

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 14, núm. 3 • maig - juny 2016



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Ruptures tendinoses i altres alteracions greus del col·lagen causades per quinolones
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Ruptures tendinoses i altres alteracions greus del col·lagen causades per quinolones ■

Les **alteracions tendinoses** es manifesten sobretot per un dolor del tendó, i en el cas de l'afectació del tendó d'Aquil·les impedeixen de caminar. Poden ser unilaterals o bilaterals, i de vegades es produeix una ruptura del tendó. Els pacients tenen més risc de presentar-la quan hi ha altres factors de risc, com ara edat avançada, anomalies posturals, afeccions reumàtiques (gota), pràctica de l'esport, activitats professionals, antecedents d'alteracions tendinoses o la combinació de medicaments causants de tenopatia.

Els principals grups de medicaments que poden causar tenopaties són les **fluoroquinolones** (fins i tot després d'una **monodosi**, i per via **òtica**), les **estatives** i els **corticoides** (sobretot per via oral o intraarticular, però també els corticoides per via nasal, inhalada o cutània). També s'han notificat casos amb altres medicaments, com ara alguns **retinoides** (isotretinoïna, acitretina i etretinat), els **inhibidors de l'aromatasa**, la leflunomida, fibrats i els esteroides anabolitzants emprats per augmentar la massa muscular.¹ El període d'aparició de la tenopatia després d'iniciar el tractament és molt variable, d'alguns dies o mesos, o fins i tot de vegades després d'haver retirat el medicament. Sovint són reversibles després de setmanes o mesos d'aturar el tractament, però de vegades persisteixen seqüeles que causen invalidesa, sobretot en

cas de lesions inicials greus o d'exposició prolongada al medicament malgrat els símptomes de tenopatia. No se'n coneix el mecanisme, però s'hi ha relacionat una toxicitat directa sobre els tendons o bé trastorns immunoal·lèrgics o vasculars. En cas que es consideri necessari prescriure un fàrmac que pot causar tenopatia, cal avaluar-ne la relació benefici-risc i tenir en compte els factors de risc. Es recomana limitar els riscos durant el tractament, com la pràctica esportiva o els treballs físics repetits, i informar els pacients sobre els símptomes i el possible paper causal o agreujant del fàrmac. Quan un pacient presenta símptomes indicatius de tenopatia, cal pensar en la possible causa farmacològica i considerar la suspensió del fàrmac, a fi d'evitar l'agreujament del quadre, les seqüeles o la ruptura del tendó.

Les **fluoroquinolones** es van comercialitzar durant els anys vuitanta. Després d'anys d'utilització, s'han detectat efectes adversos greus, com un augment del risc d'infecció per *Clostridium difficile* (en comparació d'altres antibiòtics), tenopatia, artropatia, allargament de l'interval QT i toxicitat neurològica.² Arran d'aquests efectes, a mitjan maig d'enguany l'FDA va anunciar restriccions en l'ús per a algunes infeccions no complicades.³ Les alteracions i les ruptures tendinoses, sobretot del tendó d'Aquil·les, s'han atribuït a una afectació de les fibres de col·lagen.⁴ En aquest número es revisen dos nous possibles efectes adversos greus relacionats amb aquest mecanisme.

■ Aneurisma i dissecció aòrtics?

En dos estudis recents el tractament amb fluoroquinolones s'ha associat a un possible risc d'aneurisma i dissecció aòrtics.

En un estudi de cohorts canadenc es van analitzar les dades de gairebé 658.000 pacients d'edat avançada que havien rebut almenys una prescripció de fluoroquinolona (un 47% dels quals durant més de 7 dies).⁵ Es van registrar 37.338 (2,1%) ruptures tendinoses, 3.246 (0,2%) desprendiments de la retina i 18.391 (1,1%) aneurismes aòrtics, un 17% dels quals va donar lloc a disseccions d'aorta. L'ús actual d'una quinolona (durant el tractament i els 30 dies posteriors) es va associar a un augment del risc de ruptura del tendó (HR = 2,40; IC 95%, 2,24-2,57) i d'aneurisma aòrtic (HR = 2,24; IC 95%, 2,02-2,49), després d'ajustar per diverses variables de confusió. El risc de desprendiment de la retina va ser marginal i no va ser de magnitud més gran que el que es va observar amb amoxicil·lina.

En un estudi de casos i controls, a partir d'una base de dades d'assegurances taiwanesa, es van incloure 1.477 pacients ingressats per un aneurisma o una dissecció aòrtics, aparellats amb 100 controls per cas.⁶ L'ús actual d'una fluoroquinolona (durant els 60 dies previs a l'esdeveniment) es va associar a un augment del risc d'aneurisma o de dissecció aòrtics (RR = 2,43; IC 95%, 1,83-3,22). Aquest risc també va augmentar, però en menys mesura, amb un temps d'exposició més distant, entre 60 dies i 365 dies abans de l'hospitalització (RR = 1,48; IC 95%, 1,18-1,86). Els autors calculen que, si se suposa que els efectes adversos observats en aquest estudi van ser causats per les quinolones, prop d'un 2,8 a 5,2% dels casos incidents d'aneurisma o de dissecció aòrtics serien atribuïbles a aquests fàrmacs.

Un possible mecanisme que s'ha atribuït és l'afectació de les fibres de col·lagen, comú al de les alteracions tendinoses.

■ Desprendiment de la retina

Un dels principals factors de risc coneguts del desprendiment de la retina és la miopia, sobretot quan el defecte de refracció supera les tres diòptries. Altres factors de risc són l'edat entre 50 i 75 anys, l'antecedent de traumatisme o d'inflamació intraocular, i l'antecedent familiar de desprendiment de la retina. És infreqüent que els medicaments per via sistèmica siguin causa de desprendiment de la retina. Algunes dades semblen relacionar-hi els corticoides, i s'han publicat alguns casos associats a fluoroquinolones.

L'any 2012, els resultats d'un estudi de casos i controls canadenc van apuntar que l'exposició a una fluoroquinolona podria incrementar el risc de desprendiment de la retina.⁷ Es van comparar 4.384 pacients intervinguts d'un desprendiment de la retina amb 43.840 controls de la mateixa edat sense desprendiment. L'ús actual de fluoroquinolones es va associar a un augment del risc de desenvolupar desprendiment de la retina (un 3,3 % dels casos comparat amb un 0,6% dels controls), i va suposar un risc de 4,5 (IC 95%, 3,56-5,7). L'ús previ de quinolones no es va associar a més risc de desprendiment de

la retina. Es va indicar que la tos pròpia de les infeccions respiratòries (les quals constitueixen la indicació majoritària de les fluoroquinolones) podria haver actuat com a factor de confusió.⁸ No obstant això, l'exposició a antibiòtics β -lactàmics, també emprats sovint en el tractament d'infeccions respiratòries, no va mostrar associació amb el desprendiment de la retina.⁹

Els resultats d'estudis posteriors van ser contradictoris.¹⁰ Els resultats globals d'una metanàlisi de 10 estudis observacionals no van identificar un augment del risc de desprendiment de la retina associat a l'ús de fluoroquinolones per via sistèmica.¹¹ Quan l'anàlisi es va estratificar segons el disseny dels estudis, el resultat va ser estadísticament significatiu per als estudis de cohorts retrospectius i per als usuaris previs de quinolones a partir dels estudis de casos i controls. Els autors arriben a la conclusió que, amb les dades disponibles, les quinolones sistèmiques no semblen estar associades amb el desprendiment de la retina.

A partir de les dades de l'assegurança obligatòria a França, es va dur a terme un estudi de cohorts amb 19.723 pacients adults amb un desprendiment de la retina per avaluar el risc de desprendiment de la retina associat a fluoroquinolones.¹² Entre 487 pacients tractats amb una quinolona, els 54 que havien patit un desprendiment en els 10 dies posteriors a l'inici del tractament amb quinolones van comparar-se amb els 433 exposats fins a 120 dies abans al desprendiment. El risc d'aparició d'un desprendiment es va associar de manera estadísticament significativa a una exposició a quinolones en els 10 dies previs, amb un risc d'1,6 en comparació d'una exposició més allunyada en el temps (IC 95%, 1,3-2,1).

En un estudi posterior amb un disseny de casos encruats, es van incloure 27.540 adults amb desprendiment de la retina, 663 dels quals havien estat exposats a quinolones durant el període d'observació (80 casos exposats durant el període de risc d'1-10 dies, i 583 casos exposats durant el període de control de 61-180 dies). Es va observar un augment significatiu del risc de desprendiment de la retina durant el període de 10 dies posteriors a l'inici de la quinolona oral, amb un risc ajustat d'1,46 (IC 95%, 1,15-1,87). L'ús passat i recent de quinolones no es va associar a un risc més alt.¹³

Tot i que els resultats dels estudis són contradictoris, podria ser plausible la hipòtesi d'un desprendiment de la retina per un mecanisme similar al que es descriu en el cas de les alteracions tendinoses. Malgrat les incerteses, cal tenir en compte aquest risc en el moment de considerar una quinolona en pacients amb factors de risc elevat de desprendiment de la retina, com els esmentats anteriorment.

Atès que les fluoroquinolones són àmpliament utilitzades, tot i que la incidència d'aquestes alteracions és baixa, cal tenir present aquests riscos. La possibilitat d'aparició d'efectes adversos greus plausibles, a

més del risc de resistències, inciten a no trivialitzar-ne l'ús.

En cas que sospiteu algun d'aquests efectes adversos greus en pacients tractats amb quinolones, la notificació per mitjà de **targeta groga** al Centre de Farmacovigilància de Catalunya permetrà conèixer millor aquests possibles riscos.

Bibliografia

1. Atteintes tendineuses d'origine médicamenteuse. Rev Prescrire. 2016;36:265-67.
2. Les fluoroquinolones poden produir neuropatia i alteració de la glucèmia. Butll Groc. 2013;26:5-6. Disponible a: <http://www.icf.uab.cat/ca/pdf/informacio/bg/bg262.13c.pdf> [Citat: 1 jul 2016].
3. FDA drug safety communication. FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections. Food and Drug Administration, 12 de maig de 2016. Disponible a: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucms00143.htm> [Citat: 1 jul 2016].
4. Tendinopaties per quinolones. Butll Farmacovigilància Catalunya. 2003;1:9-10. Disponible a: http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/butleti_farmacovigilancia/documents/arxiu/bfv_vo1_n3.pdf [Citat: 1 jul 2016].
5. Daneman N, Lu H, Redelmeier DA. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. BMJ Open. 2015;5:e010077.
6. Lee CC, Lee MT, Chen YS, Lee SH, Chen YS, Chen SC, et al. Risk of aortic dissection and aortic aneurysm in patients taking oral fluoroquinolone. JAMA Intern Med. 2015;175:1839-47.
7. Etminan M, Forooghian F, Brophy JM, Bird ST, Maberley D. Oral fluoroquinolones and the risk of retinal detachment. JAMA. 2012;307:1414-19.
8. Etminan M, Brophy JM, Maberley D. Retinal detachment and fluoroquinolones. JAMA. 2012;308:235.
9. Fluoroquinolones : décollements de rétine ? Rev Prescrire. 2012;32:917.
10. Douros A, Grabowski K, Stahlmann R. Safety issues and drug-drug interactions with commonly used quinolones. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2015;11:25-39.
11. Alves C, Penedones A, Mendes D, Batel Marques F. A systematic review and meta-analysis of the association between systemic fluoroquinolones and retinal detachment. Acta Ophthalmol. 2016; [Citat: 5 feb].
12. Fluoroquinolones : anévrismes, dissections aortiques ? Rev Prescrire. 2016;36:196.
13. Raguideau F, Lemaire M, Dray-Spira R, Zureik M. Association between oral fluoroquinolone use and retinal detachment. JAMA Ophthalmol. 2016;134:415-21.

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/>

■ Nova revisió sobre el risc de pneumònia associat a l'administració de corticoides inhalats per al tractament de la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC)

El mes de març passat l'AEMPS es feia ressò dels resultats de la revisió del PRAC que confirmen l'augment del risc de patir pneumònia associat a l'administració de corticoides inhalats en pacients amb MPOC. De tota manera, la relació benefici-risc d'aquests fàrmacs es manté favorable.

El risc de pneumònia causat per aquests medicaments ja era conegut; es va identificar per primera vegada l'any 2007 a l'assaig clínic TORCH, que va mostrar un augment del risc de patir pneumònia en els pacients tractats amb fluticasona en comparació dels tractats amb placebo.

Tot i que algunes dades indiquen que el risc de patir pneumònia en aquests pacients podria augmentar segons la dosi del corticoide, els resultats dels estudis no són concloents. Tampoc no hi ha dades que hi hagi diferències quant a la magnitud del risc entre els diferents corticoides inhalats.

Els corticoides inhalats autoritzats a la Unió Europea per al tractament de l'MPOC són la beclometasona,

el propionat de fluticasona, el furoat de fluticasona, la budesonida i la flunisolida.

Totes les fitxes tècniques i els prospectes d'aquests medicaments s'actualitzaran amb aquesta nova informació i recomanacions.

Trobareu més informació a l'enllaç:
[Alerta de seguretat referència 2016028](#)

■ Risc de reactivació del virus de l'hepatitis B en pacients tractats amb inhibidors de la tirosina-cinasa BCR-ABL

El mes d'abril passat l'AEMPS va informar sobre la notificació de casos de reactivació del virus de l'hepatitis B (VHB) en portadors crònics que rebien tractament amb inhibidors de la tirosina-cinasa BCR-ABL. Alguns casos van presentar insuficiència hepàtica aguda o hepatitis fulminant que va requerir trasplantament hepàtic o va produir la mort del pacient.

Bosutinib (▼Bosulif®), dasatinib (Sprycel®), imatinib (▼Glivec®), nilotinib (Tasigna®) i ponatinib (▼Iclusig®) són medicaments que inhibeixen l'acció de la proteïna tirosina-cinasa BCR-ABL i estan indicats per al tractament de la leucèmia mieloide crònica i/o de la leucèmia limfoblàstica aguda, cromosoma Filadèlfia positives.

Tot i que es desconeix el mecanisme pel qual es produeix la reactivació del VHB, s'apunta que es produeix una pèrdua de control immunològic sobre la replicació viral.

Per aquest motiu, l'AEMPS recomana que, abans d'iniciar un tractament amb inhibidors de la tirosina-cinasa BCR-ABL, s'haurà de determinar la serologia del VHB a tots els pacients. En pacients portadors del VHB que rebien algun d'aquests medicaments caldrà un seguiment molt estret dels símptomes o

signes que indiquin infecció activa mentre duri el tractament i durant uns mesos després que s'hagi finalitzat.

Les fitxes tècniques i els prospectes d'aquests medicaments s'actualitzaran amb aquesta informació i recomanacions.

Trobareu més informació a l'enllaç:

[Alerta de seguretat referència 2016035](#)

■ Retirada del mercat de la fusafungina (Fusaloyos®)

El mes d'abril l'AEMPS va informar de la retirada del mercat de la fusafungina a causa de reaccions al·lèrgiques associades a l'ús i de l'escassa eficàcia clínica. La fusafungina s'empra en el tractament de rinofaringitis, que en la majoria de casos són víriques i autolimitades.

Trobareu més informació a l'enllaç:

[Alerta de seguretat referència 2016014](#)

■ Riociguat(▼Adempas®): se'n contraindica l'ús en hipertensió pulmonar associada a pneumònies intersticials idiopàtiques (HP-NII)

El juny passat l'AEMPS va informar sobre la finalització prematura de l'assaig clínic RISE-IIP amb riociguat en la HP-NII, a causa d'un augment de la mortalitat i d'efectes adversos greus, sobretot problemes respiratoris i infeccions pulmonars, entre els pacients tractats.

El riociguat és un medicament d'ús hospitalari indicat en pacients en classe funcional II-III amb hipertensió pulmonar tromboembòlica crònica (HPTC) inoperable, o amb HPTC persistent o recurrent després de la cirurgia per millorar la capacitat de l'exercici. També està indicat en la hipertensió arte-

rial pulmonar (HAP) classe funcional II-III en monoteràpia o en combinació amb antagonistes dels receptors de l'endotelina.

L'AEMPS informa que el balanç benefici-risc es manté favorable en les indicacions actualment autoritzades i es contraindica en pacients amb hipertensió pulmonar associada a HP-NII.

Trobareu més informació a l'enllaç:

[Alerta de seguretat referència 2016058](#)

■ Idelalisib (▼Zydelig®): conclusions de la reavaluació europea del balanç benefici-risc

El juliol passat l'AEMPS va informar sobre les conclusions de la reavaluació del balanç benefici-risc de l'idelalisib, després que s'aturessin els assaigs clínics a causa d'un augment de la mortalitat per **infeccions greus**, sobretot pneumònia per *Pneumocystis jirovecii* i infeccions per citomegalovirus, i per problemes respiratoris, també relacionats en alguns casos amb infeccions, en pacients tractats.

L'idelalisib és un medicament antineoplàstic que inhibeix la p110 delta-fosfatidilinositol-3-cinasa i que està indicat per al tractament de la leucèmia limfàtica crònica (LLC) i del limfoma fol·licular. Va ser autoritzat a Europa el setembre de 2014.

S'arriba a la conclusió que es mantenen les indicacions fins ara autoritzades, però l'ús com a tractament de primera línia en pacients amb LLC portadors de deleció 17p o mutació de TP53 es limita a aquells en els quals no es pugui emprar una altra alternativa terapèutica disponible. Es recomana una vigilància i monitoratge rigorós de la possible aparició d'infeccions i establir les mesures preventives corresponents.

Trobareu més informació a l'enllaç:

[Alerta de seguretat referència 2016060](#)

© 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 Jambriña, 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 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

<http://medicaments.gencat.cat>