

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 1, n.º 4 • julio - septiembre 2003



Generalitat de Catalunya
Departament de Sanitat
i Seguretat Social

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Efectos adversos de los nuevos antiepilépticos
- Alucinaciones por zolpidem
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la Agencia Española del Medicamento

Efectos adversos de los nuevos antiepilépticos ■

En los últimos años se han comercializado nuevos antiepilépticos, cuyo desarrollo se basó en la necesidad de disponer de fármacos eficaces para el tratamiento de las epilepsias refractarias a los antiepilépticos clásicos y de intentar proporcionar una alternativa terapéutica más segura. La mayoría de ensayos clínicos con estos fármacos se han diseñado para evaluar la eficacia (determinada como reducción en un 50% o más de la frecuencia de las crisis) y la tolerabilidad como fármacos adyuvantes en epilepsias resistentes. Dado que no hay ensayos clínicos comparativos entre sí, no se sabe si hay diferencias de eficacia o de toxicidad. No obstante, el perfil de efectos adversos varía y puede determinar la elección del tratamiento. Por otro lado, no se ha demostrado que su riesgo de teratogenia sea inferior al de los clásicos. En este número revisamos algunas reacciones adversas graves de estos fármacos que, aunque en los ensayos clínicos no se habían detectado por su baja incidencia o eran consideradas de poca importancia, la farmacovigilancia postcomercialización ha puesto de manifiesto su gravedad y relevancia clínica.

Los efectos adversos más frecuentes de la **vigabatrina** son los neurológicos, como la somnolencia, y los más graves, psiquiátricos, como depresión y psicosis. Se ha descrito un efecto neurotóxico que se caracteriza por una reducción concéntrica del campo visual bilateral de localización sobre todo nasal, y que podría estar relacionado con un incremento prolongado de las concentraciones de GABA en las células retinianas.¹ La mayoría de casos son asintomáticos, pero algunos pacientes pueden presentar una limitación de la agudeza visual que puede interferir en sus actividades diarias.² Se ha estimado que la prevalencia puede llegar a un 30% de pacientes tratados.³ Aunque no se sabe si este efecto adverso se relaciona con la dosis o la duración de la exposición, o si es reversible al retirar el fármaco, se ha sugerido que la duración del tratamiento (más de 2 años) o la dosis total estarían relacionadas con la aparición o la gravedad de este trastorno. Dada la gravedad del cuadro, se recomienda respetar las indicaciones autorizadas y realizar exploraciones oftalmológicas periódicas (una campimetría antes de empezar el tratamiento y después cada 6 meses durante todo el tratamiento).³

Los efectos adversos más frecuentes de la **lamotrigina** son mareo, somnolencia, náusea, astenia y cefalea. La lamotrigina puede producir reacciones cutáneas en un

5-10% de los pacientes tratados, que pueden obligar a suspender su administración.⁴ En general, se trata de una erupción exantemática sin afectación sistémica que suele aparecer durante las primeras 8 semanas de tratamiento. Se han descrito reacciones cutáneas graves, como síndrome de *Stevens-Johnson* (con una incidencia registrada en ensayos clínicos de 1 por 1.000 pacientes) y más raramente algunos casos de necrólisis epidérmica tóxica.¹ Se ha observado que el riesgo de reacciones cutáneas graves es todavía más elevado en los niños, con una dosis inicial elevada o un incremento rápido de la dosis, y con la administración concomitante de ácido valproico.

La lamotrigina también puede producir un síndrome de hipersensibilidad que suele cursar con fiebre, erupción cutánea y afectación de uno o más órganos (hígado, riñón, médula ósea), cuyo mecanismo etiopatogénico no se conoce. Este síndrome se describió inicialmente con los antiepilépticos aromáticos, como la fenitoína, la carbamacepina, el fenobarbital y la primidona. La lamotrigina es estructuralmente diferente de los clásicos, pero comparte con ellos un anillo aromático. Inicialmente, son frecuentes las adenopatías y la eosinofilia, y puede progresar a una coagulación intravascular diseminada (CID) y fracaso multiorgánico.⁵

Los efectos adversos más frecuentes del **topiramato** son los neuropsiquiátricos, como dificultad de concentración, lentitud del pensamiento, somnolencia, vértigo, parestesia, nerviosismo y confusión. Su incidencia depende de la dosis y son más frecuentes al inicio del tratamiento, de manera que el aumento gradual de la dosis disminuye su frecuencia. También puede producir anorexia y pérdida de peso.⁶ Se ha descrito litiasis renal en

un 1,5% de los pacientes tratados, sobre todo si tienen antecedentes, cuyo mecanismo se ha atribuido a la inhibición de la anhidrasa carbónica. Entre los efectos adversos observados en los ensayos clínicos se habían descrito miopía en un 1% de los niños y trastornos de la visión inespecíficos en un 13% de los adultos tratados. Recientemente, se han descrito casos de miopía aguda y de aumento de la presión intraocular (glaucoma).⁷

Los efectos adversos más frecuentes de la **gabapentina** son los neurológicos, como somnolencia, mareo, ataxia, nistagmus, temblor y cefalea. Se ha descrito un empeoramiento de la epilepsia, sobre todo en pacientes con mioclonías y ausencias. Se han publicado también algunos casos de coreoatetosis inducida por este medicamento.¹

La **oxcarbacepina** es un antiepiléptico derivado de la carbamacepina, del que se ha sugerido que produciría menos reacciones alérgicas cutáneas que ésta. No obstante, se han descrito erupciones cutáneas en un 10% de los pacientes tratados e hipersensibilidad cruzada con la carbamacepina en un 25-30%.⁴ Por otro lado, la oxcarbacepina parece producir hiponatremia con mayor frecuencia que la carbamacepina, pero la mayoría de casos son asintomáticos y raramente son graves.

Las reacciones adversas más frecuentes de la **tiagabina** son neurológicas y aparecen en los primeros seis meses de tratamiento. Se han descrito algunos casos de *status* epiléptico no convulsivo en algún paciente tratado con tiagabina.⁸ No obstante, faltan datos sobre su seguridad a largo plazo a causa de su reciente comercialización.

Tabla 1. Indicaciones autorizadas de los nuevos antiepilépticos.

PRINCIPIO ACTIVO	ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS	INDICACIONES AUTORIZADAS EN MONOTERAPIA	INDICACIONES AUTORIZADAS EN ASOCIACIÓN CON OTROS ANTIEPILÉPTICOS
Vigabatrina	Sabrilix®	Síndrome de West	Epilepsia parcial resistente con o sin generalización secundaria
Lamotrigina	Crisomet®, Labileno®, Lamictal®	Epilepsia parcial con o sin generalización secundaria y crisis primarias generalizadas tonicoclónicas en adultos y niños mayores de 12 años	Epilepsia parcial con o sin generalización secundaria y crisis primarias generalizadas tonicoclónicas en adultos y niños mayores de 2 años Síndrome de Lennox-Gastaut
Topiramato	Topamax®	Epilepsia de diagnóstico reciente en adultos y niños mayores de 11 años	Epilepsia parcial resistente en adultos y niños mayores de 2 años Síndrome de Lennox-Gastaut Crisis tonicoclónicas generalizadas resistentes en adultos y niños mayores de 2 años
Gabapentina ^a	Gabapentina Alter®, Gabapentina Bexal®, Gabapentina Combino Pharm®, Gabapentina Kern®, Gabapentina Ratiopharm®, Gabatur®, Neurontin®	Epilepsia parcial con o sin generalización secundaria en adultos y niños mayores de 12 años, incluidos los de nuevo diagnóstico	Epilepsia parcial con o sin generalización secundaria en adultos y niños mayores de 12 años, incluidos los de nuevo diagnóstico Epilepsia parcial compleja o epilepsia parcial secundariamente generalizada en niños mayores de 3 años
Oxcarbacepina	Trileptal®	Epilepsia parcial con o sin generalización secundaria en adultos y niños mayores de 6 años	Epilepsia parcial con o sin generalización secundaria en adultos y niños mayores de 6 años
Tiagabina	Gabitril®		Epilepsia parcial resistente con o sin generalización secundaria

^a La gabapentina también está autorizada para el tratamiento del dolor neuropático.

Conclusión

Como los antiepilépticos clásicos, la mayoría de reacciones adversas de los nuevos antiepilépticos son neurológicas, aunque algunos se han asociado con efectos específicos graves, como defectos del campo visual por vigabatrina, reacciones de hipersensibilidad por lamotrigina, reacciones renales y oculares por topiramato, o empeoramiento de las convulsiones por gabapentina. Algunos de estos efectos, por su baja frecuencia, no se habían detectado en los ensayos clínicos y su identificación gracias a la farmacovigilancia postcomercialización ha motivado la toma de decisiones reguladoras, como la modificación de la ficha técnica. Se recomienda que se respeten las indicaciones autorizadas, y que se vigile la aparición de efectos indeseados poco frecuentes pero graves que pueden requerir la suspensión del medicamento.

Bibliografía

- 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 (Sabrilex) 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 antiepilépticos. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 155-6.
- 6 Anónimo. Contracepció hormonal d'urgència. Topiramato. *Butll Inf Ter SCS* 2000; 12: 82-4.
- 7 Anónimo. Miopia aguda i glaucoma per topiramato. *Butll Groc* 2002; 15: 12.
- 8 Eckardt KM, Steinhoff BJ. Nonconvulsive status epilepticus in two patients receiving tiagabine treatment. *Epilepsia* 1998; 6: 671-4.

Alucinaciones por zolpidem

El zolpidem es un hipnótico de estructura química diferente de la de las benzodiazepinas, pero que se fija selectivamente en un punto del receptor benzodiazepínico. En España está comercializado desde 1991 y su indicación autorizada es el tratamiento a corto plazo del insomnio.

Tiene una semivida de eliminación corta, de entre 1,5 y 2,1 horas.¹ Su eficacia hipnótica y su perfil de efectos indeseados son similares al de las benzodiazepinas.² Las reacciones adversas más frecuentes son cefalea, somnolencia, pesadillas, alteraciones de la memoria, fatiga, náuseas y mareo. Más graves son los casos de confusión, desorientación, delirio y trastornos psicóticos, que pueden aparecer en un 1% de los pacientes.²⁻⁴

Los casos de reacciones neuropsiquiátricas supusieron 56 de las 72 notificaciones que se recibieron en Australia en el 2001, durante el primer año de comercialización de este medicamento. La mayoría eran efectos indeseados que se habían presentado con dosis diarias de 10 mg, y un 70% habían aparecido después de la primera dosis. Los más frecuentes fueron alucinaciones visuales, confusión, depresión, amnesia, mareo, cefalea, somnolencia, despersonalización, agitación, ansiedad y somnambulismo.⁵

En el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña se han recibido 41 notificaciones de sospecha de efectos indeseados por zolpidem. En 24 de ellas se describen reacciones psiquiátricas, de las que las más frecuentes son las alucinaciones; siguen en frecuencia amnesia, confusión, somnolencia, sonambulismo, pesadillas, dependencia, y trastornos de la personalidad. En concreto, hay 11 notificaciones de alucinaciones por zolpidem. Se trata de 9 mujeres y 2 hombres, la mayoría de ellos pacientes jóvenes (de entre 15 y 35 años, a excepción de dos pacientes de 83 y 95 años),

que presentaron alucinaciones en las primeras 24 horas desde el inicio de la administración de 10 mg al día de zolpidem; sólo en uno de los casos la reacción se presentó una semana después del inicio del tratamiento.

El consumo de este medicamento en Cataluña ha ido creciendo durante los últimos años. Durante el 2002 se vendieron más de 300.000 envases, el doble de los vendidos en 1998.

En el insomnio de corta duración se recomienda aplicar inicialmente medidas no farmacológicas y, si no son suficientes, se puede utilizar una benzodiazepina de acción corta (lormetacepam, oxacepam) a la dosis mínima eficaz. El zolpidem no presenta ventajas y, por tanto, debería ser un fármaco de segunda elección.

Especialidades farmacéuticas que contienen zolpidem: Dalparan®, Stilnox®, Zolpidem Bayvit®, Zolpidem Bexal®, Zolpidem Geminis®, Zolpidem Lasa®, Zolpidem Merck®, Zolpidem Normon®, Zolpidem Ratiopharm®, Zolpidem Ur®.

Bibliografía

- 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.

Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la Agencia Española del Medicamento ■

Podéis encontrar los textos completos de estas comunicaciones en la dirección <http://www.gencat.es/sanitat/depsan/units/sanitat/html/es/farmacia/comrismedes.htm>

■ Interacción entre repaglinida y genfibrocil

El pasado 21 de mayo, la AEM emitió una nota en la que se informaba que, según los resultados de un estudio de farmacocinética en voluntarios sanos (Niemi M et al. *Diabetologia* 2003; 46: 347-51), el tratamiento concomitante con genfibrocil incrementa la intensidad y la duración del efecto hipoglucemiante de la repaglinida (Novonorm®, Prandin®).

El mecanismo de esta interacción es la inhibición por parte del genfibrocil de la actividad de la isoenzima CYP2C8, principal vía metabólica de la repaglinida.

Esta nueva información hace necesario contraindicar el uso simultáneo de genfibrocil y repaglinida, con el fin de evitar la aparición de hipoglucemias graves.

Encontraréis más información en <http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/repaglinida.asp>

■ Ácido acetilsalicílico y síndrome de Reye

En el número anterior del *Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya* informamos de las medidas reguladoras que el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano había recomendado a la AEM sobre el riesgo de síndrome de Reye asociado al uso de ácido acetilsalicílico (AAS) o salicilatos en menores de 16 años (véase *Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya* 2003; 3: 12).

A partir de estas recomendaciones, el pasado 27 de junio, la AEM emitió una nota informativa en la que se anunciaba la suspensión de la comercialización de las especialidades farmacéuticas que contienen AAS o salicilatos que no necesitan prescripción médica y que son de uso exclusivamente infantil (Ácido acetilsalicílico Mundogen® 125 mg, Aspinfantil®, Aspirina infantil®, Dolofarma niños®, Mejoral infantil®, Okal infantil®, i Eucalyptospirine niños®). Para el resto de especialidades que no requieren prescripción, se contraindica su uso en menores de 16 años.

Asimismo, las especialidades farmacéuticas con AAS o salicilatos que sean de prescripción médica deberían incluir la contraindicación de su uso en menores de 16 años para el tratamiento de la fiebre, procesos víricos o varicela.

Podéis encontrar más información en http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/AAS_infantil.asp

Podéis enviar vuestros comentarios, preguntas o sugerencias sobre temas relacionados con la farmacovigilancia a la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@ics.scs.es

Una selección de los comentarios recibidos se publicará periódicamente en una sección del *Butlletí* abierta a los lectores.

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

Comité editorial María Teresa Alay, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Núria Casamitjana, Joan Costa, Eduard Diogène, M^a José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Consuelo Pedrós, Neus Rams.

Subscripciones: 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, o bien en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@ics.scs.es

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