

BOLETIN

Número treinta y uno. Junio 2011. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1. XI JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA EN BILBAO

2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- MONTELUKAST: NOTIFICACION DE CASOS DE REACCIONES PSIQUIATRICAS EN NIÑOS
- BORTEZOMIB: RECIENTES CASOS DE ÍLEO PARALÍTICO

XI JORNADAS DE FARMACOVIGILANCIA EN BILBAO

Los próximos días 29 y 30 de setiembre de 2011 tendrán lugar en Bilbao las XI Jornadas de Farmacovigilancia que organiza la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco. Esta reunión anual del Sistema Español de Farmacovigilancia, que es financiada exclusivamente con fondos públicos (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco), se dirige a todos los profesionales sanitarios en general y en particular a aquellos más preocupados por la seguridad de los pacientes cuando toman medicamentos.

El lema elegido para esta ocasión "Paciente polimedcado" se ha trasladado al contenido de las 3 mesas redondas y un mini-

debate en que se estructuran las Jornadas, junto con 2 sesiones de Comunicaciones orales, para las que se cuenta con un grupo de ponentes que aportarán diversas experiencias de abordaje de la realidad de la polimedcación.

La celebración de las Jornadas en Bilbao (Bizkaia Aretoa en Abandoibarra) constituye una oportunidad para el acercamiento de los profesionales locales. Desde aquí os animamos a inscribiros y **a enviar Comunicaciones** a las Jornadas, para lo que se dispone de la página web www.farmacovigilancia2011.com con toda la información necesaria.



XI Jornadas de Farmacovigilancia
Bizkaia Aretoa Auditorio Mixelena. Bilbao, 29 y 30 de septiembre 2011

Por favor comunicar **todas** las sospechas de reacciones a estos **nuevos medicamentos**:

Agomelatina (Valdoxan®)
Aliskireno (Rasilez®, Raxilamlo®)
Asenapina (Sycrest®)
Bilastina (Arabis®, Bilaxten®, Obalix®)
Dabigatran (Pradaxa®)
Lacosamida (Vimpat®)
Laropiprant (Tredaptive®)
Paliperidona (Invega®, Xeplion®)

Pitavastatina (Alipza®, Livazo®)
Rivaroxaban (Xarelto®)
Prasugrel (Efient®)
Retigabina (Trobalt®)
Rosuvastatina (Crestor®)
Sitagliptina (Januvia®, Efficib®)
Tapentadol (Palexia®)
Vildagliptina (Galvus®)

MONTELUKAST: NOTIFICACION DE CASOS DE REACCIONES PSIQUIATRICAS EN NIÑOS

La Unidad de Farmacovigilancia ha recibido recientemente dos casos de alteraciones del comportamiento asociado a montelukast. El primer caso se trata de una niña de 5 años de edad diagnosticada de asma que recibe tratamiento con Flixotide® (200mcg/día) y Ventolin® a demanda. El 04/05/2011 se añade Singulair® (4mg/día). Al día siguiente presenta cambio de carácter que se hace irritable y más agresivo. El 16 de mayo de 2011 se suspende el Singulair® y mejora.

El 2º caso es un niño de 22 meses que por asma del lactante recibe desde 21/12/2010 Singulair® granulado (4mg/día) y salbutamol. En febrero cambia a Singulair® comprimidos masticables y comienza con comportamiento anormal (cabezazos contra objetos y paredes) e insomnio, que desaparecen al retirarlo..

Comentario: El montelukast es un anti-asmático, antagonista del receptor de leucotrienos. Está indicado en el tratamiento del asma como terapia adicional en los pacientes con asma persistente de leve a moderada, no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y en quienes los agonistas betadrenérgicos de acción corta "a demanda" no permiten un control clínico adecuado del asma¹.

La asociación entre montelukast y acontecimientos neuropsiquiátricos se planteó por primera vez en 2001, cuando Biswas et al² notificaron 36 casos de insomnio y 5 casos de depresión entre 15612 pacientes tratados con montelukast.

En marzo 2008, Brunlöf et al³ utilizando la base de datos de farmacovigilancia (notificación espontánea) de Suecia, notificaron un elevado número de reacciones adversas para el montelukast en niños. Muchas de estas reacciones adversas eran neuropsiquiátricas. Posteriormente, en junio 2009, se publicó un estudio⁴ de seguimiento utilizando la misma base de datos. Se examinaron las desproporciones en los grupos diagnósticos de acontecimientos adversos entre montelukast y otros fármacos. Se identificó un total de 48 notificaciones de alteraciones psiquiátricas en niños tratados con montelukast. Las alteraciones notificadas con más frecuencia fueron: pesadillas, ansiedad, agresividad, trastornos del sueño, insomnio, irritabilidad, alucinación, hiperactividad y trastorno de personalidad. En 35 notificaciones constaba información sobre el tiempo de tratamiento transcurrido hasta la aparición del acontecimiento adverso; en 28 de estos (80%) este periodo de latencia fue inferior a una semana.

En marzo 2008 el organismo regulador de medicamentos de los EEUU (FDA) emitió una nota sobre una posible asociación entre montelukast y reacciones adversas psiquiátricas, más concretamente cambios en el comportamiento, pensamiento/ideas suicidas y suicidio⁵. Posteriormente, las agencias de medicamentos europeas y la FDA han revisado la información disponible sobre esta posible asociación con los antagonistas del receptor de leucotrienos (montelukast, zafirlukast, zileuton). Los datos analizados fueron los disponibles en los informes periódicos de seguridad del producto innovador, información adicional solicitada al titular

de la autorización de comercialización (datos en niños y adultos procedentes de ensayos clínicos), así como los procedentes de la notificación de sospechas de reacciones adversas en Europa y en EEUU.

Las reacciones adversas psiquiátricas que se han descrito incluyen: agitación, agresión (incluyendo comportamiento agresivo), ansiedad, alteraciones del sueño (incluyendo pesadillas), alucinaciones, depresión insomnio, irritabilidad, temblores, ideación y comportamiento suicida. La revisión concluyó que este tipo de reacciones adversas están suficientemente descritas en la ficha técnica y prospectos de estos medicamentos y no era necesaria información adicional⁶.

Recientemente, se ha publicado un estudio⁷ cuyo objetivo ha sido revisar la evidencia de la asociación entre los antagonistas del receptor de leucotrienos y la conducta suicida. Se llevó a cabo una búsqueda en Medline y Embase desde 1995 a 2010. También se analizaron las notificaciones de sospechas de reacciones adversas recogidas en el programa de la FDA. De 1998 a 2009 se notificaron a la FDA 838 acontecimientos adversos relacionados con el suicidio asociados a leucotrienos, de los cuales todos menos 5 involucraban al montelukast. Casi todos los casos (96,1%) se notificaron en 2008 y 2009, después de la advertencia de la FDA. Los autores recomiendan llevar a cabo un estudio observacional para cuantificar esta asociación.

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia FEDRA hay, hasta junio 2011, 461 notificaciones de sospecha de reacciones adversas para el montelukast, de las cuales 145 (31,4%) son psiquiátricas [91 notificaciones (62,7%) afectan a lactantes y niños (<12 años)]. El perfil de estas reacciones psiquiátricas es semejante al descrito anteriormente. Las más frecuentes son: nerviosismo (40), insomnio (36), pesadillas (24), agresividad (16), alucinaciones (15) y agitación (11).

No se conoce el mecanismo farmacológico mediante el cual el montelukast y otros inhibidores de leucotrienos pueden producir estos efectos neuropsiquiátricos, se ha sugerido que la inhibición de los receptores de leucotrienos en el cerebro podría ser responsable de estos efectos⁷.

Con objeto de obtener información más detallada sobre el uso de montelukast en niños y las reacciones adversas observadas en este grupo de población, se ha requerido un plan de gestión de riesgos al titular de la autorización de Singulair®⁸.

Consejos para los profesionales sanitarios⁸:

- Los profesionales sanitarios deben ser conscientes de la posibilidad de aparición de reacciones neuropsiquiátricas con este medicamento.
- Deben considerar la posibilidad de suspender el medicamento si los pacientes presentan estos síntomas.

Desde hace varios años la Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV mantiene una vigilancia de esta posible señal, por ello si conoce algún caso le pedimos que lo notifique.

1. Ficha técnica de Singulair® www.agemed.es

2. Biswas P, Wilton L, Pearce G, Freemantle S, Shakir S, Mann RD. Pharmacovigilance and safety of the leukotriene receptor antagonist (LTRA), montelukast. *Clin Exp All Rev* 2001; 1(3):300-4.

3. Brunlöf G, Tukukino C, Wallerstedt SM. Individual case safety reports in children in commonly used drug groups - signal detection. *BMC Clin Pharmacol*. 2008 Mar 17;8:1.

4. Wallerstedt SM, Brunlöf G, Sundström A, Eriksson AL. Montelukast and psychiatric disor-

ders in children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009 Sep;18(9):858-64.

5. Early Communication About an Ongoing Safety Review of Montelukast (Singulair). March 2008. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm070618.htm>

6. Updated Information on Leukotriene Inhibitors: Montelukast (marketed as Singulair), Zafirlukast (marketed as Accolate), and Zileuton (marketed as Zflo and Zflo CR), Aug 2009.

BORTEZOMIB: RECIENTES CASOS DE ÍLEO PARALÍTICO

La Unidad de Farmacovigilancia de la CAPV ha recibido a lo largo de este año 2011 dos notificaciones de sospecha de íleo paralítico asociado a bortezomib (Velcade®). Desde 2009 esta Unidad ha registrado 13 notificaciones para este fármaco, 5 de ellas son cuadros de íleo paralítico. El íleo paralítico asociado a bortezomib es una reacción adversa descrita en la ficha técnica¹ del Velcade®, si bien como poco frecuente (<0,01%); sin embargo, el número de casos notificados en nuestro medio podría indicar que su frecuencia es mayor de la señalada.

Respecto a los dos casos más recientes, comentar que en el primero se trató de una mujer de 81 años diagnosticada en febrero de 2011 de mieloma múltiple IgA kappa sintomático y en tratamiento con el protocolo VMP (Velcade® semanal 1,3 mg/m²-Melfalán 9 mg/m²-Prednisona 60 mg/m²) a dosis de bortezomib de 2,2 mg. Inicia el tratamiento a principios de marzo de 2011 y recibe la 4ª dosis de bortezomib a finales de dicho mes. Varios días después acude al Servicio de Urgencias con un cuadro de náuseas, vómitos, intolerancia oral y estreñimiento. Es ingresada en el Servicio de Hematología para el control de los síntomas y dada de alta, tras buena evolución, con diagnóstico de íleo intestinal paralítico asociado a bortezomib. Debido a ello, posteriormente, inicia en abril de 2011 un nuevo ciclo de VMP a dosis inferior de bortezomib (1 mg/m² = 1,8 mg).

En el segundo caso se trató un varón de 69 años diagnosticado en noviembre de 2010 de mieloma múltiple IgG kappa y en tratamiento con el protocolo VD (Velcade semanal 1,3 mg/m²-Dexametasona 20 mg) a dosis de bortezomib de 2,47 mg. Inicia el tratamiento en febrero de 2011 y, tras recibir dos ciclos, ingresa a cargo del Servicio de Hematología con un cuadro de malestar general, dolor bucal, anorexia, adelgazamiento y estreñimiento de 3 días de evolución. En la analítica se observa infección por citomegalovirus (CMV) que se trata con ganciclovir vía IV, además de hiperglucemia secundaria a corticoterapia, que se resuelve al suspender el tratamiento con corticoides, e íleo adinámico secundario a bortezomib, que no se resuelve a pesar del tratamiento procinético y de la suspensión del Velcade®. Por ello, se realiza colonoscopia que muestra una lesión en el colon ascendente que se diagnostica como adenocarcinoma, del que es intervenido en junio de 2011. En mayo de 2011 inicia tratamiento alternativo con lenalidomida 25 mg-dexametasona 40 mg, pero presenta importante neuropatía en las extremidades inferiores, por lo que reinicia tratamiento con bortezomib a dosis inferior (1 mg/m² = 1,84 mg).

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) hay registradas actualmente 239 notificaciones de reacciones adversas para bortezomib, de las cuales 44 se relacionan con alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, entre otras) y de ellas 13 con íleo paralítico. El resto de reacciones adversas se asocian, en su mayoría, a neuropatías, infecciones, toxicidad hematológica y afectación cardíaca y renal, aunque en muchos de los casos existe más de un fármaco sospechoso. Adicionalmente, en la base de datos británica de sospecha de reacciones adversas Drug Analysis Prints (DAPs)² están descritas 116 reacciones adversas gastrointestinales para bortezomib, de las cuales 2 fueron casos de íleo paralítico. Además, se recogen

255 alteraciones del sistema nervioso y 121 casos de infecciones, entre otras reacciones adversas.

Comentario: El mieloma múltiple es una gammopatía monoclonal, con proliferación atípica de las células plasmáticas derivadas de los linfocitos B, encargadas de la producción de inmunoglobulinas. Se caracteriza por la presencia excesiva de una proteína monoclonal (proteína M) detectable en la sangre y/o en la orina de la mayoría de los pacientes y se manifiesta por afectación ósea, hematológica y renal, además de por un aumento de la susceptibilidad a las infecciones. La edad media de diagnóstico es de 60-65 años, su incidencia aumenta con la edad y afecta a un número ligeramente superior de hombres que de mujeres³.

Bortezomib es un inhibidor del proteosoma 26S (complejo proteico que interviene en la regulación del recambio de determinadas proteínas celulares), que provoca la alteración de las proteínas reguladoras que controlan la progresión del ciclo celular y la activación nuclear de factores de transcripción necesarios para muchos aspectos de la tumorigénesis, desencadenando, consecuentemente, la detención del ciclo celular y la apoptosis de las células neoplásicas. Está indicado, en combinación con melfalan y prednisona, en el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que no sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de médula ósea, y en monoterapia para pacientes con mieloma múltiple en progresión que han recibido previamente al menos un tratamiento y que han sido sometidos o no son candidatos a trasplante¹.

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas en los ensayos clínicos con bortezomib fueron trastornos gastrointestinales (náuseas 55%, vómitos 33%, diarrea 52%, estreñimiento 41%), trastornos de la alimentación (disminución del apetito), alteraciones hematológicas (trombocitopenia 36%, anemia 29%, neutropenia 17%), trastornos del sistema nervioso (neuropatía periférica sensitiva 39%, parestesia 22%, cefalea 22%), infecciones (herpes zóster 12%), alteraciones respiratorias (disnea 21%), trastornos dermatológicos (erupción 18%), trastornos musculoesqueléticos (mialgia 12%) y trastornos generales (fatiga, pirexia 34%)⁴.

Adicionalmente, en la ficha técnica de Velcade®, entre los trastornos gastrointestinales poco frecuentes (<0,01%) se describen colitis isquémica, síndrome de intestino irritable, impactación fecal e íleo paralítico, entre otras reacciones adversas. No obstante, se recomienda la monitorización estrecha de los pacientes que presenten estreñimiento durante su tratamiento con este fármaco y se plantea la posible contribución de trastornos del sistema nervioso autónomo secundarios al mismo a un cuadro de estreñimiento intenso con íleo paralítico¹.

Una vez más se comprueba que una reacción adversa poco frecuente en los ensayos clínicos puede observarse en la práctica clínica con cierta frecuencia, y requiere la reducción de dosis del fármaco e, incluso, su retirada.

Si conoce algún caso similar a los descritos le pedimos lo comuniquemos.

1. Ficha técnica de Velcade® disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

2. <http://www.mhra.gov.uk/index.htm>

3. Instituto Nacional del Cáncer de los EE.UU: <http://www.cancer.gov/espanol/tipos/mieloma-neoplasias>

4. Up To Date: <http://www.uptodate.com/bortezomib>

Suscríbese al BOLETIN en formato electrónico

Este boletín sólo se distribuye por vía electrónica. Los profesionales sanitarios que trabajan en Osakidetza recibirán el boletín en su dirección electrónica de trabajo y **no necesitan** suscribirse.

El resto de profesionales que deseen recibir el boletín deben enviar un e-mail a farmacovigilancia@osakidetza.net indicando la dirección de correo electrónico en la que desean recibirlo.

Puede consultar los números publicados (a partir del nº 18) en:

http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm06/es/contenidos/informacion/boletines_farmaco/es_1237/farma03.html

Para consultas, pedir tarjetas, o bien si no tiene tiempo de rellenarlas puede notificar por teléfono o por correo electrónico a la **UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA**
Teléfono: 944007070 • Fax: 944007103 • Email: farmacovigilancia@osakidetza.net



Osakidetza

GALDAKAO-USANSOLO OSPITALEA
HOSPITAL GALDAKAO-USANSOLO

FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA
Barrio Labeaga, s/n.
☎ 94 400 70 70
48960 GALDAKAO (Bizkaia)

EUSKO JAURLARITZA



GOBIERNO VASCO

OSASUN ETA KONTSUMO
SAILA
Osasun Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SANIDAD
Y CONSUMO
Viceconsejería de Sanidad
Dirección de Farmacia

Redacción: Carmelo Aguirre, Montserrat García. El artículo Dronedarona: riesgos de un nuevo antiarrítmico ha sido elaborado por Eguzkiñe Ibarra, residente de farmacia hospitalaria del Hospital de Galdakao-Usansolo.

Comité Editorial: Paloma Acevedo, Iñigo Aizpurua, Susana Fernández, Jesús Fernández de Mendiola, Ramón Saracho, Carmelo Aguirre, Montserrat García

Depósito Legal BI-2154-07

Sistema Español de Farmacovigilancia