Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

Vol. 5, n.º 4 • juliol - setembre 2007

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

- Efectes adversos neuropsiquiàtrics per oseltamivir
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Efectes adversos neuropsiquiàtrics per oseltamivir

L'oseltamivir (Tamiflu®) és un antivíric comercialitzat per al tractament i la prevenció de la grip en adults i en nens de més d'un any. L'any 2005 es van descriure alguns casos de reaccions cutànies i de trastorns neuropsiquiàtrics greus en pacients tractats amb oseltamivir, i recentment s'han notificat nous casos de trastorns del comportament amb resultat de suïcidi en adolescents tractats amb aquest fàrmac. Aquests efectes adversos greus han generat preocupació per la toxicitat de l'oseltamivir.

L'oseltamivir és un anàleg de l'àcid siàlic que inhibeix la neuraminidasa del virus de la grip A i B.[1] Els inhibidors de la neuraminidasa (oseltamivir i zanamivir) inhibeixen l'alliberació de nous virions de les cèl·lules infectades i impedeixen la propagació del virus.

En el tractament de la grip, l'administració d'oseltamivir durant les primeres 48 hores des de l'inici dels símptomes en redueix la durada en un a dos dies, i en pacients amb risc de complicacions redueix lleugerament la incidència de pneumònia i la taxa d'ingrés. En la profilaxi postexposició, l'oseltamivir ha mostrat un efecte preventiu en un 80-90% dels tractats. En la prevenció de la grip estacional, l'administració d'oseltamivir evitaria la grip confirmada en un 74% dels tractats.[2,3]

En alguns països, com al Regne Unit, se n'ha restringit la prescripció d'oseltamivir per al tractament i la profilaxi postexposició en persones amb risc de complicacions (>65 anys, malaltia cardiovascular, respiratòria o renal crònica, immunodeprimits i diabètics). Aquesta restricció n'ha limitat l'ús d'oseltamivir a pocs milers de persones. No obstant, es calcula que a tot el món uns 45 milions de pacients han rebut el fàrmac, potser en part afavorit pel temor d'una possible pandèmia.

Els efectes adversos més freqüents de l'oseltamivir són els trastorns digestius, com nàusea, vòmits i dolor abdominal. També s'han descrit alguns casos d'augments dels enzims hepàtics i de reaccions cutànies greus, com síndrome d'Stevens-Johnson i eritema multiforme.[4] Segons l'FDA, de les 75 notificacions rebudes entre març de 2004 i març de 2005 a tot el món d'efectes adversos greus en nens tractats amb

oseltamivir, en 12 casos eren alteracions cutànies o d'hipersensibilitat, com síndrome d'Stevens-Johnson, reaccions anafilàctiques, eritemes multiformes o síndrome de Lyell (gairebé totes eren del Japó).[5]

Trastorns neuropsiquiàtrics

En els assaigs clínics en nens, no es va observar un augment dels esdeveniments adversos neuropsiquiàtrics en els pacients tractats amb oseltamivir en comparació del grup placebo. L'any 2005, no obstant, segons l'FDA s'havien rebut 32 casos notificats de trastorns neuropsiquiàtrics en nens tractats amb oseltamivir; es tractava de trastorns del comportament, confusió, al·lucinacions i convulsions. L'EMEA va alertar de dues morts per suïcidi al Japó en adolescents de 17 i 14 anys, que en els dos casos s'havien precedit d'un trastorn del comportament.

A finals del 2006, s'havien notificat 103 casos de trastorns neuropsiquiàtrics, com *delirium*, convulsions i encefalitis, tres dels quals mortals, en nens tractats amb oseltamivir. L'edat mitjana dels pacients era de 12 anys, i gairebé tots els casos notificats procedien del Japó, on més s'ha utilitzat aquest fàrmac.[6] L'FDA, després de revisar les dades dels assaigs clínics i de postcomercialització, va considerar que aquests esdeveniments no estaven clarament associats amb el fàrmac i que podrien estar relacionats amb unes taxes més elevades d'encefalitis per la grip al Japó.[7]

El març de 2007 les autoritats japoneses van recomanar evitar la prescripció d'oseltamivir en adolescents de 10 a 19 anys, després de dos nous suïcidis en nois de 14 anys tractats amb el fàrmac, que elevava el nombre de casos mortals relacionats amb el fàrmac a 54 (16 dels quals en nens o adolescents).[8] A la Unió Europea, l'EMEA va anunciar que s'inclouria a la fitxa tècnica informació sobre efectes adversos neuropsiquiàtrics en nens i adolescents.[9] A l'apartat d'efectes adversos neuropsiquiàtrics, s'inclou que durant l'administració d'oseltamivir s'han registrat convulsions, disminució del nivell de consciència, comportament anormal, al·lucinacions i delirium, que en rares ocasions han conduït a lesions accidentals. Es recomana una vigilància estreta dels pacients, sobretot nens i adolescents, i si hi ha signes de comportament anormal cal avisar immediatament al seu metge.

A França el 2007 s'han notificat quatre casos de trastorns digestius o cutanis en nens de 3 a 9 anys i tres casos de trastorns neuropsiquiàtrics en adults, en forma de síndrome extrapiramidal, somnolència, ansietat i al·lucinacions.[10]

No hi ha proves concloents d'una relació de causalitat entre les morts i l'ús d'oseltamivir, atesa la possibilitat d'encefalopatia associada a la infecció gripal. No obstant, en estudis en animals s'ha descrit toxicitat neurològica i morts de rates joves exposades a l'oseltamivir.[5]

Els laboratoris fabricants han anunciat que es faran nous estudis en animals i en humans sobre la farmacocinètica cerebral de l'oseltamivir, així com una anàlisi dels estudis epidemiològics, per tal d'entendre millor els efectes neuropsiquiàtrics adversos del fàrmac registrats al Japó.[11]

La controvèrsia sobre l'oseltamivir reflecteix una vegada més 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 més greus requereix l'exposició d'un gran nombre de pacients. Davant la sospita de qualsevol efecte advers per oseltamivir, cal notificar-lo a través de la targeta groga.

Conclusions

En el tractament de la grip, l'oseltamivir té una eficàcia modesta, i en pacients amb risc de complicacions redueix lleugerament la incidència de pneumònia. Els seus efectes adversos més freqüents són digestius, però s'han descrit reaccions cutànies i trastorns neuropsiquiàtrics greus en pacients tractats amb oseltamivir. En el tractament de la grip en persones sanes, es recomanen mesures conservadores com el repòs, l'augment de la ingesta de líquids i l'administració d'analgèsics per al tractament simptomàtic. En les persones amb risc de complicacions, els possibles efectes beneficiosos del tractament semblen majors, però la vacunació encara ofereix una primera línia de defensa cost-efectiva.

Atès que la seva eficàcia en la grip és modesta i que s'associa a un risc d'efectes adversos greus, la seva relació benefici-risc com a antigripal és incerta. Cal limitar l'ús de l'oseltamivir, sobretot en nens, i reservar-lo en persones amb risc de complicacions. La vacunació antigripal continua sent el tractament preventiu de primera elecció, tant en adults com en els nens de risc.

Bibliografia

1. Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. N Engl J Med 2005:353:1363-73.
2. Anònim. Grip, grip aviària i antivírics. Butll Groc 2006;19:1-4.
3. Departament de Salut. Grip aviària. http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/dir438/doc9782.html

4. European Medicines Evaluation Agency. Scientific discussion. 2006. http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tamiflu/Tamiflu-H-402-II-20.pdf
5. Anònim. Oseltamivir: effets indésirables neurologiques et cutanés chez des enfants. Rev Prescrire 2006;26(273):432-33.
6. http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm#tamiflu
7. Anònim. New concerns about oseltamivir. Lancet 2007;369:1056.
8. Maxwell RJM. Tamiflu and neuropsychiatric disturbance in adolescents. BMJ 2007;334:1232-3.
9. European Medicines Agency. Press release. European Medicines Agency statement on safety of Tamiflu. 23 de marc de 2007. Ref EMEA/134566/2007.
10. Anònim. Oseltamivir: troubles neuropsychiatriques. Rev Prescrire 2007;27(284):435.
11. Anònim. New studies to investigate Tamiflu's brain effects. Scrip 2007;3270:26.

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

Piroxicam: medicament de diagnòstic hospitalari

El passat mes de juny, en una nota informativa l'AEMPS va anunciar que el piroxicam, en totes les especialitats d'administració sistèmica (Brexinil®, Cycladol®, Doblexan®, Feldene®, Improntal®, Vitaxicam® i diverses especialitats genèriques), passaria a tenir qualificació de medicament de diagnòstic hospitalari, seguint les recomanacions del Comitè de Medicaments d'ús Humà (CHMP) de l'Agència Europea del Medicament (EMEA). Aquesta qualificació ha estat efectiva a partir de l'1 de setembre. Com a continuació d'aquesta nota, el 20 de juliol l'AEMPS va informar dels canvis a la fitxa tècnica d'aquests medicaments.

Després de revisar el balanç benefici-risc d'aquest medicament, l'EMEA va concloure que els riscs de reaccions adverses gastrointestinals i de reaccions cutànies greus associades a l'ús de piroxicam són superiors als d'altres AINE clàssics.

Per tal de minimitzar aquests riscs, l'AEMPS ha restringit les condicions d'ús del piroxicam i només podrà ser prescrit inicialment per especialistes en reumatologia, medicina interna, geriatria o medicina física i rehabilitació, i està sotmès a visat d'inspecció. El seu ús s'ha de restringir a les noves indicacions autoritzades (tractament simptomàtic de l'artrosi, de l'artritis reumatoide i de l'espondilitis anquilosant, tot i que no com de primera línia), cal respectar la dosi màxima diària (20 mg) i fer tractaments de curta durada.

A la fitxa tècnica també s'han afegit noves contraindicacions, advertències i precaucions. Caldrà considerar l'ús concomitant de gastroprotectors en tots els pacients, especialment en els d'edat avançada. No s'ha d'utilitzar en pacients de més de 80 anys, ni de forma concomitant amb anticoagulants o amb altres AINE o àcid acetilsalicílic a dosis superiors a 500 mg, ni en pacients amb antecedents d'úlcera o sagnat gastrointestinal, ni en pacients amb antecedents de reaccions cutànies a piroxicam.

Trobareu més informació a:

http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/piroxicam-junio07-10.htm

http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/piroxicam.julio07.htm

Toxina botulínica: risc d'efectes adversos greus per disseminació de la toxina

El passat mes de juliol l'AEMPS va alertar del risc d'efectes adversos greus per disseminació de la toxina botulínica a llocs distants de la seva administració.

La toxina botulínica és una neurotoxina, elaborada pel bacteri *Clostridium botulinum*, que impedeix l'alliberació d'acetilcolina en la unió neuromuscular i produeix una denervació parcial reversible dels músculs on s'injecta.

Una revisió de les dades disponibles feta pel grup de treball de Farmacovigilància (PhVWP) de l'EMEA ha revelat que a Europa s'han notificat casos greus, alguns amb desenllaç mortal, de debilitat muscular, disfàgia o pneumònia per aspiració en relació amb l'administració de toxina botulínica. Al Sistema Espanyol de Farmacovigilància (SEFV) s'han rebut 12 notificacions de casos greus, 8 dels quals van presentar símptomes relacionats amb la disseminació de la

toxina: disfàgia (5), debilitat muscular (6) i pneumònia (2). Sis dels casos greus van ser en nens de menys de 13 anys, un d'ells amb desenllaç mortal.

Per aquest motiu, l'AEMPS ha recomanat que en l'ús de la toxina botulínica se segueixin les tècniques d'administració i les instruccions específiques de cada medicament i indicació. També recorda que les unitats de toxina botulínica no són intercanviables entre les diferents especialitats i que s'informi els pacients d'aquest risc de disseminació perquè sol·licitin assistència mèdica en cas que apareguin trastorns respiratoris, de la parla o de la deglució. Així mateix, es fa èmfasi en què els pacients amb trastorns neurològics o amb dificultats de la deglució tenen un major risc de presentar aquestes reaccions adverses.

A Espanya hi ha autoritzades, en diferents indicacions, quatre especialitats que contenen toxina botulínica: Botox®, Dysport®, NeuroBloc® i Vistabel®.

Trobareu més informació a:

http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/toxinaBotulinica.htm

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Director Maria Assumpció de Benito.

Comitè editorial Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Glòria Cereza, Núria Casamitjana, 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.es, o bé a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@ics.scs.es

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

www.gencat.net/salut