

# BOLETIN

DE LA  
TARJETA  
AMARILLA

Número catorce. Noviembre 1999. Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León

## SUMARIO

- 1 **E**ditorial
  - 1.1. Agencia Española del Medicamento.
  - 1.2. Retirada de medicamentos del mercado.
  
- 2 **A**rtículo
  - 2.1. Riesgo de hepatotoxicidad asociada a los antidepresivos.
  
- 3 **S**elección de **C**asos **N**otificados
  - 3.1. Cloxacilina asociada a crisis convulsivas.
  - 3.2. Veraliprida y rigidez muscular.
  - 3.3. Olanzapina y pancitopenia.
  
- 4 **A**gencia **E**spañola del **M**edicamento
  - 4.1. Reacciones adversas hepáticas graves asociadas a trovafloxacino y alatrofloxacino.
  - 4.2. Episodios repentinos de sueño asociados a ropirinol.

## EDITORIAL

### Agencia Española del Medicamento

A finales del pasado mes de junio se presentó públicamente la Agencia Española del Medicamento. El acto de presentación, presidido por el ministro de Sanidad, tuvo lugar en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. El objetivo esencial de este organismo autónomo es garantizar que los medicamentos de uso humano y de uso veterinario autorizados y registrados respondan a estrictos criterios de calidad, seguridad

y eficacia. Dependientes del Director de la Agencia habrá tres Subdirecciones: de Medicamentos de Uso Humano, de Seguridad de Medicamentos y de Medicamentos de Uso Veterinario.

A la Subdirección de Seguridad de Medicamentos le compete entre otras tareas la de planificar, evaluar y desarrollar el Sistema Español de Farmacovigilancia y actuar como Centro Nacional de referencia en materia de farmacovigilancia. También, y esta tarea resulta nueva, realizar

estudios farmacoepidemiológicos destinados a evaluar la seguridad de los medicamentos de uso humano. Entre los órganos de asesoramiento y control que se crean cabe destacar el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano. Este Comité sustituye a la antigua Comisión Nacional de Farmacovigilancia que durante varios años ha desempeñado la labor de asesorar a la Dirección General de Farmacia en materia de seguridad de medicamentos. Así pues, el nuevo Comité se constituye como órgano colegiado de asesoramiento técnico y científico en materia de efectos adversos o tóxicos de los medicamentos de uso humano. Este Comité tiene entre sus funciones la de informar en los procedimientos de suspensión o revocación de la comercialización de los medicamentos de uso humano, también la de proponer a la Agencia la realización de estudios para un mejor ejercicio de la farmacovigilancia. El Comité estará compuesto por 15 vocales, tres en razón de su cargo -Director de la Agencia, y Subdirectores de Seguridad de Medicamentos y de Medicamentos de Uso Humano-, seis de las Administraciones Sanitarias de las Comunidades Autónomas y seis de libre designación entre profesionales y expertos con conocimientos ampliamente reconocidos en materia de farmacovigilancia, evaluación y control de medicamentos.

Con la creación de la Agencia Española del Medicamento se pretende unificar todos aquellos aspectos dispersos relativos a la regulación de los medicamentos y de esta manera introducir una mayor racionalidad en dicha regulación. Recoge así un tipo de organización que se ha ido implantando en distintos países y que ha demostrado su eficiencia.

## Retirada de medicamentos del mercado

Las tareas de farmacovigilancia identifican y cuantifican la magnitud de los problemas de seguridad que se

asocian a los medicamentos y permiten de esta manera adoptar medidas reguladoras. Entre las medidas que pueden adoptarse en relación a los medicamentos se encuentra su retirada del mercado. Esta intervención es la más radical y responde a problemas graves de seguridad. En el último año distintos medicamentos se han visto afectados por este tipo de medidas debido a diferentes problemas, siendo la toxicidad hepática uno de los más frecuentes. Debido a este motivo han sido retirados el antiulceroso ebrotidina, el antiparkinsoniano tolcapona y el antibacteriano trovafloxacin. Otro problema frecuente y que ha suscitado un gran interés es la modificación que pueden ejercer ciertos fármacos sobre el espacio QT del electrocardiograma. El alargamiento de este espacio se ha relacionado con la aparición de arritmias graves potencialmente mortales. El alargamiento del espacio QT pueden producirlo muchos fármacos aunque sin mayor significación clínica. Sólo en algunas circunstancias, debido a ciertas patologías del paciente o a ciertas interacciones, el problema puede convertirse en un grave riesgo para la salud. Dos medicamentos han sido retirados por esta causa, el sertindol, un antipsicótico, y el preparado Hismanal® (astemizol), este último a instancias del propio laboratorio comercializador. Otros productos como el mibefradil o la amineptina lo han sido por dar lugar a múltiples interacciones o a dependencia respectivamente. También la especialidad Abbokinase® (uroquinasa), de uso exclusivo hospitalario, ha sido retirada debido a defectos en la calidad de fabricación.

Los problemas que se mencionan y las medidas adoptadas hablan, por una parte, de la necesidad de un seguimiento de los medicamentos cuando estos son comercializados, y por otra, de unas ciertas garantías para los pacientes sobre los productos que se ofertan cuando estos no reúnan las necesarias condiciones de seguridad.

---

## ARTÍCULO

## Riesgo de hepatotoxicidad asociada a los antidepresivos

Los antidepresivos que inhiben selectivamente la recaptación de serotonina (ISRS) fueron comercializados en España hace poco más de 10 años: el primero de ellos, la fluoxetina, salió al mercado en diciembre de 1988. Debido a que se trata de un grupo de sustancias con poca afinidad por los receptores muscarínicos, se les suponen menos efectos anticolinérgicos y en consecuencia una mejor tolerancia que la

que presentan los antidepresivos tricíclicos, habiéndose sugerido también que producen menos efectos adversos cardiovasculares y, por tanto, que son más seguros en caso de intoxicación por sobredosis y que, asimismo, son menos sedantes que los antidepresivos tricíclicos (1). El que fueran fármacos antidepresivos aparentemente más seguros y manejables fue una novedad importante en su momento, pues el grupo de los antidepresivos había protagonizado diversos acontecimientos relacionados con sus reacciones adversas: de los últimos 7 antidepresivos comercializados en

los EE.UU. hasta entonces (finales de los años 80), se habían tenido que retirar 3 por razones de seguridad; una frecuencia superior a la de cualquier otro grupo farmacológico, ya que se calcula que, por término medio, 1 de cada 10 nuevos fármacos se habrá retirado del mercado 2 años después de su comercialización a causa de reacciones adversas graves (2). Esta supuesta mayor seguridad de los ISRS podría explicar, en parte, el considerable incremento que su consumo ha experimentado en nuestro país (3). En un número anterior de este mismo Boletín (4) hemos comparado la gravedad de las reacciones adversas notificadas a través de tarjeta amarilla de amitriptilina (44,7% de reacciones moderadas y graves) frente a fluoxetina (28,6%).

Los ISRS, para los que no se ha observado una mayor eficacia, tienen un riesgo alto de producir reacciones adversas de tipo digestivo (náuseas y vómitos), cefalea y alteraciones sexuales (anorgasmia y dificultad en la eyaculación) (5). Estos trastornos de tipo sexual parecen ser más frecuentes con paroxetina que con otros ISRS (6). Los ISRS pueden dar lugar también, principalmente la fluoxetina, a alteraciones del SNC, tales como ansiedad, nerviosismo, temblor e insomnio.

Recientemente, se ha alertado de la posibilidad de que aparezca síndrome de abstinencia tras la retirada del tratamiento con un ISRS (7). Además, otros estudios, también recientes, sugieren que tanto los antidepresivos tricíclicos como los ISRS duplican el riesgo de caída y fractura de cuello de fémur en los ancianos, no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos de fármacos (8).

Si bien la ictericia asociada con antidepresivos tricíclicos es muy infrecuente (5), se han descrito algunos casos de hepatotoxicidad, sobre todo de aumento de las enzimas hepáticas, relacionados con ISRS (9,10), por lo

cual nos hemos planteado revisar, a partir de los datos obtenidos mediante Tarjeta Amarilla, el posible riesgo de hepatotoxicidad asociado con estos fármacos.

En la Tabla 1 se presenta la incidencia notificada a través de Tarjeta Amarilla, tanto de cualquier tipo de reacción adversa como de reacciones hepáticas, por 100.000 tratados/año, con sus intervalos de confianza, para los antidepresivos tricíclicos y los ISRS. El cálculo de dichas incidencias se realizó situando en el numerador el número de casos notificados para cada antidepresivo en cada año del periodo estudiado (1989-1998) y en el denominador la población expuesta al fármaco ese año, obtenida a partir de su consumo, expresado en DDD (dosis diaria definida).

Como puede observarse en la Tabla 1, la nefazodona presenta la incidencia más alta de producir hepatotoxicidad. Recientemente en el boletín Reactions (1999; 743: 10) se recogen 3 casos de hepatotoxicidad que necesitaron trasplante; uno de los pacientes falleció. Creemos que este fármaco debe ser sometido a una cierta vigilancia al respecto. La fluvoxamina presentó una incidencia alta de cualquier tipo de reacción adversa notificada (91 notificaciones/100.000 tratados/año). Este resultado es congruente con el de un estudio que incluyó más de 10.000 pacientes en el que se compararon cuatro ISRS (fluvoxamina, fluoxetina, sertralina y paroxetina) y en el que se asoció a la fluvoxamina con una incidencia más alta de reacciones adversas que los otros tres fármacos (6). Además, puede observarse que la fluvoxamina también presentó la incidencia más alta de casos de hepatotoxicidad notificados con Tarjeta amarilla (4,3/100.000 tratados/año). En los antidepresivos tricíclicos, fue la clomipramina la que presentó una mayor incidencia de casos notificados de hepatotoxicidad, siendo esta similar a la de la fluvoxamina.

**TABLA 1**

**Tabla 1. Incidencia notificada de reacciones adversas de cualquier tipo y hepáticas, asociadas a antidepresivos.**

Antidepresivos	Cualquier tipo de reacción		Reacciones hepáticas	
	Incidencia/ 100.000 tratados/año	I.C. 95%	Incidencia/ 100.000 tratados/año	I.C. 95%
<b>TRICICLICOS</b>				
clomipramina	23,04	(18,35 - 28,56)	4,16	(2,33 - 6,87)
imipramina	17,84	(12,35 - 24,92)	2,62	(0,85 - 6,12)
maprotilina	27,64	(21,63 - 34,81)	1,54	(0,42 - 3,93)
amitriptilina	23,79	(18,50 - 27,78)	1,40	(0,51 - 3,04)
<b>ISRS</b>				
fluvoxamina	91,04	(75,95 - 108,25)	4,27	(1,57 - 9,29)
venlafaxina	59,78	(43,43 - 80,25)	1,36	(0,03 - 7,57)
paroxetina	43,15	(37,78 - 49,06)	1,85	(0,89 - 3,41)
citalopram	40,27	(26,97 - 57,84)	1,39	(0,04 - 7,74)
fluoxetina	39,67	(36,19 - 43,41)	1,84	(1,15 - 2,78)
sertralina	29,19	(22,96 - 36,59)	1,95	(0,63 - 4,54)
nefazodona	366,96	(232,66 - 550,61)	31,91	(3,86 - 115,27)

En la Tabla 2 se recogen las reacciones hepáticas graves y mortales, notificadas con tarjeta amarilla y asociadas a estos fármacos. Puede observarse que las dosis esta-

ban dentro de las consideradas como terapéuticas, excepto para un caso asociado con paroxetina y que los tiempos de inducción varían entre 1 y 122 días.

**TABLA 2**

**Reacciones adversas hepáticas graves y mortales asociadas a antidepresivos (1989 - 1998).**

Fármaco	Dosis	Tiempo de exposición (días)	Sexo/edad	Reacciones adversas
Fluoxetina	20 mg/d	5	F/71	muerte, hepatitis
“	20 mg/d	122	F/87	hepatitis colestática hiperbilirrubinemia ↑ fosfatasa alcalina
Paroxetina	100 mg/d	45	M/84	muerte necrosis hepática
“	20 mg/d	?	M/79	hepatitis
“	20 mg/d	1/	M/83	hepatitis
Sertralina	2 DF/d	20	M/64	muerte necrosis hepática encefalopatía
Sertralina	50 mg/d,	5	F/40	↑ enzimas hepáticas
Clomipramina	75 mg/d	30		↑ fosfatasa alcalina eosinofilia pulmonar
Clomipramina	150 mg/d	29	F/27	↑ SGOT, SGPT astenia
“	2,2 g/T	19	F/35	hepatitis, hiperbilirrubinemia
“	150 mg/d	17	M/48	hepatitis, neumonitis derrame pleural,
Nefazodona	400 mg/d	49	F/73	muerte, hepatitis

## Conclusiones

Si bien los ISRS pueden dar lugar a hepatotoxicidad, esta no parece ser diferente de la producida por antidepresivos tricíclicos. Por otra parte, la fluvoxamina, entre los ISRS, presenta una mayor incidencia de casos notificados de cualquier tipo de reacción adversa (lo cual es congruente con otros datos publicados), presentando también una mayor incidencia de casos notificados de hepatotoxicidad. Dentro del grupo de los tricíclicos, la clomipramina es la que presenta una mayor incidencia de casos notificados de hepatotoxicidad, siendo esta similar a la de la fluvoxamina.

(3) Alonso MP, De Abajo FJ, Martínez JJ, Montero D, Martín Serrano G, Madurga M. Evolución del consumo de antidepresivos en España. Impacto de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. *Med Clin* 1997; 108:161-166.

(4) Nuevos y viejos antidepresivos. Comparación de sus perfiles de toxicidad. *Boletín de la Tarjeta Amarilla* 1995; 9: 2-4.

(5) Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. México: MacGraw-Hill Interamericana, 1996: 471-472.

(6) Mackay FJ, Dunn NR, Wilton LV, Pearce GL, Freemanle SN, Mann RD. A comparison of fluvoxamine, fluoxetine, sertraline and paroxetine examined by observational cohort studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1997;6:235-246.

(7) Síndrome de abstinencia de nuevos antidepresivos. *Butlletí Groc* 1998;11(2): 6-7.

(8) Antidepresivos y riesgo de caídas en la edad avanzada. *Butlletí Groc* 1999;12(2): 5-6.

(9) Castiella A, López P, Arenas JI. Fluoxetine. *N Engl J Med* 1995;332:960.

(10) Benbow SJ, Gill G. Paroxetine and hepatotoxicity. *Br Med J* 1997; 314:1387.

## BIBLIOGRAFIA

(1) Martindale. The Extra Pharmacopoeia. Thirty-first Ed. London: Royal Pharmaceutical Society, 1996:314.

(2) Blackwell B, Simon JS. En: Meyler's Side Effects of Drugs. Annual 11. Ed. MNG Dukes. Amsterdam: Elsevier, 1988:12-23.

## Cloxacilina (Orbenin®) asociada a crisis convulsivas

La cloxacilina es un antibiótico betalactámico, del grupo de las isoxazolilpenicilinas, con acción bactericida. Pertenece por tanto a un grupo de penicilinas resistentes a la hidrólisis producida por la penicilinas de los estafilococos y se distribuye por los tejidos, obteniéndose concentraciones terapéuticas en líquido pleural, sinovial, tejido óseo, cardíaco y secreciones purulentas. Atraviesa la barrera placentaria y mamaria, pero no la hematoencefálica.

El perfil de reacciones adversas para la cloxacilina es similar al resto de las penicilinas. Si bien, las reacciones alérgicas son menos frecuentes que para las bencilpenicilinas. Se han descrito reacciones adversas hemáticas: eosinofilia, neutropenia, trombocitopenia y anemia hemolítica; digestivas: vómitos, diarrea y colitis pseudomembranosa. Deberá suspenderse el tratamiento en caso de hematuria, reacción anafiláctica, erupciones cutáneas extensas y crisis convulsivas.

En el Centro Regional de Farmacovigilancia se ha recogido una sospecha de reacción adversa por cloxacilina:

*Mujer de 40 años de edad y 70 Kg de peso, tratada con cloxacilina (Orbenin®), 500 mg/8h por vía oral, durante dos días, por una infección en la piel; con Tegretol®, 600 mg/día por vía oral, y Neosidantoina®, 300 mg/día por vía oral, desde el año 1965 y continua, por epilepsia. Presentó 3 crisis convulsivas en los dos días que tomó la cloxacilina. Las crisis cedieron tras la retirada de la cloxacilina.*

La paciente es epiléptica, en tratamiento con Tegretol® (carbameceptina) y Neosidantoina® (fenitoina), desde 1965. La interrupción brusca de estos medicamentos puede producir status epilepticus. En la literatura se recoge un caso que asocia una disminución de los niveles plasmáticos de fenitoina, en una paciente tratada con cloxacilina, con convulsiones generalizadas. La posibilidad de una interacción debe tenerse en cuenta cuando hay que prescribir un nuevo medicamento en pacientes tratados con antiépilépticos.

## Veraliprida (Agreal®) y rigidez muscular

La veraliprida es un fármaco de tipo ortopramida, indicado en el tratamiento de las alteraciones psicósomáticas de la menopausia. Sus efectos se atribuyen a sus propiedades antidopaminérgicas, debido a la relación entre el sistema dopaminérgico y la patogénesis de los síntomas

vasomotores de la menopausia, y al aumento de la actividad del sistema opioide endógeno, que se encuentra reducido en las mujeres menopáusicas debido a una deficiencia estrogénica. El aumento del tono opioide lleva a una inhibición de la liberación de la hormona luteinizante (LH), cuyos picos plasmáticos están relacionados con el comienzo de los sofocos. Una disminución de la liberación de LH, llevará a una menor aparición de sofocos.

Durante la menopausia son característicos los sofocos o "llamaradas de calor", las alteraciones emocionales, el incremento en los niveles plasmáticos de gonadotropinas, la disminución del depósito de calcio en los huesos, la modificación del patrón lipídico y la tendencia a aumentos de la presión arterial. El tratamiento puede ser tanto sintomático como mediante terapia de sustitución hormonal. El tratamiento de sustitución es capaz de evitar con éxito la mayoría de estas situaciones reduciendo la morbimortalidad cardiovascular en un 50%. La existencia de riesgos potenciales en la terapéutica con estrógenos (tumores endometriales y mamaros, alteraciones tromboembólicas, hepáticas y de la vesícula biliar) es la que ha evitado la mayor difusión de los tratamientos de sustitución. En el tratamiento sintomático, el empleo de un fármaco como la veraliprida, implica la posible aparición de efectos adversos, como un aumento en la secreción y liberación de prolactina, que puede producir galactorrea (1-9%) y efectos extrapiramidales (<1%) tales como parkinsonismo, discinesia, acatisia o rigidez muscular.

A nuestro Centro se ha notificado un caso de rigidez muscular asociado a veraliprida:

*Mujer de 48 años de edad y 47 Kg. de peso, tratada con Agreal®, 100 mg/ día, por vía oral, durante los días 14 y 15 de marzo de 1999, por sofocos debidos a menopausia. El mismo día de iniciar el tratamiento, a las 6 horas de tomar el comprimido, presenta rigidez muscular y tensión nerviosa acusada, que desaparecen al día siguiente de retirar la medicación.*

La indicación autorizada en España para la veraliprida es el tratamiento de las alteraciones psicósomáticas de la menopausia (sofocos, irritabilidad, ansiedad, etc.). No corrige la hipoestrogenia y por tanto, no mitiga los síntomas producidos por su carencia, especialmente las manifestaciones vulvovaginales y óseas.

Ante la aparición de síntomas extrapiramidales, debidos a un desequilibrio en el balance de mecanismos dopaminérgicos en el estriado, debería valorarse el binomio beneficio/riesgo del fármaco, que implica sólo un tratamiento sintomático en la menopausia.

## Olanzapina (Zyprexa®) y pancitopenia

La olanzapina es un nuevo neuroléptico atípico con estructura dibenzodiazepina y mecanismo de acción similar a clozapina.

Según los ensayos clínicos previos a la comercialización, la olanzapina tendría menor hemotoxicidad que la clozapina para la que es obligatoria la monitorización sanguínea mientras se esté utilizando.

Desde la comercialización de la olanzapina en julio de 1996, se han descrito 6 casos de agranulocitosis. En 3 de ellos pudo ser debida o potenciada por otras causas (infección viral, cáncer de mama y linfoma, y anemia megaloblástica por déficit de vitamina B12 y ácido fólico, respectivamente). En los otros 3 casos la agranulocitosis ya existía y era debida al tratamiento con la clozapina. Al sustituir la clozapina por la olanzapina persistió e incluso se agravó. En 2 de estos casos, 2 meses después de retirar la olanzapina se volvió a cifras normales de agranulocitos. En el caso restante, 2 semanas después de comenzar el tratamiento con la olanzapina el paciente murió a pesar de que los valores de granulocitos habían mejorado.

Nuestro centro ha recibido una notificación de un caso de pancitopenia por olanzapina.

*Mujer de 79 años de edad y 80 Kg de peso, tratada con Zyprexa® 10-20 mg. día, desde el 10-02-98 al 14-04-99. La paciente estaba siendo tratada también con Relif® (nabumetona) 1g/día, Adiro® (AAS) 200 mg/día, y Tiaprizal® (tiaprida) 200 mg/día. El tratamiento con los 3 últimos fármacos comienza en noviembre de 1997 y continuaba cuando se recibió la tarjeta amarilla. El día 13-04-99 la paciente ingresa en un hospital con 2.270.000 hemafíes, 2.100 leucocitos, y 79.000 plaquetas. Al día siguiente se suspende Zyprexa® y 3 meses más tarde se comprueba una recuperación parcial de las cifras con 3.240.000 hemafíes, 2.500 leucocitos y 121.000 plaquetas.*

Como en los 3 primeros casos descritos, podemos estar ante una causa alternativa o potenciadora de la pancitopenia ya que la paciente también está en tratamiento con AINE y tiaprida, para los cuales la pancitopenia está descrita como reacción adversa a medicamentos en la literatura consultada.

Pese a que los datos provenientes de los ensayos clínicos previos a la comercialización parecen sugerir que la olanzapina no está asociada a una alta incidencia de hemotoxicidad, las limitaciones metodológicas de estos estudios y el hecho de que se trate de un fármaco que lleva poco tiempo comercializado hacen que todavía sea necesario recabar más información sobre su posible toxicidad hematológica.

### AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO

## Reacciones adversas hepáticas graves asociadas a los medicamentos trovafloxacino y alatrofloxacino

En julio de 1998 la Comisión Europea autorizó la comercialización de las especialidades Trovan® y Trovan IV® para todos los países de la Unión Europea. Estos productos contienen trovafloxacino y alatrofloxacino (pro-fármaco del anterior), respectivamente. En España estos medicamentos se comercializaron también bajo las marcas Turvel® y Turvel IV®, disponibles desde 1999.

Se estima que desde la primera autorización, en diciembre de 1997, en Estados Unidos, se han realizado unos 2 millones y medio de prescripciones, de las cuales

200.000 pertenecen a Europa. Tanto la Agencia Europea como la Agencia Española del Medicamento, a través de los Sistemas de Farmacovigilancia, evalúan la nueva información que ha ido surgiendo desde la comercialización de estos medicamentos.

Desde Febrero de 1998, se han comunicado en el mundo 140 casos de alteraciones hepáticas graves, de los que 8 tuvieron un desenlace mortal o requirieron trasplante. El 35% de los casos se acompañaron de una reacción de hipersensibilidad y todos aparecieron en los primeros 60 días de tratamiento. Tanto la aparición como la gravedad del cuadro se consideran impredecibles.

El Comité de Especialidades Farmacéuticas de la Agencia Europea, en el que España cuenta con dos exper-

tos, ha iniciado la reevaluación del beneficio/riesgo de estos productos. La Agencia Española del Medicamento informa de la posibilidad de estas reacciones, de su gravedad y carácter impredecible, y recomienda:

1º. El médico prescriptor deberá sopesar el beneficio esperado en cada caso, teniendo en cuenta la nueva información de seguridad introducida en la ficha técnica.

2º. Se informará a los pacientes que deben suspender inmediatamente el tratamiento si presentan síntomas que sugieran una reacción de hipersensibilidad (erupción cutánea, edema facial, artralgia, etc.) o una lesión hepática o pancreática (fatiga, anorexia, ictericia, coluria).

3º. Dado que las alteraciones hepáticas detectadas parecen tener un componente inmunoalérgico, deberá evitarse en lo posible la reexposición al medicamento.

Los titulares de las autorizaciones de comercialización solicitaron a la Agencia Europea la introducción de cambios en la ficha técnica y en el prospecto.

## Episodios repentinos de sueño asociados a ropirinol

El ropirinol (Requip®) es un agonista dopaminérgico no ergolínico comercializado por SmithKline Beecham (SB). Indicado en la enfermedad de Parkinson como tratamiento inicial en monoterapia, o en combinación con la L-dopa a lo largo del curso de la enfermedad cuando aparecen disquinesias o cuando se pierde el efecto terapéutico. Desde la comercialización del producto a nivel mundial en Septiembre de 1996 y hasta julio de 1999, se han tratado con ropirinol 68.200 pacientes, de acuerdo con la información del laboratorio comercializador.

Si bien la somnolencia es un efecto adverso conocido de ropirinol, así como de otros agonistas dopaminérgicos, la comunicación de casos de episodios repentinos de sueño se ha notificado en raras ocasiones en el período de post-comercialización del fármaco. Estos episodios pueden aparecer en cualquier momento, desde el inicio del tratamiento, y a cualquier dosis, dentro del rango terapéutico recomendado en la ficha técnica. Hasta la fecha se han comunicado a nivel internacional, sobre todo en Estados Unidos y Canadá, 17 casos de episodios repentinos de sueño asociados al tratamiento con Requip®, en ocasiones al conducir vehículos. De acuerdo a estas comunicaciones, algunos de los pacientes informaron sobre la aparición de somnolencia previa, mientras que otros no percibieron ningún síntoma que les alertara.

Ante la aparición de estos acontecimientos, la Agencia Europea del Medicamento ha decidido que se incluya en la ficha técnica autorizada una información de seguridad sobre los casos de episodios repentinos de sueño asociados a ropirinol. Así en el apartado de Advertencias y Precauciones Especiales de empleo y en el prospecto de Requip® deberá constar:

1. Es conveniente que los pacientes tratados con Requip® sean informados de este efecto adverso, y advertirles de que no deben conducir ni realizar otras actividades potencialmente peligrosas. Asimismo, existe un riesgo adicional cuando se administra Requip® junto con alcohol u otros fármacos depresores del sistema nervioso central.

2. En el caso de aquellos pacientes que ya hayan experimentado episodios repentinos de sueño sería conveniente disminuir la dosis del fármaco o bien retirar el mismo.

### ANUNCIO

El Centro Andaluz de Farmacovigilancia organiza las I<sup>as</sup> Jornadas de Farmacovigilancia, Seguridad y Medicamentos que se celebrarán en Sevilla, los días 24 y 25 de Marzo del año 2000. En estas jornadas se realizarán 3 mesas redondas sobre los riesgos asociados a los medicamentos y su detección, y se aceptan comunicaciones libres. Para más información, contactar con:

Centro Andaluz de Farmacovigilancia.

Teléfono/Fax: 954 24 81 63  
e-mail: [cafvr@sas.cica.es](mailto:cafvr@sas.cica.es)

## ¿Qué notificar?

1. Las reacciones adversas que sean graves o mortales.
2. Todas las reacciones a fármacos recientemente introducidos en el mercado.
3. Las reacciones que aparezcan en pacientes especiales: ancianos, niños, embarazadas, hepatópatas, diabetes, etc.
4. Las reacciones poco frecuentes y desconocidas.
5. Las interacciones.

## Notificación a través del teléfono

Puede hacerlo llamando al  
983 26 30 21

## Notificación a través de la página WEB

Puede hacerlo conectando con la dirección  
<http://www.ife.med.uva.es>



**CENTRO REGIONAL DE  
FARMACOVIGILANCIA  
DE CASTILLA Y LEÓN**  
Facultad de Medicina  
VALLADOLID

## BOLETIN

Consejo de Redacción: Alfonso Carvajal García-Pando, Luis H. Martín Arias, Ana Sánchez Sánchez, Ana Álvarez Requejo. Colaboran en este número:

Sonsoles García Rodicio, Jesús M<sup>o</sup> Prada Lobato.

Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León. Instituto de Farmacoepidemiología. Avda. Ramón y Cajal, s/n. 47005 Valladolid

Tfno.: 983 26 30 21 – Fax: 983 42 30 22 – e-mail: ife.med.uva.es – Internet: <http://www.ife.med.uva.es> – Depósito Legal: VA/44-90



Impreso en Papel 100% Reciclado y Ecológico  
GRYFICVS GERMINYL, S. Coop. Ltda.