

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 13, núm. 5 • octubre - desembre 2015



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Inhibidors de la bomba de protons i risc de lupus eritematós cutani subagut
- Canagliflozina i risc de fractura
- Donepezil i risc de rabdomiòlisi i de síndrome neurolèptica maligna
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Inhibidors de la bomba de protons i risc de lupus eritematós cutani subagut ■

El lupus induït per fàrmacs s'ha relacionat amb nombrosos medicaments. S'estima que entre un 5 i un 10 % dels casos de lupus eritematós sistèmic (LES) són induïts per medicaments. S'acostuma a presentar com una forma lleu de LES. El diagnòstic de LES per fàrmacs requereix la presa d'un medicament de manera continuada durant un mes com a mínim, la presència de clínica suggestiva i anticossos antinuclears (ANA) i antihistona positius, l'absència de clínica i d'ANA abans de la presa del medicament causal, i la recuperació després de la retirada del medicament en menys d'un any.¹

Algunes publicacions recents han alertat que l'ús dels inhibidors de la bomba de protons (IBP) es pot associar a un risc, encara que baix, de desenvolupar lupus eritematós cutani subagut (LECS).²

El LECS és un subtipus de lupus eritematós cutani que es caracteritza per l'aparició d'unes plaques discoides papuloscatoses psoriasiformes o d'unes lesions policíclics anulars que es presenten sobretot en zones fotoexposades, com ara la zona

del voltant del coll, l'espatlla i la part anterior del tòrax. Acostuma a cursar amb una fotosensibilitat important, i no és rara l'afectació sistèmica amb artràlgies o artritis, astènia i febre. Aquesta forma de lupus generalment es resol sense deixar cicatrius. A l'anàlisi s'hi troben sovint anticossos circulants anti-Ro/SSA, i, amb menys freqüència, anti-La/SSB. La biòpsia cutània revela una dermatitis limfocítica, amb una degeneració vacuolar de l'epidermis basal, i la presència de queratinòcits necròtics. El LECS en general segueix una evolució benigna i és molt poc freqüent que es presenti amb complicacions renals, vasculars o neurològiques greus. El LECS es produeix setmanes, mesos o fins i tot anys després de l'exposició al fàrmac.³

Els medicaments implicats més sovint amb aquesta forma de lupus eritematós cutani són els diürètics tiazídics, els blocadors dels canals del calci i els antimicòtics del grup de la terbinafina. També s'hi han associat els blocadors β -adrenèrgics, els inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina, els quimioteràpics, els antihistamínics, els immunosupressors com ara la leflunomida, els antièpi-lèptics, les estatines, els medicaments biològics i els antiinflamatoris no esteroïdals, entre altres fàrmacs.⁴

No es coneix el mecanisme exacte de la patogènia del LECS induït per medicaments. S'ha proposat que els fàrmacs provocarien un estat de fotosensibilitat

que comportaria l'aparició de les lesions en pacients amb una predisposició individual. També podrien actuar com a desencadenants del LECS la radiació ultraviolada, les substàncies químiques fotosensibilitzants, el tabac i les infeccions, que provocarien una resposta autoimmunitària amb elevació dels títols d'anticossos anti-Ro/SSA.

Malgrat l'ampli ús dels IBP, només s'han publicat alguns casos de LECS associats a aquest ús. Se sospita, però, que la prevalença és més elevada i que és un efecte advers que sovint s'infradiagnostica.⁵

En un estudi suís de casos i controls dut a terme entre el 2006 i el 2009, a partir de dades del registre de pacients i de prescripció de medicaments, es va observar que el risc de presentar un LECS era tres vegades més gran en pacients tractats amb un IBP que no pas en la població general (OR=2,9; IC95%, 2,0-4,0).⁶ En una revisió de les històries clíniques de pacients amb lupus eritematós del servei de dermatologia d'un hospital universitari danès durant un període de 19 anys, es van identificar 19 casos de LECS associats a l'ús d'IBP. En 14 casos, l'associació es va considerar probable, i en 3, definitiva.²

En resum, els IBP s'han associat a un risc potencial, encara que baix, de LECS. Davant d'un cas de LECS en pacients tractats amb un IBP, cal considerar aquesta possible associació. Si sospiteu que s'ha produït aquesta reacció adversa, i per contribuir a tenir-ne un millor coneixement, cal notificar el cas al Centre de Farmacovigilància de Catalunya.

Bibliografia

1. Lupus induït per fàrmacs. Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya. 2007;5:17-8. Disponible a: http://medicaments.gencat.cat/web/sites/medicaments/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/butletii_farmacovigilancia/documents/axius/bfv_v05_n5.pdf [consulta: 7 d'octubre de 2015].
2. Proton pump inhibitors: very low risk of subacute cutaneous lupus erythematosus. Drug Safety Update. 2015;9:2. Disponible a: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/459148/Drug_Safety_Update_-_September_2015_pdf.pdf [consulta: 7 d'octubre de 2015].
3. Almeyad M, Regnier-Roscher E, Carlotti A, Goulvestre C, Leguern V, Mouthon L, et al. Subacute cutaneous lupus Erythematosus induced and exacerbated by proton pump inhibitors. Dermatology. 2013;226:119-23.
4. Sandholdt LH, Laurinaviciene R, Bygum A. Proton pump inhibitor-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. Br J Dermatol. 2014;170:342-51.
5. Reich A, Maj J. Subacute cutaneous lupus erythematosus due to proton pump inhibitor intake: case report and literature review. Arch Med Sci. 2012;8:743-74.
6. Grönhagen CM, Fored CM, Linder M, Granath F, Nyberg F. Subacute cutaneous lupus erythematosus and its association with drugs: a population-based matched case-control study of 234 patients in Sweden. Br J Dermatol. 2012;167:296-305.

Canagliflozina i risc de fractura ■

Els inhibidors del cotransportador sodi-glucosa 2 (SGLT-2, sigla en anglès) o gliflozines redueixen la reabsorció de glucosa i n'augmenten l'eliminació urinària, amb la qual cosa es disminueix la glucèmia. S'han comercialitzat la **dapagliflozina** (▼Forxiga®, i en combinació amb metformina, ▼Xigduo®), la canagliflozina (▼Invokana®, i en combinació amb metformina, ▼Vokanamet®) i l'empagliflozina ▼Jardiance®). Està autoritzada, però encara no s'ha comercialitzat, la combinació d'empagliflozina amb metformina (▼Synjardy®).

En un butlletí anterior, vam revisar el perfil de toxicitat de les gliflozines. Vam comentar que els principals efectes adversos són les infeccions genitourinàries, els símptomes relacionats amb la depleció de volum (com ara la hipotensió postural) i l'augment de les lipoproteïnes de baixa densitat, i vam concloure que no se'n coneix la toxicitat a llarg termini, sobretot sobre el sistema genitourinari, la seguretat cardiovascular i el possible risc de neoplàsia.¹ També vam comentar que les gliflozines poden causar un lleuger increment de l'excreció de calci i un hiperparatiroidisme secundari, efectes que poden ser transitoris. Tot i que la densitat mineral òssia (DMO) amb la dapagliflozina durant un any no va mostrar canvis significatius, en els estudis amb canagliflozina va mostrar una petita reducció. Es va observar, no obstant això, un nombre més alt de fractures amb canagliflozina que amb els fàrmacs de compara-

ció, sobretot en cas d'insuficiència renal i a l'inici del tractament. Això va motivar que la FDA obligués a fer un estudi de seguretat òssia com a part d'un programa de farmacovigilància postcomercialització.

Al setembre passat, la FDA va alertar sobre el risc de fractura i de reducció de la DMO en els pacients tractats amb canagliflozina.² Tot i que en el moment de comercialitzar-se ja s'havia inclòs el risc de fractura a l'apartat de reaccions adverses de la fitxa tècnica, se n'ha fet un nou advertiment i avís de precaució i s'ha afegit el risc de reducció de la DMO com a reacció adversa. Les fractures es poden produir 12 setmanes després d'iniciar el tractament i són habituals després de traumatismes mínims. En un estudi de postcomercialització amb més de 700 pacients d'edat avançada, els tractats amb canagliflozina presentaven una DMO més baixa a la columna lumbar i malucs, en comparació amb els tractats amb placebo, després de 2 anys. La FDA va anunciar que avaluarà si hi ha altres fàrmacs del grup que també augmentin el risc de fractura.

Es recomana que, abans de prescriure un tractament amb canagliflozina, es considerin els factors que poden augmentar el risc de fractura.

Bibliografia

1. Perfil de toxicitat de les gliflozines: incerteses sobre la seva seguretat. Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya. 2014;12:17-9. Disponible a: http://medicaments.gencat.cat/web/sites/medicaments/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/butletii_farmacovigilancia/documents/axius/BFV_v12_n5.pdf [consulta: 5 d'octubre de 2015].
2. FDA. 10 setembre 2015. Disponible a: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm461876.htm> [consulta: 5 d'octubre de 2015].

Donepezil i risc de rabdomiòlisi i de síndrome neurolèptica maligna ■

La **rabdomiòlisi**, que es caracteritza per la presència de símptomes musculars amb un augment de les xifres de creatina-cinasa (CK) com a mínim 10 vegades per sobre del límit de normalitat, és un efecte advers conegut d'alguns fàrmacs, com ara les estatines i els fibrats. També hi poden estar implicats altres fàrmacs, com ara els antipsicòtics.^{1,2} La **síndrome neurolèptica maligna** és una reacció adversa rara, però molt greu, que es pot produir a conseqüència del tractament amb antipsicòtics. Els símptomes inclouen rigidesa muscular extrapiramidal, hipertèrmia, augment de la CK, disfunció autònoma (taquicàrdia, labilitat de la pressió arterial, sudoració intensa i taquipnea), depressió del nivell de consciència i leucocitosi.³

Al gener del 2015, l'Agència Canadenca de Medicaments va alertar del risc de rabdomiòlisi i de síndrome neurolèptica maligna en pacients tractats amb donepezil.⁴ S'han notificat a tot el món 88 casos de rabdomiòlisi i 67 casos de síndrome neurolèptica maligna associats al tractament amb donepezil. Tres casos de rabdomiòlisi i nou de síndrome neurolèptica maligna van ser mortals. Tot i que la majoria dels pacients només van presentar un dels quadres, n'hi va haver que els van presentar tots dos. També s'han publicat diversos casos de rabdomiòlisi probablement associada al donepezil⁵ i de síndrome neurolèptica maligna en pacients tractats amb donepezil.⁶⁻⁸

Tot i que aquests riscos ja estan inclosos a la fitxa tècnica, com que són especialment greus, es fan les recomanacions següents:

- Abans de prescriure donepezil, cal avaluar si hi ha risc de rabdomiòlisi, per exemple si els pacients tenen trastorns musculars, hipotiroïdisme no controlat o alteració hepàtica o renal, o bé si prenen algun medicament que la pot provocar, com ara estatines, antipsicòtics o antidepressius (per exemple, inhibidors selectius de la recaptació de serotonina o de noradrenalina).
- Cal suspendre el tractament si l'anàlisi hematològica revela un augment de la CK i/o si es diagnostica un quadre de rabdomiòlisi o de síndrome neurolèptica maligna.

Bibliografia

1. Zutt R, van der Kooij AJ, Linthorst GE, Wanders RJ, de Visser M. Rhabdomyolysis: review of the literature. *Neuromuscul Disord.* 2014;24:651-9.
2. Rispidone: rhabdomyolyses. *Rev Prescrire.* 2013;33:189.
3. Síndrome neurolèptica maligna. Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya. 2004;2:17-9. Disponible a: http://medicaments.gencat.cat/web/sites/medicaments/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/butlleti_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv_voz_n5.pdf [consulta: 7 d'octubre de 2015].
4. Santé Canada. Summary safety review. Aricept (donepezil) - risk of rhabdomyolysis and neuroleptic malignant syndrome. 21 de gener de 2015. Disponible a: <http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/43469a-eng.php> [consulta: 7 d'octubre de 2015].
5. Sahin OZ, Ayaz T, Yuce S, Sumer F, Sahin SB. A rare case of acute renal failure secondary to rhabdomyolysis probably induced by donepezil. *Case Rep Nephrol.* 2014;2014:214359.
6. Matsumoto T, Kawanishi C, Isojima D, Iseki E, Kishida I, Kosaka K. Neuroleptic malignant syndrome induced by donepezil. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2004;7:101-3.
7. Grace JB, Thompson P. Neuroleptic malignant like syndrome in two patients on cholinesterase inhibitors. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2006;21:193-4.
8. Warwick TC, Moningi V, Jami P, Lucas K, Molokwu O, Moningi S. Neuroleptic malignant syndrome variant in a patient receiving donepezil and olanzapine. *Nat Clin Pract Neurol.* 2008;4:170-4.

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 de mofetil i micofenolat sòdic: risc de malformacions congènites i avortament espontani

El mes d'octubre passat l'Agència Espanyola del Medicament (AEMPS) va informar sobre l'augment del risc de malformacions congènites i d'avortament espontani en pacients embarassades tractades amb micofenolat de mofetil o amb micofenolat sòdic.

Tant el micofenolat de mofetil com el micofenolat sòdic són dos profàrmacs que, després de ser administrats, es transformen ràpidament en la forma activa, l'àcid micofenòlic, el qual és un potent immunosupressor que actua sobre els limfòcits B i T. En combinació amb la ciclosporina i els corticoides, el micofenolat sòdic està indicat en la profilaxi del rebuig agut del trasplantament renal al·logènic en els adults i el micofenolat de mofetil està indicat en la profilaxi del rebuig agut d'aquest mateix trasplantament i també del cardíac i de l'hepàtic.

Després de revisar les dades disponibles sobre el risc de malformacions congènites d'aquests dos medicaments, se'n confirma el potent risc teratogen. La incidència de malformacions congènites s'estima entre un 23% i un 27% dels nounats vius de les dones exposades al micofenolat de mofetil durant l'embaràs, mentre que en les dones que han rebut altres immunosupressors durant la gestació la incidència d'aquestes malformacions se situa entre un 4% i un 5%.

Les malformacions més freqüents han estat: **facials**, com el llavi leporí, la fenedura palatina, la microg-

nàtia i l'hipertelorisme; **oculars**, com el coloboma; **òtiques**, com l'atrèsia del conducte auditiu extern; **traqueoesofàgiques**, com l'atrèsia de l'esòfag; **digitals**, com la polidactília i la sindactília; **renals**; **cardíacs**, com els defectes dels septes auriculars i ventriculars, i **neurològics**, com l'espina bífida.

S'han notificat casos d'avortament espontani en un 45% a un 49% de les dones exposades al micofenolat de mofetil, comparat amb el 12-13% de les dones que han rebut altres immunosuppressors durant l'embaràs.

Després d'aquesta revisió, l'AEMPS recomana:

- Que en el cas de les dones embarassades només s'administri el micofenolat de mofetil o el micofenolat sòdic si no es pot emprar cap altra alternativa terapèutica disponible.
- Que abans d'administrar-los en les dones amb capacitat de gestació:
 - Cal descartar l'existència d'un embaràs. Es recomana fer dues analítiques per descartar-ho, en sang o orina, separades entre 8 i 10 dies.
 - Cal que les dones adoptin mesures anticonceptives eficaces: es recomana que s'emprin simultàniament dos mètodes anticonceptius mentre duri el tractament i que es continuï així fins a 6 setmanes després d'haver-lo suspès.
- Que els homes emprin preservatiu en les relacions sexuals mentre duri el tractament i fins a 90 dies després de suspendre'l, i que les seves parelles facin servir mesures anticonceptives durant el mateix període de temps.

Més informació:

[Alerta farmàcia referència 2015101](#)

■ Dimetilfumarat: noves recomanacions d'ús per a prevenir el risc de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)

El dimetilfumarat (Tecfidera®) és un èster de l'àcid fumàric que està autoritzat per al tractament de pa-

cients adults amb esclerosi múltiple remitent recurrent. Arran d'alguns casos descrits de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) en pacients tractats amb dimetilfumarat, s'han publicat noves recomanacions d'ús a fi de minimitzar-ne el risc.

Des de la comercialització l'any 2013, s'han identificat a tot el món tres casos de LMP en pacients tractats amb Tecfidera®. Cap d'aquests pacients havia rebut tractament previ amb fàrmacs associats a un risc de LMP i tots tenien anticossos anti-VJC positius en el moment del diagnòstic de LMP. L'aparició d'una limfopènia greu i prolongada (recompte de limfòcits de menys de 0,5x10⁹/l al llarg de més de sis mesos) durant el tractament amb dimetilfumarat ha estat identificada com un possible factor de risc de desenvolupar LMP. També s'han notificat alguns casos de LMP en pacients tractats amb diferents preparats de dimetilfumarat per a la psoriasis, que és una indicació autoritzada a altres països.¹

Després de revisar les dades disponibles i d'acord amb l'Agència Europea, l'AEMPS recomana:

- Fer un hemograma complet abans d'iniciar el tractament i després cada 3 mesos, i disposar d'una resonància magnètica (RMN) cerebral de referència.
- En cas de limfopènia greu i prolongada, cal considerar la possibilitat d'interrompre el tractament. Si es decideix continuar el tractament després de valorar la relació benefici-risc, es recomana fer una vigilància més estreta dels pacients amb la realització de RMN amb més freqüència.
- Sempre que se sospiti LMP, cal suspendre de manera immediata el tractament fins a descartar-ne el diagnòstic.

Bibliografia

1. Bartsch T, Rempe T, Wrede A, Leyboldt F, Brück W, Adams O, et al. Progressive neurologic dysfunction in a psoriasis patient treated with dimethyl fumarate. *Ann Neurol*. 2015;78:501-14.

Més informació:

[Alerta farmàcia referència 2015117](#)

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Cristina Iniesta.

Comitè editorial Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Laura Diego, 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>