

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 15, núm. 2 • març - abril 2017



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Trastorns de la refracció i de l'acomodació provocats per fàrmacs
- Comunicacions de riscos associats a l'ús de medicaments notificades per l'AEMPS

## Trastorns de la refracció i de l'acomodació provocats per fàrmacs ■

L'agudesia visual es defineix com la capacitat de la fòvea de la retina d'apreciar dos punts o dos objectes situats molt a la vora l'un de l'altre. Entre les causes de disminució de l'agudesia visual en persones de més de quaranta anys, s'hi inclouen la cataracta i la degeneració macular associada a l'edat, però la més freqüent en la població en general són els defectes de refracció.<sup>1</sup>

L'absència de defectes de refracció o **emmetropia** és la capacitat fisiològica que té l'ull amb l'acomodació relaxada d'enfocar en la fòvea de la retina raigs paral·lels d'un objecte distant i donar-ne una imatge nítida.<sup>2,3</sup> La refracció ocular es produeix pels mitjans refractius: còrnia, cristal·lí, humor aquós i humor vitri. Cadascun té un poder de refracció diferent i la còrnia és la més potent, 40 diòptries. L'**ametropia** inclou les anomalies de la refracció, per les quals les imatges no es formen degudament en la retina; és el cas de la hipermetropia, la miopia o l'astigmatisme. En la miopia, la convergència dels raigs es produeix davant la retina i es tradueix clínicament en una visió llunyana borrosa. En canvi, en la hipermetropia es produeix darrere de la retina i hi ha dificultat en la visió propera. L'astigmatisme és causat per diferents potències òptiques en diferents meridians de la còrnia i dona lloc a visió borrosa independent de la distància.

La presbícia es deu a una disminució de la capacitat d'acomodació. És un fenomen fisiològic que apareix generalment en persones de més de quaranta anys, secundari a la pèrdua d'elasticitat del cristal·lí, i que consisteix en la dificultat de veure nítidament, sense fatiga, els objectes pròxims. Una paràlisi del múscul ciliar pot donar lloc als mateixos efectes.

Les causes de l'alteració de la refracció són diverses, anatòmiques o funcionals, i hi poden intervenir factors hormonals, genètics, nutricionals, malalties sistèmiques o medicaments. Nombrosos fàrmacs modifiquen les característiques òptiques de l'ull i poden causar hipermetropia, miopia o una presbícia funcional.<sup>4</sup> Les ametropies i els trastorns de l'acomodació d'origen farmacològic són sovint bilaterals, d'inici sobtat i transitoris.

Els fàrmacs que actuen sobre el sistema nerviós autònom actuen sobre l'acomodació i el diàmetre de les pupil·les. Els **fàrmacs anticolinèrgics** poden paraitzar el múscul ciliar i causar una presbícia funcional. Alguns exemples són els antiespasmòdics (escopolamina), els fàrmacs per a la incontinenàcia urinària (flavoxat, oxibutinina, solifenacina, tolterodina, trospi), els antidepressius (sobretot els tricíclics), els neurolèptics (sobretot les fenotiazines), els antiparkinsonians (amantadina, memantina), els broncodilatadors (ipratropi, tiotropi) o els antihistamínic H<sub>1</sub>, entre d'altres, així com els col·liris cicloplègics emprats per induir midriasi en intervencions oftalmològiques.<sup>5</sup> D'altra banda, els **fàrmacs colinèrgics**, com ara la neostigmina o la pirdostigmina, i els anticolinesteràsics (donepezil, galantamina, rivastigmina), poden produir miopia per miosi i espasme de l'acomodació.

Fa uns anys, arran de diversos casos notificats, es va tenir coneixement que el **topiramat**, un antiepilèptic de la família de les sulfamides, podia causar quadres de miopia i glaucoma.<sup>6</sup> Aquests trastorns oculars s'han relacionat amb una reacció inflamatòria a la capa ciliocoroidal de l'ull que condiciona un tancament de l'angle de la cambra anterior i alteracions en l'índex de refracció de l'ull.<sup>7,8</sup> Com el topiramat, altres fàrmacs d'estructura química similar, com ara el sulfametoxazole, la sulfasalazina, la indapamida, l'acetazolamida o la hidroclorotiazida, poden produir trastorns de la refracció pel mateix mecanisme.

Per a altres fàrmacs, el mecanisme pel qual es produeix el trastorn de la refracció no és ben conegut, com en el cas d'alguns antiepilèptics (carbamazepina, etosuximida o lincosamida), hidroxicloroquina i cloroquina; bromocriptina o ciclofosfamida.<sup>4,9,10</sup>

## ■ Notificacions rebudes

En una revisió de les 127 notificacions espontànies de trastorns de la refracció i l'acomodació rebudes al Sistema Espanyol de Farmacovigilància de Medicaments d'Us Humà (SEFV-H) fins al desembre de 2015, es va veure que les reaccions adverses més freqüentment notificades eren el trastorn de l'acomodació (79 casos) i la miopia (42).<sup>11</sup> Altres trastorns notificats van ser: astigmatisme (4 casos), hipermetropia (1), trastorn de la refracció (1) i presbícia (1). Els trastorns oculars associats van ser: alteració visual (11 casos), glaucoma d'angle tancat (6), agudesa visual disminuïda (5) i visió borrosa (5). En el 37% dels casos el trastorn ocular es va considerar greu, i en la majoria (67%) es va recuperar amb la retirada del medicament.

La mediana d'edat dels pacients descrits en les notificacions va ser de 37 anys (mínim 3 anys; màxim 78 anys), la majoria adults, però cal remarcar que un 8% i un 6% eren infants o adolescents, respectivament; un 74,8%, de sexe femení.

Dels 143 medicaments sospitosos en aquestes notificacions, els subgrups terapèutics més freqüents van ser els antiepilèptics i els psicoanalèptics. Els principis actius amb un major nombre d'exposicions sospitoses van ser el topiramat (27) –el més freqüent en l'edat adulta–, el metilfenidat (8) –el més freqüent en infants i adolescents– i la mequitazina (8). (Vegeu la taula 1.)

Entre els casos notificats en els quals es desconeixia prèviament l'associació dels medicaments sospitosos amb trastorns de la refracció i l'acomodació i s'hi havien pogut descartar causes alternatives no medicamentoses, destacava un cas de miopia amb zonisamida notificat al Centre de Farmacovigilància de Catalunya. Es tractava d'una dona de 39 anys que va presentar dificultats en la visió de lluny a les 48 hores d'iniciar un tractament amb zonisamida i que es va recuperar progressivament en retirar el medicament.

**Taula 1. Medicaments més freqüentment implicats en les notificacions**

Subgrup terapèutic	N (%)	Principi actiu	N
Antiepilèptics	35 (24,5%)	Topiramat	27
		Oxcarbazepina	3
		Pregabalina	2
		Clonazepam	1
		Zonisamida	1
		Lamotrigina	1
Psicoanalèptics	22 (16,8%)	Metilfenidat	8
		Fluoxetina	4
		Venlafaxina	3
		Amitriptilina	2
		Trazodona	1
		Escitalopram	1
		Mirtazapina	1
		Citalopram	1
		Paroxetina	1
		Antiinfecciosos	14 (9,8%)
Claritromicina	2		
Mefloquina	2		
Levofloxacina	1		
Moxifloxacina	1		
Cefixima	1		
Fosfomicina	1		
Antihistamínics	13 (9,1%)		
		Tietilperazina	2
		Desloratadina	1
		Dexclorfeniramina	1
		Fexofenadina	1
Oftalmològics	8 (5,6%)	Clortetraciclina	2
		Dexametasona	1
		Olopatadina	1
		Dorzolamida	1
		Ciclopentolat	1
		Bimatoprost	1
		Acetazolamida	1

Tot i que la zonisamida és un antiepilèptic derivat sulfamídic i que, com d'altres, podria estar implicat en aquests tipus de trastorns oculars pel mateix mecanisme fisiopatològic descrit per al topiramat,<sup>12</sup> aquesta possible reacció adversa no estava inclosa a la fitxa tècnica. El novembre de 2016, i com a resultat de la revisió periòdica de les dades de farmacovigilància d'aquest medicament, entre d'altres les dades procedents de notificació espontània, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) va informar sobre la incorporació de miopia aguda associada a glaucoma secundari d'angle tancat, dolor ocular, visió borrosa i disminució de l'agudesa visual com a noves reaccions adverses identificades en les fitxes tècniques dels medicaments amb zonisamida.<sup>13</sup>

En conclusió, davant de l'aparició sobtada i inexplicable d'un trastorn de la refracció o l'acomodació en un pacient tractat, cal pensar en el possible paper d'un medicament que s'hagi iniciat recentment. Així mateix, cal recordar la importància de la notificació espontània per tal de contribuir a aportar coneixement sobre la toxicitat dels medicaments.

## Bibliografia

1. Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC). Guía de actuación en atención primaria. 4a ed. Barcelona: semFYC; 2011.
2. Fraunfelder FW. Ocular adverse drug reactions. *Expert Opin Drug Saf.* 2003;2:411-20.
3. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's principles of internal medicine.* 15a ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
4. Myopie, hypermétropie et troubles de l'accommodation d'origine médicamenteuse. *Rev Prescrire.* 2010;30:24-8.
5. Els riscos dels fàrmacs anticolinèrgics en la gent gran. *Butll Groc* [Internet]. 2015 [citad 27 abril 2017];28:2. Disponible a: <http://www.icf.uab.cat/ca/pdf/informacio/bg/bg281.15c.pdf>.
6. Miopia i glaucoma per topiramate. *Butll Farmacovigilància Catalunya* [Internet]. 2004 [citad 27 abril 2017];2:5-6. Disponible a: [http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6\\_publicacions/butlletins/butlleti\\_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv\\_vo2\\_n2.pdf](http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/butlleti_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv_vo2_n2.pdf).
7. Rapoport Y, Benegas N, Kuchtey RW, Joos KM. Acute myopia and angle closure glaucoma from topiramate in a seven-year-old: a case report and review of the literature. *BMC Pediatr.* 2014;14:96.
8. Abtahi M-A, Abtahi S-H, Fazel F, Roomizadeh P, Etemadifar M, Jenab K, et al. Topiramate and the vision a systematic review. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:117-31.
9. Hilgers A, Schaefer M. Systematic adverse drug reaction monitoring of patients under newer antiepileptic drugs using routine clinical data of inpatients. *Drugs Real World Outcomes.* 2016;3:209-21.
10. Richa S, Yazbek JC. Ocular adverse effects of common psychotropic agents: a review. *CNS Drugs.* 2010;24:501-26.
11. Camacho L, Cereza G, Garcia Doladé N. Drug-induced refractive and accommodative disorders identified through spontaneous reporting system. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2016;119 (suppl. 1):40.
12. Risc de miopia i glaucoma per zonisamida. *Butll Farmacovigilància Catalunya* [Internet]. 2015 [citad 27 abril 2017];13:15-16. Disponible a: [http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6\\_publicacions/butlletins/butlleti\\_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv\\_v13\\_n4.pdf](http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/butlleti_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv_v13_n4.pdf).
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia. *Boletín Mensual de la AEMPS sobre Medicamentos de Uso Humano* [Internet]. 2016 Nov [citad 27 abril 2017]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2016/noviembre/boletin-noviembre.htm>

## Comunicacions de riscos associats a l'ús de medicaments notificades per l'AEMPS ■

Textos complets d'aquestes comunicacions <http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/alertes/seguretat/>

### ■ Canagliflozina i risc d'amputació no traumàtica de membres inferiors: noves recomanacions d'ús

En el *Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya* de març del 2016 ens feiem ressò de l'inici de l'avaluació, per part del Comitè per a l'Avaluació de Riscos en Farmacovigilància (PRAC) de l'Agència Europea del Medicament, d'un possible risc d'amputacions no traumàtiques de membres inferiors en pacients que reben canagliflozina. Malgrat que aquest tipus de complicacions són pròpies de la diabetis mellitus, les dades procedents de dos estudis indicaven que el tractament amb canagliflozina podria augmentar el risc d'amputació no traumàtica de membres inferiors de pacients diabètics. Així mateix, la informació de què disposem actualment no descarta que altres inhibidors reversibles del cotransportador sodi-glucosa tipus 2 (SGLT-2), com la dapagliflozina i l'empagliflozina, també es puguin associar a un augment d'aquest risc per un efecte de classe.

D'acord amb aquesta informació i en espera de resultats d'altres estudis, l'AEMPS ha establert les següents noves recomanacions d'ús:

- S'ha de valorar si cal interrompre el tractament amb canagliflozina en aquells pacients que presentin complicacions importants en els peus.
- Cal fer un monitoratge dels pacients tractats amb qualsevol dels SGLT-2 que tinguin factors de risc d'amputació i insistir en la importància de les mesures de prevenció del peu diabètic.

Més informació

[Alerta seguretat referència 2017014](#)

### ■ Risc de formació de dipòsits cerebrals associat a l'administració d'agents de contrast amb gadolini

L'administració d'agents de contrast amb gadolini pot provocar formació de dipòsits cerebrals de gadolini. Malgrat que no s'hagin identificat ni símptomes ni trastorns associats a aquests dipòsits, les dades disponibles indiquen que els agents de contrast lineals (àcid gadobènic, gadodiamida, àcid gadopentètic i gadoversetamida) alliberen més gadolini que els agents de contrast macrocíclics (gadobutrol, àcid gadotèric i gadoteridol).

D'acord amb aquestes dades, el PRAC, com a mesura de precaució, ha considerat que el balanç benefici-risc de l'administració intravenosa dels contrastos lineals és desfavorable, i per aquest motiu en recomana suspendre'n la comercialització.

Mentre s'adopta la decisió final, l'AEMPS aconsella que no s'administrin els contrastos lineals disponibles a Espanya, és a dir, àcid gadobènic (Multihance®) i gadodiamida (Omniscan®) i que la resta de contrastos amb gadolini s'administrin a les dosis més baixes possibles.

Més informació

[Alerta seguretat referència 2017022](#)

### ■ Flutamida: casos greus d'hepatotoxicitat associats a l'ús fora de les indicacions autoritzades

La flutamida (Grisetin®, Prostacur® i Flutamida Cinfà®) és un antiandrogen oral que només està autoritzat per al tractament del carcinoma metastàtic de pròstata. Recentment, el Comitè de Seguretat de Medicaments d'Ús Humà (CSMUH) ha avaluat l'ús fora d'indicació autoritzada d'aquest medicament arran de la notificació al SEFV-H d'un cas d'hepatotoxicitat

mortal en una dona tractada amb flutamida per una alopecía androgènica.

Malgrat que es desconeix el grau d'ús de flutamida en dones, i per tant l'ús en indicació no autoritzada, s'han notificat al SEFV-H 10 casos de toxicitat hepàtica (hepatitis, hepatitis colestàtica, esteatosi hepàtica i elevació d'enzims hepàtics), 8 de greus (dos van requerir trasplantament hepàtic i un va ser mortal), en dones que l'utilitzaven per al tractament de l'hirsutisme, l'alopecía androgènica o l'acne. Tot i que l'hepatotoxicitat és un risc conegut per a la flutamida, les dosis utilitzades per les dones afectades indiquen

que el risc de toxicitat greu també existeix a dosis més baixes que les utilitzades en el carcinoma prostàtic en homes (250 mg/8 h). També s'han identificat casos de característiques similars en altres bases de dades internacionals de farmacovigilància i en diverses publicacions científiques.

L'AEMPS recorda als professionals sanitaris que l'única indicació autoritzada per a la flutamida és el carcinoma prostàtic.

Més informació

[Alerta seguretat referència 2017035](#)

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Neus Rams.

**Comitè editorial** Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Laura Diego, Núria Garcia, Ma Jose Gaspar, Lluïsa Ibañez, Anna Jambrina, Marta Massanés, Manel Rabanal, Laia Robert

**Conflicte d'interès.** Els membres del comitè editorial declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquest butlletí.

**Subscripcions i baixes:** a l'adreça de correu electrònic [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

ISSN 2462-5442 - Dipòsit Legal B-6420-2003

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bé a l'adreça de correu electrònic [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

<http://medicaments.gencat.cat>