

078-23/CNFV/DFV/DNFD

05 diciembre de 2023

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De: **MAGISTRA ELVIA C. LAU R.**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas

NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

ANTICONVULSIVANTES LEVETIRACETAM Y CLOBAZAM – ADVERTENCIA SOBRE UNA REACCION MEDICAMENTOSA POCO COMÚN PERO GRAVE.

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS ALERTAS Y NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR AUTORIDADES DE REFERENCIA EN MATERIA DE FARMACOVIGILANCIA, CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN

La Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) ha publicado una advertencia de los medicamentos anticonvulsivantes levetiracetam y clobazam, en la que estos pueden causar una reacción poco común, pero grave que puede poner en peligro la vida si no se diagnóstica y se trata a tiempo.

Esta reacción medicamentosa es llamada reacción de sensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés). Dicha reacción puede comenzar como una erupción, pero puede progresar rápidamente y provocar lesiones en los órganos internos, la necesidad de hospitalización e incluso la muerte.

Por lo anterior la FDA ha exigido a los fabricantes de estos medicamentos adicionar nuevas advertencias sobre el riesgo de DRESS a la información de prescripción y la Guía para pacientes.

Levetiracetam es un medicamento anticonvulsivo aprobado para controlar ciertos tipos de convulsiones en monoterapia o con otros medicamentos en niños o adultos, como convulsiones mioclónicas o convulsiones tónico - clónicas.

Clobazam es un tipo de medicamento llamado benzodiazepina aprobada para controlar las convulsiones asociadas con una forma grave de epilepsia llamada síndrome de Lennox-Gastaut. Las benzodiazepinas son una clase de medicamentos que deprimen el sistema nervioso central.

El síndrome de DRESS y otras reacciones cutáneas graves notificadas con clobazam generalmente se han asociado sólo con clobazam y no con otras benzodiazepinas.

Hallazgos por la FDA.

La revisión acumulativa de la FDA encontró casos graves de DRESS en niños y adultos en todo el mundo (32 para levetiracetam y 10 para clobazam) la mayoría de los pacientes en estos casos requirieron hospitalización y recibieron tratamientos médicos, y dos pacientes tratados con levetiracetam fallecieron. Estas cifras incluyen solo los informes presentados a la FDA y se encuentra en la literatura médica, por lo que es probable que haya casos adicionales de lo que se desconocen. FDA determinó que había pruebas razonables de que levetiracetam y clobazam fueron la causa del DRESS en estos casos según el momento de

aparición de estos eventos después de recibir los medicamentos y el orden en que ocurrieron. La mayoría de los casos para los cuales se disponía de información sobre la interrupción informaron que los síntomas de DRESS mejoraron cuando se suspendieron los medicamentos.

De igual forma la FDA revisó los casos mundiales de reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) asociados con levetiracetam y clobazam en niños y adultos notificados a la Base de datos del Sistema de notificación de eventos adversos de la FDA (FAERS) y los encontrados en la literatura médica, descritos a continuación:

Levetiracetam.

Como resultado de una búsqueda en FAERS y en la literatura científica hasta marzo de 2023 por parte de la FDA, se identificó 32 casos graves de DRESS en todo el mundo. Tres casos ocurrieron en Estados Unidos y 29 en el extranjero. En los 32 casos, los pacientes fueron hospitalizados y recibieron tratamiento médico; en dos casos los pacientes fallecieron. La mediana del tiempo de aparición fue de 24 días (rango de 7 a 170 días). Los signos y síntomas informados incluyeron erupción cutánea (n=22), fiebre (n=20), eosinofilia (n=17), inflamación de los ganglios linfáticos (n=9) y linfocitos atípicos (n=4). Veintidós casos informaron lesión en uno o más órganos, incluido el hígado (n=20), los pulmones (n=4), los riñones (n=3) y la vesícula biliar (n=1). Veinticinco de los 29 casos para los cuales se disponía de información sobre la interrupción del tratamiento informaron que los síntomas de DRESS se resolvieron cuando se suspendió levetiracetam.

Clobazam.

Como resultado de una búsqueda en FAERS y en la literatura médica hasta julio de 2023, la FDA identificó 10 casos graves de DRESS en todo el mundo, uno en Estados Unidos, nueve en el extranjero. En total, los 10 pacientes fueron hospitalizados y recibieron tratamiento médico. No se reportaron muertes. La mediana del tiempo de aparición fue de 21.5 días (rango de 7 a 103 días). Los signos y síntomas informados incluyeron erupción cutánea (n=10), fiebre (n=8), eosinofilia (n=7), hinchazón facial (n=7), leucocitosis (n=4), inflamación de los ganglios linfáticos (n=4), y leucopenia/trombocitopenia (n=1). Nueve casos informaron lesiones en uno o más órganos, incluido el hígado (n=7), los riñones (n=3) y el tracto gastrointestinal (n=1). Los síntomas del DRESS se resolvieron en los 10 cuando se suspendió el clobazam. DRESS y otras reacciones cutáneas graves notificadas con clobazam generalmente no se han asociado con otras benzodiazepinas.

Recomendaciones para profesionales de la salud.

- El levetiracetam y clobazam se han asociado con una reacción de sensibilidad rara pero grave y potencialmente mortal llamada reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) que generalmente pueden ocurrir después de 2 semanas a 8 semanas después de iniciar estos medicamentos.
- Esta reacción puede provocar una inflamación grave y lesiones en órganos de todo el cuerpo que pueden requerir hospitalización o provocar la muerte, especialmente si se retrasan el diagnóstico y el tratamiento. La eosinofilia puede o no estar presente.
- Los profesionales de la salud deben ser conscientes de que el reconocimiento oportuno y el tratamiento temprano son importantes para mejorar los resultados del DRESS y disminuir la mortalidad. El diagnóstico suele ser difícil porque pueden presentarse signos y síntomas tempranos, como fiebre e inflamación de los ganglios linfáticos, sin evidencia de erupción.
- DRESS también se puede confundir con otras reacciones cutáneas graves, como el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (TEN).

- Informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de DRESS y que dejen de tomar su medicamento y busquen atención médica inmediata si se sospecha DRESS durante el tratamiento con levetiracetam o clobazam.

Recomendaciones para pacientes y cuidadores.

- No dejar de tomar levetiracetam o clobazam sin consultar con su profesional de la salud. Dejar de tomar estos medicamentos repentinamente puede provocar convulsiones incontroladas.
- Los pacientes que desarrollen síntomas o reacciones inusuales, incluido un sarpullido, en cualquier momento mientras toman levetiracetam o clobazam deben acudir a una sala de emergencias de inmediato. La fiebre con sarpullido e inflamación de los ganglios linfáticos o hinchazón de la cara son comunes con DRESS, pero es posible que algunos pacientes no desarrollen sarpullido.
- Los síntomas de DRESS generalmente comienzan entre 2 y 8 semanas después de comenzar a tomar el medicamento, pero estos síntomas pueden ocurrir antes o después. Para diagnosticar DRESS se utilizan un examen físico, análisis de sangre de laboratorio y otras evaluaciones.
- Comunicarse con su profesional de la salud o buscar atención médica inmediata si desarrolla los siguientes síntomas: fiebre, ganglios inflamados, dolor de garganta, erupción cutánea, hinchazón de la cara o los ojos, llagas dolorosas en la boca o alrededor de los ojos, problemas para respirar o tragar, coloración amarillenta de la piel o los ojos, moretones o sangrado inusuales, fatiga o debilidad severa, dificultad para respirar o intolerancia al ejercicio, dolor muscular severo.

Situación en Panamá:

En la actualidad La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas no tiene registrado productos que contengan como principio activo clobazam, mas si se tiene registrado productos con el principio activo levetiracetam descritos a continuación:

No. Registro	Producto	Fabricante	Empresa
68512	Keppra 500mg Tabletas Recubiertas	UCB Pharma S.A.	GlaxoSmithKline Export Panamá S. A
68513	Keppra 1000mg Tabletas Recubiertas	UCB Pharma S.A.	GlaxoSmithKline Export Panamá S. A
201514	Levetiracetam 250 mg comprimido recubierto	Eurofarma laboratorios s.a.	EUROFARMA GUATEMALA
201466	Levetiracetam 750 mg comprimido recubierto	Eurofarma laboratorios s.a.	EUROFARMA GUATEMALA
80831	Keppra 500mg/5ml Solucion Inyectable Intravenosa	Patheon Italia S.p.A	GlaxoSmithKline Export Panamá S. A
101185	CEUMID 1000 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	Mega Labs S.A.	LETERAGO, S.A.
101599	CEUMID 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	Mega Labs S.A.	LETERAGO, S.A.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) tiene registrado cinco reportes de sospecha de reacción adversa relacionada con el principio activo levetiracetam, en los cuales se reportan los siguientes efectos adversos: debilidad, dolor muscular, falta de apetito y trastornos psiquiátricos. De igual forma se ha elaborado seis notas de seguridad de medicamentos de este medicamento publicada en la página web del Ministerio de Salud descrita a continuación:

- Nota:044/CNFV/DFV/DNFD, Riesgo de rabdomiólisis con el Levetiracetam (22 de abril de 2015).

- Nota: 055/CNFV/DFV/DNFD, Información para prescribir de levetiracetam (Keppra) (27 de mayo de 2016).
- Nota: 022/CNFV/DFV/DNFD, Información de seguridad sobre el medicamento LEVETIRACETAM (KEPPRA) (17 de mayo de 2017).
- Nota: 035/CNFV/DFV/DNFD, LEVETIRACETAM: Riesgo de Lesión Renal Aguda (INSUFICIENCIA RENAL AGUDA/NEFIRITIS INTERSTICIAL) (22 de mayo de 2017).
- Nota: 0226/CNFV/DFV/DNFD, REVISIÓN DE PRECAUCIONES: LEVETIRACETAM (22 de diciembre de 2017).
- Nota de seguridad 008-21/CNFV/DFV/DNFD titulada: "Fármacos antiepilépticos en el embarazo (Lamotrigina y Levetiracetam): asesoramiento actualizado tras una revisión exhaustiva de seguridad" (19 de marzo de 2021).

El Centro Nacional de Farmacovigilancia recomienda:

- Seguir las recomendaciones emitidas en la nota de seguridad relacionadas al potencial riesgo de aparición de la reacción de DRESS con el uso de los anticonvulsivantes levetiracetam y clobazam.
- Se les recomienda a los laboratorios con productos que contengan como principio activo levetiracetam y clobazam actualizar la monografía e inserto con esta nueva información de seguridad.
- Ante las sospechas de reacciones adversas y fallas terapéuticas, les recomendamos a los profesionales sanitarios notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (MINSa). Para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos se recuerda que está disponible el portal de notificaciones en línea (<https://www.notificacentroamerica.net>).

Le solicitamos hacer extensiva esta información a los profesionales sanitarios. Se exhorta a los Profesionales de Salud y a los pacientes a tomar en consideración la información enunciada en esta nota informativa.

El objetivo de esta nota informativa es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.

Fuentes Bibliográficas:

1. Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA). Comunicación de seguridad de medicamentos. La FDA advierte sobre una reacción rara pero grave a los medicamentos anticonvulsivos levetiracetam (Keppra, Keppra XR, Elepsia XR, Spritam) y clobazam (Onfi, Sympazan). [en línea] < <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-rare-serious-drug-reaction-antiseizure-medicines-levetiracetam-keppra-keppra-xr-elepsia-xr> > [consulta: 01/12/2023].
2. Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA). MedWatch: Programa de información de seguridad y notificación de eventos adversos de la FDA. Medicamentos anticonvulsivos Keppra, Keppra XR, Elepsia XR, Spritam (levetiracetam) y Onfi, Sympazan (clobazam): Comunicado sobre la seguridad de los medicamentos: la FDA advierte sobre reacciones raras pero graves a los medicamentos. [en línea] < <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/antiseizure-medicines-keppra-keppra-xr-elepsia-xr-spritam-levetiracetam-and-onfi-sympazan-clobazam> > [consulta: 01/12/2023].
3. Base de Datos sobre Notificaciones de Registro Sanitario de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas del Ministerio de Salud. [Consultada: 01/12/2023].
4. Base de Datos de sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos del Centro Nacional de Farmacovigilancia [consultada: 01/12/2023].