adverses en nens entre 0 i 15 anys d'edat. Per grups d'edat, el 60,5% eren nens de 4 anys o menys, i menys de l'1% de les reaccions es van produir en el període fetal o prenatal. En la distribució per sexes el 54,7% eren de sexe masculí. Les reaccions adverses notificades amb més freqüència van ser les cutànies (45%), els trastorns generals (20%), les psiquiàtriques (8%), les neurològiques (6,5%) i les gastrointestinals (5%). La majoria de pacients (un 74,5%) es van recuperar sense seqüeles. El 13% van patir reaccions adverses greus i 8 casos van ser mortals.

Dels 6.472 fàrmacs sospitosos inclosos en aquestes notificacions els subgrups terapèutics més freqüents van ser les vacunes (64%), antibiòtics d'ús sistèmic (10%), antiasmàtics (5%) i antiepilèptics (3%). Els principis actius més freqüentment implicats van ser les vacunes o les combinacions de vacunes que incloïen *Haemophilus influenza B* i diftèria, tètan i pertussis.<sup>2</sup>

Des de 1983 fins al desembre del 2008 s'han rebut al Centre de Farmacovigilància de Catalunya 1.476 notificacions espontànies de sospites de reaccions adverses en menors de 18 anys, de les quals 271 (18,4%) han estat greus.<sup>11</sup>

La mediana d'edat dels pacients va ser de 7 anys, i un 57% van ser de sexe masculí. Per grups d'edat, els nens entre 2 i 11 anys van ser els més afectats per reaccions adverses greus (en un 44% dels casos), seguits dels adolescents entre 12 i 17 anys (en un 33%) i els lactants entre 28 dies i 23 mesos (en un 20%). Les reaccions adverses més freqüents van ser les neurològiques (74; 22%), les hematològiques (36; 10,7%) i les cutànies (35; 10,4%).

Dels 346 fàrmacs sospitosos inclosos en aquestes notificacions, els subgrups terapèutics més freqüents van ser les vacunes, els antibiòtics d'ús sistèmic, els immunosupressors i els antiepilèptics (vegeu taula 1).

## Conclusió

En la població pediàtrica les reaccions adverses a medicaments són una causa important de patologia, en ocasions greu. En aquesta etapa en què la

Taula 1. Fàrmacs sospitosos més freqüents en les notificacions

Subgrup terapèutic	N (%)	Principi actiu	N
Vacunes	56 (16,1%)	vacuna pneumococ	12
		triple vírica	11
		vacuna DTP	8
Antibiòtics sistèmics	45 (13%)	gentamicina	4
		meropenem	4
Immunosupressors	38 (10,9%)	infiximab	12
		tacrolimús	7
Antiepilèptics	30 (8,6%)	valproat sòdic	9
		oxcarbazepina	5
Psicolèptics	19 (5,4%)	risperidona	5
		aripirazol	4
Antivírics	17 (4,9%)	zidovudina	4
Psicoanalèptics	16 (4,6%)	metilfenidat	7
		ibuprofèn	9
Antiinflamatoris	15 (4,3%)	diclofenac	2
		dactinomicina	5
Analgèsics	12 (3,4%)	metamizol	5
		paracetamol	2

necessitat d'avaluar la seguretat dels fàrmacs contrasta amb la manca d'estudis, la notificació de les sospites de reaccions adverses a medicaments té un especial interès a fi de conèixer el perfil de seguretat dels fàrmacs en aquest grup de població.

## Bibliografia

1. Palop V, Martínez-Mir I. Reacciones adversas a medicamentos en pediatría. En: Libro de resúmenes: VI Jornadas de Farmacovigilancia. Madrid, 30-31 de marzo de 2006. Págs. 66-69.
2. Kimland E, Rane A, Ufer M, Panagiotidis G. Paediatric adverse drug reactions reported in Sweden from 1987 to 2001. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2005;14:493-499.
3. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:77-83.
4. Peiré MA, Lucena MI, Ruiz-Extremera A, Jara P, Romero-González J, Andrade RJ. Toxicidad hepática por fármacos. Donde estamos y hacia dónde caminamos. *An Esp Pediatr* 2002;56:434-442.
5. Horen B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Pharmacol* 2002;54:665-670.
6. Ufer M, Kimland E, Bergman U. Adverse drug reactions and off-label prescribing for paediatric outpatients: a one year survey of spontaneous reports in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2004;13:147-152.
7. Regulation (EC) Nfl. 1902/2006 of the European Parliament and of the Council of 20 December 2006 amending Regulation 1901/2006 on medicinal products for paediatric use.
8. Guideline on conduct of pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population. London, European Medicines Agency, 2006. Doc. Ref. EMEA/CHMP/PhVWP/235910/2005 - rev.1 EMEA Consultat 3 de desembre de 2009. Disponible a <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/phvwp/23591005enfinal.pdf>
9. Commission guideline on the format and content of applications for agreement or modification of a paediatric investigation plan and requests for waivers or deferrals and concerning the operation of the compliance check and on criteria for assessing significant studies. Draft version, January 2007. Consultat 3 de desembre de 2009. Disponible a [http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/paediatrics/docs/draft\\_guideline\\_pip\\_2007-02.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/paediatrics/docs/draft_guideline_pip_2007-02.pdf)
10. Promoting safety of Medicines for children. World Health Organization 2007. Consultat 3 de desembre de 2009. Disponible a <http://apps.who.int/medicinedocs/index/assoc/s14235e/s14235e.pdf>
11. Coimbra J, Garcia Doladé N, Cereza García G. Serious adverse drug reaction in paediatric patients identified through spontaneous reporting system. En: Libro de resúmenes. XXII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. Badajoz, 14-16 de octubre de 2009. Pág. 18.

## 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>

### ■ Etravirina: reaccions cutànies i d'hipersensibilitat greus

El passat mes d'octubre, l'AEMPS va informar del risc de reaccions cutànies i d'hipersensibilitat greus associat a l'ús d'etravirina (Intelence®) i de l'actualització de la seva fitxa tècnica.

L'etravirina és un antiretroviral autoritzat a Europa l'agost de 2008 i indicat per al tractament de la infecció per VIH en combinació amb altres antiretrovirals. Recentment s'han notificat casos d'hipersensibilitat greus, com síndrome d'exantema amb eosinofília i símptomes sistèmics (DRESS), i casos de necròlisi epidèrmica tòxica, alguns d'ells mortals. També s'han observat alguns casos de síndrome de Stevens-Johnson i d'eritema multiforme.

Es recomana advertir el pacient d'aquest risc, interrompre el tractament davant la sospita d'un exantema greu o d'una reacció d'hipersensibilitat i no reiniciar-lo.

Trobareu més informació a:

[http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI\\_2009-11\\_intelence-etravirina.htm](http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI_2009-11_intelence-etravirina.htm)

### ■ Fibrosi sistèmica nefrogènica i contrastos de gadolini

El febrer de 2007, l'AEMPS va informar del risc d'aparició de fibrosi sistèmica nefrogènica (FSN) en relació amb l'administració de contrastos per a resonància magnètica que contenen gadolini, en pacients amb insuficiència renal greu (vegeu Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya 2007; 5: 7-8).

Aquest risc de FSN va motivar que la seguretat d'aquests contrastos hagi estat sotmesa a una revisió continuada per part de l'Agència Europea del Medicament (EMA). El passat mes de novembre, l'AEMPS va informar sobre les conclusions de la revisió feta a Europa sobre la seguretat d'aquests contrastos i de les mesures adoptades a fi de minimitzar el risc de FSN.

La FSN és una malaltia progressiva rara i greu que apareix en pacients amb insuficiència renal. Es caracteritza per l'aparició d'una fibrosi generalitzada de la pell i el teixit connectiu que evoluciona cap a una afectació sistèmica. No es coneix el mecanisme pel qual alguns tipus de contrastos de gadolini poden afavorir més que d'altres l'aparició de FSN, però s'ha suggerit que podria estar relacionat amb certes propietats fisicoquímiques que facilitarien l'alliberament de gadolini. El dipòsit de gadolini lliure als teixits podria induir fibrosi i el risc de FSN

s'incrementaria en els pacients amb insuficiència renal greu a causa de l'allargament del temps d'eliminació d'aquest metall.

Atès que el risc de desenvolupar FSN depèn del tipus de contrast de gadolini utilitzat, el CHMP de l'EMA ha establert tres categories de risc (risc alt, risc mig i risc baix) per als diferents contrastes de gadolini que determinen diferents condicions d'ús en diversos grups de pacients i que s'incorporaran a les seves fitxes tècniques (vegeu el Quadre).

L'ús dels contrastes de gadolini d'alt risc es contraindica en pacients amb insuficiència renal greu (aclarament de creatinina <30 ml/min), en trasplantats hepàtics i en pacients pendents de trasplantament hepàtic, i en nounats de menys de quatre setmanes. Per als contrastes de gadolini de risc mig i de risc baix, s'incorporen a les fitxes tècniques advertències sobre el seu ús en pacients amb insuficiència renal greu i en pacients que han rebut o esperen rebre un trasplantament hepàtic.

Per a tots els contrastes de gadolini es recorda la necessitat d'avaluar la funció renal abans d'administrar-los, la utilització de la dosi mínima recomanada, i l'especial risc de desenvolupar FSN en els pacients d'edat avançada per les característiques de la seva funció renal. Així mateix, cal esperar com a mínim una setmana entre ressonàncies.

Pel que fa a la lactància materna, cal suspendre-la com a mínim les 24 hores posteriors a l'administració d'un contrast d'alt risc, i valorar de forma individualitzada aquesta decisió després de l'administració d'un contrast de risc mig o baix.

**Risc elevat:** gadoversetamida (Optimark®), gadodiamida (Omniscan®), gadopentetat de dimeglumina (Magnevist®, Magnograf®)

**Risc mig:** gadofosveset trisòdic (Vasovist®), àcid gadoxètic (Primovist®), gadobenat de dimeglumina (Multihance®)

**Risc baix:** gadoterat de dimeglumina (Dotarem®), gadoteridol (Prohance®), gadobutrol (Gadograf®, Gadovist®)

Trobareu més informació a:

[http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI\\_2009-12\\_gadolinio.htm](http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI_2009-12_gadolinio.htm)

## Sibutramina i risc cardiovascular

El mes de desembre l'AEMPS va informar de l'inici de la revisió del perfil de seguretat de la sibutramina (Reductil®) per part del Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP) de l'EMA, arran de l'increment del risc cardiovascular observat a l'assaig clínic SCOUT (*Sibutramine Cardiovascular Outcome trial*). En aquest estudi s'hi ha inclòs uns 10.000 pacients amb obesitat o sobrepès, i malaltia cardiovascular i/o diabetis tipus 2 amb almenys un factor de risc cardiovascular addicional. Els pacients han rebut aleatòriament sibutramina a dosis de 10 mg/dia o placebo durant un període de cinc anys. D'acord amb les condicions d'ús autoritzades actualment, la sibutramina estaria contraindicada en la majoria dels pacients inclosos a l'assaig. Entre els resultats principals de l'estudi s'observa que els pacients que reben sibutramina tenen un augment de risc d'esdeveniments cardiovasculars greus com l'infart de miocardi o l'ictus. S'està valorant la implicació d'aquestes dades en la pràctica clínica habitual, i s'espera que aquesta avaluació finalitzi a finals del mes de gener.

En espera de les conclusions d'aquesta revisió, l'AEMPS recomana l'ús de sibutramina només en les condicions autoritzades, durant com a màxim un any, i suspendre el tractament si la resposta és inadequada als 3 mesos d'haver-lo iniciat. També recorda que l'ús de sibutramina està contraindicat en pacients amb antecedents de malaltia coronària, insuficiència cardíaca congestiva, malaltia arterial perifèrica, arítmia o malaltia vascular cerebral.

Trobareu més informació a:

[http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI\\_2009-13\\_sibutramina.htm](http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI_2009-13_sibutramina.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 Ibàñez, Neus Rams.

Subscripcions: 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.cat](http://www.icf.uab.cat), o bé a l'adreça de correu electrònic [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

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



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