

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 8, n.º 2 • març- abril 2010



Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Toxicitat dels fàrmacs per al trastorn per dèficit d'atenció amb hiperactivitat
- Omalizumab i efectes adversos

Toxicitat dels fàrmacs per al trastorn per dèficit d'atenció amb hiperactivitat ■

El **metilfenidat** (Rubifen®, Concerta®, Medikinet®) és un psicoestimulant amfetamínic i l'**atomoxetina** (△Strattera®) és un inhibidor selectiu de la recaptació de noradrenalina.¹ Ambdós estan autoritzats per al tractament del trastorn per dèficit d'atenció amb hiperactivitat (TDAH) en nens a partir de 6 anys i en adolescents, quan altres mesures són insuficients. El seu ús ha de formar part d'un tractament integral del TDAH que inclogui intervencions psicològiques, educatives i socials. Atès que en els darrers anys ha augmentat notablement el consum d'aquests fàrmacs i que la relació benefici-risc és motiu de controvèrsia, en aquest número se'n revisen les dades de toxicitat.

Metilfenidat

Els efectes adversos més freqüents del metilfenidat són **insomni, labilitat emocional i disminució de la gana**. També pot produir cefalea, mareig, somnolèn-

cia, símptomes gastrointestinals, hipertensió, taquicàrdia, arítmies i palpitations.² Més rarament, s'han descrit **tics** i **convulsions**, i **retard del creixement** amb el seu ús a llarg termini.³ També s'han notificat quadres de psicosis amb **al·lucinacions** visuals o tàctils en nens de 10 anys o menors tractats amb dosis habituals de metilfenidat.⁴ En cas que apareguin, cal retirar el fàrmac de manera immediata.

El febrer de 2006 una comissió especialitzada de l'FDA va examinar les notificacions de **mort sobtada** en nens i adolescents tractats amb psicoestimulants per al tractament del TDAH i va recomanar d'incloure un requadre negre d'advertència sobre els riscos cardiovasculars en les fitxes tècniques d'aquests fàrmacs.^{5,6} L'any 2008 l'Associació Americana de Cardiologia va recomanar practicar un ECG als nens amb TDAH abans d'iniciar el tractament.⁷ Amb aquesta exploració es detectarien malalties de base que constitueixen contraindicació per a l'ús de psicoestimulants, atès que aquests fàrmacs poden produir taquicàrdia i hipertensió.

El gener de 2009 l'AEMPS va informar de les **noves condicions d'ús dels medicaments que contenen metilfenidat**, després d'avaluar-ne la relació benefici-risc per part de l'Agència Europea del Medicament (EMA). El motiu de la revisió va ser l'associació del tractament amb metilfenidat a riscos cardiovasculars (hipertensió, augment de la freqüència cardíaca, arítmies), cerebrovasculars (migronya, AVC), tras-

torns psiquiàtrics i altres possibles efectes a llarg termini.^{8,9} Es va concloure que la relació benefici-risc es manté favorable sempre que es respectin les següents condicions d'ús autoritzades:

- cal fer el tractament amb la supervisió d'un especialista amb experiència en trastorns del comportament en nens i/o adolescents;
- cal fer un examen cardiovascular i psiquiàtric abans de l'inici del tractament i un seguiment de possibles símptomes durant aquest;
- cal avaluar la necessitat de continuar el tractament almenys un cop a l'any, i
- cal vigilar el pes i l'alçada dels pacients durant el tractament.

Els estimulants estan contraindicats en pacients amb **malaltia cardiovascular**, estats d'agitació, hipertiroïdisme o dependència de l'alcohol o de fàrmacs. El metilfenidat també s'ha d'evitar en pacients amb tics o amb diagnòstic o antecedent familiar de síndrome de Tourette, depressió greu, psicosi, anorèxia, ideació suïcida o trastorn bipolar greu. Tampoc no es recomana durant la gestació ni la lactància.

Atomoxetina

Els efectes adversos més freqüents de l'atomoxetina són els **trastorns digestius**, com dolor abdominal, pèrdua de la gana, nàusees, vòmits i pèrdua de pes, i els **neuropsiquiàtrics**, com somnolència, irritabilitat, fatiga, vertigen, canvis d'humor i despertar precoç.¹⁰ La notificació de casos de símptomes **psicòtics** o maníacs en nens sense antecedents va motivar que s'incloués aquesta informació a la fitxa tècnica al Regne Unit.¹¹ També s'han descrit convulsions, augment de la pressió arterial, hipotensió, síncope, taquicàrdia, midriasi, sequedat de boca, restrenyiment i retenció urinària.

S'han notificat alguns casos d'**hepatotoxicitat** associats al tractament amb atomoxetina.¹² Cal informar-ne del risc i de com reconèixer els símptomes, així com sol·licitar atenció mèdica en cas de dolor abdominal intens, nàusea persistent inexplicable, malestar, orina fosca o icterícia. Cal ajustar la dosi quan s'administra a pacients amb insuficiència hepàtica.

L'atomoxetina és metabolitzada sobretot pel CYP2D6. El seu ús concomitant amb els inhibidors d'aquest enzim, com la paroxetina o la fluoxetina, augmenta la seva biodisponibilitat i cal ajustar-ne les dosis. Atès el seu mecanisme d'acció, l'atomoxetina no s'ha d'associar amb els IMAO, i cal precaució en els tractats amb estimulants β -adrenèrgics a causa d'una addició dels efectes, sobretot cardíacs.

S'han notificat casos d'**ideació o conducta suïcida** en pacients tractats amb atomoxetina. El setembre de 2005, després de la comercialització de l'atomoxetina a Canadà, es va alertar sobre el risc de canvis del comportament i emotius, inclosa autolesió, associat a l'ús d'aquest fàrmac, i es va incloure aquesta informació a la fitxa tècnica. Fins a desembre de 2007, a Canadà s'havien notificat 189 sospites de reaccions adverses a atomoxetina, 55 van ser classificades com a intent de suïcida.¹³ Els resultats d'una metanàlisi de 12 assaigs clínics amb 1.357 nens o adolescents tractats amb atomoxetina va mostrar un augment del risc d'ideació o conducta suïcida amb atomoxetina (0,44%) en comparació de placebo (0%).¹⁴

El febrer de 2006, l'agència britànica del medicament va alertar sobre notificacions espontànies d'**allargament de l'interval QT** amb atomoxetina i va recomanar que calia precaució en pacients amb allargament de l'interval QT congènit o adquirit o amb antecedents familiars d'aquesta arítmia.¹⁵ L'allargament de l'interval QT pot ser més probable si l'atomoxetina es pren juntament amb altres fàrmacs que també poden produir-ho, que causen trastorns electrolítics o que inhibeixin l'enzim CYP2D6.

Els resultats d'alguns estudis no comparatius a llarg termini han suggerit un retard del creixement i del pes durant el primer any de tractament; es recomana vigilar el creixement i el desenvolupament. El fàrmac s'hauria d'evitar en pacients amb glaucoma d'angle tancat. Com el metilfenidat, no es recomana durant la gestació ni la lactància. No es coneix el seu possible risc d'abús o de dependència. No se'n recomana l'administració a menors de 6 anys. Cal precaució en pacients amb hipertensió arterial, taquicàrdia o malaltia cardiovascular o vascular cerebral.

Notificacions al Sistema Espanyol de Farmacovigilància

A Espanya, fins a l'abril de 2010 s'han recollit 143 notificacions amb **metilfenidat**, 86 de les quals (60%) es van considerar greus. El 81% dels pacients van ser nens i adolescents. De les 265 reaccions adverses incloses en aquestes notificacions, les més freqüents van ser els trastorns psiquiàtrics (31,7%) i del sistema nerviós (14,7%), seguits pels trastorns cardiovasculars (7,5%). Vint-i-set de les 143 notificacions s'han recollit a Catalunya i d'aquestes, 20 han estat en nens (11) i adolescents (9); 14 han estat considerades greus. De les 38 reaccions incloses en aquestes 27 notificacions, les més freqüents van ser els trastorns psiquiàtrics (31,6%) i del sistema nerviós (15,6%).

Pel que fa a l'**atomoxetina**, al SEFV s'han recollit 43 notificacions, 32 de les quals (74,4%) van ser greus amb un cas mortal. La majoria dels pacients (74,4%) van ser nens (17) i adolescents (15). De les 87 reaccions adverses descrites en aquestes notificacions, les més freqüents van ser els trastorns psiquiàtrics (38%), seguits dels neurològics (19,5%) i dels cardiovasculars (15%). A Catalunya s'han recollit 5 de les 43 notificacions i són: un cas d'arítmia en un adolescent, un cas d'irritabilitat, hostilitat i ideació suïcida en un nen, i tres casos en adults de labilitat afectiva (1 cas), anorgàsmia (1) i retenció urinària (1).

Les dades de consum d'aquests medicaments a Catalunya ens indiquen que l'any 2005 hi havia uns 5.000 pacients tractats amb metilfenidat; l'any 2009 aquesta xifra s'havia triplicat i durant el primer trimestre de l'any 2010 l'estimació de pacients tractats se situa al voltant dels 17.500. A més, durant els tres primers mesos de l'any 2010 hi ha uns 800 pacients tractats amb atomoxetina, xifra que supera el total de pacients tractats amb aquest fàrmac durant tot l'any 2009.

Conclusió

El metilfenidat i l'atomoxetina s'han associat a efectes adversos greus, com trastorns cardíacs i psiquiàtrics, i poden produir retard de creixement a llarg termini. Els riscos d'aquests fàrmacs reforcen la necessitat d'una valoració acurada de la relació be-

nefici-risc en aquesta població i justifiquen que se'n restringeixi l'ús a casos molt especials.

La notificació de les sospites de reaccions adverses per aquests medicaments permetrà conèixer millor el seu perfil de toxicitat.

Bibliografia

1. Moya J. El trastorn per dèficit d'atenció amb o sense hiperactivitat. Butll Inf Ter Departament de Salut 2007;19:35-40.
2. Update on drugs for hyperactivity in childhood. Drug Ther Bull 2007;45:37-40.
3. Swanson JM, Elliott GR, Greenhill LL, Wigal T, Arnold LE, Vitiello, et al. Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007;46:1015-27.
4. Hallucinations induïdes par le méthylphénidate. Rev Prescrire 2006;26(275):590-1.
5. Nissen SE. ADHD drugs and cardiovascular risk. N Engl J Med 2006;354:1445-48.
6. Méthylphénidate: risques cardiaques. Rev Prescrire 2006;26(272):343.
7. Tanne JH. Children taking drugs for hyperactivity should be tested for heart problems. BMJ 2008;336:980-1.
8. Metilfenidat: noves condicions d'ús en el tractament del trastorn per dèficit d'atenció amb hiperactivitat (TDAH). Butll Farmacovigilància Catalunya 2009;7:3-4. Consultat 3 maig 2010. Disponible a <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir1847/bfvg012009.pdf>
9. Metilfenidato. Actualización de las condiciones de uso. Ref. 2009/01. 22 de gener de 2009. Consultat 3 maig 2010. Disponible a http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI_2009-01_metilfenidato.htm
10. Atomoxétine. Hyperactivité avec déficit de l'attention: pas mieux que le méthylphénidate. Rev Prescrire 2009;29(312):731-5.
11. Atomoxetine: risk of psychotic or manic symptoms. Drug Safety Update 2009;2:4.
12. Bangs ME, Jin L, Zhang S, Desai D, Allen AJ, Read HA, et al. Hepatic events associated with atomoxetine treatment for attention-deficit hyperactivity disorder. Drug Saf 2008;31:345-54.
13. Atomoxetine and suicidal behaviour: update. Can Adv React Newslett 2008;18:2-3. Consultat 3 maig 2010. Disponible a http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/carn-bcei_v18n3-eng.pdf
14. Bangs ME, Tauscher-Wisniewski S, Polzer J, et al. Meta-analysis of suicide-related behavior events in patients treated with atomoxetine. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2008;47:209-18.
15. MHRA. Stattera (atomoxetine) – conclusions of risk:benefit review. Febrer 2006. Consultat 3 maig 2010. Disponible a <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/comms-po/documents/websitesources/con2023220.pdf>

Omalizumab i efectes adversos

L'omalizumab (Δ Xolair®) és un anticòs monoclonal dirigit contra les IgE que s'administra per via subcutània. Està autoritzat per al tractament de l'asma al·lèrgica greu i persistent en pacients de més de 12 anys, que presenten prova cutània positiva o reactivitat *in vitro* a al·lergògens perennes, i en els quals els símptomes no s'alleugen de manera adequada amb el tractament estàndard.¹ Els resultats preliminars d'un estudi de toxicitat suggereixen que els pacients tractats tenen més risc de trastorns cardiovasculars.²

En pacients amb asma al·lèrgica greu que no s'alleuja de manera adequada amb la combinació d'un corticoide i un agonista β_2 -adrenèrgic de llarga durada, afegir l'omalizumab evitaria una visita a urgències en 2,5 anys per pacient tractat. No se sap si prevé les exacerbacions, els ingressos hospitalaris o la presa de corticoides en aquests pacients.³ A curt termini,

l'omalizumab pot produir reaccions anafilàctiques, de vegades greus, malestar i dolor, trombopènia, i augment d'infeccions víriques i parasitàries.⁴

Entre juny de 2003 i desembre de 2006 l'FDA havia rebut 124 notificacions de reaccions anafilàctiques, com broncospasme, hipotensió, síncope, urticària, angioedema i dispnea, després de l'administració d'omalizumab.⁵ En un 35% dels casos els símptomes apareixen en els primers 30 min després de la injecció, i en un 40% més d'una hora després. Un 15% dels pacients van haver de ser hospitalitzats. En un 39% dels casos es van presentar després de la primera dosi d'omalizumab, i en un 32% després de la quarta dosi o més.

El juliol de 2009 l'FDA va informar que estava analitzant els resultats intermedis de toxicitat de l'estudi en curs EXCELS (*Evaluating the Clinical Effectiveness and Long-Term Safety in Patients with Moderate to Severe Asthma*) sobre omalizumab en el tractament de l'asma. És un estudi observacional en uns 5.000 pacients amb asma moderada o greu persistent

tractats amb omalizumab i un grup control de 2.500 pacients que no en prenen. La variable principal de l'estudi era avaluar el perfil de toxicitat a llarg termini en pacients seguits durant 5 anys, i en concret sobre el risc de neoplàsies. Es va observar un augment de la incidència de cardiopatia isquèmica, arítmies, miocardiopatia, insuficiència cardíaca, hipertensió pulmonar, trastorns vasculars cerebrals i tromboflebitis en els pacients tractats amb omalizumab respecte del grup control.

Amb les dades disponibles, persisteixen les incerteses sobre els seus efectes adversos a llarg termini, sobretot pel que fa a un possible augment del risc de

càncer. Mentre s'esperen els resultats definitius de l'estudi, cal estar alerta d'aquests riscos, limitar-ne l'ús i notificar les sospites de reaccions adverses.

Bibliografia

1. Xolair. Fitxa tècnica. Consultat 15 gener 2010. Disponible a <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Xolair/emea-combined-h606es.pdf>
2. U.S. FDA. Early communication about an ongoing safety review of omalizumab (marketed as Xolair®). 16 de juliol de 2009. Consultat 15 gener 2010. Disponible a <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm172406.htm>
3. Omalizumab for severe asthma? Drug Ther Bull 2006;44:86-8.
4. Omalizumab. Asthme: trop d'inconnues pour un anti-IgE. Rev Prescrire 2007; 27(282):245-8.
5. Omalizumab: shocs anaphylactiques. Rev Prescrire 2007;27(288):750.

X Jornades de Farmacovigilància

El Sistema Espanyol de Farmacovigilància celebrarà a **Valladolid** els dies **30 de setembre i 1 d'octubre de 2010** les **X Jornades de Farmacovigilància**, organitzades per la Comunitat Autònoma de Castella i Lleó, la Universitat de Valladolid, el Centre de Farmacovigilància de Valladolid i l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

Les Jornades estan dirigides a tots els professionals sanitaris interessats en la farmacovigilància i en les reaccions adverses als medicaments. Us animem a assistir-hi i a participar-hi activament.

Trobareu més informació a <http://www.farmacovigilancia2010.es>

© 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 i baixes: a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

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



www.gencat.cat/salut