

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 1, n.º 4 • juliol - setembre 2003



Generalitat de Catalunya  
Departament de Sanitat  
i Seguretat Social

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Efectes adversos dels nous antiepilèptics
- Al·lucinacions per zolpidem
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'Agència Espanyola del Medicament

## Efectes adversos dels nous antiepilèptics ■

En els darrers anys s'han comercialitzat nous antiepilèptics, el desenvolupament dels quals es va basar en la necessitat de disposar de fàrmacs eficaços per al tractament de les epilèpsies refractàries als antiepilèptics clàssics i d'intentar proporcionar una alternativa terapèutica més segura. La majoria d'assaigs clínics amb aquests fàrmacs s'han dissenyat per avaluar l'eficàcia (mesurada com a reducció en un 50% o més de la freqüència de les crisis) i la tolerabilitat com a fàrmacs adjuvants en epilèpsies resistents. Atès que no hi ha assaigs clínics comparatius entre ells, no se sap si hi ha diferències d'eficàcia o de toxicitat. No obstant, el perfil d'efectes adversos varia i pot determinar l'elecció del tractament. D'altra banda, no s'ha demostrat que el seu risc de teratogènia sigui inferior al dels clàssics. En aquest número revisem algunes reaccions adverses greus d'aquests fàrmacs que, tot i que en els assaigs clínics no s'havien detectat per la seva baixa incidència o eren considerades de poca importància, la farmacovigilància postcomercialització ha posat de manifest la seva gravetat i rellevància clínica.

Els efectes adversos més freqüents de la **vigabatrina** són els neurològics, com la somnolència, i els més greus, psiquiàtrics, com depressió i psicosis. S'ha descrit un efecte neurotòxic que es caracteritza per una reducció concèntrica del camp visual bilateral de localització sobretot nasal, i que podria estar relacionat amb un increment prolongat de les concentracions de GABA a les cèl·lules retinianes.<sup>1</sup> La majoria de casos són asimptomàtics, però alguns pacients poden presentar una limitació de l'agudes visual que pot interferir en les seves activitats diàries.<sup>2</sup> S'ha estimat que la prevalença pot arribar a un 30% de pacients tractats.<sup>3</sup> Tot i que no se sap si aquest efecte advers es relaciona amb la dosi o la durada de l'exposició, o si és reversible en retirar el fàrmac, s'ha suggerit que la durada del tractament (més de 2 anys) o la dosi total estarien relacionades amb l'aparició o la gravetat d'aquest trastorn. Atesa la gravetat del quadre, es recomana respectar les indicacions autoritzades i realitzar exploracions oftalmològiques periòdiques (una campimetria abans de començar el tractament i després cada 6 mesos durant tot el tractament).<sup>3</sup>

Els efectes adversos més freqüents de la **lamotrigina** són mareig, somnolència, nàusea, astènia i cefalea. La lamotrigina pot produir reaccions cutànies en un 5-10%

dels pacients tractats, les quals poden obligar a suspendre'n l'administració.<sup>4</sup> En general, es tracta d'una erupció exantemàtica sense afectació sistèmica que acostuma a aparèixer durant les primeres 8 setmanes de tractament. S'han descrit reaccions cutànies greus, com síndrome d'*Stevens-Johnson* (amb una incidència registrada en assaigs clínics d'1 per 1.000 pacients) i més rarament alguns casos de necròlisi epidèrmica tòxica.<sup>1</sup> S'ha observat que el risc de reaccions cutànies greus és encara més elevat en els nens, amb una dosi inicial elevada o un increment ràpid de la dosi, i amb l'administració concomitant d'àcid valproic.

La lamotrigina també pot produir una síndrome d'hipersensibilitat que acostuma a cursar amb febre, erupció cutània i afectació d'un o més òrgans (fetge, ronyó, moll d'os), el mecanisme etiopatogènic de la qual no es coneix. Aquesta síndrome es va descriure inicialment amb els antiepilèptics aromàtics, com la fenitoïna, la carbamazepina, el fenobarbital i la primidona. La lamotrigina és estructuralment diferent dels clàssics, però comparteix amb ells un anell aromàtic. Inicialment, són freqüents les adenopaties i l'eosinofília, i pot progressar a una coagulació intravascular disseminada (CID) i fracàs multiorgànic.<sup>5</sup>

Els efectes adversos més freqüents del **topiramàt** són els neuropsiquiàtrics, com dificultat de concentració, lentitud del pensament, somnolència, vertigen, parestèsia, nerviosisme i confusió. La seva incidència depèn de la dosi i són més freqüents a l'inici del tractament, de manera que l'augment gradual de la dosi en disminueix la freqüència. També pot produir anorèxia i pèrdua de pes.<sup>6</sup>

S'ha descrit litiasi renal en un 1,5% dels pacients tractats, sobretot si en tenen antecedents, el mecanisme de la qual s'ha atribuït a la inhibició de l'anhidrasa carbònica. Entre els efectes adversos observats en els assaigs clínics s'havien descrit miopia en un 1% dels nens i trastorns de la visió inespecífics en un 13% dels adults tractats. Recentment, s'han descrit casos de miopia aguda i d'augment de la pressió intraocular (glaucoma).<sup>7</sup>

Els efectes adversos més freqüents de la **gabapentina** són els neurològics, com somnolència, mareig, atàxia, nistagmus, tremolor i cefalea. S'ha descrit un empitjorament de l'epilèpsia, sobretot en pacients amb mioclònies i absències. S'han publicat també alguns casos de coreoatetosi induïda per aquest medicament.<sup>1</sup>

L'**oxcarbazepina** és un antiepilèptic derivat de la carbamazepina, del qual s'ha suggerit que produiria menys reaccions al·lèrgiques cutànies que aquesta. No obstant, s'han descrit erupcions cutànies en un 10% dels pacients tractats i hipersensibilitat encreuada amb la carbamazepina en un 25-30%.<sup>4</sup> D'altra banda, l'oxcarbazepina sembla produir hiponatrèmia amb més freqüència que la carbamazepina, però la majoria de casos són asimptomàtics i rarament són greus.

Les reaccions adverses més freqüents de la **tiagabina** són neurològiques i apareixen en els primers sis mesos de tractament. S'han descrit alguns casos d'*status* epilèptic no convulsiu en algun pacient tractat amb tiagabina.<sup>8</sup> No obstant, manquen dades sobre la seva seguretat a llarg termini a causa de la seva recent comercialització.

Taula 1. Indicacions autoritzades dels nous antiepilèptics.

PRINCIPI ACTIU	ESPECIALITATS FARMACÈUTIQUES	INDICACIONS AUTORITZADES	
		EN MONOTERÀPIA	EN ASSOCIACIÓ AMB D'ALTRES ANTIEPIILÈPTICS
Vigabatrina	Sabrillex®	Síndrome de West	Epilèpsia parcial resistent amb o sense generalització secundària
Lamotrigina	Crisomet®, Labileno®, Lamictal®	Epilèpsia parcial amb o sense generalització secundària i crisis primàries generalitzades tonicoclòniques en adults i nens de més de 12 anys	Epilèpsia parcial amb o sense generalització secundària i crisis primàries generalitzades tonicoclòniques en adults i nens de més de 2 anys  Síndrome de Lennox-Gastaut
Topiramàt	Topamax®	Epilèpsia de diagnòstic recent en adults i nens de més d'11 anys	Epilèpsia parcial resistent en adults i nens de més de 2 anys  Síndrome de Lennox-Gastaut  Crisis tonicoclòniques generalitzades resistentes en adults i nens de més de 2 anys
Gabapentina <sup>a</sup>	Gabapentina Alter®, Gabapentina Bexal®, Gabapentina Combino Pharm®, Gabapentina Kern®, Gabapentina Ratiopharm®, Gabatur®, Neurontin®	Epilèpsia parcial amb o sense generalització secundària en adults i nens de més de 12 anys, inclosos els de nou diagnòstic	Epilèpsia parcial amb o sense generalització secundària en adults i nens de més de 12 anys, inclosos els de nou diagnòstic  Epilèpsia parcial complexa o epilèpsia parcial secundàriament generalitzada en nens de més de 3 anys
Oxcarbazepina	Trileptal®	Epilèpsia parcial amb o sense generalització secundària en adults i nens de més de 6 anys	Epilèpsia parcial amb o sense generalització secundària en adults i nens de més de 6 anys
Tiagabina	Gabitril®		Epilèpsia parcial resistent amb o sense generalització secundària

<sup>a</sup> La gabapentina també està autoritzada per al tractament del dolor neuropàtic.

## Conclusió

Com els antiepilèptics clàssics, la majoria de reaccions adverses dels nous antiepilèptics són neurològiques, tot i que alguns s'han associat amb efectes específics greus, com defectes del camp visual per vigabatrina, reaccions d'hipersensibilitat per lamotrigina, reaccions renals i oculars per topiramata, o empitjorament de les convulsions per gabapentina. Alguns d'aquests efectes, per la seva baixa freqüència, no s'havien detectat en els assaigs clínics i la seva identificació mercès a la farmacovigilància postcomercialització ha motivat la presa de decisions reguladores, com la modificació de la fitxa tècnica. Es recomana que es respectin les indicacions autoritzades, i que es vigili l'aparició d'efectes indesitjats poc freqüents però greus que poden requerir la suspensió del medicament.

## Bibliografia

- 1 Wong ICK, Lhatoo SD. Adverse reactions to new anticonvulsant drugs. *Drug Saf* 2000; 23: 35-56.

- 2 Spence SJ, Sanka R. Visual field defects and other ophthalmological disturbances associated with vigabatrin. *Drug Saf* 2001; 24: 385-404.
- 3 Vigabatrina (Sabrilix) y defectos del campo visual. Nota informativa del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano. Agencia Española del Medicamento (24 mayo 2000).
- 4 Sabers A, Gram L. Newer anticonvulsants. *Drugs* 2000; 60: 23-33
- 5 Duran M, Danés I. Síndrome de hipersensibilidad por antiepilepticos. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 155-6.
- 6 Anònim. Contracepció hormonal d'urgència. Topiramata. *Butll Inf Ter SCS* 2000; 12: 82-4.
- 7 Anònim. Miopia aguda i glaucoma per topiramata. *Butll Groc* 2002; 15: 12.
- 8 Eckardt KM, Steinhoff BJ. Nonconvulsive status epilepticus in two patients receiving tiagabine treatment. *Epilepsia* 1998; 6: 671-4.

## Al·lucinacions per zolpidem

El zolpidem és un hipnòtic d'estructura química diferent de la de les benzodiazepines, però que es fixa selectivament a un lloc del receptor benzodiazepínic. A Espanya està comercialitzat des de 1991 i la seva indicació autoritzada és el tractament a curt termini de l'insomni.

Té una semivida d'eliminació curta, d'entre 1,5 i 2,1 hores.<sup>1</sup> La seva eficàcia hipnòtica i el seu perfil d'efectes indesitjats són similars al de les benzodiazepines.<sup>2</sup> Les reaccions adverses més freqüents són cefalea, somnolència, malsons, alteracions de la memòria, fatiga, nàusees i mareig. Més greus són els casos de confusió, desorientació, deliri i trastorns psicòtics, que poden aparèixer en un 1% dels pacients.<sup>2-4</sup>

Els casos de reaccions neuropsiquiàtriques van suposar 56 de les 72 notificacions que es van rebre a Austràlia al 2001, durant el primer any de comercialització d'aquest medicament. La majoria eren efectes indesitjats que s'havien presentat amb dosis diàries de 10 mg, i un 70% havien aparegut després de la primera dosi. Els més freqüents van ser al·lucinacions visuals, confusió, depressió, amnèsia, mareig, cefalea, somnolència, despersonalització, agitació, ansietat i somnambulisme.<sup>5</sup>

Al Centre de Farmacovigilància de Catalunya s'han rebut 41 notificacions de sospita d'efectes indesitjats per zolpidem. En 24 d'elles es descriuen reaccions psiquiàtriques, les més freqüents de les quals són les al·lucinacions; segueixen en freqüència amnèsia, confusió, somnolència, somnambulisme, malsons, dependència, i trastorns de la personalitat. En concret, hi ha 11 notificacions d'al·lucinacions per zolpidem. Es tracta de 9 dones i 2 homes, la majoria d'ells pacients joves (d'entre 15 i 35 anys, tret de dues pacients de 83 i 95

anys), que van presentar al·lucinacions en les primeres 24 hores des de l'inici de l'administració de 10 mg al dia de zolpidem; només en un dels casos la reacció es va presentar una setmana després de l'inici del tractament.

El consum d'aquest medicament a Catalunya ha anat creixent durant els últims anys. Durant el 2002 es van vendre més de 300.000 envasos, el doble dels venuts al 1998.

En l'insomni de curta durada es recomana aplicar inicialment mesures no farmacològiques i, si no són suficients, es pot emprar una benzodiazepina d'acció curta (lormetazepam, oxazepam) a la dosi mínima eficaç. El zolpidem no presenta avantatges i, per tant, hauria de ser un fàrmac de segona elecció.

Especialitats farmacèutiques que contenen zolpidem: Dalparan<sup>®</sup>, Stilnox<sup>®</sup>, Zolpidem Bayvit<sup>®</sup>, Zolpidem Bexal<sup>®</sup>, Zolpidem Geminis<sup>®</sup>, Zolpidem Lasa<sup>®</sup>, Zolpidem Merck<sup>®</sup>, Zolpidem Normon<sup>®</sup>, Zolpidem Ratiopharm<sup>®</sup>, Zolpidem Ur<sup>®</sup>.

## Bibliografia

- 1 Salvá P, Costa J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem. Therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 142-53.
- 2 Terzani MG, Rossi M, Palomba V, Smerieri A, Parrino L. New drugs for insomnia. Comparative tolerability of zopiclone, zolpidem and zaleplon. *Drug Saf* 2003; 26: 261-82.
- 3 Ansseau M, Pitchot W, Hansenne M, Moreno AG. Psychotic reactions to zolpidem. *Lancet* 1992; 339: 809.
- 4 Brodeur MR, Stirling AL. Delirium associated with zolpidem. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1562-4.
- 5 ADRAC. Seeing things with zolpidem. *Aust Adv Drug React Bull* 2002; 21: 3.

# Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'Agència Espanyola del Medicament ■

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a l'adreça <http://www.gencat.es/sanitat/depsan/units/sanitat/html/ca/farmacia/comrismed.htm>

## ■ Interacció entre repaglinida i gemfibrozil

El passat 21 de maig, l'AEM va emetre una nota en la qual s'informava que, segons els resultats d'un estudi de farmacocinètica en voluntaris sans (Niemi M et al. *Diabetologia* 2003;46: 347-51), el tractament concomitant amb gemfibrozil incrementa la intensitat i la durada de l'efecte hipoglucèmic de la repaglinida (Novonorm®, Prandin®).

El mecanisme d'aquesta interacció és la inhibició per part del gemfibrozil de l'activitat de l'isoenzim CYP2C8, principal via metabòlica de la repaglinida.

Aquesta nova informació fa necessari contraindicar l'ús simultani de gemfibrozil i repaglinida, per tal d'evitar l'aparició d'hipoglucèmies greus.

Trobareu més informació a <http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/repaglinida.asp>

## ■ Àcid acetilsalicílic i síndrome de Reye

A l'anterior número del Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya vam informar de les mesures reguladores que el *Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano* havia recomanat a l'AEM sobre el risc de síndrome de Reye associat a l'ús d'àcid acetilsalicílic (AAS) o salicilats en menors de 16 anys (vegeu Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya 2003; 3: 12).

A partir d'aquestes recomanacions, el passat 27 de juny, l'AEM va emetre una nota informativa en la qual s'anunciava la suspensió de la comercialització de les especialitats farmacèutiques que contenen AAS o salicilats que no necessiten prescripció mèdica i que són d'ús exclusivament infantil (Ácido acetilsalicílico Mundogen® 125 mg, Aspinfantil®, Aspirina infantil®, Dolofarma niños®, Mejoral infantil®, Okal infantil®, i Eucalyptospirine niños®). Per a la resta d'especialitats que no requereixen prescripció, se'n contraindica l'ús en menors de 16 anys.

Tanmateix, les especialitats farmacèutiques amb AAS o salicilats que siguin de prescripció mèdica hauran d'incloure la contraindicació del seu ús en menors de 16 anys per al tractament de la febre, processos vírics o varicel·la.

Trobareu més informació a [http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/AAS\\_infantil.asp](http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/AAS_infantil.asp)

**Podeu enviar els vostres comentaris, preguntes o suggeriments sobre temes relacionats amb la farmacovigilància a l'adreça de correu electrònic [farmacovigilancia@ics.scs.es](mailto:farmacovigilancia@ics.scs.es).**

Una selecció dels comentaris rebuts es publicarà periòdicament en una secció del Butlletí oberta als lectors.

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

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

**Subscripcions:** 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 bé a l'adreça de correu electrònic [farmacovigilancia@ics.scs.es](mailto:farmacovigilancia@ics.scs.es)

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