

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 6, n.º 2 • marzo - abril 2008



Generalitat de Catalunya  
Departament  
de Salut

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Vareniclina para la deshabituación del tabaco
- Pesadillas inducidas por fármacos
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

## Vareniclina para la deshabituación del tabaco ■

La vareniclina (▲ Champix®) es un nuevo fármaco de administración por vía oral para el tratamiento de la deshabituación del tabaco con un mecanismo de acción diferente al de otros fármacos utilizados en esta situación.<sup>1</sup> La notificación de casos de depresión y conducta suicida en pacientes tratados ha motivado que las agencias reguladoras alertaran de este riesgo. En este número revisamos los datos disponibles.

Para el tratamiento de la dependencia del tabaco es preciso que los fumadores estén motivados para dejar de fumar y un programa completo de consejo y de apoyo. Sin embargo, algunos necesitan tratamiento farmacológico. Se dispone de la reposición nicotínica y de terapias no nicotínicas como el bupropion.<sup>2</sup> La eficacia de los fármacos en la deshabituación del tabaco es muy modesta; en los ensayos clínicos a corto y medio plazo en pacientes motivados las tasas de abstinencia al cabo de un año han sido de 16 a 18%.<sup>3</sup>

### ■ Eficacia

En dos ensayos clínicos comparativos con bupropion y placebo en un total de 2.045 adultos fumadores motivados para dejar de fumar, de la semana 9 a la 12

de tratamiento un 44% de los tratados con vareniclina habían dejado de fumar, frente a un 30% del grupo de bupropion y de un 18% del grupo placebo.<sup>4,5</sup> Un año después del inicio de los ensayos, las tasas de abstinencia eran de un 22-23% con vareniclina, 15-16% con bupropion y 8-10% con placebo. Todos los pacientes recibían tratamiento de apoyo completo. Faltan ensayos comparativos con nicotina.

Con el fin de evaluar si las tasas de abstinencia se podrían mejorar con una mayor duración del tratamiento, los fumadores que habían dejado el tabaco después de una tanda de 12 semanas fueron aleatorizados a seguir con vareniclina durante 12 semanas más o bien placebo.<sup>6</sup> Durante esta fase de mantenimiento un 70% del grupo de vareniclina no fumaba frente a un 50% del grupo placebo. Después de un año las tasas eran de 44% y 37%, respectivamente. No obstante, no está aprobado su uso más allá de 12 semanas.

No se sabe si estos resultados serían los mismos en pacientes menos motivados ni si la abstinencia se mantiene a más largo plazo. Tampoco se conoce qué grado de apoyo es necesario para asegurar la eficacia del fármaco en las condiciones de uso fuera del contexto de los ensayos clínicos.<sup>7</sup>

### ■ Efectos adversos

Los efectos adversos más descritos a corto plazo son los trastornos digestivos y los neuropsiquiátricos. La

náusea es el efecto adverso más frecuente (aproximadamente un 30% de los tratados frente a un 10% con placebo) que puede motivar su retirada en un 3% de los tratados. Otros efectos adversos frecuentes son vómitos, estreñimiento, sueños anómalos, insomnio y cefalea. No se ha establecido la eficacia ni la toxicidad de la vareniclina en fumadores con enfermedades médicas o psiquiátricas graves. No se sabe si las personas de edad avanzada tienen más riesgo de efectos adversos, porque se han incluido muy pocas personas mayores de 65 años en los ensayos clínicos. No se recomienda en los menores de 18 años. Se desconoce su seguridad durante la gestación y la lactancia. Falta datos sobre su toxicidad a largo plazo.<sup>8</sup>

La notificación de casos de síntomas depresivos e ideación suicida en pacientes que recibían vareniclina motivó que la FDA norteamericana y el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisaran su seguridad. En noviembre pasado la FDA informó sobre casos de depresión, ideación suicida y trastornos del comportamiento, así como de somnolencia, en pacientes tratados con vareniclina.<sup>9</sup> En muchos casos estos efectos aparecían durante los primeros días o semanas de tratamiento, y algunos pacientes no tenían antecedente de enfermedad psiquiátrica. El pasado mes de enero la AEMPS anunció que se actualizará la información del producto, tanto la ficha técnica como el prospecto, para advertir a los profesionales sanitarios y a los pacientes de la posible aparición de estos síntomas en pacientes tratados con vareniclina. También se recuerda que sólo se debe utilizar la vareniclina con prescripción médica, y se requiere especial precaución en pacientes con alteraciones psiquiátricas subyacentes. En caso de ideación suicida se recomienda la inmediata suspensión del tratamiento.<sup>10</sup>

En diciembre de 2007 la Agencia británica del medicamento había recibido 86 notificaciones de depresión asociada al uso de vareniclina (a menudo en pacientes con antecedente psiquiátrico), 36 casos de ideación suicida, 72 de sueños anómalos, 125 de cefalea y 63 de insomnio.<sup>11</sup> Durante los primeros seis meses de comercialización de la vareniclina en Francia, la Agencia francesa ha recibido un total de 335 notificaciones de efectos adversos, sobre todo trastornos digestivos, psiquiátricos y cardiovasculares.<sup>12</sup> Entre abril y noviembre de 2007, en Canadá se han notificado 107 casos de efectos adversos asociados al uso de vareniclina, de los cuales 46 describen alteraciones psiquiátricas que incluyen 14 casos de agresividad, depresión y/o ideación suicida.<sup>13</sup>

En Cataluña desde marzo de 2007 se han recibido siete notificaciones espontáneas de reacciones adversas por vareniclina, dos de ellas describen

reacciones neuropsiquiátricas (cefalea en un caso, y disminución de la atención en otro).

Por otra parte, hay dudas sobre un posible riesgo de infarto de miocardio asociado al uso de vareniclina.<sup>14</sup> En los ensayos clínicos la incidencia de acontecimientos isquémicos graves fue de 1,79 por 100 pacientes-año y de 1,22 con placebo. Este efecto adverso está incluido en la ficha técnica,<sup>15</sup> aunque no queda clara su causalidad.

## Conclusión

La vareniclina es un nuevo fármaco comercializado para el tratamiento de la deshabituación del tabaco. En ensayos clínicos en adultos sanos fumadores que estaban motivados para dejar de fumar, al cabo de un año un 22% de los tratados con vareniclina habían dejado el hábito tabáquico, frente a un 16% de los tratados con bupropion y un 8% de los del grupo placebo. Todos los participantes recibían un tratamiento de apoyo completo. No se sabe si se conseguirían los mismos resultados en pacientes menos motivados ni si la abstinencia se mantiene a más largo plazo. Tampoco se conoce qué grado de apoyo es necesario para asegurar la eficacia del fármaco en la práctica diaria.

Los efectos adversos más frecuentes de la vareniclina son digestivos y neuropsiquiátricos. La notificación de casos de depresión y de ideación suicida en pacientes tratados ha motivado que las agencias reguladoras alertaran de este riesgo. A la luz de estos datos, se recomienda precaución y vigilancia de los pacientes tratados ante cualquier alteración o cambios de humor o del comportamiento. También hay dudas sobre una posible toxicidad cardíaca. Dado que es un fármaco con un nuevo mecanismo de acción hay incertidumbre sobre su perfil de toxicidad.

## Bibliografía

1. Aveyard P, West R. Managing smoking cessation. *BMJ* 2007; 335: 37-41.
2. Saltó E, Valverde A. Tractament farmacològic del tabaquisme. *Butll Inf Ter Departament de Salut* 2007; 19: 29-34. <http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/sanitat/pdf/bit607.pdf>
3. Anónimo. Malaltia d'Alzheimer. Bupropió. *Butll Inf Ter Departament de Sanitat i Seguretat Social* 2001; 13 :18-20. <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/Bit/BIT130501.pdf>
4. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, et al. Varenicline, an  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. A randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 47-55.
5. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, et al. Efficacy of varenicline, an  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation. A randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 56-63.
6. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation. A randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 64-71.
7. Nacional Prescribing Service. Desembre 2007. <http://www.npsradar.org.au>
8. Anónimo. Ficha Eval Ter Navarra, 07/2007. [http://www.cfnavarra.es/salud/publicaciones/Fet/textos/FET\\_2007\\_7.pdf](http://www.cfnavarra.es/salud/publicaciones/Fet/textos/FET_2007_7.pdf)

9. <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Chantix>
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa 2008/01. <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/vareniclina-eneroo8.htm>
11. Medicines and Healthcare Regulatory Agency. Diciembre 2007. <http://www.mhra.gov.uk>

12. Anónimo. Varénicline: bilan britannique. Rev Prescrire 2008; 28(294): 266.
13. Anónimo. Varenicline (Champix) and serious psychiatric reactions. Can Adv Reac News 2008; 18: 1-2.
14. Anónimo. Varénicline: infarctus du myocarde. Rev Prescrire 2007; 27(288): 746.
15. Ficha técnica Champix (vareniclina). <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/champix/H-699-PI-es.pdf>

## Pesadillas inducidas por fármacos ■

Las pesadillas se definen como sueños desagradables que se presentan en la fase REM (*rapid eye movement*). Aparecen de forma espontánea con relativa frecuencia, pero también pueden estar relacionadas con ciertos tratamientos farmacológicos.

El uso de varios fármacos ha sido asociado a la aparición de pesadillas, pero para muchos de ellos el mecanismo de producción subyacente es desconocido. Diferentes neurotransmisores han sido implicados en los mecanismos del sueño y las pesadillas y, de hecho, los fármacos que más a menudo se han asociado a pesadillas han sido los que afectan a la norepinefrina, la serotonina, la dopamina, la acetilcolina y el GABA, como los bloqueadores beta-adrenérgicos, antidepresivos, agonistas dopaminérgicos, anticolinérgicos y las benzodiazepinas.<sup>1,2</sup>

Las pesadillas inducidas por fármacos suelen ser leves y se resuelven con la retirada del fármaco sospechoso. En una revisión de las 180 notificaciones espontáneas de pesadillas recibidas en el Sistema Español de Farmacovigilancia entre 1983 y 2006, se observó que el 72% de los casos notificados eran leves y que el 83% se recuperaban con la retirada del medicamento.<sup>3</sup> En un 80% de los casos se descartaron causas no farmacológicas como desencadenantes de las pesadillas. En 133 notificaciones, junto con las pesadillas se describían otras reacciones adversas psiquiátricas, siendo las más

frecuentes el insomnio, las alucinaciones, la somnolencia y el nerviosismo.

De los 199 fármacos sospechosos incluidos en estas notificaciones, los grupos terapéuticos más frecuentes fueron los ansiolíticos e hipnóticos, antibióticos sistémicos, antidepresivos y los antiasmáticos. Los principios activos con un mayor número de exposiciones sospechosas fueron claritromicina, zolpidem, montelukast y efavirenz (véase la tabla 1).

La mediana de edad de los pacientes descritos en las notificaciones fue de 51 años (mínimo 22 meses; máximo 96 años). En los pacientes pediátricos predominan las pesadillas inducidas por antiasmáticos y antibióticos, mientras que en pacientes adultos son principalmente inducidas por ansiolíticos e hipnóticos.

Con esta revisión sólo se pretende recordar la posible relación entre la aparición de pesadillas y el uso de ciertos fármacos, con el fin de favorecer que ante un paciente concreto que las presente se sospeche que un medicamento puede estar implicado. En caso de sospecha de pesadillas inducidas por fármacos, hay que notificar el caso en el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña.

### Bibliografía

- Thompson DF, Pierce DR. Drug-induced nightmares. Ann Pharmacother 1999; 33: 93-8.
- Pagel JF, Helfter P. Drug induced nightmares – an etiology based review. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2003; 18: 59-67.
- Solari P, Remesar G, Mendoza G, Cereza G, Pedrós C. Pesadillas inducidas por medicamentos identificadas a través del Programa de Notificación Espontánea. Libro de resúmenes. VII Jornadas de Farmacovigilancia. Cáceres, 22 y 23 de Marzo de 2007. <http://www.agemed.es/actividad/actCongresos/docs/libroVII-jornada-farmacovigilancia.pdf>

**Tabla 1. Fármacos sospechosos más frecuentes en las notificaciones.**

Subgrupo terapéutico	N (%)	Principio activo	N
Ansiolíticos e hipnóticos	31 (15,5%)	zolpidem	11
		tetracepam	4
		alprazolam	3
		bromacepam	3
		zopiclona	2
Antibióticos	29 (14,5%)	claritromicina	16
		ofloxacino	8
Antidepresivos	18 (10,0%)	mirtazapina	6
		paroxetina	4
Antileucotrienos	10 (5,0%)	montelukast	10
Inhibidores de la HMG-CoA	10 (5,0%)	pravastatina	6
Antivíricos	9 (4,5%)	efavirenz	9
Antipalúdicos	7 (3,5%)	mefloquina	6
Inhibidores de la bomba de protones	6 (3,0%)	omeprazol	5
Bloqueadores beta-adrenérgicos	5 (2,5%)	atenolol	3
AINE	5 (2,5%)	ibuprofeno	2
		naproxeno	2

# Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS ■

Pueden encontrar los textos completos de estas comunicaciones en:

<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/es/dir88/doc4892.html>

## ■ Rosiglitazona: nuevas contraindicaciones y restricciones de uso

En una nota informativa del pasado mes de enero, la AEMPS anunció nuevas restricciones de uso para la rosiglitazona, después de que en un nuevo estudio se observara un incremento del riesgo de insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y de la mortalidad global en pacientes diabéticos de edad avanzada tratados con rosiglitazona. De acuerdo con las recomendaciones de la EMEA, se contraindica el uso de rosiglitazona en pacientes con síndrome coronario agudo, y no se recomienda en pacientes con cardiopatía isquémica y/o arteriopatía periférica.

Las especialidades farmacéuticas comercializadas en España que contienen rosiglitazona son Avandia®, Avandamet® (en combinación con metformina) y Avaglim® (en combinación con glimepirida).

Encontrarán más información en:

<http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/rosiglitazona-eneroo8.htm>

## ■ Riesgo de reacciones hepáticas y cutáneas graves por moxifloxacin

Moxifloxacin (Actira®, Proflox® y Octegra®) es una quinolona autorizada en España desde 1999 para el tratamiento de infecciones bacterianas, como la exacerbación de la bronquitis crónica, la neumonía no grave adquirida en la comunidad y la sinusitis bacteriana aguda.

El pasado mes de febrero la AEMPS informó de los resultados de una revisión de los casos de reacciones adversas graves notificados en todo el mundo por moxifloxacin. Se han notificado casos de reacciones hepáticas graves relacionadas con el uso de moxifloxacin, y aunque la mayoría de los pacientes con desenlace conocido se recuperaron, ocho casos fueron mortales. En algunos casos la reexposición al fármaco fue positiva. Generalmente los síntomas de hepatotoxicidad aparecen a los 3-10 días de tratamiento, pero también se han descrito de forma aislada entre 5 y 30 días después de la retirada del tratamiento con moxifloxacin. También se han notificado casos de necrólisis epidérmica tóxica (NET), dos de ellos mortales; y de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), tres de ellos fueron mortales y otros siete pusieron en peligro la vida del paciente.

De acuerdo con las conclusiones de esta revisión, la AEMPS enfatiza en que, aunque no se conoce con qué frecuencia, el tratamiento con moxifloxacin se puede asociar a la aparición de hepatitis fulminante y reacciones cutáneas graves. Se contraindica su uso en pacientes con alteraciones de la función hepática y en aquellos con valores de transaminasas 5 veces por encima del límite superior de la normalidad. Esta información se incluirá en las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos que contienen moxifloxacin.

Encontrarán más información en:

<http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/moxifloxacin-febo8.htm>

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Maria Assumpció Benito.

Comité editorial Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Eduard Diogène, Ma José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, 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](http://www.icf.uab.es), o bien en la dirección de correo electrónico [farmacovigilancia@gencat.net](mailto:farmacovigilancia@gencat.net)

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



[www.gencat.net/salut](http://www.gencat.net/salut)