Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

Vol. 7, n.º 4 • juliol - setembre 2009

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

- Antivirals i vacunes en la grip A/H1N1: plans de farmacovigilància
- Risc de pancreatitis per sitagliptina
- Aliskirèn: risc d'angioedema i disfunció renal
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Antivirals i vacunes en la grip A/H1N1: plans de farmacovigilància

En el context de l'actual pandèmia per grip A/H1N1, i com un més dels mecanismes de vigilància de la salut pública, s'han posat en marxa plans de farmacovigilància tant per als antivirals disponibles (oseltamivir –Tamiflu®– i zanamivir –Relenza®–), com per a les vacunes recentment aprovades.

Antivirals

En un número anterior del Butlletí (vegeu Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya 2007;5:4) s'informava dels efectes adversos de l'oseltamivir –els més freqüents digestius–, i en especial dels trastorns neuropsiquiàtrics relacionats amb el seu ús. La identificació de trastorns neurològics i de comportament, inclòs el suïcidi, a través de la notificació de casos postautorització confirma com és conegut que, tot i que els efectes adversos freqüents d'un fàrmac poden aparèixer en els assaigs clínics abans de la seva comercialització, la detecció d'efectes més rars i potencialment greus requereix l'exposició d'un gran nombre de pacients. Un cop comercialitzat, la notificació de casos de colitis i hemorràgia digestiva, de casos d'arítmia i de trastorns visuals va motivar la inclusió d'aquests riscos en la fitxa tècnica del producte.[1]

El zanamivir s'ha associat a reaccions adverses respiratòries, de vegades greus com el broncospasme agut i el deteriorament de la funció respiratòria.[2]

És previsible que davant la situació de pandèmia, s'incrementi la població tractada amb aquests antivirals;[3] en aquestes condicions, augmenten les possibilitats d'identificar nous problemes de seguretat.

Una de les eines de la farmacovigilància més útils en la vigilància postautorització dels medicaments per a la identificació de nous riscos és, sens dubte, la notificació espontània. Per aquest motiu, el Sistema Espanyol de Farmacovigilància (SEFV), coordinat per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS), ha dissenyat un protocol específic de recollida i maneig de la informació sobre sospites d'efectes adversos associats a l'ús d'oseltamivir i zanamivir, basat fonamentalment en l'estimulació

de la notificació espontània de les sospites de reaccions adverses als Centres de Farmacovigilància per part dels professionals sanitaris.[4] En aquest protocol es recull la importància d'estar especialment atent als efectes adversos greus i/o inesperats, als trastorns cutanis, hepàtics i neuropsiquiàtrics, i de notificar-los indicant clarament el nom comercial de l'antiviral, si el seu ús ha estat per a tractament o prevenció, la dosi administrada i el lot utilitzat pel pacient. També s'han de notificar els casos de falta d'eficàcia d'aquests antivirals en el tractament d'una persona diagnosticada de grip A/H1N1, ja sigui un pacient o bé un contacte.

La informació recollida permetrà conèixer millor el perfil de seguretat dels fàrmacs, i serà especialment útil en certs subgrups de pacients, com ara dones embarassades i nens de menys d'un any d'edat, per als quals actualment les dades són molt limitades. Recordeu per tant indicar en les vostres notificacions l'edat del pacient i les malalties subjacents o factors de risc que pateixi i que puguin afavorir complicacions de la grip o bé l'aparició de la pròpia reacció adversa.

Casos notificats

L'Agència Britànica del Medicament fa públics informes periòdics amb dades de les notificacions de sospites de reaccions adverses recollides per aquests antivirals. Segons el seu darrer informe, fins al 8 d'octubre s'havien rebut 793 notificacions per oseltamivir i 17 per zanamivir. El perfil de les sospites de reaccions adverses notificades –les més freqüents digestives i neuropsiquiàtriques– ha estat consistent amb el que es coneix sobre la seva toxicitat i es conclou que no s'han identificat nous problemes de seguretat que modifiquin la seva relació benefici-risc positiva.[5]

Fins al 16 d'octubre de 2009, el SEFV ha recollit 27 notificacions espontànies de sospita de reaccions adverses associades a l'oseltamivir (n=24) o al zanamivir (n=3). Els trastorns més freqüentment notificats per oseltamivir han estat els gastrointestinals i els hepàtics. La major part dels casos han estat lleus i s'han recuperat amb la retirada de l'antiviral. A Catalunya no s'ha recollit cap notificació per oseltamivir i només una per zanamivir, que descriu un cas de dispnea.

Així doncs, tal com també recull el Pla d'actuació a Catalunya enfront d'una infecció pel virus pandèmic (H1N1),[6] us encoratgem a què la identificació i notificació al Centre de Farmacovigilància de Catalunya de les sospites de reacció adversa formi part del seguiment dels pacients en tractament amb antivirals.

Vacunes pandèmiques

Davant la comercialització de les vacunes enfront el nou virus de la grip A/H1N1, l'AEMPS ha elaborat un pla que, entre altres iniciatives per garantir una farmacovigilància activa de les noves vacunes, inclou també la necessitat de recordar la importància de la notificació espontània de les sospites de reaccions adverses per identificar amb la major celeritat possible els riscos associats a les vacunes pandèmiques.[7]

Es prioritza la notificació d'efectes adversos greus o no descrits, i d'altres considerats d'especial interès per a la farmacovigilància de les vacunes, com ara encefalitis, neuritis, convulsions, síndrome de Guillain-Barré, paràlisi de Bell, alteracions desmielinitzants, anafilàxia, vasculitis, o fallida confirmada de la vacunació. És important indicar el nom comercial, la presentació concreta de la vacuna administrada i el número de lot, la via d'administració injectable, la dosi i si ha rebut altres vacunacions. A Catalunya, aquestes notificacions les podeu fer o bé directament al Centre de Farmacovigilància de Catalunya, o bé a través del Programa de Seguiment de Reaccions Adverses a Vacunes de la Direcció General de Salut Pública. La coordinació entre ambdós programes garanteix l'arribada de la informació al SEFV.

Conclusió

La participació activa de tots els professionals sanitaris en la farmacovigilància, tant dels antivirals com de les noves vacunes, a través de la notificació de sospites de reaccions adverses és essencial per aconseguir una monitorització eficient de la relació benefici-risc d'aquests medicaments.

Bibliografia

1. Tamiflu®. Resumen de las características del producto. http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tamiflu/emea-combined-h402es.pdf (consultat 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 (consultat 26 octubre 2009)
3. Protocol per a la utilització d'antivirals per al tractament i prevenció de la grip pel virus pandèmic (H1N1) 2009. http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir438/protantivirals2009.pdf (consultat 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 (consultat 20 octubre 2009)
5. UK suspected adverse drug reaction (ADR) analysis influenza antivirals – Tamiflu (oseltamivir) and Relenza (zanamivir). http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Swinefluinformation/index.htm (consultat 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 (consultat 20 octubre 2009)
7. Plan de Farmacovigilancia de las vacunas pandémicas. http://www.agemed.es/profHumana/farmacovigilancia/planVacunasPandemicas_gripeA_H1N1.htm (consultat 20 octubre 2009)

Risc de pancreatitis per sitagliptina

En el darrer número del Butlletí vam revisar els efectes adversos dels nous hipoglucemiants.[1] Us informàvem que els anàlegs del GLP-1 (*glucagon-like peptide* 1), com l'exenatida, produeixen efectes adversos digestius i s'han notificat casos greus de pancreatitis. Els inhibidors de la DPP4 (dipeptidilpeptidasa 4), com la sitagliptina i la vildagliptina, produeixen cefalea i s'associen a un augment del risc d'infecció. Concloíem que atès que són fàrmacs nous, la seva toxicitat no és ben coneguda.

El passat 25 de setembre, després de la publicació del butlletí, l'FDA nord-americana va alertar sobre casos notificats de pancreatitis aguda en pacients tractats amb sitagliptina.[2] Des de la seva comercialització als Estats Units l'any 2006, se n'han notificat 88 casos; dos dels quals eren pancreatitis necrotitzants o hemorràgiques. Un 20% dels casos es van produir durant el primer mes després de l'inici del tractament, i prop de la meitat es van resoldre després de retirar el fàrmac. No se sap si els pacients amb antecedent de pancreatitis tenen més risc de presentar pancreatitis per sitagliptina. En algun estudi en animals el tractament amb sitagliptina s'ha associat a un augment del recanvi ductal pancreàtic, metaplàsia ductal i, en un cas, pancreatitis.[3]

Es recomana una vigilància estreta dels pacients tractats amb sitagliptina en cas que presentin signes de pancreatitis, com dolor abdominal, nàusea, o vòmits, i retirar el fàrmac si se sospita la malaltia. També cal alertar els pacients davant l'aparició dels símptomes. La notificació de sospites de reaccions adverses en pacients tractats amb aquests fàrmacs ajudarà a conèixer el seu perfil de toxicitat a llarg termini.

Bibliografia

1. Efectes adversos dels nous hipoglucemiants. Butll Farmacovigilància Catalunya 2009;7:9-12. http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir1847/bfvg032009.pdf (consultat 26 octubre 2009)
2. FDA. Sitagliptin (marketed as Januvia and Janumet) – acute pancreatitis. 25 de setembre de 2009. http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm183800.htm (consultat 26 octubre 2009) http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm183764.htm (consultat 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.

Aliskirèn: risc d'angioedema i disfunció renal

L'aliskirèn (Rasilez®) és un nou antihipertensiu inhibidor directe de la renina.[1] Els resultats dels assaigs clínics de curta durada en pacients amb hipertensió arterial lleu o moderada indiquen que redueix la pressió arterial de manera similar als inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina (IECA) o als antagonistes de l'angiotensina. No obstant això, no hi ha dades sobre la seva eficàcia a llarg termini ni sobre la morbimortalitat cardiovascular, i és més car que altres antihipertensius.[2,3]

Les reaccions adverses descrites amb més freqüència en els assaigs clínics són la diarrea, la tos i l'edema perifèric. El passat mes de maig l'Agència Britànica del Medicament va alertar sobre un risc d'**angioedema** en pacients tractats amb aliskirèn.[4] Tot i que és un efecte advers rar, pot ser greu. No es recomana en pacients que han presentat angioedema associat a l'ús d'aliskirèn. En cas d'aparició de símptomes d'angioedema, cal retirar el fàrmac de manera immediata.

També s'han notificat casos d'**insuficiència renal aguda** (IRA) en pacients amb factors de risc de disfunció renal, com hipovolèmia o malaltia cardíaca, hepàtica o renal. En aquests pacients, així com en els que presenten estenosi unilateral o bilateral de l'artèria renal, es recomana una precaució extrema si s'administra aquest fàrmac. En cas que aparegui algun signe d'insuficiència renal cal suspendre el tractament. D'altra banda, els **antiinflamatoris no esteroïdals** (AINE) poden reduir l'efecte antihipertensiu de l'aliskirèn. Així mateix, els pacients d'edat avançada o amb alteració renal poden tenir més risc de deteriorament de la funció renal quan s'administren de manera concomitant un AINE i l'aliskirèn. Per tant, cal precaució en pacients tractats amb AINE.

Manquen dades sobre la seva eficàcia i toxicitat a llarg termini (com la morbimortalitat cardiovascular i renal) per poder determinar el seu lloc en terapèutica.

Bibliografia

1. Rasilez®. Resumen de las características del producto. http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/rasilez/H-780-PI-es.pdf (consultat 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. 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 (consultat 26 octubre 2009)

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

Bifosfonats i osteonecrosi maxil·lar: recomanacions per a la prevenció

El passat mes de setembre, l'AEMPS va actualitzar la informació sobre el risc d'osteonecrosi maxil·lar associada a l'ús de bifosfonats i les recomanacions per prevenir la seva aparició.

L'osteonecrosi maxil·lar es va associar inicialment a l'administració intravenosa de zoledronat i pamidronat en indicacions oncològiques. El mes de novembre de 2005, l'AEMPS ja va informar sobre aquest risc i sobre algunes recomanacions específiques de prevenció (vegeu Butlletí de Farmacovigilància 2005;3(5):19). Des d'aleshores la informació disponible sobre aquest problema de seguretat s'ha continuat avaluant tant pel Grup de Treball de Farmacovigilància de l'Agència Europea del Medicament com pel Comitè de Seguretat de Medicaments d'Ús Humà de l'AEMPS.

S'ha confirmat que es tracta d'una reacció adversa greu i potencialment incapacitant, principalment associada als bifosfonats més potents administrats a dosis altes per via intravenosa en tractaments oncològics (incidència acumulada estimada d'un 0,8-12%). També s'han comunicat casos d'osteonecrosi maxil·lar associats al tractament amb bifosfonats (orals o parenterals) en indicacions no oncològiques com l'osteoporosi i la malaltia de Paget; en aquest cas no hi ha dades concloents però s'estima que la incidència seria inferior a 1 cas per 1.000 pacients en tractament.

Els factors de risc més importants són la major potència del bifosfonat, la via d'administració intravenosa, la dosi acumulada de bifosfonat i les intervencions dentals prèvies.

Les recomanacions actuals es basen en la individualització del tractament segons el risc de fractures en cada pacient i en garantir les mesures preventives dentals corresponents. En general, cal fer una avaluació bucodental completa als pacients que han de ser tractats amb bifosfonats i tractar els problemes detectats de la forma més conservadora possible abans de començar el tractament. Durant el tractament cal fer revisions odontològiques freqüents i si són necessàries intervencions dentals no conservadores, com extraccions o procediments invasius, es recomana que l'odontòleg refereixi el pacient a centres amb experiència en aquest tipus de patologia. També es recomana informar el pacient sobre aquest risc, sobre què fer davant l'aparició de problemes dentals, i sobre la necessitat de mantenir una adequada higiene bucodental i de mantenir revisions odontològiques periòdiques. D'altra banda, es considera essencial el desenvolupament de guies i protocols per aplicar de forma efectiva aquestes recomanacions, així com que els professionals de l'àmbit de la odontologia coneguin si els pacients que tracten tenen factors de risc d'osteonecrosi maxil·lar.

Trobareu més informació a:
http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI_2009-10_bisfosfonatos.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 Ibáñez, 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, o bé a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

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

www.gencat.cat/salut