

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 16, núm. 3 • maig - juny 2018



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Fentanil per via transmucosa oral i risc d'hiperalgèsia
- Actualització d'interaccions farmacològiques i de riscos nous
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Fentanil per via transmucosa oral i risc d'hiperalgèsia ■

Durant la darrera revisió periòdica de les dades de seguretat de PecFent® (fentanil per via transmucosa oral) a Europa, s'han identificat setze casos notificats d'hiperalgèsia. També s'han descrit casos en publicacions científiques i en assaigs clínics. Aquest risc s'inclourà a la fitxa tècnica i al prospecte d'aquest medicament.¹ Tot seguit es revisa aquest efecte en relació amb l'ús d'analgèsics opioides.

L'ús prolongat d'opioïdes pot donar lloc a l'activació de sistemes pronociceptius, cosa que condueix a la tolerància i la hiperalgèsia induïda per opioïdes. D'altra banda, els metabòlits dels opioïdes poden antagonitzar l'acció antinociceptiva del fàrmac original i produir també tolerància i hiperalgèsia.² Es produeix, per tant, un desequilibri entre les vies pronociceptives i les antinociceptives.

La **hiperalgèsia induïda per opioïdes** és una resposta paradoxal en què un individu es torna més sensible al dolor després de l'administració d'opioïdes.³ Es manifesta com una pèrdua de l'eficàcia analgèsica, en absència d'un nou dany tissular o d'un empitjorament de la malaltia de base. En general, es produeix en pacients en tractament crònic amb analgèsics opioides, tot i que de vegades pot aparèixer també després de curts períodes de tractament.^{2,3} Hi ha, per tant, una reducció del llindar del dolor respecte a la situació basal que dona lloc

a un estat d'hiperalgèsia després d'una exposició prolongada a opioïdes.

Els resultats d'una metanàlisi de 27 estudis (la majoria amb remifentanil) amb 1.494 pacients indiquen que dosis altes intraoperatòries d'opioïdes s'associen a un increment petit però significatiu de dolor agut postquirúrgic.⁴ Així mateix, s'ha descrit que l'ús d'analgèsics opioides a la població en general ha implicat un empitjorament progressiu de la hiperalgèsia.⁵ A més del remifentanil i la morfina, l'ús de fentanil també s'ha associat a la hiperalgèsia,⁶ i s'ha vist que el risc d'hiperalgèsia augmenta amb dosis altes.⁷

La prevalença de la hiperalgèsia induïda per opioïdes és desconeguda, però pot ser més freqüent del que s'esperava i moltes vegades no reconeguda.³ Clínicament, es caracteritza perquè el dolor es fa més difús, menys definit, i té una distribució espacial més àmplia. S'ha vist en pacients amb dosis de manteniment i retirada, en pacients amb dosis elevades o escalatge de dosi i en pacients amb dosis baixes. Aquest aspecte del tractament amb opioïdes de vegades es passa per alt i, no obstant això, és de gran importància, ja que pot complicar el curs clínic del tractament del dolor.

Pel que fa al mecanisme de la hiperalgèsia, no està ben definit. En diversos estudis experimentals, tant en models animals com en humans, s'observa que la hiperalgèsia no és desencadenada per un únic factor, sinó que en són molts, complexos i poc coneguts els factors implicats i s'hi inclouen factors genètics. Entre els mecanismes proposats destaquen: la implicació del sistema glutaminèrgic central mitjançant els receptors d'NMDA (N-metil-D-aspartat) activats per l'alliberament presinàptic de glutamat, la modulació

per la calci/calmodulina proteïna-cinasa, l'augment en el nombre de nociceptors o l'augment i l'alliberament de neurotransmissors excitadors, entre d'altres.^{2,8}

La hiperalgèsia induïda per opioïdes es pot interpretar de manera errònia com a tolerància, un fenomen que hi està relacionat però és diferent. A diferència de la tolerància, la hiperalgèsia empitjora amb l'escalatge de dosis del fàrmac. La **tolerància** es resol amb un augment de la dosi de l'opioïde, mentre que la hiperalgèsia ho faria amb una disminució de la dosi. De fet, la tolerància és una adaptació que es caracteritza per una resposta disminuïda amb l'ús continuat d'opioïdes que requereix un augment significatiu de la dosi per provocar l'efecte desitjat. La tolerància pot ser innata o adquirida. La tolerància innata és una tendència genètica a ser sensible o insensible a la medicació. La tolerància adquirida es produeix després de l'exposició continuada als opioïdes, que dona lloc a una eficàcia disminuïda a causa de propietats farmacocinètiques del fàrmac o bé a causa d'una adaptació farmacodinàmica del cos a l'opioïde.

Tots els opioïdes poden induir potencialment hiperalgèsia i tolerància per la similitud estructural. No obstant això, factors com ara la potència, la lipofília i la metabolització poden influir en la rapidesa i la intensitat de la hiperalgèsia i la tolerància, així com la possibilitat d'abús.²

Per al tractament de la hiperalgèsia induïda per opioïdes hi ha diferents estratègies disponibles; entre les més acceptades es troben la reducció de la dosi de l'opioïde, el canvi a una classe diferent d'opioïde (com la metadona) o l'associació al tractament d'un altre tipus d'analgèsic.¹

■ Conclusió

Els analgèsics opioïdes desencadenen processos biològics que inhibeixen el seu efecte terapèutic, i l'ús con-

tinuat promou l'activació de sistemes pronociceptius i es produeix hiperalgèsia.

El reconeixement de la hiperalgèsia induïda per opioïdes és un repte clínic quant al diagnòstic diferencial. En general, s'ha de sospitar en pacients en tractament amb opioïdes que experimenten un empitjorament del dolor. No obstant això, cal tenir en compte que aquesta situació pot ser deguda també al desenvolupament de tolerància al tractament, a la dependència en pacients addictes o a l'empitjorament de la malaltia de base. En qualsevol cas, la principal diferència rau en el fet que l'augment de dosi pot produir una millora, almenys temporal, en totes les situacions, excepte en la hiperalgèsia.

Com amb altres opioïdes, en cas d'un control del dolor insuficient en resposta a un augment de la dosi de fentanil, cal considerar la possibilitat d'hiperalgèsia induïda per opioïdes. Pot estar indicat reduir la dosi de fentanil o bé suspendre o revisar el tractament.

Bibliografia

1. Fentanilo (vía transmucosa oral). Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia. Boletín mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano [citad 8 juny 2018]. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2018/marzo/docs/boletin-mensual-MUH_marzo-2018.pdf.
2. Adewumi AD, Staatz CE, Hollingworth SA, Connor JP, Alati R. Prescription opioid fatalities: examining why the healer could be the culprit. Drug Saf. 2018 May 23 [citad 8 juny 2018]. Disponible a: <https://link.springer.com/article/10.1007/s2Fs40264-018-0687-6>.
3. Gil Martín A, Moreno García M, Sánchez-Rubio Ferrández J, Molina García T. Hiperalgesia asociada al tratamiento con opioïdes. Rev Soc Esp Dolor. 2014;21:259-69.
4. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth. 2014;112:991-1004.
5. Hooten WM, Lamer TJ, Twyner C. Opioid-induced hyperalgesia in community-dwelling adults with chronic pain. Pain. 2015;156:1145-52.
6. Lyons PJ, Rivosecchi RM, Nery JP, Kane-Gill SL. Fentanyl-induced hyperalgesia in acute pain management. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2015;29:153-60.
7. Mauermann E, Filitz J, Dolder P, Rentsch KM, Bandschapp O, Ruppen W. Does fentanyl lead to opioid-induced hyperalgesia in healthy volunteers?: a double-blind, randomized, crossover trial. Anesthesiology. 2016; 124:453-63.
8. Yi P, Pryzbylowski P. Opioid Induced Hyperalgesia. Pain Medicine. 2015;16:S32-S36.

Actualització d'interaccions farmacològiques i de riscos nous ■

En el període comprès entre el gener i l'abril del 2018, arran de l'avaluació periòdica de les dades de farmacovigilància, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) ha comunicat la incorporació d'informació sobre nous riscos i d'interaccions farmacològiques a les fitxes tècniques i als prospectes dels medicaments amb els principis actius següents:

Principi actiu	Interaccions / nous riscos	Recomanacions
Àcid obeti-còlic	En una carta de seguretat als professionals sanitaris s'informa que s'han notificat casos greus de dany hepàtic i de mort en pacients amb insuficiència hepàtica de moderada a greu que han rebut una pauta d'administració més freqüent d'àcid obeti-còlic que la recomanada. Les reaccions adverses hepàtiques s'han donat tant a l'inici com després de mesos d'haver començat el tractament.	Ajustar les dosis en pacients amb insuficiència hepàtica moderada o greu. Controlar la progressió de la colangitis biliar primària mitjançant una avaluació clínica i analítica, en tots els pacients, a fi de determinar si cal ajustar la dosi. Fer un seguiment estret dels pacients amb risc de descompensació hepàtica, inclosos aquells en què les proves de laboratori mostren un empitjorament de la funció hepàtica o una progressió de la cirrosi. Reduir la freqüència d'administració d'Ocaliva® en pacients amb estadis avançats de la malaltia (de Child-Pugh A a Child-Pugh B o C).

Azitromicina (formulacions d'ús sistèmic)	Interacció entre l'azitromicina en formulacions d'ús sistèmic i la colquicina. L'administració conjunta pot augmentar les concentracions de la colquicina a la sang.	
Carbonat de lantà	S'han notificat casos de dipòsits de lantà a la mucosa gastrointestinal , especialment en tractaments prolongats. Se'n desconeix la repercussió clínica.	Vigilar l'aparició de signes i símptomes gastrointestinals, sobretot restrenyiment i dolor o distensió abdominals, que poden indicar una obstrucció intestinal.
Cefadroxil	Les dades d'una revisió bibliogràfica sobre l'ús concomitant de cefadroxil i de probenecid indiquen que el probenecid interacciona amb diverses classes de cefalosporines. Exerceix una inhibició competitiva de l'eliminació renal del cefadroxil i n'augmenta la concentració a la sang.	
Cefalexina	S'han notificat casos de pustulosi exantemàtica generalitzada aguda , especialment durant la primera setmana de tractament amb cefalexina.	Fer un seguiment estret dels pacients i informar-los sobre els signes i els símptomes de les reaccions cutànies. En cas de presentar-ne alguna, cal suspendre el tractament i cercar una alternativa terapèutica.
Claritromicina	En alguns estudis observacionals s'ha identificat un risc a curt termini, infreqüent, d'arítmia, infart de miocardi i mortalitat cardiovascular associats als macròlids, inclosa la claritromicina.	Actualitzar els advertiments del producte per als medicaments que continguin claritromicina.
Dulaglutida	S'ha identificat risc d'obstrucció intestinal no mecànica en pacients que reben dulaglutida.	
Febuxostat	S'ha identificat l' agranulocitosi com a nova reacció adversa associada a l'administració de febuxostat.	
Gentamicina per via sistèmica	S'ha identificat insuficiència renal aguda i pèrdua irreversible de l'audició, sordesa . També s'ha notificat síndrome de Fanconi adquirida en pacients que reben gentamicina a dosis altes i durant un període llarg de temps.	
Glucosamina	S'ha identificat la interacció entre la glucosamina i els antagonistes orals de la vitamina K . L'ús simultani s'associa a un augment de l'índex internacional normalitzat (INR).	Dur a terme una vigilància estreta a l'inici i al final del tractament amb glucosamina de l'INR en els pacients que reben antagonistes de la vitamina K orals.
Idelalisib	S'han notificat casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) en pacients que reben idelalisib en el context de tractaments concomitants o previs amb altres immunosupressors que s'hagin associat a l'LMP.	Tenir en compte l'LMP en el diagnòstic diferencial de pacients amb signes i símptomes neurològics, cognitius o conductuals nous o que hagin empitjorat. Si se sospita una LMP, fer les proves diagnòstiques adequades i suspendre el tractament fins que l'LMP hagi estat descartada.
Metotrexat oral i injectable en indicacions no oncològiques	Pauta posològica: En indicacions no oncològiques, l' administració del metotrexat és setmanal . L'administració diària en lloc de setmanal en aquestes indicacions és potencialment mortal. Fertilitat i reproducció: La influència del tractament amb metotrexat a dosis baixes sobre la fertilitat masculina i sobre el desenllaç de l'embaràs en l'exposició paterna no ha mostrat un risc augmentat de malformacions i d'avortaments . En un estudi prospectiu s'ha avaluat el risc acumulat d'avortaments espontanis, defectes congènits greus després de l'exposició a dosis baixes de metotrexat (< 30 mg/setmana). Reaccions adverses: S'han identificat casos d' osteonecrosi de mandíbula secundària als trastorns limfoproliferatius associats a l'administració de metotrexat. Interaccions: Interacció entre metotrexat i l' òxid nítric ; tots dos alteren el metabolisme del folat .	Remarcant l'advertència sobre l'administració setmanal en la informació del producte. Actualitzar la informació del producte amb les noves dades disponibles sobre els riscos durant l'embaràs, la prevenció de l'embaràs durant el tractament, la informació als pacients, els tipus de malformacions observades i les recomanacions mèdiques en cas de gestació. Atesa la versemblança biològica d'aquesta associació, actualitzar la fitxa tècnica dels medicaments que contenen metotrexat i indicar que cal evitar-ne l'ús concomitant.
Misoprostol (indicació gastrointestinal)	D'acord amb l'avaluació de la informació de seguretat del misoprostol en la indicació gastrointestinal (Cytotec®), es contraindica en dones en edat fèrtil que no utilitzin mètodes anticonceptius eficaços . S'han notificat casos de ruptura uterina amb l'ús de prostaglandines en el segon o el tercer trimestre de l'embaràs, sobretot en dones múltiples o amb una cesària prèvia.	Advertir les dones en edat fèrtil sobre el risc de teratogenicitat abans del tractament amb Cytotec®. Descartat l'embaràs abans d'iniciar el tractament i aportar a la pacient informació completa sobre la importància d'una anticoncepció adequada durant el tractament. Si se sospita un embaràs, cal suspendre el tractament immediatament. En cas que es vulgui continuar amb l'embaràs després d'una exposició al misoprostol, cal fer un seguiment ecogràfic estret, sobretot del desenvolupament de la cara i de les extremitats.

Oxitocina	S'han notificat casos de reacció anafilàctica associada a l'administració d'oxitocina en dones amb al·lèrgia coneguda al làtex . Atesa la similitud estructural entre l'oxitocina i el làtex, l'al·lèrgia a aquest últim pot predisposar a patir una reacció anafilàctica quan s'administra oxitocina.	
Perampanel	S'han notificat reaccions adverses cutànies greus , inclosa la síndrome de DRESS .	Informar els pacients sobre l'aparició de signes i símptomes de reaccions cutànies. En cas que n'apareguin, cal suspendre immediatament el perampanel i valorar un tractament alternatiu.
Ritonavir	Interacció de ritonavir i levotiroxina .	Fer un monitoratge dels nivells de TSH a la sang en pacients que reben conjuntament ritonavir i levotiroxina, com a mínim, en el primer mes d'haver iniciat i/o d'haver acabat el tractament amb ritonavir.
Simeprevir	S'han notificat reaccions de fotosensibilitat ; algun cas va requerir ingrés hospitalari.	Evitar l'exposició solar i explicar aquest risc als pacients i la importància d'aplicar mesures de protecció solar durant el tractament amb simeprevir (roba protectora, ús de cremes solars).
Somatropina	Interacció amb estrògens orals . En homes, atès que presenten un augment de la sensibilitat al factor 1 de creixement similar a la insulina (IGF-I), hi ha risc de rebre un tractament excessiu.	En dones que prenen estrògens orals pot ser necessari augmentar la dosi d'hormona de creixement. Al contrari, en cas que se suspengui el tractament amb estrògens orals, pot caldre reduir la dosi de somatropina.

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/>

■ Dolutegravir i risc de defectes del tub neural: es recomana evitar l'embaràs en dones tractades

Dolutegravir és un antiretroviral indicat en el tractament de la infecció pel virus d'immunodeficiència humana (VIH). A Espanya està disponible en monofàrmac (Tivicay®) i en combinació amb abacavir i lamivudina (Triumeq®).

Els resultats preliminars de l'estudi Tsepamo indiquen un augment del risc de defectes del tub neural

en nens nascuts de mares tractades amb dolutegravir en el moment de la concepció. Es van donar 4 casos entre 426 nens de mares tractades amb dolutegravir en el moment de la concepció (0,9%), en comparació dels 14 casos entre 11.173 nens de mares tractades amb altres antiretrovirals (0,1%). No hi ha hagut cap cas en nens de mares que van iniciar el dolutegravir durant l'embaràs.

De moment, tant estudis de toxicologia reproductiva com d'ús del dolutegravir durant l'embaràs no indiquen que hi hagi risc de defectes del tub neural.

Com a mesura de precaució mentre s'avaluen totes les dades disponibles, l'AEMPS recomana:

- Descartar l'embaràs abans d'iniciar tractament amb dolutegravir.
- Evitar l'embaràs durant el tractament mitjançant mètodes anticonceptius eficaços.
- No prescriure dolutegravir en dones amb desig gestacional.
- En cas d'embaràs en una dona tractada amb dolutegravir, sempre que sigui possible, cal canviar de tractament.

Més informació

[Alerta de seguretat amb la referència 2018051](#)

© 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 Jambrina, 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>