Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

Vol. 2, n.º 2 • març - abril 2004

Generalitat de Catalunya
Departament de Sanitat
i Seguretat Social

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

- Miopia i glaucoma per topiramat
- Nefrotoxicitat per cidofovir i tenofovir
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris

Miopia i glaucoma per topiramat

En un número anterior d'aquest Butlletí en què es van revisar els efectes adversos dels nous antiepilèptics, ja es va informar sobre casos de miopia aguda i glaucoma associats a l'ús de topiramat (Topamax®).[1] Arran d'aquella publicació, al Centre de Farmacovigilància de Catalunya s'han rebut quatre notificacions de reaccions oculars greus associades a l'ús d'aquest medicament. Es tracta de dos casos de glaucoma, un de miopia i un de disminució bilateral de l'agudesa visual.

El mes de setembre de 2001, l'FDA va alertar sobre el risc de miopia aguda i de glaucoma associats a l'ús de topiramat, i es va incorporar aquesta informació a la fitxa tècnica del producte; fins aleshores s'havien rebut 23 notificacions.[2,3] A Espanya, la fitxa tècnica i el prospecte actuals contenen informació advertint els prescriptors i els pacients d'aquests riscs.

A més del topiramat, altres derivats sulfamídics com acetazolamida, hidroclorotiazida, clortalidona, sulfametoxazol i cotrimoxazol també han estat implicats en aquests tipus de trastorns. Tot i que el mecanisme de producció d'aquests efectes adversos no és del tot conegut, s'ha suggerit que es podria tractar d'una reacció d'hipersensibilitat al component sulfamídic.[4]

Els canvis que es produeixen en les estructures anatòmiques oculars quan apareixen aquests trastorns visuals s'han pogut documentar. Inicialment, s'observa una efusió coroïdal supraciliar amb edema i rotació anterolateral del cos ciliar. Aquests canvis condueixen a un desplaçament anterior del diafragma iris-cristal·lí i, com a conseqüència, a una disminució de la profunditat de la cambra anterior i a un glaucoma d'angle tancat. Així mateix, aquests canvis donen lloc a alteracions en l'índex de refracció de l'ull i a miopia.[5-10]

Els símptomes acostumen a aparèixer durant el primer mes de tractament amb topiramat en forma de disminució ràpida de l'agudesa visual i/o dolor ocular. En cas que es presentin símptomes oculars, es recomana retirar el topiramat i consultar a un oftalmòleg. L'exploració oftalmològica revela miopia, disminució de la profunditat de la cambra anterior, i augment de la pressió ocular amb o sense midriasi. L'elevació mantinguda de la pressió intraocular pot donar lloc a una pèrdua permanent de l'agudesa visual. No obstant això, amb el tractament mèdic i la retirada del medicament el quadre reverteix en hores o pocs dies.[11] Atès que no hi ha un bloqueig pupil·lar, la iridectomia perifèrica i els miòtics tòpics no són útils.[4]

El topiramat es va autoritzar a Espanya l'any 1998 per al tractament combinat amb altres anticomicials de la síndrome de Lennox-Gastaut, i l'epilèpsia parcial resistent i les crisis tonicoclòniques generalitzades resistents en

adults i nens de més de 2 anys. L'any 2002 es va autoritzar també per al tractament en monoteràpia de l'epilèpsia de diagnòstic recent en adults i nens de més d'11 anys.

El consum de topiramat a Catalunya ha anat creixent durant els últims anys. De les dades de consum es desprèn que l'any 1998 hi havia un centenar de pacients tractats amb aquest fàrmac. Al 2003, l'estimació de pacients tractats se situa en més de 3.000.

Conclusió

La miopia aguda i el glaucoma d'angle tancat per topiramat són reaccions adverses poc freqüents, però potencialment greus. Per aquest motiu, cal estar atent davant la possible aparició d'aquests efectes indesitjats i cal descartar-los en els pacients que presentin símptomes oculars durant el tractament amb aquest fàrmac. La retirada del topiramat i la instauració del tractament adient pot evitar una pèrdua permanent de l'agudesa visual. Es recomana respectar les indicacions d'ús autoritzades i notificar les sospites de reaccions adverses al Centre de Farmacovigilància.

Bibliografia

1 Anònim. Efectes adversos dels nous antiepilèptics. Butll Farmacovigilància Catalunya DSSS 2003; 4: 13-5.

2 US Food and Drug Administration. Important drug warning. http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2001/topamax.htm

3 Anònim. Miopia aguda i glaucoma per topiramat. Butll Groc 2002; 15: 12.

4 Tripathi RC, Tripathi BJ, Haggerty C. Drug-induced glaucoma. Mechanism and management. Drug Safety 2003; 26: 749-67.

5 Banta JT, Hoffman K, Budenz DL, Ceballos E, Greenfield DS. Presumed topiramate-induced bilateral acute angle-closure glaucoma. Am J Ophthalmol 2001; 132: 112-4.

6 Ikeda N, Ikeda T, Nagata M, Mimura O. Ciliochoroidal effusion syndrome induced by sulfa derivatives. Arch Ophthalmol 2002; 120: 1775.

7 Sankar PS, Pasquale LR, Grosskreutz CL. Uveal effusion and secondary angle-closure glaucoma associated with topiramate use. Arch Ophthalmol 2001; 119: 1210-1.

8 Rhee DJ, Goldberg MJ, Parrish RK. Bilateral angle-closure glaucoma and ciliary body sweelling from topiramate. Arch Ophthalmol 2001; 119: 1721-3.

9 Medeiros FA, Zhang XY, Bernd AS, Weinreb RN. Angle-closure glaucoma associated with ciliary body detachment in patients using topiramate. Arch Ophthalmol 2003; 121: 282-4.

10 Craig JE, Ong TJ, Louis DL, Wells JM. Mechanism of topiramate-induced acute-onset myopia and angle-closure glaucoma. Am J Ophthalmol 2004; 137: 193-5.

11 Thambi L, Kapcala LP, Chambers W, Nourjah P, Beltz J, Chen M, Lu S. Topiramate-associated secondary angle-closure glaucoma: a case series. Arch Ophthalmol 2002; 120: 1106.

Nefrotoxicitat per cidofovir i tenofovir

La nefrotoxicitat per **cidofovir** (Vistide®) és una reacció adversa ben coneguda, la qual es reflecteix en la seva indicació aprovada. És un anàleg de la citidina autoritzat per al tractament de la retinitis per citomegalovirus en pacients amb SIDA, però només en aquells que no presenten cap alteració renal.[1]

Pot produir toxicitat directa sobre el túbul proximal, que és dependent de la dosi i que es pot manifestar com una síndrome de Fanconi o una diabetis insípida nefrogènica, però també com una necrosi tubular aguda. Només en alguns pacients és parcialment reversible. S'ha suggerit que el cidofovir interferiria el metabolisme dels fosfolípids de la membrana cel·lular de l'epiteli tubular, produint-hi una lesió directa que podria arribar fins a la necrosi de la cèl·lula epitelial.[2,3] La citotoxicitat sobre l'epiteli tubular proximal està relacionada amb el mecanisme pel qual es produeix l'eliminació renal d'aquest medicament. Les cèl·lules del túbul proximal expressen un transportador d'anions orgànics (hOAT1) que se situa en la membrana basolateral i que intervé en la captació activa des de la circulació peritubular a l'interior de la cèl·lula del cidofovir i d'altres fàrmacs (com ara el tenofovir). Des de l'interior cel·lular, aquests fàrmacs són excretats a la llum tubular a través de transportadors o de canals de la membrana apical.[2]

El **tenofovir** (Viread®) és un anàleg nucleòtid autoritzat en combinació amb altres antiretrovirals per al tractament de la infecció per VIH en pacients de més de 18 anys.[4] S'elimina per via renal, per secreció glomerular i secreció tubular activa mitjançant el mateix transportador que el cidofovir, per la qual cosa s'ha proposat que la seva nefrotoxicitat dependent de la dosi té el mateix mecanisme de producció.[2,5] No obstant això, el seu potencial nefrotòxic és inferior i s'ha atribuït a que la seva acumulació en l'interior de les cèl·lules de l'epiteli tubular és menor.[5]

En els assaigs clínics amb **cidofovir**, la reacció adversa més freqüent va ser la proteïnúria (en un 80% dels pacients). També són freqüents l'increment de creatinina i la glucosúria.[1] S'han descrit casos d'insuficiència renal; alguns d'ells han evolucionat a la cronicitat requerint hemodiàlisi[6] i també n'hi ha hagut alguns amb desenllaç mortal.[1] En els assaigs clínics amb **tenofovir** ja es va evidenciar proteïnúria, elevacions de la creatinina i hipofosfatèmia;[7] després de la seva comercialització s'han començat a descriure casos de síndrome de Fanconi, diabetis insípida nefrogènica i insuficiència renal.[8,9]

Recomanacions

El tractament amb **cidofovir** no s'ha d'iniciar en pacients amb creatinina superior a 1,5 mg/dl, aclariment de creatinina ≤ 55 ml/minut o proteïnúria ≥ 100 mg/dl. S'han de determinar els valors de creatinina sèrica i de

proteïnúria en mostres obtingudes 24 h abans de l'administració de cada dosi de cidofovir. L'administració ha d'anar precedida d'un tractament amb probenecida per via oral (2 g 3 h abans) i de la infusió d'un litre de sèrum fisiològic durant un període d'una hora per tal d'incrementar el volum intravascular; posteriorment s'han d'administrar 2 g més de probenecida (1 g a les 2 h, i 1 g a les 8 h de la infusió). La probenecida competeix amb el cidofovir pel hOAT1 i redueix la seva acumulació en l'epiteli tubular. Els pacients que puguin tolerar la càrrega addicional de líquids poden rebre un segon litre de sèrum fisiològic durant un període d'1 a 3 h simultàniament amb la perfusió de cidofovir o començant immediatament després d'aquesta.[1]

En els pacients que hagin de rebre **tenofovir**, cal ajustar els intervals de dosis si l'aclariment de creatinina és < 50 ml/minut. S'ha de monitoritzar la funció renal i el fosfat sèric cada 4 setmanes o més sovint en pacients amb història de disfunció renal, amb insuficiència renal o amb factors de risc. S'ha de considerar la interrupció del tractament si es produeix una disminució de l'aclariment de creatinina (< 50 ml/min) o del fosfat sèric (< 1 mg/dl).[4]

Tant per al cidofovir com per al tenofovir està contraindicat el tractament concomitant amb altres nefrotòxics.[1,3,4] En cas que el pacient estigui rebent d'altres medicaments amb potencial nefrotòxic (p. ex. aminoglucosídics, amfotericina B, foscarnet, pentamidina, vancomicina, etc.) aquests s'han de suspendre almenys 7 dies abans d'iniciar la teràpia amb cidofovir.[1] No s'han avaluat els efectes de la readministració de cidofovir en pacients que han presentat nefrotoxicitat amb recuperació completa.[1]

Atès que el cidofovir i el tenofovir s'eliminen pel mateix transportador renal, està contraindicada la seva administració conjunta. En cas que sigui absolutament necessària, cal vigilar la funció renal cada setmana.[4]

Conclusió

La potencial gravetat de la nefrotoxicitat induïda pel cidofovir o el tenofovir fa necessari seguir les recomanacions d'ús i totes aquelles precaucions que tenen com a objectiu minimitzar el risc d'aquesta complicació. A més, s'ha de tenir en compte que els pacients susceptibles de rebre aquests fàrmacs segurament seran malalts polimedicats i poden estar rebent d'altres nefrotòxics. Totes les sospites d'alteració de la funció renal d'origen farmacològic s'han de notificar al Centre de Farmacovigilància.

Bibliografia

1 Vistide. Resumen de las características del producto. http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Vistide/001297es4.pdf

2 Perazella MA. Drug-induced renal failure: update on new medications and unique mechanisms of nephrotoxicity. Am J Med Sci 2003; 325: 349-62.

3 Kendle JB, Fan-Havard P. Cidofovir in the treatment of cytomegaloviral disease. Ann Pharmacother 1998; 32: 1181-92.

4 Viread. Resumen de las características del producto. http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/viread/351001es4.pdf

5 Grim SA, Romanelli F. Tenofovir disoproxil fumarate. Ann Pharmacother 2003; 37: 849-59.

6 Vandercam B, Moreau M, Goffin E, Marot JC, Cosyns JP, Jadoul M. Cidofovir-induced end-stage renal failure. Clin Infect Dis 1999; 29: 948-9.

7 Antoniou T, Park-Wyllie LY, Tseng AL. Tenofovir: a nucleotide analog for the management of human immunodeficiency virus infection. Pharmacotherapy 2003; 23: 29-43.

8 Verhelst D, Monge M, Meynard JL, Fouqueray B, Mougenot B, Girard PM et al. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. Am J Kidney Dis 2002; 40: 1331-3.

9 Karras A, Lafaurie M, Furco A, Bourgarit A, Droz D, Sereni D et al. Tenofovir-related nefrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. Clin Infect Dis 2003; 36: 1070-3.

Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

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

Restriccions en l'ús de la benzbromarona, i retirada de la benziodarona i de les combinacions amb benzbromarona

El passat 10 de febrer, l'*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios* (AEMPS) va emetre una nota en la qual s'informava de la retirada del mercat de la benziodarona (Dilafurane®) i de les combinacions a dosis fixes de benzbromarona i al·lopurinol (Acifugan®,

Facilit®), així com de les restriccions en l'ús de la benzbromarona (Urinorm®).

La benzbromarona i la benziodarona són dos fàrmacs uricosúrics autoritzats a Espanya per al tractament de la hiperuricèmia. En els darrers anys s'han notificat reaccions hepàtiques greus associades a l'ús de **benzbromarona**, algunes amb desenllaç mortal, cosa que va motivar diverses modificacions de la fitxa tècnica i del prospecte. Malgrat això, han seguit apareguent casos d'hepatitis amb desenllaç mortal o que van requerir trasplantament. Tot i que la informació sobre la **benziodarona** és més escassa (només està comercialitzada a Espanya), atesa la similitud estructural amb la benzbromarona, no es pot descartar que també sigui hepatotòxica. Aquests riscos han motivat que el Comitè de Seguretat de Medicaments (CSM) de l'AEMPS hagi reavaluat la relació benefici-risc d'aquests productes.

A partir de les recomanacions del CSM, l'AEMPS ha decidit, en primer lloc, retirar la benziodarona i les combinacions a dosis fixes de benzbromarona i al·lopurinol, perquè la seva relació benefici/risc es considera desfavorable.

D'altra banda, atès que no es disposa d'altres fàrmacs uricosúrics a Espanya, el CSM ha considerat que cal mantenir comercialitzada la benzbromarona com a monofàrmac, però només per als pacients en els quals és estrictament necessari el tractament de la hiperuricèmia i no responen o no toleren l'al·lopurinol:

a) gota greu (poliarticular o tofàcia),
b) insuficiència renal amb depuració de creatinina > 20 ml/min, i
c) trasplantament renal.

Es recomana una vigilància estreta de la funció hepàtica durant el tractament, mitjançant determinacions periòdiques de transaminases, i cal advertir al pacient que suspengui el medicament i acudeixi a la consulta si apareix qualsevol símptoma o signe d'alteració hepàtica.

Trobareu més informació a
http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/cont_urinorm.htm

Us resulta d'interès el Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya?

Trobareu una **enquesta** sobre el Butlletí a l'adreça
http://www.gencat.net/sanitat/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/butfarma.htm
Les vostres respostes ens ajudaran a adequar millor el seu contingut a les vostres necessitats o interessos.

També podeu enviar els vostres comentaris, preguntes o suggeriments sobre temes relacionats amb la farmacovigilància a l'adreça de correu electrònic
farmacovigilancia@gencat.net

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

Director Rafael Manzanera López. **Subdirector** Joan Serra Manetas.

Comitè editorial Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Núria Casamitjana, Joan Costa, Eduard Diogène, Mª 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, o bé a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@ics.scs.es

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

www.gencat.net/sanitat