

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 11, núm. 3 • maig - juny 2013



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Riscos de la codeïna: noves evidències i restriccions d'ús
- Enteropatia per olmesartan
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Riscos de la codeïna: noves evidències i restriccions d'ús ■

La **codeïna** és un analgèsic opiaci que s'utilitza des dels anys 50 per al tractament del dolor lleu o moderat.¹ També s'utilitza en l'alleujament de la tos. Està disponible com a principi actiu únic o en combinació amb altres analgèsics, antihistamínics o antitusígens. Se'l considera un medicament amb pocs problemes de seguretat, però recentment les agències reguladores de medicaments han alertat del **risc d'intoxicacions greus i mortals** amb l'ús de codeïna i han fet recomanacions per minimitzar-lo. Les reaccions adverses més greus de la codeïna són les relacionades amb la depressió del sistema nerviós, inclosa la depressió respiratòria.²

La codeïna és un profàrmac amb unes propietats analgèsiques febles i que depenen del seu metabòlit actiu, la morfina.³ En els darrers anys, s'han identificat factors genètics que poden influir en el pas de codeïna a morfina i, per tant, en els seus efectes analgèsics i tòxics.

La codeïna es transforma en morfina al fetge, a través de l'enzim CYP2D6. A causa de polimorfismes genètics, en algunes persones aquest enzim és més actiu, i això fa que augmenti la transformació de codeïna a morfina. Entre un 75 i un 92% de la població són metabolitzadors extensos i presenten una activitat normal del CYP2D6. Entre un 5 i un 10% són metabolitzadors pobres i transformen poca codeïna a morfina, fet pel

qual no responen a l'efecte analgèsic. Les persones en les quals l'enzim és més actiu s'anomenen metabolitzadors ultraràpids, i són aquests els més propensos a tenir concentracions de morfina en sang superiors a la normalitat després de prendre codeïna, i més risc de toxicitat.³ A Europa es calcula que la prevalença de metabolitzadors ultraràpids és d'entre un 1 i un 6%, però varia segons diferents grups ètnics i pot arribar fins a un 40%.^{4,5} D'altra banda, la codeïna es metabolitza en un 80%, a través del CYP3A4, i una possible inhibició d'aquest enzim pot desplaçar la metabolització a la via del CYP2D6 i augmentar la producció de morfina. La seva eliminació és renal, i la immaduresa o la insuficiència renal també poden augmentar la toxicitat.³ Altres polimorfismes que afecten el metabolisme de la morfina, el seu pas a través de la barrera hematoencefàlica o a l'activitat dels receptors opioides, i combinacions d'aquests polimorfismes, també poden augmentar els efectes de la codeïna.⁶

Així doncs, el risc de toxicitat de la codeïna depèn en part de polimorfismes genètics de l'enzim CYP2D6 que determinen l'extensió del seu pas a morfina. Diferents concentracions de morfina en plasma determinen no només diferents graus d'analgèsia en els pacients, sinó també un risc variable i no previsible de presentar efectes adversos derivats de l'acció de la morfina al sistema nerviós. Per aquest fet, alguns autors proposen deixar d'usar codeïna, un profàrmac amb un metabolisme difícilment previsible, i donar directament el seu principi actiu, la morfina.⁴

L'abril de 2012 es va publicar una sèrie de casos de tres nens d'entre 3 i 5 anys que havien rebut dosis habituals de codeïna després d'una amigdalectomia o adenoïdectomia per tractar una síndrome d'apnea obstructiva; dos d'ells van morir i l'altre va presen-

tar una depressió respiratòria greu. En els dos casos mortals es van evidenciar concentracions de morfina superiors a l'interval terapèutic i l'anàlisi genètica va caracteritzar-los com a metabolitzadors ultraràpids. L'altre nen era metabolitzador extens. En tots tres els signes de toxicitat van aparèixer 1 o 2 dies després de l'inici del tractament amb codeïna.⁷ L'any 2009, ja s'havia publicat un altre cas mortal de toxicitat per codeïna en un nen de dos anys, també metabolitzador ultraràpid.⁸ Arran d'aquests casos, l'agost de 2012, l'FDA va informar d'aquest risc.⁵

A Europa, la revisió de la seguretat dels medicaments que contenen codeïna per al tractament del dolor en nens es va iniciar l'octubre de 2012, i ha conclòs amb la restricció del seu ús com a analgèsic en nens i adolescents de menys de 18 anys. El passat 17 de juny, l'AEMPS va informar d'aquestes restriccions,⁹ que també són aplicables a l'ús de codeïna com a antitussigen, actualment en revisió.

La codeïna s'utilitzarà per al tractament del dolor moderat en pacients de més de 12 anys només quan no es considerin adequats altres analgèsics com el paracetamol o l'ibuprofèn. S'utilitzarà a la mínima dosi eficaç i durant el menor temps possible; fins a quatre preses administrades en intervals no inferiors a sis hores i màxim durant 3 dies; si no s'aconsegueix l'efecte analgèsic, cal revisar el tractament. L'agència britànica afegeix que la dosi màxima diària no ha de superar els 240 mg.¹⁰

No es recomana l'ús de codeïna en nens amb alteracions neuromusculars, trastorns respiratoris o cardíacs greus, infeccions respiratòries, politraumatismes o sotmesos a cirurgia extensa, en què pugui haver compromís de la via respiratòria. En aquestes situacions la toxicitat de la morfina es pot veure incrementada.

Atès l'augment del risc de presentar reaccions adverses greus, l'ús de codeïna es contraindica en pacients de menys de 18 anys que siguin sotmesos a amigdalectomia o adenoïdectomia per síndrome d'apnea obstructiva del son. També es contraindica en pacients de qualsevol edat en què es coneix que són metabolitzadors ultraràpids per l'elevat risc de patir una intoxicació per morfina, i en dones durant la lactància pel risc de reaccions adverses greus en el nen en cas que la mare fos metabolitzadora ultraràpida.

Cal informar els pacients i cuidadors sobre com reconèixer la toxicitat per morfina, a fi que aturin el tractament i demanin atenció mèdica. Els signes i símptomes d'alarma són disminució del nivell de consciència, somnolència, depressió respiratòria, pupiles miòtiques, anorèxia, restrenyiment, o nàusees i vòmits.

Bibliografia

1. Racoosin JA, Robertson DW, Pacanowski MA, Nielsen DR. New evidence about an old drug – Risc with codeine after adenotonsillectomy. *N Engl J Med* 2013;368:2155-7.
2. Centro de Información on-line de Medicamentos de la AEMPS – CIMA. Disponible a: www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar. Consultat 8 de juliol de 2013.
3. Gasche Y, Youssef D, Fathi M, Chiappe A, Cottini S, Dayer P, et al. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med* 2004;351:2827-31.
4. MacDonald N, McLeod SM. Has the time come to phase out codeine? *CMAJ* 2010;182:1825.
5. FDA Drug Safety Communication: Codeine use in certain children after tonsillectomy and/or adenoïdectomia may lead to rare, but life-threatening adverse events or death. Disponible a: www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm313631.htm. Consultat 8 de juliol de 2013.
6. Madadi P, Koren G. Pharmacogenetic insights into codeine analgesia: implications to pediatric codeine use. *Pharmacogenomics* 2008;9:1267-84.
7. Kelly LE, Rieder M, van der Anker J, Malkin B, Ross C, Neely MN, et al. More codeine fatalities after tonsillectomy in North American children. *Pediatrics* 2012;129:e1343-7.
8. Ciszkowski B, Madadi P. Codeine, ultrarapid-metabolism genotype, and postoperative death. *N Engl J Med* 2009;361:827-8.
9. Nota Informativa AEMPS. Codeïna: restricciones de uso como analgésico en pediatría. Disponible a: www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_17-2013-codeina.pdf. Consultat 8 de juliol de 2013.
10. Codeine: restricted use as analgesic in children and adolescents after european safety review. *Drug Safety Update* 2013;6:S1.

Enteropatia per olmesartan ■

El juliol passat l'FDA va alertar del risc d'una enteropatia similar a la malaltia celíaca en pacients tractats amb olmesartan i va anunciar que s'inclouria aquest risc a les fitxes tècniques.¹

L'**olmesartan medoxomil**, un antagonista del receptor de l'angiotensina II (ARA II), està comercialitzat sol (Ixia®, Olmetec®, Openvas®) o en combinació amb **hidroclorotiazida** (Ixia Plus®, Olmetec Plus®, Openvas Plus®), **amlodipina** (Balzak®, Capenon®, Sevikar®) o **amlodipina i hidroclorotiazida** (Balzak Plus®, Capenon HCT®, Sevikar HCT®), per al tractament de la hipertensió.

L'FDA ha rebut 23 notificacions de casos greus de diarrea crònica amb pèrdua de pes important i, en alguns, amb una atròfia de les vellositats intestinals a

la biòpsia. Tots els pacients van millorar després de suspendre l'olmesartan i en 10 casos el quadre va reaparèixer en reintroduir el fàrmac.

L'any 2012 es va publicar una sèrie de 22 pacients tractats amb olmesartan que van presentar un quadre d'enteropatia similar a l'esprue.² L'edat mitjana dels pacients era de 69,5 anys i la majoria prenia 40 mg al dia d'olmesartan durant mesos o anys abans de l'inici del quadre. Els pacients van presentar **diarrea crònica i pèrdua de pes** mentre rebien l'olmesartan, i 14 pacients (64%) van requerir ingrés a l'hospital. Les biòpsies intestinals van mostrar una **atròfia de les vellositats** i graus variables d'inflamació de la mucosa en 15 pacients, i un dipòsit de col·lagen subepitelial en 7. No es van detectar anticossos transglutaminasa tissular i una dieta sense gluten no va millorar el quadre; en tots els casos es va descartar la malaltia celíaca. La retirada del fàrmac es va associar a una millora clínica, amb un guany de pes mitjà de 12,2 kg, en tots els casos. En els 18 pacients en els quals es va fer biòpsia intestinal de seguiment es va confirmar la recuperació o

millora histològica del duodè després de suspendre l'olmesartan.

En l'estudi ROADMAP (*Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention*), no obstant, en pacients diabètics aleatoritzats a 40 mg d'olmesartan (n=2.232) o bé placebo (n=2.215), no es van observar efectes adversos intestinals en els tractats amb olmesartan durant una mitjana de 3,2 anys.³ Els autors atribueixen aquesta manca d'associació a què l'enteropatia és un efecte molt rar i no es pot descartar que els ARA II tinguin un paper en aquesta malaltia rara.

En una altra publicació més recent es va avaluar una sèrie de 72 pacients amb atròfia de vellositats i serologies negatives per a la malaltia celíaca.⁴ En 20 pacients (28%) el diagnòstic final va ser de malaltia celíaca seronegativa i en 19 pacients (26%) l'enteropatia es va relacionar amb l'ús de fàrmacs (16 dels 19 amb l'olmesartan, dos pacients amb el micofenolat mofetil i un pacient amb metotrexat). En 12 dels pacients amb enteropatia relacionada amb fàrmacs, les biòpsies eren compatibles amb un esprue col·lagenós.

Més recentment s'han publicat alguns casos de pacients tractats amb olmesartan que van presentar un quadre d'enteropatia,^{5,6} i també d'un pacient tractat amb olmesartan durant 3 anys que va presentar troballes histopatològiques de malaltia celíaca, però sense símptomes d'enteropatia.⁷ En alguns casos es tracta de pacients ingressats per una diarrea refractària de varies setmanes amb una biòpsia compatible amb una malaltia celíaca o un altre procés similar a l'esprue, que durant l'ingrés van millorar de manera espontània perquè no havien rebut tractament amb olmesartan.

Tot i que no se'n coneix el mecanisme, el llarg període de latència entre l'inici del tractament i l'aparició dels símptomes i les troballes de colitis col·lagenosa o limfocítica suggereixen una resposta immunològica mitjançada per cèl·lules o d'hipersensibilitat retardada localitzada al profàrmac olmesartan medoxomil. També s'ha suggerit que els ARA II inhibirien el factor

de creixement transformant beta (TGF- β), un mediador important per al manteniment de l'homeòstasi immunològica intestinal, però no se sap per què aquest efecte no s'observa amb altres ARA II.² En un 68% dels pacients amb enteropatia associada a l'olmesartan es va detectar l'HLA-DQ2, una prevalença més elevada de l'esperada del 25-30% a la població general, i suggereix que la presència de l'HLA-DQ2 pot augmentar el risc de dany de causa immunològica en aquests pacients.

■ Conclusió

S'ha observat que alguns pacients tractats amb olmesartan presentaven una diarrea crònica greu amb una important pèrdua de pes. Aquesta enteropatia pot aparèixer després de mesos o anys d'haver iniciat el tractament i ha requerit ingrés en alguns casos. El quadre s'ha resolt en retirar el fàrmac. El mecanisme no és conegut, però s'ha suggerit que podria ser per hipersensibilitat retardada al profàrmac olmesartan medoxomil. Aquest efecte no s'ha descrit amb altres ARA II.

En cas que un pacient tractat amb olmesartan presenti aquests símptomes sense altres causes que ho expliquin, es recomana retirar el fàrmac, canviar a un altre antihipertensiu i notificar la sospita al Centre de Farmacovigilància de Catalunya.

Bibliografia

1. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication. 3 de juliol de 2013. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm359477.htm>
2. Rubio-Tapia A, Herman ML, Ludvigsson JF, Kelly DG, Mangan TF, Wu TT, et al. Severe spruelike enteropathy associated with olmesartan. *Mayo Clin Proc* 2012;87:732-8.
3. Menne J, Haller H. Olmesartan and intestinal adverse effects in the ROADMAP study. *Mayo Clin Proc* 2012;87:1230-32.
4. DeGaetani M, Tennyson CA, Lebwohl B, Lewis SK, Abu Daya H, Arguelles-Grande C, et al. Villous atrophy and negative celiac serology: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Am J Gastroenterol* 2013;108:647-53.
5. Dreifuss SE, Tomizawa Y, Farber NJ, Davison JM, Sohnen AE. Spruelike enteropathy associated with olmesartan: an unusual case of severe diarrhea. *Case Rep Gastrointest Med*. 2013; 13 març.
6. Stanich PP, Yearsley M, Meyer MM. Olmesartan-associated Sprue-like Enteropathy. *J Clin Gastroenterol* 2013; 6 juny.
7. Talbot GH. Small bowel histopathologic findings suggesting of celiac disease in an asymptomatic patient receiving olmesartan. *Mayo Clin Proc* 2012;87:1230-32.

Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS ■

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a:
<http://www20.gencat.cat/>

■ Acetat de ciproterona i etinilestradiol: actualització de les condicions d'ús

El mes de maig passat l'AEMPS va informar sobre els resultats de l'avaluació duta a terme pel Comitè per

a l'Avaluació de Riscos en Farmacovigilància Europeu (PRAC) dels medicaments que contenen acetat de ciproterona en combinació amb etinilestradiol, en relació amb el risc de tromboembolisme venós. Es conclou que la relació benefici-risc es manté favorable en el tractament de l'hirsutisme i/o de l'acne androgen-dependent moderat o greu en dones.

D'acord amb aquesta revisió, l'AEMPS recomana que els medicaments que contenen acetat de ciproterona i etinilestradiol en combinació s'emprin exclusivament en el tractament de dones amb hirsutisme i/o acne androgen-dependent que no hagin respost al tractament tòpic o a l'antibioteràpia sistèmica, i que no s'han d'emprar amb altres contraceptius hormonals perquè augmenta el risc de tromboembolisme venós.

Trobareu més informació a:
www.aged.es

■ Risc de trastorns de la coloració de la pell i de la pigmentació ocular associat a l'ús de la retigabina (Trobalt®): noves restriccions d'ús

El 3 de juny l'AEMPS va informar sobre les noves restriccions d'ús de la retigabina, arran de la notificació de casos d'alteració de la coloració del teixit ocular (inclosa la retina), pell, ungles i llavis en pacients tractats, sobretot en tractaments prolongats i a dosis altes:

- La retigabina només està indicada en les crisis parcials, amb o sense generalització secundària, en pacients epilèptics de més de 18 anys que no hagin respost o tolerat altres tractaments.
- Cal informar els pacients d'aquest risc i avaluar la relació benefici-risc en cada cas. Si el pacient nota una coloració blavosa de la pell o alteracions de la visió ha de contactar immediatament amb el metge.
- Cal fer un examen oftalmològic basal i després cada 6 mesos mentre duri el tractament.
- Cal suspendre la retigabina si es produeixen alteracions pigmentàries de la retina o alteracions visuals, i si no es pot retirar cal seguir un control estricte.

Trobareu més informació a:
www.agedmed.es

■ Cilostazol (Ekistol®, Pletal®): qualificat com a medicament de diagnòstic hospitalari

A principis de juny l'AEMPS va informar del canvi en les condicions d'autorització del cilostazol, que ha estat qualificat com a medicament de diagnòstic hospitalari.

Trobareu més informació a:
www.agedmed.es

■ Tetràzepam (Myolastan®): suspensió de la comercialització

El 7 de juny l'AEMPS va comunicar la retirada de la comercialització del tetràzepam, que es va fer efectiva l'1 de juliol del 2013. El PRAC n'havia recomanat la retirada per considerar un balanç benefici-risc desfavorable, a causa del risc associat de reaccions cutànies greus, i les poques dades d'eficàcia.

Trobareu més informació a:
www.agedmed.es

■ Diclofenac i risc cardiovascular: noves restriccions d'ús

A mitjan juny l'AEMPS va informar sobre les noves restriccions d'ús del diclofenac. La revisió duta a terme pel PRAC indica un augment de risc cardiovascular associat a l'ús de diclofenac, similar a l'observat amb els inhibidors selectius de la COX-2 i sobretot a dosis elevades (150 mg al dia) i en tractaments prolongats. Es recomana:

- No emprar diclofenac en pacients amb malaltia cardiovascular greu, com la insuficiència cardíaca grau II-IV de la NYHA, cardiopatia isquèmica, malaltia arterial perifèrica o ictus.
- Utilitzar-lo amb precaució en pacients amb risc cardiovascular (diabetis mellitus, hipertensió arterial, hipercolesterolèmia i tabaquisme).
- Emprar la dosi més baixa possible i la durada més curta de tractament.
- La prescripció i la selecció d'un AINE s'ha de fer segons el perfil de seguretat de cada fàrmac i el risc cardiovascular i gastrointestinal de cada pacient.

Trobareu més informació a:
www.agedmed.es

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Director Roser Vallès.

Comitè editorial Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Eduard Diogène, Núria Garcia, Ma José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Neus Rams.

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

<http://medicaments.gencat.cat>