

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 13, núm. 1 • gener - març 2015



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Risc de mort sobtada amb l'ús concomitant de cotrimoxazol i alguns inhibidors del sistema renina-angiotensina
- Ziprasidona i risc de la síndrome de DRESS
- Què cal notificar
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Risc de mort sobtada amb l'ús concomitant de cotrimoxazol i alguns inhibidors del sistema renina-angiotensina ■

Molts ingressos de pacients d'edat avançada amb efectes adversos a medicaments es produeixen per una interacció farmacològica i es podrien haver evitat.¹ Diversos estudis mostren que en un 90% dels casos d'efectes adversos per interaccions en pacients hospitalitzats són de tipus farmacodinàmic, és a dir, per addició o per antagonisme dels efectes coneguts dels medicaments.²

Algunes publicacions recents han alertat que l'ús concomitant de trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol) i un inhibidor del sistema renina-angiotensina pot augmentar el risc d'hiperpotassèmia i de mort sobtada. Els resultats d'un estudi publicat el 2010 van mostrar que entre pacients d'edat avançada tractats amb **un inhibidor de l'enzim conversiu de l'angiotensina (IECA) o un antagonista del receptor de l'angiotensina II (ARA II)**, l'ús de cotrimoxazol s'associa a un increment del risc d'ingrés per hiperpotassèmia, en comparació d'altres antibiòtics.³ En un altre estudi en pacients d'edat avançada tractats amb espironolactona, el tractament concomitant amb cotrimoxazol també es va associar a un augment del risc d'hiperpotassèmia.⁴

A finals de 2014, els resultats d'un estudi de casos i controls van mostrar que en pacients d'edat avançada tractats amb un IECA o un ARA II, l'administració concomitant de cotrimoxazol augmenta el risc de mort sobtada.⁵ En aquest estudi, a partir de bases de dades de prescripció al Canadà, es van identificar els pacients de més de 65 anys tractats amb un IECA o un ARA II. D'aquesta cohort, 1.027 casos que van morir durant els primers 7 dies d'exposició a un antibiòtic per a una infecció urinària (com cotrimoxazol, amoxicil·lina, ciprofloxacina, o nitrofurantoïna) van ser aparellats amb prop de 3.700 controls que havien rebut també antibiòtics, però que no havien mort. En comparació de l'amoxicil·lina, l'ús de cotrimoxazol es va associar a un augment del risc de mort sobtada (OR ajustat d'1,38; IC95% 1,09-1,76).

En una publicació recent dels mateixos autors, l'ús de cotrimoxazol en pacients d'edat avançada tractats amb espironolactona també es va associar a un augment del risc de mort sobtada.⁶ A partir d'11.968 pacients que van patir una mort sobtada mentre rebien espironolactona, se'n van identificar 328 que van morir durant els 14 primers dies després de l'exposició a un antibiòtic. En comparació de l'amoxicil·lina, el cotrimoxazol es va associar a un risc de més del doble de mort sobtada (OR ajustat de 2,46; IC95% 1,55-3,90). L'ús de ciprofloxacina i de nitrofurantoïna també es va associar a un petit increment del risc de mort sobtada, però no es va observar aquest risc amb norfloxacina.

Els autors atribueixen aquest risc a una mort per arítmia no diagnosticada a causa d'una hiperpotassèmia, i suggereixen que en pacients tractats amb un IECA, un ARA II o amb espironolactona s'hauria de considerar un antibiòtic alternatiu o limitar la dosi i la durada del tractament amb cotrimoxazol.

El trimetoprim pot produir hiperpotassèmia, la qual s'atribueix a les propietats estalviadores de potassi similars a les de l'amilorida. El bloqueig dels canals de sodi induït pel trimetoprim en el túbul distal renal inhibeix la secreció de potassi en orina, i n'afavoreix la seva reabsorció i la hiperpotassèmia. S'acostuma a produir durant els primers 3 a 10 dies (habitualment 4 a 5 dies) de tractament. Tot i que es pot produir una hiperpotassèmia clínicament rellevant en absència de factors predisposants, tindrien més risc els pacients amb alteració renal o en altres situacions que afecten l'homeòstasi del potassi (com un hipoaldosteronisme), els tractats amb altres fàrmacs que alteren el potassi (com IECA, AINE, diürètics estalviadors de potassi), o els que prenen dosis altes de trimetoprim.⁷

Els efectes adversos per una interacció farmacodinàmica són freqüents, previsibles, i per tant evitables, compatibles amb el perfil de toxicitat del medicament. Tot i que el trimetoprim o el cotrimoxazol no són molt prescrits al nostre medi, cal tenir present el risc d'hiperpotassèmia en pacients tractats amb

IECA, ARA II o espironolactona, evitar-ne la combinació o, si no és possible, vigilar les concentracions plasmàtiques de potassi i també les de sodi (pel risc d'hiponatrèmia).

Bibliografia

1. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA*. 2003;289:1652-8.
2. Interactions médicamenteuses: très souvent d'ordre pharmacodynamique. *Rev Prescrire*. 2014;34:836.
3. Antoniou T, Gomes T, Juurlink DN, Loutfy MR, Glazier RH, Mamdani MM. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hyperkalemia in patients receiving inhibitors of the renin-angiotensin system: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2010;170:1045-49.
4. Antoniou T, Gomes T, Mamdani MM, Yao Z, Helligs C, Garg AX, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole induced hyperkalemia in elderly patients receiving spironolactone: nested case-control study. *BMJ*. 2011;343:d5228.
5. Fralick M, Macdonald EM, Gomes T, Antoniou T, Hollands S, Mamdani MM, et al; Canadian Drug Safety and Effectiveness Research Network. Co-trimoxazole and sudden death in patients receiving inhibitors of renin-angiotensin system: population based study. *BMJ*. 2014;349:g6196.
6. Antoniou T, Hollands S, Macdonald EM, Gomes T, Mamdani MM, Juurlink DN; for the Canadian Drug Safety and Effectiveness Research Network. Trimethoprim-sulfamethoxazole and risk of sudden death among patients taking spironolactone. *CMAJ*. 2015;187:E138-43.
7. Perazella M A. Trimethoprim-induced hyperkalemia: clinical data, mechanism, prevention and management. *Drug Saf*. 2000;22:227-36.

Ziprasidona i risc de la síndrome de DRESS

La síndrome de DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) o també coneguda com la síndrome d'hipersensibilitat multiorgànica, és una reacció rara però molt greu causada per medicaments; la seva mortalitat és de fins a un 10%. Es defineix per la presència d'una erupció cutània o dermatitis exfoliativa amb eosinofília, febre, limfadenopatia i complicacions sistèmiques, com alteració hepàtica o renal, infiltrats cardíacs o pulmonars.¹

Els principals fàrmacs implicats en la síndrome de DRESS són els antièpilèptics, l'al-lopurinol, les sulfamides, la minociclina i la dapsona. Diversos medicaments de comercialització recent han estat involucrats en casos notificats de la síndrome. L'any 2012 es va alertar del risc de reaccions dermatològiques greus, inclosa la síndrome de DRESS, en pacients tractats amb **ranelat d'estronci** (▼Osseor®, ▼Proteolos®).² Com molts altres antièpilèptics, la **lacosamida** (Vimpat®) també ha estat recentment implicada.³ El **regorafenib** (▼Stivarga®), un derivat del sorafenib autoritzat per al tractament del càncer colorectal metastàtic i de tumors de l'estroma gastrointestinal; el **febuxostat** (Adenuric®), un inhibidor de la xantinaoxidasa comercialitzat per al tractament de la hiperuricèmia crònica en cas de dipòsits d'urats, i el **vemurafenib** (▼Zelboraf®), indicat per al tractament del melanoma no resecable o metastàtic amb mutació BRAF V600 positiva, també hi han estat implicats.⁴⁻⁶

A finals de 2014, l'FDA va alertar del risc de la síndrome de DRESS associada al tractament amb **ziprasidona** (Zeldox®, Zypsilan®, i genèrics), arran de la notificació de sis casos en pacients tractats.⁷ La ziprasidona està autoritzada per al tractament de l'esquizofrènia en adults i dels episodis maníacs o mixtes d'intensitat moderada associats al trastorn bipolar en adults, nens

i adolescents de 10-a 17 anys. L'anàlisi dels sis casos notificats ha mostrat que els pacients van presentar el quadre entre 11 i 30 dies després de l'inici del tractament. En tres casos, els pacients també prenién altres fàrmacs que s'han relacionat amb aquesta síndrome. Cap dels pacients no va morir. A més, s'han publicat alguns casos de la síndrome de DRESS en pacients tractats amb ziprasidona,⁸⁻¹⁰ i amb olanzapina.^{11,12} En aquests casos el quadre va començar després d'11 dies a tres setmanes d'iniciar el tractament amb ziprasidona, i en un cas els símptomes es van tornar a presentar en reintroduir el fàrmac.

Tot i que és un efecte advers rar del tractament amb antièpilèptics, cal informar els pacients perquè reconeixin els símptomes del DRESS. En cas que un pacient tractat amb ziprasidona presenti aquestes manifestacions, cal sol·licitar atenció mèdica urgent i suspendre el medicament.

Bibliografia

1. Lebrun-Vignes B, Valeyrie-Allanore L. Cutaneous adverse drug reactions. *Rev Med Interne*. 2014; 4 novembre.
2. Ranelat d'estronci: risc de tromboembolisme venós i reaccions dermatològiques greus, i noves contraindicacions d'ús. Butll Farmacovigilància Catalunya. 2012;10:7-8. Disponible a: http://medicaments.gencat.cat/web/sites/medicaments/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/butlleti_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv_v10_n2.pdf Consultat 17 febrer 2015.
3. Lacosamide: hipersensibilitats greves. *Rev Prescrire*. 2015;35:104.
4. Régorafenib: hipersensibilitats multiorgàniques. *Rev Prescrire*. 2014;34:749.
5. Febuxostat: síndromes de Lyell et hipersensibilitats greves ajoutés dants le RCP. *Rev Prescrire*. 2015;35:101.
6. Vémurafenib (Zelboraf) avec plus de recul. *Rev Prescrire*. 2014;34:893.
7. FDA Drug Safety Communication: FDA reporting mental health drug ziprasidone (Geodon) associated with rare but potentially fatal skin reactions. Desembre de 2014. Disponible a: www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm426624.htm Consultat 17 febrer 2015.
8. Tsai CF, Tsai SJ, Hwang JP. Ziprasidone-induced hypersensitivity syndrome in an aged schizophrenia patient. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005;20:797-9.
9. Gordon JS, Neyman KM, Wells RD, Chen SC. *Cutis*. 2012;89:180-2. Disponible a: www.cutis.com/the-publication/past-issues-single-view/drug-rash-with-eosinophilia-and-systemic-symptoms-dress-syndrome-letter/c0355b15ae6696ac549831013b7eeb5/ocregister.html Consultat 17 febrer 2015.
10. Kim MS, Kim SW, Han TY, Son SJ, Lee JH, Kim EJ. Ziprasidone-induced hypersensitivity syndrome confirmed by reintroduction. *Int J Dermatol*. 2014;53(4):e267-8.
11. Raz A, Bergman R, Eilam O, Yungerman T, Hayek T. A case report of olanzapine-induced hypersensitivity syndrome. *Am J Med Sci*. 2001;321:156-8.
12. Prevost P, Bédry R, Lacoste D, Ezzedine K, Haramburu F, Milpied B. Hypersensitivity syndrome with olanzapine confirmed by patch tests. *Eur J Dermatol*. 2012;22:126-7.

Què cal notificar ■

L'objectiu principal del Programa de Targeta Groga (www.targetagroga.cat) és la identificació de reaccions adverses a medicaments prèviament desconegudes. A més, la notificació espontània també és útil per a caracteritzar millor els problemes de seguretat dels medicaments, tot i que siguin reaccions ja descrites.

Per aconseguir aquests objectius és essencial que es notifiqui el següent:

- Totes les sospites de reaccions desconegudes o inesperades.
- Totes les sospites de reaccions greus o mortals, les que requereixin ingrés hospitalari o allarguin l'estada hospitalària, les que tinguin efectes irreversibles o generin una discapacitat, i les malformacions congènites.
- Totes les sospites de reaccions adverses en pacients tractats amb fàrmacs sotmesos a seguiment addicional, identificats amb el triangle negre invertit (▼) (vegeu Butll. Farmacovigilància Catalunya 2013;11:18), com els inclosos en els quadres adjunts.

Medicaments de prescripció

àcid valproic, valproat sòdic, valpromida (▼Depamide®, ▼Depakine®, i genèrics)
apixaban (▼Eliquis®)
artemimol/piperaquina (▼Eurartesim®)
avanafil (▼Spedra®)
bromfenac (▼Yellow®)
bromur d'aclidini (▼Bretaris®, ▼Eklira®)
bromur de glicopirroni (▼Enurev®, ▼Seebri®, ▼Tovanor®)
ciproterona/etinilestradiol (▼Dialider®, ▼Diane®, ▼Gyneplon® i genèrics)
clormadinona/etinilestradiol (▼Balianca®, ▼Belara®, ▼Elynor®, i genèrics)

dapagliflozina (▼Forxiga®)
fidaxomicina (▼Difclir®)
indacaterol/glicopirroni (▼Ultibro®, ▼Ulunar®, ▼Xoterna®)
linaclotida (▼Constella®)
linagliptina (▼Trajenta®); linagliptina/metformina (▼Jentaduet®)
lisdexamfetamina (▼Elvanse®)
lixisenatida (▼Lyxumia®)
mebutat d'ingenol (▼Picato®)
mirabegró (▼Betmiga®)
nalmefè (▼Selincro®)

nomegestrol/estradiol (▼Zoely®)
perampanel (▼Fycompa®)
retigabina (▼Trobalt®)
rivaroxaban (▼Xarelto®)
roflumilast (▼Daxas®, ▼Lubertek®)
tetradecilsulfat de sodi (Veinfibro®)
tiocolquicòsid/paracetamol (▼Adalgru®)
trimetazidina (▼Idaptan®, i genèrics)
vacuna hexavalent (▼Hexyon®)
vareniclina (▼Champix®)
vilanterol/fluticasona (▼Relvar Ellipta®)

Medicaments de prescripció i diagnòstic hospitalari

abiraterona (▼Zytiga®)
afatinib (▼Giotrif®)
anagrelida (▼Xagrid®)
boceprevir (▼Victrelis®)
cilostazol (▼Equisol®, ▼Pletal®)
dabrafenib (▼Tafinlar®)
daclatasvir (▼Daklinza®)
deferasirox (▼Exjade®)

denosumab (▼Xgeva®)
enzalutamida (▼Xtandi®)
everolimús (▼Votubia®)
folitropina alfa (▼Bemfola®)
gaxilosa (▼Lactest®)
imatinib (▼Glivec®)
lapatinib (▼Tyverb®)
levonorgestrel (▼Jaydess®)

ranelat d'estronci (▼Osseor®, ▼Protelos®)
ruxolitinib (▼Jakavi®)
simeprevir (▼Olysio®)
sofosbuvir (▼Sovaldi®)
telaprevir (▼Incivo®)
vandetanib (▼Caprelsa®)
vemurafenib (▼Zelboraf®)

Medicaments d'ús hospitalari

afibercept (▼Eylea®, ▼Zaltrap®)
agalsidasa alfa (▼Replagal®)
axitinib (▼Inlyta®)
belatacept (▼Nulojix®)
belimumab (▼Benlysta®)
brentuximab vedotina (▼Adcetris®)
bromelaina (▼Nexobrid®)
cabazitaxel (▼Jevtana®)
canakinumab (▼Ilaris®)
catridecacog -factor XIII- (▼Novothirteen®)
ceftarolina fosamil (▼Zinforo®)
clevidipina (▼Cleviprex®)
clofarabina (▼Evoltra®)
clostridium histolyticum (▼Xiapex®)
complex ferro dextran (▼Cosmofer®)
crizotinib (▼Xalkori®)
decitabina (▼Dacogen®)
dexmedetomidina (▼Dexdor®)
dolutegravir (▼Tivicay®)
elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir (▼Stribild®)
emtricitabina, rilpivirina, tenofovir (▼Eviplera®)
eribulina (▼Halaven®)

fampridina (▼Fampyra®)
ferro (▼Monoferro®), ferro carboximaltosa (▼Ferinject®), ferro sacarosa (▼Feriv®, ▼Venofer®, i genèrics)
fingolimod (▼Gilenya®)
florbetabèn [18F] (▼Neuraceq®)
florbetapir [18F] (▼Amyvid®)
gadoversetamida (▼Optimark®)
galsulfasa (▼Naglazyme®)
hidroxietilimidó (▼Isohes®, ▼Viaspan®, ▼Volulyte®, ▼Voluven®)
idursulfasa (▼Elaprase®)
immunoglobulina humana normal (▼Hi-zentra®)
infiximab (▼Remsima®)
inhibidor c1 esterasa (▼Cinryze®)
ipilimumab (▼Yervoy®)
ivacaftor (▼Kalydeco®)
laronidasa (▼Aldurazyme®)
lenalidomida (▼Revlimid®)
lipegfilgastrim (▼Lonquex®)
mecasermina (Incretelex®)
natalizumab (▼Tysabri®)
nelarabina (▼Atriance®)
ocriplasmina (▼Jettea®)

ofatumumab (▼Arzerra®)
panitumumab (▼Vectibix®)
pertuzumab (▼Perjeta®)
pirfenidona (▼Esbriet®)
pixantrona (▼Pixuvri®)
pomalidomida (▼Imnovid®)
regadenosó (▼Rapiscan®)
rilpivirina (▼Edurant®)
saquinavir (▼Invirase®)
solució de nutrició parenteral (▼Nume-ta®)
tafamidis (▼Vyndaqel®)
teicoplanina (▼Targocid®, i genèrics)
teriflunomida (▼Aubagio®)
tigeciclina (▼Tygacil®)
tocofersolan (▼Vedrop®)
trabectedina (▼Yondelis®)
vacuna antimeningococ B (▼Bexsero®)
vacuna antimeningococ A, C, W-135, Y (▼Nimenrix®)

Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS ■

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/alertes/seguretat/>

■ Micofenolat (mofetil i sòdic): risc de bronquiectàsies i d'hipogammaglobulinèmia

Una revisió recent dels casos notificats i dels estudis publicats fins ara, per part del Comitè per a l'Avaluació de Riscos en Farmacovigilància Europeu, suggereix que el micofenolat, sol o administrat en combinació amb altres immunosupressors, pot ser causa d'hipogammaglobulinèmia i de bronquiectàsies.

A Espanya hi ha comercialitzats com a micofenolat de mofetil: Cellcept®, Myfenax® i nombrosos genèrics. Com a micofenolat sòdic únicament hi ha comercialitzat el Myfortic®. El micofenolat de mofetil i el micofenolat sòdic són profàrmacs que s'absorbeixen de forma ràpida i completa i es transformen en la seva forma farmacològica activa, l'àcid micofenòlic, el qual té un potent efecte citostàtic sobre els limfòcits T i B. En combinació amb ciclosporina i corticoides, el micofenolat sòdic està indicat per a la profilaxi del rebuig agut en pacients adults sotmesos a trasplantament renal al·logènic i el micofenolat de mofetil per a la profilaxi del rebuig agut del trasplantament renal al·logènic, cardíac i hepàtic.

L'acció inhibidora del micofenolat de mofetil sobre els limfòcits, s'ha suggerit com a mecanisme causal de la hipogammaglobulinèmia en aquests pacients. És ben conegut que una davallada de les immunoglobulines augmenta la probabilitat de desenvolupar infeccions recurrents.

El risc de bronquiectàsies sembla que estaria relacionat amb la hipogammaglobulinèmia o amb un efecte farmacològic directe sobre el pulmó. Els pacients que presenten bronquiectàsies sovint tenen tos productiva crònica i, en alguns casos, infeccions recurrents de les vies respiratòries superiors i inferiors. En alguns casos, el canvi del micofenolat per un altre immunosupressor n'ha millorat els símptomes respiratoris. També s'han donat casos de malaltia pulmonar intersticial i de fibrosi pulmonar, alguns d'ells mortals, associats a l'ús de micofenolat.

D'acord amb aquesta nova informació de seguretat, l'AEMPS recomana:

- Fer una determinació d'immunoglobulines sèriques a tots els pacients que reben micofenolat i que pateixen infeccions recurrents.
- Valorar la substitució del micofenolat per un altre immunosupressor en cas d'una hipogammaglobulinèmia mantinguda clínicament rellevant.
- Fer un monitoratge precoç dels pacients que desenvolupin símptomes pulmonars persistents, com la tos i la dispnea. En alguns casos confirmats de bronquiectàsies, la substitució del micofenolat (mofetil o sòdic) per un altre immunosupressor ha normalitzat els nivells d'IgG en el sèrum.

Trobareu més informació a l'enllaç:

[Alerta farmàcia referència 2014133](#)

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Roser Vallès.

Comitè editorial Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Laura Diego, Montserrat Garcia, Núria Garcia, Ma Jose Gaspar, Lluïsa Ibañez, 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

ISSN 1696-4136 - 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

<http://medicaments.gencat.cat>