

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

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



Generalitat de Catalunya  
Departament de Sanitat  
i Seguretat Social

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Efectos adversos de los interferones pegilados
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la Agencia Española del Medicamento

## Efectos adversos de los interferones pegilados ■

Para el tratamiento de la hepatitis C crónica, el interferón  $\alpha$ , en monoterapia o en combinación con la ribavirina (Rebetol®), se ha mostrado eficaz sobre la normalización de las transaminasas, las modificaciones histológicas y la negativización de la viremia, aunque no se ha demostrado que prevenga la aparición de cirrosis ni de hepatocarcinoma. Los dos tipos de interferón disponibles, el interferón  $\alpha_{2a}$  (Roferon A®) y el  $\alpha_{2b}$  (Intron A®), han mostrado una relación beneficio/riesgo similares.<sup>1</sup>

La corta semivida del interferón  $\alpha$  humano recombinante (5-8 horas) condujo al desarrollo de los interferones  $\alpha$  pegilados o peginterferones. La pegilación consiste en conjugar el interferón con una molécula derivada del polietilenglicol, con el fin de aumentar el peso molecular y retrasar su eliminación. Los peginterferones tienen una semivida más larga (40 horas el peginterferón  $\alpha_{2b}$  y 80 horas el peginterferón  $\alpha_{2a}$ ) y permiten menos administraciones (una vez por semana en vez de tres).<sup>2,3</sup>

En ensayos clínicos comparativos, los peginterferones en monoterapia se han mostrado más eficaces que los interferones correspondientes sobre la respuesta virológica y bioquímica. En los pacientes infectados por un virus de genotipo 1 con una carga vírica débil ( $\leq 2$  millones de copias por ml), la combinación de peginterferón con ribavirina se ha mostrado más eficaz que la combinación de interferón con ribavirina para reducir la carga vírica. Los datos disponibles sugieren que la eficacia del peginterferón  $\alpha_{2a}$  es similar a la del peginterferón  $\alpha_{2b}$ . No se ha demostrado que la evolución de las lesiones hepáticas sea diferente con peginterferón que con interferón.

El peginterferón  $\alpha_{2a}$  (Pegasys®) y el peginterferón  $\alpha_{2b}$  (Pegintron®) fueron autorizados en el 2002 y el 2000, respectivamente. Están indicados para el tratamiento de adultos con hepatitis C crónica probada histológicamente que presentan transaminasas elevadas sin descompensación hepática y ARN-VHC o anticuerpos anti-VHC positivos. La combinación con ribavirina está indicada en pacientes no tratados previamente y en los que han recidivado después de haber respondido al interferón  $\alpha$  en monoterapia. Las dosis recomendadas de peginterferón  $\alpha_{2a}$  son de 180  $\mu$ g

por semana y de peginterferón  $\alpha_{2b}$  de 1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  por semana en combinación con ribavirina o de 0,5-1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  por semana en monoterapia.<sup>4,5</sup>

Los principales efectos adversos del interferón  $\alpha$  son los síntomas gripales, los neuropsiquiátricos (sobre todo depresión) y los trastornos tiroideos. Los datos disponibles sugieren que el perfil de efectos adversos del peginterferón  $\alpha$  es similar al del interferón  $\alpha$ .

## Principales efectos adversos de los peginterferones

Los efectos adversos más frecuentes en pacientes tratados con **peginterferón  $\alpha_{2a}$**  en monoterapia o combinado con ribavirina fueron los trastornos generales (fatiga 50%), gastrointestinales (náuseas 24%), neuropsiquiátricos (depresión 18-20%) y la alopecia (en un 20%).<sup>4</sup>

En el principal ensayo comparativo, el peginterferón  $\alpha_{2a}$  (solo o en combinación con ribavirina) se asoció a una menor incidencia de depresión (20-22%) que la combinación de interferón  $\alpha_{2b}$  con ribavirina (30%).<sup>6</sup> Los síntomas pseudogripales, como la fiebre, las mialgias y los escalofríos, también fueron menos frecuentes con peginterferón  $\alpha_{2a}$  y ribavirina (43%, 42% y 24%, respectivamente) que con interferón  $\alpha_{2b}$  y ribavirina (56%, 50% y 35%, respectivamente).

Los efectos adversos más frecuentes en pacientes tratados con **peginterferón  $\alpha_{2b}$**  en monoterapia o combinado con ribavirina fueron reacciones locales en el punto de inyección (39-54% de pacientes), trastornos generales (cefalea 57-63%, mareo 7-17%, fatiga 43-56%, síntomas pseudogripales 18-21%, pérdida de peso 8-30%), gastrointestinales (náuseas 20-43%, diarrea 13-20%, dolor abdominal 9-12%, anorexia 10-35%), psiquiátricos en más del 75% de pacientes, la mayor parte leves o de gravedad moderada (depresión 26-34%, irritabilidad 19-32%, insomnio 16-37%, ansiedad 8-14%, bradipsiquia 9-18%), artromialgias (49-60%) y alopecia (20-45%).<sup>5</sup>

En los ensayos clínicos con peginterferón  $\alpha_{2b}$  los cuadros pseudogripales (como la fiebre), los trastornos gastrointestinales y las reacciones en el punto de inyección fueron más frecuentes que con el interferón  $\alpha_{2b}$ .<sup>7</sup>

Se han descrito trastornos tiroideos en alrededor de un 5% de los pacientes tratados con peginterferón  $\alpha$ .

## Otros efectos adversos

Un 20% de los pacientes tratados con peginterferón  $\alpha_{2a}$  y ribavirina presentaron neutropenia, en comparación con un 5% de los tratados con interferón  $\alpha_{2b}$  y ribavirina.<sup>6</sup> La mayoría de los casos se presentaron durante las primeras dos semanas y mejoraron con la reducción de la dosis o la suspensión del peginterferón  $\alpha_{2a}$ . La neutropenia asociada al uso de peginterferón  $\alpha_{2b}$  está relacionada con la dosis; un 18% con una dosis de 1,5  $\mu\text{g}$  por semana en comparación con un 10% con 0,5  $\mu\text{g}$  por

semana y de un 8% con interferón  $\alpha_{2b}$ .<sup>5</sup> También puede producir trombopenia en un 4% de pacientes.

En los ensayos clínicos con peginterferón  $\alpha_{2a}$  se observaron algunos casos de arritmias y de isquemia miocárdica en pacientes con historia de cardiopatía. Aunque el número de casos es escaso, parece existir una relación causal entre la administración de peginterferón  $\alpha_{2a}$  y los trastornos miocárdicos.<sup>4</sup> También se han descrito acontecimientos cardiovasculares (hipotensión, arritmia, taquicardia, miocardiopatía, infarto de miocardio) en pacientes tratados con peginterferón  $\alpha_{2b}$ .<sup>5</sup>

Con peginterferón  $\alpha_{2a}$  y peginterferón  $\alpha_{2b}$  también se han descrito casos de ideación suicida y de intento de autólisis y otras reacciones adversas menos frecuentes como diabetes,<sup>8</sup> neumonitis intersticial,<sup>9</sup> trastornos oftalmológicos (alteraciones retinianas), hipertrigliceridemia, aumento de GPT, sarcoidosis, y exacerbación de psoriasis.<sup>4,5</sup>

## Notificaciones recibidas en Cataluña

En diciembre de 2002, en Cataluña había 2.329 pacientes con hepatitis C tratados con peginterferón  $\alpha_{2b}$  y 356 con interferón  $\alpha$ . Hasta septiembre de 2003, en el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña se han recibido 28 notificaciones de sospecha de reacción adversa por peginterferón  $\alpha_{2b}$ . Para el peginterferón  $\alpha_{2a}$ , comercializado dos años después, se ha recibido sólo una, que describe un caso de depresión con ideación suicida. Las 28 notificaciones de peginterferón  $\alpha_{2b}$  describen 44 reacciones adversas, las más frecuentes de las cuales son las hematológicas (leucopenia [7 casos], trombopenia [2], anemia [2]), seguidas de las endocrinológicas (diabetes [5], hipotiroidismo [3], hipertiroidismo [1]), los trastornos generales (fiebre [2], síndrome pseudogripal [1], fatiga [1], pérdida de peso [1]), y los efectos adversos psiquiátricos (reacciones psicóticas [3]).

## Recomendaciones para su uso

Dados los riesgos asociados al uso del peginterferón, se deben respetar las indicaciones autorizadas, y hay que evaluar la relación beneficio/riesgo en cada paciente, seguir las recomendaciones de uso, y hacer un seguimiento cuidadoso de los pacientes durante el tratamiento para vigilar su toxicidad.

Antes de iniciar un tratamiento con peginterferón  $\alpha$ , es preciso realizar un recuento de leucocitos y de plaquetas, y repetirlo a las 2 y a las 4 semanas. Hay que vigilar que los neutrófilos no sean inferiores a 1.500/ml y que las plaquetas no sean inferiores a 100.000/ml. Se debe hacer una determinación de pruebas tiroideas (TSH y T4) antes de iniciar el tratamiento; se recomienda repetirla a las 2 y a las 4 semanas y cuando aparezca clínica de disfunción tiroidea. En caso de hipotiroidismo o de hipertiroidismo, se deben tratar. Se puede seguir el tratamiento siempre que se mantengan unos niveles normales de TSH. También se recomienda vigilar las concentraciones de lípidos.

Se recomienda mantener una hidratación adecuada y tener precaución en pacientes con historia de cardiopatía. Las arritmias responden al tratamiento convencional, pero puede ser necesario suspender el peginterferón.

Las reacciones psiquiátricas son potencialmente graves y pueden obligar a suspender el tratamiento; se recomienda un seguimiento cuidadoso de los pacientes que las presenten. Ante la persistencia o el empeoramiento de la clínica psiquiátrica hay que suspender el peginterferón.

En caso de aparición de síntomas respiratorios, se debe hacer un estudio radiológico. Si se demuestra infiltración pulmonar, se recomienda suspender el peginterferón e iniciar tratamiento con corticoides.

Si se presentan alteraciones del campo visual o disminución de la agudeza visual, es preciso realizar una exploración oftalmológica para descartar la afectación retiniana. En pacientes diabéticos o hipertensos, esta exploración es recomendable hacerla antes de iniciar el tratamiento.

En Cataluña, la prescripción de estos fármacos ha de ser efectuada por médicos especialistas, con experiencia en el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes, de un centro hospitalario con los medios diagnósticos adecuados, después de que el Consejo Asesor sobre el tratamiento farmacológico de las hepatitis víricas del *Departament de Sanitat i Seguretat Social* haya informado favorablemente la solicitud de tratamiento.<sup>10</sup>

## Conclusión

El perfil de efectos adversos de los peginterferones  $\alpha$  no es más favorable que el de los interferones  $\alpha$ . Dados los riesgos asociados al uso de estos fármacos, es preciso hacer un seguimiento cuidadoso durante el tratamiento, seguir las recomendaciones de uso, vigilar la aparición de efectos adversos, y si aparecen, instaurar las medidas recomendadas para su manejo y notificarlos en el Centro de Farmacovigilancia.

# Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la Agencia Española del Medicamento

Podéis encontrar los textos completos de estas comunicaciones en la dirección <http://www.gencat.es/sanitat/depsan/units/sanitat/html/es/farmacia/comrismedes.htm>

## Bibliografía

- 1 Anónimo. Tratamiento de la hepatitis C crónica. *Butll Inf Ter DSSS* 2001; 13: 35-8.
- 2 Anónimo. Pegylated interferon (Peg-Intron) for chronic hepatitis C. *Med Lett Drugs Ther* 2001; 43: 54-5.
- 3 Anónimo. 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, Gonçalves 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 Dirección General de Recursos Sanitarios. Procedimiento de tramitación de las solicitudes de tratamiento farmacológico con hormona de crecimiento, con interferón o para la esclerosis múltiple, la enfermedad de Alzheimer o hepatitis víricas.

## Tratamiento de la infección por VIH con tenofovir, lamivudina y abacavir: falta de respuesta virológica

El pasado 31 de julio, la AEM emitió una nota en la que se informaba de nuevas recomendaciones que, junto con el Comité de Especialidades Farmacéuticas (*Committee for Proprietary Medicinal Products* [CPMP]) de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos, se considera necesario hacer en relación con el tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por VIH.

Estas recomendaciones han sido motivadas por los resultados preliminares de un ensayo clínico multicéntrico, randomizado y abierto para evaluar la seguridad y la eficacia de tenofovir (300 mg al día) frente a efavirenz (600 mg al día), ambos asociados a abacavir (600 mg al día) y lamivudina (300 mg al día), en pacientes con infección por VIH sin tratamiento previo. En el grupo de tratamiento con tenofovir se observó una falta de eficacia, definida como falta de respuesta virológica en términos de reducción de la carga viral. A las 8 semanas de tratamiento 50 de los 102 pacientes incluidos en el grupo que recibía tenofovir, abacavir y lamivudina (49%) cumplían la definición de falta de respuesta (comparado con 5 de los 92 pacientes que recibían efavirenz, abacavir y lamivudina [5%]). Los resultados a las 12 semanas de tratamiento eran similares; la proporción de pacientes que no presentaban respuesta era de un 48% en el grupo de

tenofovir y de un 5% en el grupo de efavirenz. El brazo del ensayo correspondiente al tratamiento con tenofovir, abacavir y lamivudina se interrumpió.

Estos resultados fueron presentados por la compañía que patrocinaba el estudio, GlaxoSmithKline, al CPMP, que recomendó: (1) que no se inicien nuevos tratamientos con la combinación de tenofovir, abacavir y lamivudina, y (2) que en pacientes que ya reciben esta combinación y presentan un control adecuado, se revise con frecuencia la carga viral y se considere el cambio de tratamiento si se observa un incremento.

Encontraréis más información en

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

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

#### Fe de erratas

En el artículo “Tendinopatías por quinolonas” del número 3 del *Butlletí*, en el párrafo donde se dan los datos de las notificaciones recibidas en el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña hay un error. Donde dice “Para ofloxacina, moxifloxacina, o levofloxacina no se ha recibido ninguna” debería decir “Para ofloxacina, moxifloxacina, o lomefloxacina no se ha recibido ninguna”.

**Podéis enviar vuestros comentarios, preguntas o sugerencias sobre temas relacionados con la farmacovigilancia a la dirección de correo electrónico [farmacovigilancia@ics.scs.es](mailto:farmacovigilancia@ics.scs.es)**

Una selección de los comentarios recibidos se publicará periódicamente en una sección del *Butlletí* abierta a los lectores.

**Director** Eugeni Sedano Monasterio. **Subdirector** Joan Serra Manetas.

**Comité editorial** María Teresa Alay, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Núria Casamitjana, Joan Costa, Eduard Diogène, M<sup>a</sup> José Gaspar, Lluïsa Ibàñez, Consuelo Pedrós, Neus Rams.

**Subscripciones:** 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](http://www.icf.uab.es), o bien en la dirección de correo electrónico [farmacovigilancia@ics.scs.es](mailto:farmacovigilancia@ics.scs.es)

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