

FARMACOVIGILANCIA

NATALIA GARCÍA DEL BUSTO

Servicio de Farmacia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Cerivastatina y casos de rabdomiólisis

La cerivastatina actúa como inhibidor competitivo de la síntesis de colesterol. Inhibe de forma específica la enzima mevalónico-HMG-CoA reductasa (hidroxi-metil-glutaril coenzima A). Esta enzima cataliza la etapa determinante de la velocidad de síntesis de colesterol: la conversión de HMG-CoA a ácido mevalónico.

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa reducen el contenido intracelular de colesterol, dando lugar a un aumento de la respuesta de los receptores hepáticos de LDL, junto a una elevación del aclaramiento del LDL-colesterol y una reducción de los niveles séricos tanto de colesterol total como de LDL-colesterol.

La indicación, por tanto, autorizada en España para la cerivastatina, es el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria (tipos: IIA y IIB) en pacientes que no responden adecuadamente a una dieta apropiada.

El Sistema Español de Farmacovigilancia ha registrado y comunicado, hasta la fecha, 34 casos de rabdomiólisis asociados a cerivastatina, destacando el hecho de que el 65% de estos pacientes estaban en tratamiento concomitante con gemfibrocilo.

El tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa se ha asociado muy raramente a miopatías con elevaciones marcadas de creatinofosfocinasa (CPK) y/o mialgias difusas con sensibilidad o debilidad muscular.

El riesgo de miopatías se puede ver incrementado en pacientes tratados con inhibidores de la HMG-CoA reductasa junto con antibióticos macrólidos, antifúngicos imidazólicos y/o ciclosporina, debido a que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de cerivastatina, ya que producen inhibición de la isoenzima 3A4 del citocromo P450, implicada

en su metabolismo. También se ha visto incrementado dicho riesgo en la administración concomitante de fibratos y/o ácido nicotínico.

Por este motivo, el Comité de Seguridad de Medicamentos de uso Humano de la Agencia Española del Medicamento (AEM) y el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos están actualmente valorando si esto se debe a un mayor riesgo de rabdomiólisis asociado a cerivastatina.

A la espera de concluir esta evaluación, la AEM considera necesario recordar que:

– Cerivastatina no debe utilizarse en combinación con gemfibrozilo, ya que esta asociación aumenta el riesgo de rabdomiólisis.

– La rabdomiólisis es una reacción dosisdependiente, por lo que cualquier circunstancia que aumente las concentraciones plasmáticas de cerivastatina incrementa su riesgo de aparición.

– La dosificación de cerivastatina debe realizarse aumentando gradualmente la dosis diaria (incrementos de 0,1 mg a intervalos no menores de 4 semanas) en función de la respuesta obtenida y no sobrepasando, en ningún caso, la dosis máxima diaria (0,4 mg).

– Los pacientes tratados con cerivastatina o con cualquier otra estatina deben acudir inmediatamente al médico en caso de aparición de dolor o debilidad muscular.

– En caso de que se detecte una elevación marcada de la creatinofosfocinasa o se sospeche una miopatía, el tratamiento deberá interrumpirse inmediatamente.

– Es indispensable respetar lo establecido en la ficha técnica en los apartados de interacciones y advertencias, contraindicaciones y precauciones especiales de uso.

Por último, recordar la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través de los centros autonómicos del Sistema Español de Farmacovigilancia.

Cerivastatina y casos de rabdomiólisis

Vía de administración

Oral

Indicación:

Tratamiento de la hipercolesterolemia primaria (tipos IIA y IIB) en pacientes que no respondan adecuadamente a una dieta apropiada

Efecto adverso observado

Rabdomiólisis (la mayoría de los casos asociados a la administración concomitante de gemfibrocilo)

Recomendaciones

- No utilizar cerivastatina en combinación con gemfibrocilo
- Comunicar cualquier signo de dolor o debilidad muscular
- Interrumpir el tratamiento ante una elevación marcada de CPK

Bibliografía general

- Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2001.
- Comunicado de la Agencia Española del Medicamento.
- Drug information Handbook. 6.ª ed. Hudson (Cleveland): American Pharmaceutical Association. Lexi-Comp Inc, 1998-1999.
- Ficha técnica de Lipobay.
- Martindale. The complete drug reference. 32.ª ed. Tauton (Massachusetts): Pharmaceutical Press.
- Micromedex Inc. Englewood: Micromedex Healthcare Series, 1999.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid: mayo de 2001.
- Química Farmacéutica Bayer, S.A.

Bupropión y riesgo de convulsiones: cambios en la información sobre la seguridad del producto

Bupropión es un inhibidor selectivo de la recaptación neuronal de catecolaminas (noradrenalina y dopamina).

Está autorizado en España, a partir de julio de 2000, como tratamiento de ayuda en la deshabituación tabáquica, junto con apoyo motivacional.

Los efectos adversos más habituales (> 1/100) del bupropión, son:

- Gastrointestinales. Sequedad de boca, náuseas, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento y alteraciones del sentido del gusto.
- Generales. Fiebre.
- Sistema Nervioso Central. Insomnio, temblor, alteración de la concentración, cefalea, mareo, depresión, agitación y ansiedad.
- Reacciones cutáneas/hipersensibilidad. Prurito, rash y sudación.

Pero el efecto adverso más relevante asociado al tratamiento de bupropión es la posible aparición de convulsiones, con una incidencia de 0,1% (1/1.000).

La mayoría de los casos descritos han ocurrido en pacientes que presentaban uno o más factores de riesgo para el desarrollo de un episodio convulsivo.

Las contraindicaciones del bupropión que figuraban, hasta el momento, en su ficha técnica, son:

- Hipersensibilidad al producto.
- Pacientes con trastorno convulsivo actual o previo.
- Diagnóstico actual o previo de bulimia o anorexia nerviosa.

- Cirrosis hepática.
- Diagnóstico actual o previo de enfermedad maníaco depresiva.
- Tratamiento concomitante de antidepresivos IMAO.

A raíz de los casos descritos de convulsiones, y con el objeto de garantizar la utilización del producto con seguridad y eficacia, los laboratorios titulares, previa autorización de la Agencia Española del Medicamento, han procedido a actualizar y completar la información contenida en la ficha técnica y en el prospecto.

La modificación más relevante es que la pauta de administración diaria recomendada en adultos es de 150 mg durante 6 días. Puede incrementarse dicha dosis, a partir del séptimo día, a 300 mg, repartidos en dos tomas de 150 mg, debiendo transcurrir como mínimo 8 horas entre dosis sucesivas.

Además de las contraindicaciones que figuraban hasta el momento, se han añadido como contraindicaciones absolutas las siguientes:

- Pacientes con tumor en el SNC.
- Pacientes en proceso de deshabituación alcohólica o de retirada de benzodiazepinas.
- Todo paciente susceptible de ser tratado con bupropión debe ser evaluado previamente para descartar posibles factores de riesgo que predispongan a la aparición de convulsiones (insuficiencia renal o hepática, diabetes mellitus tratada con hipoglucemiantes o insulina, uso de estimulantes o productos anorexígenos, uso excesivo del alcohol). Si a pesar de todo se decide iniciar el tratamiento, no se sobrepasará la dosis de 150 mg al día.
- La administración concomitante de medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo supone un factor de riesgo para la aparición de convulsiones. Entre estos medicamentos se encuentran los antipsicóticos, ciertos antidepresivos, teofilina, esteroides sistémicos, antimaláricos, tramadol, antibióticos quinolónicos y antihistamínicos sedantes.

Bupropión es un medicamento que requiere supervisión médica. Las sospechas de reacciones adversas deberán ser enviadas a los centros autonómicos de farmacovigilancia. □

Bupropión y riesgo de convulsiones

Via de administración

Oral

Indicación

Tratamiento de ayuda en la deshabituación tabáquica, junto con apoyo motivacional

Efecto adverso observado

Convulsiones

Recomendaciones

- Todo paciente susceptible a ser tratado con bupropión deberá ser evaluado para descartar factores de riesgo que predispongan a la aparición de convulsiones
- Si a pesar de todo, se decide iniciar el tratamiento en un paciente con factores de riesgo, no se deberá sobrepasar la dosis de 150 mg al día durante toda la duración de la terapia

Bibliografía General

- Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2001.
- Comunicado de la Agencia Española del Medicamento. Drug information 2001. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2001.
- Ficha técnica de Zyntabac. Glaxo Wellcome, S.A.
- Micromedex Inc. Englewood: Micromedex Healthcare Series, 1999.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid: mayo de 2001.