

028-24/CNFV/DFV/DNFD
25 de junio de 2024.

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De: **MAGISTRA ELVIA C. LAU R.**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas

NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

MANIFESTACIONES PSIQUIÁTRICAS RELACIONADAS CON OSELTAMIVIR: UN CASO CAPTADO POR EL SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA.

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, PRODUCTO DEL ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE REPORTES DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

El Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) dando seguimiento a la información de seguridad que se recibe en los Formularios de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) a través del portal en línea de Noti-FACEDRA, deseamos comunicar que hemos recibido un reporte en el cual se describe manifestación psiquiátrica grave (relacionada a ideación suicida) como evento adverso al Oseltamivir. En el caso no se aportaron datos suficientes para establecer una posible asociación causal entre el evento adverso y el medicamento sospechoso. Se desconocen antecedentes clínicos del paciente, fechas de inicio del tratamiento, dosis, tiempo de tratamiento y no fue posible obtener esta información. Es por ello por lo que se comunica esta importante información de seguridad.

Datos de Oseltamivir:

Oseltamivir fosfato es un profármaco del metabolito activo (oseltamivir carboxilato). Este es un inhibidor selectivo de las enzimas neuraminidasas del virus de la gripe, glucoproteínas que se encuentran en la superficie del virión. La actividad de la enzima neuraminidasa viral es importante para la entrada del virus en la célula no infectada y para la liberación de las partículas virales recién formadas a partir de las células infectadas y para la diseminación posterior del virus infeccioso por el organismo.

La importancia de los efectos neuro psiquiátricos producidos por oseltamivir se retoman al periodo 2004- 2005, donde hubo un aumento de la incidencia de dichos efectos en la población pediátrica, sobre todo en Japón, dónde lo padecían un 60% de los pacientes que estaban en tratamiento con antiviral, con respecto a un 30% en un Estados Unidos y menos de 1% en Francia y Reino Unido. La FDA realiza una revisión y descubre un total de 129 casos (incluyendo 3 muertes por dichos efectos neuropsiquiátricos) en el periodo 2005-2006 comparado con 126 casos de la salida del Oseltamivir al mercado, en 1999 hasta 2005. se desconocían las causas de estos resultados, puesto que no hubo un aumento de la incidencia del virus, ni cambios en sus características y modificaciones en la fabricación, dosificación ni administración del Oseltamivir. En 2007 apareció una advertencia sobre comportamiento suicida en el grupo de población con edades comprendidas entre los 10-19 años.

Las manifestaciones psiquiátricas más frecuentes son: alteraciones comportamentales, distorsiones perceptuales y síndrome confusional; también, se han descrito casos de ideación suicida, sobre todo en adultos jóvenes. En el delirium existen unos factores facilitadores para su aparición (pluripatología, deterioro cognoscitivo previo, déficits o excesos sensoriales, aislamiento, inmovilización prolongada, etc.), siendo los de mayor riesgo (precipitantes) los pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas mayores, pacientes oncológicos y terminales, polimedicados y pacientes con alteraciones hidroelectrolíticas.

028-24/CNFV/DFV/DNFD
 7 de junio 2024
 Página 2/4

Por otra parte, existen una serie de factores predisponentes, definidos por Lipowski, como edad avanzada y vulnerabilidad de los niños, por el grado de maduración neurobiológica, así como personal; y, la presencia de cualquier tipo de alteración o lesión en el sistema nervioso central (accidente cerebrovascular, traumatismo craneal, enfermedad de Parkinson o toxicomanías).

Los estudios de neuroimagen, en algunos casos, muestran alteraciones como atrofia o accidentes cerebrovasculares a nivel tanto córtico como subcortical (sobre todo corteza frontal y ganglios basales), pero la existencia de delirium sin lesión es más común. Con respecto a las pruebas funcionales, sucede algo similar en algunos casos, existe una disminución del flujo sanguíneo de predominio frontal y parietal, existiendo, sin embargo, dificultades en la detección de cambios globales de flujo por baja sensibilidad del SPECT.

Artículo publicado en la Revista Argentina de Salud Pública²

El Departamento de Farmacovigilancia de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) del Ministerio de Salud de Argentina publicó un artículo titulado “Uso de Oseltamivir durante la pandemia de gripe A (H1N1): Análisis de las reacciones adversas reportadas al Sistema Nacional de Farmacovigilancia de ANMAT” en donde se describieron y analizaron todas las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) asociadas al uso de Oseltamivir comunicadas al Departamento de Farmacovigilancia entre junio y noviembre de 2009.

En cuanto a la distribución por edad del paciente, el 27,3% de las notificaciones correspondió a menores de 15 años. Cabe destacar que dentro de este grupo se recibieron 17 casos de sospecha de RAM asociado al oseltamivir en pacientes menores de un año, cuyo uso ya había sido autorizado de emergencia en junio con motivo de la pandemia. El 70% involucraban al sistema gastrointestinal, el 25% se referían a afecciones cutáneas y el 5% restante a trastornos variados.

La mayoría de las RAM recibidas estuvieron asociadas a la modalidad del tratamiento, hallazgo previamente descrito en la literatura, y el grupo más afectado fue el de mayores de 45 años. La distribución por gravedad fue la siguiente: leves (60%), moderadas (30%) y serias (10 %). Al igual que en el resto del mundo, las RAM más frecuentemente reportadas en Argentina involucraron al sistema gastrointestinal (náuseas, vómitos y diarrea) y en su gran mayoría fueron leves y autolimitadas. Dada la severidad y variabilidad de los casos psiquiátricos reportados (excitación psicomotriz, episodio psicótico breve, intento de suicidio y alucinaciones), es muy importante prestar especial atención a los efectos neurológicos de esta medicación, principalmente al inicio del tratamiento.

Situación en Panamá:

En la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, actualmente se encuentran registrados con el principio activo **Oseltamivir** los siguientes productos:

Nombre comercial	Laboratorio Fabricante	País	Registro Sanitario
Oseltamivir® 75mg cápsulas	Neolpharma, S.A. de C.V.	México	112340
Tamiflu® 75mg cápsulas	Delpharm Milano S.R.L.	Italia	108421
Seltaferón® 75mg cápsulas	Laboratorio Liomont, S.A. de C.V.	México	102554
Tamiflu® 75mg cápsulas	Cenexi SAS Fontenay-Sous-Bois	Francia	101598

Fuente: Base de Datos de Registro Sanitario

028-24/CNFV/DFV/DNFD
7 de junio 2024
Página 3/4

A la fecha el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) ha recibido cuatro (4) reportes de sospecha de reacción adversa a medicamentos (RAM) asociadas al principio activo **Oseltamivir**, algunas de las RAM reportadas están: dolor abdominal, cefalea, náusea, vómito. Dolor de oído, congestión ocular y periorbitaria.

Resumen de características del producto Tamiflu con Registro Sanitario aprobado en Panamá 101598

4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso.

Acontecimientos neuropsiquiátricos

Se han notificado acontecimientos neuropsiquiátricos durante el tratamiento con Tamiflu en pacientes con gripe, sobre todo en niños y adolescentes. Estos acontecimientos también han ocurrido en pacientes con gripe que no fueron tratados con oseltamivir. Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para detectar cambios en el comportamiento, y se debe evaluar detenidamente con cada paciente los beneficios y riesgos de continuar con el tratamiento (ver sección 4.8).

4.8. Reacciones adversas

Tabla 1- Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos realizados con Tamiflu para el tratamiento y prevención de la gripe en adultos y adolescentes o mediante el sistema de vigilancia postcomercialización.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos psiquiátricos	Raras	Agitación, comportamiento anormal, ansiedad, confusión, Trastornos delirantes, delirio, alucinaciones, pesadillas, autolesión.

Acciones del Centro Nacional de Farmacovigilancia

El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha publicado varias notas informativas relacionada a la seguridad del uso de **Oseltamivir**, las cuales se encuentran publicadas en la página web del Ministerio de Salud en el enlace de “Notas de Seguridad de Medicamentos” <http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/alertas-y-comunicados>. Las mismas son las siguientes:

- Nota 032-20/CNFV/DNFD del 27 de diciembre de 2020, titulada “Evaluación del riesgo potencial de hemorragia asociada a Tamiflu (Oseltamivir) y genéricos”.
- Nota 009/CNFV/DNFD del 16 de febrero de 2017, titulada “Fosfato de Oseltamivir: Riesgo de colitis isquémica”.
- Agosto 2009, titulada “Información para los profesionales de la salud: Aspectos generales y de seguridad del antiviral Oseltamivir en la profilaxis y tratamiento de la Influenza A H1N1”.

Recomendación a los laboratorios fabricantes:

- 1) Deben actualizar la información en la monografía e inserto de los productos, reflejando los riesgos de las reacciones neuropsiquiátricas con el uso de Oseltamivir en la sección de reacciones adversas al igual que en la sección de advertencias y precauciones especiales de uso.

Recomendación a los profesionales de la salud:

- 1) Mantener un monitoreo de los pacientes que están en tratamiento con Oseltamivir para detectar a tiempo síntomas asociados a manifestaciones psiquiátricas.

028-24/CNFV/DFV/DNFD

7 de junio 2024

Página 4/4

- 2) Se les recomienda a los profesionales de la salud tomar en consideración a la hora de prescribir, administrar o dispensar un medicamento, que cuente con Registro Sanitario en nuestro país y la información para prescribir aprobada del mismo.

Recomendación a los pacientes y ciudadanos:

- 1) Se recomienda mantener la vigilancia ante la aparición de cualquier reacción adversa relacionado con: agitación, comportamiento anormal, ansiedad, confusión, trastornos delirantes, delirio, alucinaciones, pesadillas, autolesión, ideación suicida durante el uso de Oseltamivir y de aparecer cualquiera de estas reacciones suspender inmediatamente el tratamiento y buscar ayuda médica.

Ante las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, y fallas terapéuticas, les recomendamos a los profesionales de la salud notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (MINSa); E-mail: fvigilancia@minsa.gob.pa. Para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos se recuerda que está disponible el portal de notificaciones en línea Noti- Facedra (<https://www.notificacentroamerica.net>).

Le solicitamos hacer extensiva esta información a los profesionales sanitarios. Se exhorta a los Profesionales de Salud a tomar en consideración la información enunciada en esta nota de informativa.

Fuentes Bibliográficas:

1. Méndez-Sánchez, et al. (2012). Manifestaciones psiquiátricas relacionadas con Oseltamivir. Disponible en: <https://actaspsiquiatria.es/index.php/actas/article/view/569/844>
2. Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Unión Europea [en línea] < https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2007/2007062925951/anx_25951_es.pdf > [Consultado: 07/06/2024].
3. Schiaffino, S., Bologna, V., Bissio, A., & Bignone, I. (2010). Uso del oseltamivir durante la pandemia de gripe A (H1N1): Análisis de las reacciones adversas reportadas al sistema nacional de farmacovigilancia de ANMAT. *Revista Argentina De Salud Pública*, 1(4), 20–25. Disponible en: <https://rasp.msal.gov.ar/index.php/rasp/article/view/425/357>
4. Monografía del principio activo Oseltamivir; que reposa en el expediente de Registro Sanitario del Producto Tamiflu 75mg cápsulas, con Registro Sanitario N° 101598. Información de 4 de noviembre del 2021.
5. Base de Datos sobre Notificaciones de Reacciones Adversas de Medicamentos (RAMS) de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 07/06/2024].
6. Base de Datos de Registro Sanitario de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 07/06/2024]

ED/SL-----Última Línea-----