



Per mantenir-te al dia en terapèutica:

Notícies Butlletí Groc

www.icf.uab.cat

@ @ @ @ @ @ @ @ @ @ @ @ @ @ @ @
Un servei que recull les dues o tres novetats més rellevants de cada setmana.

bg

Notícies recents

L'any 2007 s'han conegut nous efectes adversos associats a medicaments. S'han fet palesos l'increment de la morbidimortalitat cardiovascular per **glitazones**, sobretot per rosiglitazona (Butll Groc 2007;20:13-6), l'augment del risc cardiovascular associat a les dosis altes d'**epoetines** (Butll Groc 2007;20:5-8), i la nefrotoxicitat i l'increment de la mortalitat per **aprotinina** en cirurgia cardíaca (que n'ha motivat la retirada). Al document **Les principals novetats del 2007** (www.icf.uab.cat) s'hi repassen les principals novetats en terapèutica de l'any 2007. També al 2007 s'ha publicat un nou Reial Decret de Farmacovigilància (vegeu el Quadre).

En aquest número destaquem algunes altres notícies que han estat motiu d'atenció en els darrers mesos.

Efectes greus i mortals dels analgèsics opiàcics

En els darrers anys als Estats Units ha augmentat notablement el nombre d'efectes adversos greus notificats al sistema de farmacovigilància de l'FDA.¹ Entre 1998 i 2005 el nombre anual de notificacions va augmentar en 2,6 vegades (d'unes 35.000 a gairebé 90.000) i el de reaccions adverses amb desenllaç mortal en 2,7

vegades (de 5.500 a 15.000 a l'any). Els efectes adversos greus notificats van augmentar quatre vegades més de pressa que el nombre total de prescripcions a pacients ambulatoris. Els fàrmacs implicats amb més freqüència en reaccions mortals van ser els **analgèsics i antiinflamatoris** [oxicodona (5.548 morts), fentanil (3.545), morfina (1.616), paracetamol (1.393), metadona (1.258), paracetamol + hidrocodona (1.032), rofecoxib (932)], els fàrmacs que alteren la **immunitat** [infliximab (1.228), interferó (1.178), etanercept (1.034), paclitaxel (1.033)] i els **antipsicòtics** [clozapina (3.277), risperidona (1.093), olanzapina (1.005)]. Aquestes xifres posen en relleu l'impacte sobre la salut pública dels efectes adversos, així com la necessitat de millorar els sistemes per a la gestió dels riscos associats a l'ús de fàrmacs.

Criden l'atenció les dades relatives al **fentanil**. Al nostre medi es fa un ús molt ampli dels pegats de fentanil. El fentanil és un opiàcic 50-100 vegades més potent que la morfina, molt liposoluble (cosa que facilita la seva ràpida entrada al sistema nerviós central), amb un inici d'acció ràpid, amb risc de dependència, i disponible per a la seva administració injectable (Fentanest®), transdèrmica (Duragesic®, Matrifen®, Quidorfen® i especialitats genèriques)² o transmucosa (Ac-tiq®).³ L'any 2005 als Estats Units es va registrar

Nou Reial Decret de Farmacovigilància. En destaquem les següents novetats:

- S'afegeix l'obligació de notificar les sospites de reaccions adverses derivades de l'ús de medicaments en indicacions no autoritzades i les causades per errors de medicació.



Els medicaments nous s'identificaran amb un pictograma en forma de **triangle groc** durant els primers cinc anys des de la seva autorització, en tot tipus de material promocional dirigit als professionals sanitaris. Aquest triangle no s'aplica als envasos dels medicaments.

- Es dona prioritat a la notificació de les sospites de reaccions adverses **greus**, les **inesperades**, i les relacionades amb **medicaments nous**, identificats amb el triangle groc.
- S'estableix l'obligació dels laboratoris farmacèutics de dur a terme un pla de **gestió de riscos** per a cada nou medicament, que inclogui les activitats de farmacovigilància adreçades a confirmar i quantificar els seus riscos.

un augment de les morts per sobredosi.⁴ A Canadà s'hi han notificat casos d'abús de dispositius transdèrmics de fentanil per adolescents de 14 a 17 anys, alguns dels quals amb desenllaç mortal.

El 2005 l'FDA va incloure nous advertiments a la fitxa tècnica de fentanil transdèrmic, en els quals s'informava del risc de depressió respiratòria i d'interacció amb l'alcohol i altres drogues, del risc dels pegats fets malbé o tallats, de l'exposició accidental a fentanil, així com de la seva contraindicació en cas de malaltia pulmonar obstructiva crònica i de traumatisme cranial amb augment de la pressió intracranial. Malgrat aquests advertiments, s'han continuat rebent notificacions d'efectes adversos greus o mortals relacionats amb sobredosi de fentanil. El desembre de 2007 l'FDA va tornar a publicar recomanacions sobre l'ús adequat de fentanil en pegats transdèrmics.⁵ L'FDA insisteix que el fentanil només està indicat per al tractament del dolor crònic moderat o greu, persistent, en pacients que toleren els analgèsics opiacis. No se'l recomana per al tractament del dolor postoperatori lleu o intermitent, a causa del risc de depressió respiratòria greu. L'ús concomitant d'inhibidors del citocrom CYP3A4 (com ketoconazol, eritromicina, nefazodona, diltiazem o suc de pomelo) incrementa el risc de depressió respiratòria, perquè augmenta les concentracions plasmàtiques de fentanil. Si no es pot evitar l'ús concomitant de fentanil i algun d'aquests fàrmacs, cal vigilar molt acuradament els pacients i ajustar la dosi de fentanil.

1. Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Arch Intern Med 2007;167:1752-59.

<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=81063>

2. Anònim. Butll Inf Ter 2001;13:7-8.

<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/Bit/BIT130201.pdf>

3. Anònim. Butll Inf Ter 2002;14:17-18.

<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/Bit/BIT140402.pdf>

4. Boddiger D. Lancet 2006;368:569-70.

<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=77810>

5. FDA Drug Safety Podcasts: Fentanyl Transdermal System (Patch). 21 de desembre de 2007.

http://www.fda.gov/cder/drug/podcast/fentanyl_overview.htm

Rimonabant i risc de depressió

El juny de 2007, un comitè assessor de l'FDA va recomanar que no s'aprovés el rimonabant als Estats Units, a causa dels seus efectes neuropsiquiàtrics, sobretot l'augment del risc de suïcidi.¹ Una metaanàlisi d'assaigs clínics en un total de 4.105 pacients obesos ha mostrat que el rimonabant augmenta el risc d'efectes adversos psiquiàtrics, com ansietat i depressió.² Després d'un any de seguiment, un 3% dels pacients tractats amb rimonabant havia suspès el tractament per trastorns depressius i un 1% per ansietat, en comparació d'un 1,4% i un 0,3%, respectivament, en el grup placebo.

El rimonabant (Acomplia®) és un antagonista dels receptors cannabinoides CB1 autoritzat per l'EMA i aprovat a diversos països com a "tractament adjuvant de la dieta i l'exercici, en pacients amb obesitat o amb sobrepès més algun altre factor de risc (com diabetis o dislipèmia)". Ha estat objecte d'una forta promoció, fins i tot abans de la seva comercialització.^{3,4} A Espanya hi acaba de ser comercialitzat, però no està finançat pel Sistema Nacional de Salut.

En els assaigs clínics en pacients obesos, el tractament amb rimonabant hi va induir una reducció del pes modesta (4 a 5 kg en un any). Els efectes adversos més freqüents van ser psiquiàtrics (ansietat, depressió), neurològics (vertigen) i digestius (náusea, diarrea); es desconeix la seva toxicitat a llarg termini.^{5,6} També preocupa que els fàrmacs que actuen sobre el receptor CB1 puguin tenir efectes adversos sobre el desenvolupament embrionari.⁷ El rimonabant té un perfil d'efectes adversos diferent del de la sibutramina i l'orlistat. Cal recordar que cap d'aquests fàrmacs no redueix la morbiditat.⁸

Aquestes troballes són especialment importants, perquè en els assaigs clínics amb rimonabant els trastorns depressius o el seu antecedent

hi eren un criteri d'exclusió. La dieta i l'exercici continuen essent les intervencions més efectives i saludables per a la prevenció i la correcció de l'obesitat.

1. Notícies Butlletí Groc, 16 de juny de 2007.
<http://w3.icf.uab.es/notibg/index.php?itemid=80>
2. Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, Bliddal H, Astrup A. Lancet 2007;370:1706-13.
<http://www.icf.uab.es/WebistesDB/shortcut.asp?refid=81562>
3. Anònim. Rev Prescrire 2006;26:401.
<http://www.icf.uab.es/WebistesDB/shortcut.asp?refid=77245>
4. Anònim. Rev Prescrire 2006;26:404.
<http://www.prescrire.org/editoriaux/EDI26702.pdf>
5. Anònim. Drug Ther Bull 2007;45:41-43.
<http://www.icf.uab.es/WebistesDB/shortcut.asp?refid=80209>
6. Anònim. Rev Prescrire 2006;26:405-09.
<http://www.icf.uab.es/WebistesDB/shortcut.asp?refid=77246>
7. Anònim. Scrip 2006;3181:19.
<http://www.icf.uab.es/WebistesDB/shortcut.asp?refid=77705>
8. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DCW. BMJ 2007;335:1194-99.
<http://www.icf.uab.es/WebistesDB/shortcut.asp?refid=81543>

Risc de reaccions neuropsiquiàtriques amb vareniclina

La vareniclina (Champix®) és un agonista parcial dels receptors nicotínics de l'acetilcolina, administrable per via oral, per ajudar a la deshabitua-ció del tabac.¹ Els efectes adversos més descrits a curt termini han estat trastorns digestius (náusea i restrenyiment) i neuropsiquiàtrics (insomni, cefalea i somnis anòmals). Es desconeixen els efectes adversos del seu ús prolongat.²

Recentment l'FDA ha informat sobre casos de depressió, ideació suïcida i trastorns del comportament, així com de somnolència, en pacients tractats amb aquest fàrmac.³ En molts casos aquests efectes van aparèixer durant els primers dies o setmanes de tractament; alguns pacients afectats no tenien antecedent de malaltia psi-quiatríca. L'agència britànica del medicament ha rebut 46 notificacions de depressió associada a l'ús de vareniclina (sovint en pacients amb antecedent psiquiàtric), 16 casos d'ideació suïcida, 52 de somnis anòmals, 82 de cefalea i 21 de somnolència.⁴ Mentre es revisen les dades, s'ha inclòs un advertiment a la fitxa tècnica, i es recomana precaució i vigilància dels pacients tractats davant de qualsevol alteració o canvi d'humor o del comportament.⁵

1. Aveyard P, West R. BMJ 2007;335:37-41.
<http://www.bmj.com/cgi/reprint/335/7609/37>
2. Ficha Eval Ter Navarra 7/2007.
http://www.cfnavarra.es/salud/publicaciones/Fet/textos/FET_2007_7.pdf
3. <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Chantix>
4. Medicines and Healthcare Regulatory Agency. Desembre 2007.
<http://www.mhra.gov.uk>
5. <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2008/NEW01788.html>

Anticoagulants orals en pacients amb arteriopatia perifèrica?

Per tal de saber si els pacients amb arteriopatia perifèrica tractats amb antiagregants plaquetaris poden millorar el seu pronòstic per l'addició d'un anticoagulant oral, es va fer un assaig clínic en 2.161 pacients. Els resultats van mostrar que l'addició d'un anticoagulant a l'antiagregant augmenta considerablement el risc d'hemorràgia i no és més eficaç que l'antiagregant sol.¹

Després d'un seguiment de 3 anys, no es van observar diferències significatives en la morbiditat cardiovascular (infart de miocardi, ictus, mort de causa cardiovascular o isquèmia greu) entre els pacients tractats amb la combinació i els tractats amb l'antiagregant sol. A més, la combinació es va associar a un augment significatiu de la incidència d'hemorràgia greu (4% comparat amb 1,2% amb l'antiagregant sol).

En cas d'arteriopatia perifèrica no es recomana administrar un anticoagulant oral en combinació amb un antiagregant plaquetari per reduir la mor-bimortalitat cardiovascular. En aquests pacients és d'elecció un antiagregant plaquetari.²

1. The Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators. N Engl J Med 2007;357:217-27.
<http://www.icf.uab.es/WebistesDB/shortcut.asp?refid=80584>
2. Brett AS. J Watch, 18 juliol 2007.
<http://general-medicine.jwatch.org/cgi/content/full/2007/718/1>

Manca d'eficàcia de la glucosamina en l'artrosi de maluc

En una revisió sobre l'eficàcia dels fàrmacs anomenats "d'acció lenta" en l'artrosi, concloïem que, de moment, no s'ha demostrat que cap d'ells modifiqui favorablement el curs de la malaltia.¹

Posteriorment es va publicar l'assaig clínic GAIT (*Glucosamine/chondroitin Arthritis Intervention Trial*), en 1.583 pacients amb **artrosi de genoll**.² Els resultats van mostrar que el tractament amb glucosamina, condroitina, o la combinació d'ambdues no alleuja més el dolor que el placebo.

En un assaig clínic recent en 222 pacients amb **artrosi de maluc**, la glucosamina no va ser més eficaç que placebo.³ Després de dos anys de tractament, no es van observar diferències significatives en la puntuació del dolor ni en la capacitat funcional, ni tampoc en la distància de l'espai interarticular, entre els tractats amb glucosamina (1.500 mg al dia) i els del grup placebo.

Tot i que aquests preparats són àmpliament utilitzats en pacients amb artrosi, les dades disponibles no indiquen que la glucosamina millori els símptomes o la progressió radiològica de l'artrosi de maluc.

1. Danés I, Rodríguez D. Med Clin (Barc) 2005;125:632-34. http://www.icf.uab.es/consulta/preguntas_respuestas/preres31.pdf
2. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. N Engl J Med 2006;354:795-808. <http://content.nejm.org/cgi/reprint/354/8/795.pdf>
3. Rozendaal RM, Koes BW, van Osch GJVM, et al. Ann Intern Med 2008;148:268-77. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=82202>

Cardiotoxicitat per sunitinib

El sunitinib és un inhibidor de la tirosinasa comercialitzat per al tractament del carcinoma renal avançat i dels tumors malignes de l'estroma gastrointestinal (GIST).¹ Els resultats d'un estudi recent mostren que pot ser cardi tòxic.²

De 75 pacients inclosos en un assaig clínic de fase I/II, en el qual van rebre cicles repetits de sunitinib, 8 (11%) van presentar morbiditat cardiovascular, en 6 casos insuficiència cardíaca. A més, es va registrar una reducció mitjana de la fracció d'ejecció de més de 10% i hipertensió arterial en la meitat dels pacients. En pacients tractats amb sunitinib cal vigilar-hi estretament els possibles efectes adversos cardiovasculars.³

En ocasió d'una notícia anterior sobre insuficiència cardíaca causada per imatinib,^{4,5} comentàvem que aquesta cardiotoxicitat s'ha atribuït a alteracions mitocondrials, i que podria ser un efecte de grup.⁶ Aquestes troballes ressalten la necessitat de fer un seguiment acurat dels pacients tractats amb fàrmacs i tecnologies nous, amb escassa experiència d'ús.

1. <http://www.icf.uab.es/hospital/informes/cat/2007/IP1007sunitinib.pdf>

2. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, et al. Lancet 2007; 370:2011-19. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=81768>
3. Joensuu H. Lancet 2007;370:1978-80. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=81764>
4. Notícies Butlletí Groc, 25 d'octubre de 2006. <http://w3.icf.uab.es/notibg/index.php?itemid=39>
5. Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, et al. Nat Med 2006; 12:908-16. <http://www.nature.com/nm/journal/v12/n8/pdf/nm1446.pdf>
6. Anònim. Scrip 2006;3178:25. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=77631>

Riscos de l'eritropoetina en pacients amb càncer

En un número recent informàvem que en pacients amb insuficiència renal crònica el tractament amb eritropoetina a dosis per aconseguir concentracions d'hemoglobina altes (>12 g/dL) s'ha associat a un augment de la morbiditat cardiovascular.¹

En una metaanàlisi recent en pacients amb càncer s'hi ha observat que els estimuladors de l'eritropoesi (epoetina i darbepoetina) s'associen a un augment del risc de tromboembolisme venós i de la mortalitat.² Una metaanàlisi sobre mortalitat de 51 assaigs clínics en prop de 14.000 pacients amb càncer, i una sobre esdeveniments tromboembòlics de 38 assaigs amb més de 8.000 pacients, han mostrat que els pacients amb càncer tractats amb epoetines tenen un risc un 57% més alt de malaltia tromboembòlica, i una mortalitat un 10% més alta, en comparació dels controls.

Aquests resultats confirmen els riscos de les epoetines en el tractament de l'anèmia en pacients amb càncer.

1. Anònim. Butll Groc 2007;20:5-8. <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg202.07c.pdf>
2. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B. JAMA 2008;299:914-24. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=82221>

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora en cap** Montserrat Bosch.

Comitè de redacció C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comitè editorial D Capellà, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, JR Laporte, D Rodríguez, X Vidal.

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© 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. <http://www.icf.uab.es>. La Fundació Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i promou un ús òptim dels medicaments.

Els articles i notes publicats a Butlletí Groc no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altra promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense autorització escrita.

ISSN 0214-1922 - Dipòsit legal: B-20.962-88

Subscripcions. Espanya, 17,50€; estranger 18,75\$. Les peticions de subscripció d'estudiants que són gratuïtes, s'han de dirigir a la Fundació Institut Català de Farmacologia (envieu-nos la fotocòpia del carnet d'estudiant).

El Butlletí Groc és membre de:



Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo a la Fundació Institut Català de Farmacologia.