

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 18, núm. 5 • octubre - desembre 2020



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Interaccions farmacològiques en deixar de fumar
- Comunicacions sobre riscos a medicaments notificades per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS)

Interaccions farmacològiques en deixar de fumar ■

El fum del tabac accelera el metabolisme de diversos medicaments per inducció enzimàtica, en concret del citocrom P₄₅₀ 1A₂ (CYP1A₂). Quan es deixa de fumar, aquesta inducció desapareix progressivament i exposa el pacient a efectes adversos associats a concentracions plasmàtiques elevades dels medicaments, amb conseqüències de vegades greus, sobretot amb fàrmacs de marge terapèutic estret.¹ En aquest número es comenta amb quins medicaments s'hauria de tenir especial cura quan es deixa de fumar.

Quan un pacient ingressa a l'hospital i ha de deixar de fumar de manera sobtada, el metabolisme dels fàrmacs que pren es pot veure afectat. Tot i que la meitat dels pacients tractats amb fàrmacs susceptibles d'interactuar amb la interrupció del tabac pot presentar interaccions clínicament significatives, sovint aquestes interaccions són infradiagnosticades.² Fins i tot la toxicitat com a conseqüència de la reducció o l'abandonament recent del tabac pot ser motiu d'ingrés hospitalari.³

Els hidrocarburs aromàtics policíclics del fum del tabac són inductors del CYP1A₂, de manera que els fàrmacs metabolitzats per aquest isoenzim es poden veure alterats i en calen dosis més altes per aconseguir una eficàcia adequada. Així mateix, la retirada

del tabac dona lloc a una disminució de l'activitat del CYP1A₂ i augmenten les concentracions plasmàtiques del substrat de manera proporcional a la disminució inicial. La nicotina, en canvi, no induïx l'activitat d'aquest isoenzim i no està implicada en aquest tipus d'interaccions farmacològiques. Per tant, el tractament substitutiu amb nicotina no afecta les concentracions dels fàrmacs.⁴

El canvi en el metabolisme del fàrmac pot succeir en qualsevol persona que redueixi el consum de tabac. Fins i tot les persones considerades fumadores lleus poden necessitar un ajustament de la dosi del medicament segons com fumin (per exemple, si inhalen més profundament).

■ Antipsicòtics: clozapina i olanzapina

La prevalença de fumar entre els pacients amb esquizofrènia és molt elevada (prop d'un 60-65%). Atès que la **clozapina** i l'**olanzapina** són metabolitzades principalment pel CYP1A₂, el tabac en redueix les concentracions per inducció enzimàtica. Diversos estudis farmacocinètics han mostrat que en fumadors les concentracions plasmàtiques de clozapina i d'olanzapina són menors (en les mateixes dosis) que en no fumadors.⁵ Alguns autors suggereixen que després de deixar el tabac s'haurien de reduir les dosis de clozapina (en un 50%) i d'olanzapina (en un 30%) a fi d'obtenir-ne concentracions equivalents.⁶

S'han publicat diversos casos de pacients tractats i estabilitzats amb clozapina o olanzapina que van presentar efectes adversos després de deixar el tabac,

com empitjorament dels símptomes psiquiàtrics, somnolència, hipersalivació, fatiga extrema, efectes extrapiramidals, crisis convulsives i síndrome de QT allargat,^{3,7,8} i recentment un quadre de mioclònies i tartamudesa.⁹ En els casos en què es van determinar les concentracions plasmàtiques es van observar elevacions després de deixar el tabac, i es van requerir reduccions d'un 30-40% de les dosis per assolir les concentracions prèvies a deixar de fumar. Els autors conclouen que cal ser conscients dels possibles riscos associats a l'abandonament del tabac en pacients estabilitzats amb clozapina o olanzapina.

Pel que fa als pacients hospitalitzats, caldria disposar d'informació sobre l'estat del seu hàbit tabàquic (inclosos els intents de deixar el tabac) i tenir en compte els signes i símptomes de concentracions elevades de clozapina o olanzapina en relació amb l'estat clínic mentre el pacient està ingressat. Pot ser adequat determinar-ne les concentracions plasmàtiques basals i/o ajustar-ne la dosi de manera empírica a pacients en què es preveu que la seva estada hospitalària serà prolongada i amb cessació tabàquica forçosa.

El tabac també pot disminuir les concentracions plasmàtiques d'altres antipsicòtics, com l'**haloperidol** o la **clorpromazina**, de manera que en deixar de fumar en poden augmentar les concentracions i requerir-ne dosis més baixes, tot i que la seva rellevància clínica és menor.¹⁰

■ Warfarina

També s'han descrit alguns casos de pacients tractats amb **warfarina** que van presentar un augment de l'índex internacional normalitzat (INR). En dos pacients fumadors tractats amb warfarina i amb un INR entre 2 i 3, un mes després de deixar el tabac l'INR va augmentar a 3,4 en un i a 5,5 en l'altre, i es va haver de reduir la dosi de warfarina en un 15-25%. Cap dels dos pacients no va presentar cap episodi d'hemorràgia.^{11,12} Un altre pacient amb un INR estable, després de deixar el tabac, va requerir una reducció de més del 30% de la dosi setmanal de warfarina per mantenir un INR en rang terapèutic.¹³ Per tant, en pacients que deixen de fumar sembla prudent vigilar l'efecte anticoagulant de la warfarina.

■ Antidepressius i altres

Alguns antidepressius també es poden veure afectats per la retirada del tabac. En alguns estudis, el consum de tabac s'ha associat a una reducció de les concentracions plasmàtiques de **fluvoxamina**,¹⁴ i, per tant, en deixar de fumar aquestes concentracions poden augmentar. La **duloxetina** és metabolitzada pel CYP1A2;¹⁵ s'ha descrit el cas d'un pacient que el tercer dia d'haver deixat el tabac va presentar nàusees, vòmits i taquicàrdia; i el cinquè dia, mioclònies, trastorns que es van resoldre en reduir la dosi de duloxetina.¹⁶

El **ropinirole** també és substrat del CYP1A2 i les seves concentracions plasmàtiques poden disminuir en fumadors. S'ha publicat el cas d'una pacient tractada amb ropinirole per una síndrome de les cames inquietes que va presentar efectes adversos significatius, com sudoració profusa a la nit, 4 dies després d'haver deixat el tabac.¹⁷

El metabolisme d'altres principis actius, com la **cafeïna**, la flecaïnida, el **propranolol**, la mexiletina (autoritzada, no comercialitzada) i la **teofil·lina**, així com d'alguns antineoplàstics, com l'**erlotinib** i l'**irinotecan**, també es pot veure afectat per la interrupció del consum de tabac.¹⁸

■ Conclusió

Tot i que els efectes beneficiosos per a la salut de deixar de fumar són indiscutibles, els fumadors que deixen el tabac poden patir efectes tòxics a causa de la inducció enzimàtica del fum del tabac. Per tant, es recomana que es faci una vigilància estreta dels pacients durant unes setmanes després de deixar el tabac, sobretot dels pacients que prenen fàrmacs amb un marge terapèutic estret. En alguns casos pot ser necessari ajustar-ne la posologia per tal d'evitar l'aparició d'efectes adversos per toxicitat.

Les interaccions farmacològiques que impliquen l'aturada d'un inductor enzimàtic són un perill ocult. Els sistemes de vigilància de les interaccions estan dissenyats per alertar els professionals quan s'introdueix un fàrmac responsable, però no ho estan quan es retira el fàrmac implicat. Moltes vegades, els efectes adversos són infradiagnosticats, especialment quan aquests són similars als símptomes de la patologia de base. És important tenir present els efectes de deixar de fumar sobre el metabolisme d'alguns medicaments per mantenir-ne l'eficàcia i evitar els possibles efectes adversos.

■ Bibliografia

1. Arrêt du tabac: surdose de certains médicaments. *Rev Prescrire*. 2020;40(445):830-2.
2. Chui CY, Taylor SE, Thomas D, George J. Prevalence and recognition of highly significant medication-smoking cessation interactions in a smoke-free hospital. *Drug Alcohol Depend*. 2019;200:78-81.
3. Lowe EJ, Ackman ML. Impact of tobacco smoking cessation on stable clozapine or olanzapine treatment. *Ann Pharmacother*. 2010;44(4):727-32.
4. Lucas C, Martin J. Smoking and drug interactions. *Aust Prescr*. 2013;36:102-4.
5. Murayama-Sung L, Ahmed I, Goebert D, Alaimalo E, Sung H. The impact of hospital smoking ban on clozapine and norclozapine levels. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(1):124-6.
6. Tsuda Y, Saruwatari J, Yasui-Furukori N. Meta-analysis: the effects of smoking on the disposition of two commonly used antipsychotic agents, olanzapine and clozapine. *BMJ Open*. 2014;4(3):e004216.
7. Arnoldi J, Repking N. Olanzapine-induced parkinsonism associated with smoking cessation. *Am J Health Syst Pharm*. 2011;68(5):399-401.
8. ten Bokum EM, van de Oever HL, Radstake DWS, Arbouw ME. Clozapine intoxication due to cessation of smoking and infection. *Neth J Med*. 2015;73(7):345-7.
9. Chochol MD, Kataria L, O'Rourke MC, Lamotte G. Clozapine-Associated Myoclonus and Stuttering Secondary to Smoking Cessation and Drug Interaction: A Case Report. *J Clin Psychopharmacol*. 2019;39(3):275-7.

10. Anderson GD, Chan LN. Pharmacokinetic Drug Interactions with Tobacco, Cannabinoids and Smoking Cessation Products. Clin Pharmacokinet. 2016;55(11):1353-68.
11. Evans M, Lewis GM. Increase in international normalized ratio after smoking cessation in a patient receiving warfarin. Pharmacotherapy. 2005;25(11):1656-9.
12. Colucci VJ, Knapp JF. Increase in international normalized ratio associated with smoking cessation. Ann Pharmacother. 2001;35(3):385-6.
13. Jordan SD, Stone MD, Alexander E, Haley J, McKee A. Patient case: impact of smoking cessation on international normalized ratio. J Pharm Pract. 2014;27(5):470-3.
14. Oliveira P, Ribeiro J, Donato H, Madeira N. Smoking and antidepressants pharmacokinetics: a systematic review. Ann Gen Psychiatry. 2017;16:17.
15. Augustin M, Schoretsanitis G, Hiemke C, Gründer G, Haen E, Paulzen M. Differences in Duloxetine Dosing Strategies in Smoking and Nonsmoking Patients: Therapeutic Drug Monitoring Uncovers the Impact on Drug Metabolism. J Clin Psychiatry. 2018;79(5):17m12086.
16. Tancredi N, Kohli N. Smoking cessation and duloxetine toxicity: A case report. J Am Pharm Assoc (2003). 2020;60(4):e117-e120.
17. Juergens TM. Adverse effects of ropinirole-treated restless leg syndrome (RLS) during smoking cessation. J Clin Sleep Med. 2008;4(4):371-2.
18. Perlík F. Impact of smoking on metabolic changes and effectiveness of drugs used for lung cancer. Cent Eur J Public Health. 2020;28(1):53-8.

Comunicacions sobre riscos a medicaments notificades per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) ■

Textos complets d'aquestes comunicacions

Nota informativa (data i vincle)	Riscos	Recomanacions
<p>Noves recomanacions per prevenir el risc de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) amb l'ús de dimetilfumarat (Tecfidera®)</p> <p>6 de novembre de 2020</p> <p>Alerta de seguretat amb referència 2020099</p>	<p>Fins ara es considerava com a factor de risc de LMP la limfopènia greu i prolongada (recomptes limfocitaris de $0,5 \times 10^9$ més de 6 mesos).</p> <p>S'han identificat casos de LMP en pacients amb limfopènia lleu ($\geq 0,8 \times 10^9$) i per sota del límit superior de la normalitat (LSN).</p>	<p>Les noves recomanacions inclouen noves pautes quant a la vigilància del recompte de limfòcits o la retirada del tractament d'acord amb la gravetat de la limfopènia i la presència de factors de risc addicionals, com la durada del tractament, tractaments immunosupressors previs i reducció de limfòcits CD4+ i CD8+.</p>
<p>Noves recomanacions per prevenir el risc de dany hepàtic amb l'ús de fingolimod (▼Gilenya®).</p> <p>6 de novembre de 2020</p> <p>Alerta de seguretat amb referència 2020100</p>	<p>Durant l'última revisió periòdica de seguretat del fingolimod s'han identificat alguns casos de lesió hepàtica, entre els quals hi ha alguns casos d'insuficiència hepàtica aguda que han necessitat trasplantament.</p>	<p>Es recomana monitorar periòdicament la funció hepàtica abans, durant i fins a 2 mesos després de la interrupció del tractament.</p> <p>Cal explicar als pacients la importància de consultar el metge si presenten símptomes de dany hepàtic.</p>
<p>Dolutegravir i risc de defectes del tub neural: actualització de la informació sobre el seu ús durant l'embaràs.</p> <p>11 de novembre de 2020</p> <p>Alerta de seguretat amb referència 2020102</p>	<p>Les últimes dades disponibles indiquen que l'ús del dolutegravir durant el primer trimestre d'embaràs no s'associa a un risc més alt de defectes del tub neural que presenten altres medicaments per al tractament de la infecció pel VIH.</p>	<p>S'han suprimit les restriccions i recomanacions que hi havia fins ara en relació amb l'ús del dolutegravir durant el primer trimestre de l'embaràs. No obstant això, no es pot descartar totalment aquest risc i es recomana als professionals sanitaris que aconsellin mètodes anticonceptius eficaços a dones en edat fèrtil i que valorin el canvi a una alternativa terapèutica en cas que es produeixi un embaràs durant el tractament amb dolutegravir.</p>
<p>Informació sobre la COVID-19</p> <p>13 de novembre de 2020 (darrera actualització: 1 de novembre de 2020)</p> <p>Sospites de reaccions adverses notificades amb tractaments per a la COVID-19</p>	<p>L'AEMPS publica la darrera actualització de l'informe de sospites de reaccions adverses notificades amb tractaments utilitzats en la COVID-19 i les troballes més rellevants. Com a novetat inclou informació sobre glucocorticoides i heparines.</p>	<p>Es recomana notificar les sospites de reaccions adverses relacionades amb els tractaments utilitzats en la COVID-19.</p> <p>La informació disponible sobre l'ús dels medicaments per tractar la COVID-19 és molt escassa i és de vital importància obtenir informació precoç sobre la seguretat d'aquests tractaments.</p>

Campanya #MedSafetyWeek

Durant la setmana del 2 al 8 de novembre de 2020 vam celebrar la quarta edició de la #MedSafetyWeek, una campanya de sensibilització sobre les reaccions adverses als medicaments i la importància de notificar-les, amb el lema “Cada notificació compta”.

Aquesta iniciativa va ser patrocinada per l'Uppsala Monitoring Centre (UMC), i coordinada a Espanya per l'AEMPS.

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Maria Sardà

Comitè editorial Mercè Armelles, Montserrat Bosch, Josep Maria Castel, Glòria Cereza, Laura Diego, Núria Garcia, Anna Jambri-
na, Maria Perelló, 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>