

Principals efectes indesitjats dels antiinfecciosos

5 de març de 2014

Imma Danés
Servei de Farmacologia Clínica
Hospital U Vall d'Hebron

Efectes indesitjats en nens

- 2-5% dels que reben tractament farmacològic
- 5% dels ingressos hospitalaris
- 10% dels nens hospitalitzats

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 7, n.º 5 • octubre - desembre 2009



Des de 1983 fins al desembre del 2008 s'han rebut
al Centre de Farmacovigilància de Catalunya **1.476**
notificacions espontànies de sospites de reaccions
adverses en menors de 18 anys, de les quals 271
(18,4%) han estat greus."

La mediana d'edat dels pacients va ser de 7 anys, i un 57% van ser de sexe masculí. Per grups d'edat, els nens entre 2 i 11 anys van ser els més afectats per reaccions adverses greus (en un 44% dels casos), seguits dels adolescents entre 12 i 17 anys (en un 33%) i els lactants entre 28 dies i 23 mesos (en un 20%). Les reaccions adverses més freqüents van ser les neurològiques (74; 22%), les hematològiques (36; 10,7%) i les cutànies (35; 10,4%).

Taula 1. Fàrmacs sospitosos més freqüents en les notificacions

Subgrup terapèutic	N (%)	Principi actiu	N
Vacunes	56 (16,1%)	vacuna pneumococ	12
		triple vírica	11
		vacuna DTP	8
Antibiòtics sistèmics	45 (13%)	gentamicina	4
		meropenem	4
Immunosupressors	38 (10,9%)	infiximab	12
		tacrolimús	7
Antiepilèptics	30 (8,6%)	valproat sòdic	9
		oxcarbazepina	5
Psicolèptics	19 (5,4%)	risperidona	5
		aripirazol	4
Antivírics	17 (4,9%)	zidovudina	4
Psicoanalèptics	16 (4,6%)	metilfenidat	7
Antiinflamatoris	15 (4,3%)	ibuprofèn	9
		diclofenac	2
Antineoplàstics	14 (4%)	dactinomicina	5
Analgèsics	12 (3,4%)	metamizol	5
		paracetamol	2

Penicilinas

- Penicilinas de espectro reducido
 - Penicilina G benzatina
 - Penicilina G procaína
 - Penicilina G sódica
 - Penicilina V
- Penicilinas de espectro ampliado
 - Amoxicilina
 - Amoxicilina-ácido clavulánico
 - Ampicilina
- Penicilinas antiestafilocócicas
 - Cloxacilina
- Carboxi y ureidopenicilinas
 - Ticarcilina
 - Piperacilina-tazobactam

Monobactámicos

- Aztreonam

Carbapenémicos

- Doripenem
- Ertapenem
- Imipenem-cilastatina
- Meropenem

Cefalosporinas

- Cefalosporinas de primera generación
 - Cefadroxilo
 - Cefalexina
 - Cefazolina
 - Cefradina
- Cefalosporinas de segunda generación
 - Cefaclor
 - Cefonicida
 - Cefoxitina
 - Cefprozilo
 - Cefuroxima
 - Cefuroxima axetilo
- Cefalosporinas de tercera generación
 - Cefditoreno
 - Cefixima
 - Cefotaxima
 - Cefpodoxima proxetilo
 - Ceftazidima
 - Ceftibuteno
 - Ceftizoxima
 - Ceftriaxona
- Cefalosporinas de cuarta generación
 - Cefepima

Aminoglucósidos

- Amikacina
- Gentamicina
- Neomicina
- Tobramicina

Macrólidos

- Azitromicina
- Claritromicina
- Eritromicina
- Espiramicina acetilo
- Josamicina
- Midekamicina diacetato
- Roxitromicina
- Telitromicina

Lincosamidas

- Clindamicina
- Lincomicina

Tetraciclinas

- Doxiciclina
- Minociclina
- Tigeciclina

Quinolonas

Glucopéptidos

- Teicoplanina
- Vancomicina

Otros antibacterianos sistémicos

- Cloranfenicol
- Colistina
- Cotrimoxazol
- Daptomicina
- Fosfomicina
- Linezolid
- Metronidazol
- Quinupristina-dalfopristina
- Rifampicina
- Rifaximina
- Trimetoprima



Penicil·lines

Efectos indeseados. Las más frecuentes son las erupciones cutáneas (principalmente, con amoxicilina y ampicilina) y la diarrea. El principal problema de toxicidad de las penicilinas son las reacciones de hipersensibilidad. Se han descrito reacciones alérgicas en un 1 a 10% de los pacientes tratados, y anafilácticas en menos de un 0,05%. Los pacientes con antecedentes de anafilaxia, urticaria o erupción inmediatamente después de la administración de penicilina tienen riesgo de reacciones de hipersensibilidad inmediatas, y en ellos está claramente desaconsejado el uso de otro betalactámico. En la práctica es difícil distinguir si el origen de un exantema, durante un tratamiento con penicilinas, es debido o no a hipersensibilidad y, ante la duda, conviene realizar una historia clínica completa, unas pruebas cutáneas y un estudio adecuado antes de reexponer al paciente a una penicilina. Otros efectos indeseados más raros son anemia hemolítica, neutropenia y nefritis intersticial que, igualmente, parecen tener un origen inmunitario. También se han descrito casos de colitis pseudomembranosa y hepatitis (sobre todo, colestásica) con la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico, hipopotasemia con ticarcilina y toxicidad neurológica (encefalopatía, convulsiones), con la administración de dosis altas de penicilinas o en pacientes con insuficiencia renal.



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Ref: 2006/01

USO DE LA ASOCIACIÓN AMOXICILINA-ÁCIDO CLAVULÁNICO Y RIESGO DE HEPATOTOXICIDAD

A la luz de varios estudios recientemente publicados^{1, 2}, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha evaluado el riesgo de toxicidad hepática asociado al uso de la asociación amoxicilina-ácido clavulánico (amoxiclavulánico) en España y ha recomendado a la AEMPS informar a los profesionales sanitarios de las conclusiones de su evaluación, las cuales fueron las siguientes:

1. El riesgo de hepatotoxicidad aguda de amoxiclavulánico es conocido desde hace años y se encuentra recogido en la ficha técnica de todos los productos comercializados en España. El patrón funcional de hepatotoxicidad puede ser variable, aunque hasta ahora se han descrito fundamentalmente lesiones colestásicas y mixtas que parecen relacionarse con una edad más avanzada. El mecanismo fisiopatológico de producción de la toxicidad es desconocido, si bien una proporción relevante de pacientes presenta signos concomitantes de hipersensibilidad.
2. La lesión hepática aguda puede ocurrir durante el tratamiento y hasta varias semanas después de finalizado el mismo. No se ha demostrado que la monitorización de la función hepática pueda servir para prevenir o detectar precozmente la lesión hepática.
3. La incidencia estimada de hepatotoxicidad en los adultos es de 1 caso por cada 10.000 cursos de tratamiento¹. La frecuencia podría ser inferior en población pediátrica (<16 años), aunque se carece de información apropiada en este segmento de edad. Aunque se han apuntado algunos factores de riesgo (edad superior a 60 años y la duración de tratamiento), en principio todos los pacientes que tomen el medicamento son susceptibles de presentar hepatotoxicidad.
4. En el año 2004, se ha estimado que a cargo del Sistema Nacional de Salud se han dispensado más de 5,6 millones de cursos de tratamiento de amoxiclavulánico en adultos y 1,6 millones en niños, representando el 51% del consumo extrahospitalario de todos los beta-lactámicos y el 34% de todos los antibióticos.

5. De acuerdo con los datos del Registro realizado en España por el Grupo Español para el Estudio de la Enfermedad Hepática inducida por Medicamentos, la hepatotoxicidad aguda inducida por amoxicilina-ácido clavulánico es la primera causa de ingreso hospitalario por hepatotoxicidad medicamentosa en la población adulta². Esto se debe al elevado uso que se realiza de este medicamento, que convierte una reacción adversa de baja frecuencia en un problema de salud pública.
6. La asociación amoxicilina-a. clavulánico solo está indicada para las infecciones causadas por bacterias resistentes a amoxicilina debido a la producción de beta-lactamasas. Según los expertos consultados, el patrón epidemiológico de infecciones susceptibles de ser tratadas con esta asociación no justifica en absoluto un uso tan elevado. En este sentido debe de recordarse que:

- La resistencia adquirida del neumococo (*S. pneumoniae*) no está mediada por beta-lactamasas, por lo que la asociación amoxicilina-ácido clavulánico no añade eficacia al uso de amoxicilina sola.
- Las infecciones del tracto respiratorio superior son frecuentemente virales y en general no requieren tratamiento antibiótico. Las infecciones causadas por *S. pyogenes* son susceptibles de tratamiento con penicilina V o con amoxicilina. Dado que el *S. pyogenes* no es productor de beta-lactamasas, la asociación amoxicilina-ácido clavulánico no añade eficacia a los antibióticos antes citados y se desaconseja su uso.
- Para conocer el tratamiento empírico adecuado a cada infección según la localización y el patrón epidemiológico en España se recomienda consultar las guías clínicas de las sociedades científicas³⁻⁵. A modo de orientación, se incluye como anexo a esta nota un resumen de las recomendaciones de tratamiento de las infecciones más frecuentes en la comunidad, extractado de los protocolos clínicos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)³, Asociación Española de Pediatría⁴, Academia Americana de Pediatría⁵ y expertos consultados. También se recomienda seguir el documento sobre utilización de antibióticos en atención primaria recientemente publicado por varias sociedades científicas⁹.

Cefalosporines

Efectos indeseados. Los más característicos son las reacciones de hipersensibilidad, como exantema, urticaria, eosinofilia, fiebre y reacciones similares a la enfermedad del suero. Se considera que hay hipersensibilidad a las cefalosporinas en un 10% de los pacientes alérgicos a la penicilina, aunque también hay que decir que algunos autores sugieren que el riesgo variaría según la estructura química de la cefalosporina y la de la penicilina con que se hubiera producido el antecedente de alergia.

Cefepima: encefalopatia/neurotoxicitat

- Casos notificats al programa de farmacovigilància hospitalària (HUVH)
- Publicacions
- Alerta FDA



U.S. Food and Drug Administration

Protecting and Promoting *Your* Health

FDA Drug Safety Communication: Cefepime and risk of seizure in patients not receiving dosage adjustments for kidney impairment

(en Español)

Safety Announcement

Additional Information for Patients and Caregivers

Additional Information for Health Care Professionals

Data Summary

Safety Announcement

[6-26-2012] The U.S. Food and Drug Administration (FDA) is reminding health care professionals about the need to adjust the dosage of the antibacterial drug cefepime in patients with renal (kidney) impairment. There have been cases of a specific type of seizure called nonconvulsive status epilepticus associated with the use of cefepime, primarily in patients with renal impairment who did not receive appropriate dosage adjustments of cefepime. The *Warnings and Precautions* and *Adverse Reactions* sections of the cefepime label are being revised to highlight this risk.

[Show additional filters](#)

Display Settings: Summary, 20 per page, Sorted by Recently Added

[Send to:](#)

Article types

Review
More ...

Text availability

Abstract available
Free full text available
Full text available

Publication dates

5 years
10 years
Custom range...

Species

Humans
Other Animals

[Clear all](#)

[Show additional filters](#)

Results: 1 to 20 of 33

<< First < Prev Page of 2 [Next >](#) [Last >>](#)

- [Cefepime neurotoxicity in the intensive care unit: a cause of severe, underappreciated encephalopathy.](#)
1. Fugate JE, Kalimullah EA, Hocker SE, Clark SL, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Crit Care. 2013 Nov 7;17(6):R264. [Epub ahead of print] PMID: 24200036 [PubMed - as supplied by publisher] [Related citations](#)
- [Effectiveness of early haemodialysis in cefepime-induced neurotoxicity.](#)
2. Heras M, Parra MA, Macías MC, Azanza JR, Prado F, Sánchez R, Fernández-Reyes MJ. Nefrologia. 2013;33(2):273-5. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2012.Jun.11518. English, Spanish. No abstract available. PMID: 23511766 [PubMed - in process] **Free Article** [Related citations](#)
- [Therapeutic drug monitoring when using cefepime in continuous renal replacement therapy: seizures associated with cefepime.](#)
3. Smith NL, Freebairn RC, Park MA, Wallis SC, Roberts JA, Lipman J. Crit Care Resusc. 2012 Dec;14(4):312-5. PMID: 23230881 [PubMed - indexed for MEDLINE] [Related citations](#)
- [Pediatric cefepime neurotoxicity.](#)
4. Landgrave LC, Lock JL, Whitmore JM, Belcher CE. Pediatr Neurol. 2012 Dec;47(6):458-60. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.08.017. PMID: 23127270 [PubMed - indexed for MEDLINE] [Related citations](#)

De: Subcomissió d'antibiòtics i altres antiinfecciosos.

A: personal facultatiu de l'Hospital.

Data: novembre de 2012.

Assumpte: Risc d'encefalopatia per cefepima.

Un dels efectes indesitjats de la **cefepima** és l'**encefalopatia** (al·lucinacions, confusió, estupor i coma). El seu risc s'incrementa amb l'ús de dosis altes i en pacients amb insuficiència renal.

Malgrat les notificacions realitzades, en el nostre hospital se'n segueixen observant casos, generalment en pacients amb insuficiència renal.

Per disminuir la incidència d'aquesta complicació, cal recordar que s'ha d'ajustar la dosi de **cefepima** en funció de l'aclariment de creatinina segons el següent esquema.

Adults

Infecció	Aclariment de creatinina (ml/min)			
	> 50	30-50	11-29	≤ 10
• Tractament empíric dels episodis febrils en pacients neutropènics				
• Infeccions greus produïdes per <i>Pseudomonas</i>	2 g/8 h	2 g/12 h	2 g/24 h	1 g/24 h

Els pacients hemodialitzats han de rebre 1g el primer dia de tractament, seguit de 500 mg/dia els dies successius. Els dies en que es dugui a terme l'hemodiàlisi, cal esperar a la seva finalització per administrar la **cefepima**.

Pediatría

	Dosi diària*	Nº administracions / dia
Nounats		
< 14 dies	60-90 mg/kg	2-3
> 14 dies	100-150 mg/kg	2-3
Lactants i nens	150 mg/kg (dosi màx. 6g)	3-4

* En pacients amb fibrosi quística o immunodeprimits amb febre d'origen desconegut, les infeccions produïdes per *P. aeruginosa* requeriran les dosis més altes en 4 administracions

Carbapenèemics

meropenem

N'APPORTE RIEN DE NOUVEAU

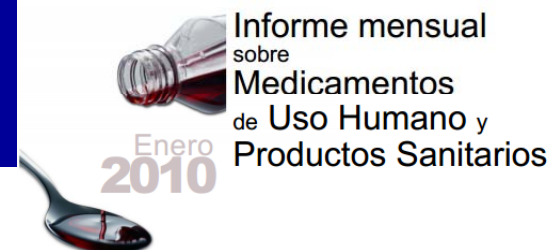


Dans le groupe des carbapénèmes, le *méropénem* (Meronem^o) n'est pas plus efficace que l'*imipénem + cilastatine* (Tienam^o) et il n'a globalement pas moins d'effets indésirables.

Rev Prescrire 2003 ; 23 (245) : 821.

Activitat gram+ vs gram-

L'association *imipénem + cilastatine* provoque des convulsions chez 0,2 à 1,5 % des patients (30,31). Le risque est plus important lors du traitement d'infections méningées ou en cas d'insuffisance rénale. Il paraît moindre sous *méropénem*. Ainsi, lors d'une méta-analyse commanditée par la firme et portant sur 9 514 patients inclus dans 46 essais cliniques, 5 cas de convulsions (0,28 %) ont été observés sous *imipénem + cilastatine* versus 4 cas (0,08 %) sous *méropénem*.



2. Información sobre seguridad

- **Ácido valproico: interacción con carbapenems**

Se debe evitar el uso concomitante de carbapenems y ácido valproico debido a la reducción de las concentraciones plasmáticas de valproato.

La interacción entre carbapenems y ácido valproico es una interacción conocida mediante estudios publicados^{1, 2}, casos notificados y la información procedente de un estudio en voluntarios sanos (no publicado). Se ha comunicado una reducción del 60-100% en los niveles plasmáticos de valproato en un periodo de dos días, por lo que el efecto terapéutico del ácido valproico puede verse reducido, considerándose una interacción clínicamente relevante.

Dada la magnitud de la reducción de los niveles plasmáticos y el tiempo reducido en el que parece producirse esta disminución, la monitorización de los niveles plasmáticos o los ajustes de dosis no se consideran de utilidad para manejar adecuadamente esta interacción. Hasta el momento no se conoce con certeza el mecanismo de esta interacción.

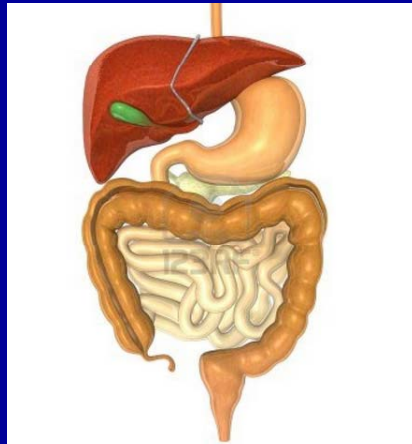
Teniendo en cuenta esta información, se ha acordado actualizar las fichas técnicas y prospectos de todos los medicamentos autorizados con carbapenems (doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem) y con ácido valproico, para incluir información y una advertencia específica sobre esta interacción.

1. Spriet I, Goyens J, Meersseman W, et al. Interaction between valproate and meropenem: a retrospective study. *Ann Pharmacother.* 2007; 41: 1130-1136.
2. Mori H, [Takahashi K](#), Mizutani T. [Interaction between valproic acid and carbapenem antibiotics](#). *Drug Metab Rev.* 2007; 39: 647-657.

Fitxa tècnica meropenem

Se han notificado descensos en los niveles sanguíneos del ácido valproico cuando se ha co-administrado con agentes carbapenemes, dando lugar en unos dos días a una disminución de un 60-100% en los niveles de dicho ácido. Debido al rápido inicio y al amplio descenso, la co-administración de ácido valproico con agentes carbapenemes no se considera manejable, y por tanto debe evitarse (ver sección 4.4).

Macròlids



FDA Drug Safety Communication: Azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heart rhythms

Safety Announcement

[3-12-2013] The U.S. Food and Drug Administration (FDA) is warning the public that azithromycin (Zithromax or Zmax) can cause abnormal changes in the electrical activity of the heart that may lead to a potentially fatal irregular heart rhythm. Patients at particular risk for developing this condition include those with known risk factors such as existing QT interval prolongation, low blood levels of potassium or magnesium, a slower than normal heart rate, or use of certain drugs used to treat abnormal heart rhythms, or arrhythmias. This communication is a result of our review of a study by medical researchers as well as another study by a manufacturer of the drug that assessed the potential for azithromycin to cause abnormal changes in the electrical activity of the heart.

The [azithromycin drug labels](#) have been updated to strengthen the *Warnings and Precautions* section with information related to the risk of QT interval prolongation and torsades de pointes, a specific, rare heart rhythm abnormality. Information has also been added regarding the results of a clinical QT study which showed that azithromycin can prolong the QTc interval. (see Data Summary)

Health care professionals should consider the risk of fatal heart rhythms with azithromycin when considering treatment options for patients who are already at risk for cardiovascular events (see Additional Information for Health Care Professionals below). FDA notes that the potential risk of QT prolongation with azithromycin should be placed in appropriate context when choosing an antibacterial drug: Alternative drugs in the macrolide class, or non-macrolides such as the fluoroquinolones, also have the potential for QT prolongation or other significant side effects that should be considered when choosing an antibacterial drug.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death

Wayne A. Ray, Ph.D., Katherine T. Murray, M.D., Kathi Hall, B.S.,
Patrick G. Arbogast, Ph.D., and C. Michael Stein, M.B., Ch.B.

N ENGL J MED 366;20 NEJM.ORG MAY 17, 2012

BACKGROUND

Although several macrolide antibiotics are proarrhythmic and associated with an increased risk of sudden cardiac death, azithromycin is thought to have minimal cardiotoxicity. However, published reports of arrhythmias suggest that azithromycin may increase the risk of cardiovascular death.

METHODS

We studied a Tennessee Medicaid cohort designed to detect an increased risk of death related to short-term cardiac effects of medication, excluding patients with serious noncardiovascular illness and person-time during and shortly after hospitalization. The cohort included patients who took azithromycin (347,795 prescriptions), propensity-score-matched persons who took no antibiotics (1,391,180 control periods), and patients who took amoxicillin (1,348,672 prescriptions), ciprofloxacin (264,626 prescriptions), or levofloxacin (193,906 prescriptions).

RESULTS

During 5 days of therapy, patients taking azithromycin, as compared with those who took no antibiotics, had an increased risk of cardiovascular death (hazard ratio, 2.88; 95% confidence interval [CI], 1.79 to 4.63; $P < 0.001$) and death from any cause (hazard ratio, 1.85; 95% CI, 1.25 to 2.75; $P = 0.002$). Patients who took amoxicillin had no increase in the risk of death during this period. Relative to amoxicillin, azithromycin was associated with an increased risk of cardiovascular death (hazard ratio, 2.49; 95% CI, 1.38 to 4.50; $P = 0.002$) and death from any cause (hazard ratio, 2.02; 95% CI, 1.24 to 3.30; $P = 0.005$), with an estimated 47 additional cardiovascular deaths per 1 million courses; patients in the highest decile of risk for cardiovascular disease had an estimated 245 additional cardiovascular deaths per 1 million courses. The risk of cardiovascular death was significantly greater with azithromycin than with ciprofloxacin but did not differ significantly from that with levofloxacin.

CONCLUSIONS

During 5 days of azithromycin therapy, there was a small absolute increase in cardiovascular deaths, which was most pronounced among patients with a high baseline risk of cardiovascular disease. (Funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute and the Agency for Healthcare Quality and Research Centers for Education and Research on Therapeutics.)

In conclusion, during 5 days of azithromycin therapy, there was a small absolute increase in cardiovascular deaths. As compared with amoxicillin, there were 47 additional cardiovascular deaths per 1 million courses of azithromycin therapy; for patients in the highest decile of baseline risk of cardiovascular disease, there were 245 additional cardiovascular deaths per 1 million courses.

ORIGINAL ARTICLE

Use of Azithromycin and Death from Cardiovascular Causes

Henrik Svanström, M.Sc., Björn Pasternak, M.D., Ph.D.,
and Anders Hviid, Dr.Med.Sci.

N ENGL J MED 368;18 NEJM.ORG MAY 2, 2013

Perspective
MAY 2, 2013

Cardiovascular Risks with Azithromycin and Other Antibacterial Drugs

Andrew D. Mosholder, M.D., M.P.H., Justin Mathew, Pharm.D., John J. Alexander, M.D., M.P.H., Harry Smith, Ph.D.,
and Sumathi Nambiar, M.D., M.P.H.

Related article, p. 1704

Fitxa tècnica

Durante el tratamiento con otros macrólidos, se ha observado una prolongación de la repolarización cardíaca y del intervalo QT, confiriendo un riesgo para desarrollar una arritmia cardíaca y *torsade de pointes*. No puede descartarse un efecto similar para azitromicina en pacientes con mayor riesgo de sufrir prolongación de la repolarización cardíaca (ver sección 4.8), por lo que deberá tenerse precaución cuando se trate a pacientes:

- con prolongación de intervalo QT documentada o congénita.
- que actualmente estén recibiendo tratamiento con otras sustancias activas que prolonguen el intervalo QT, tales como antiarrítmicos clases IA y III, cisaprida y terfenadina.
- con alteración en los electrolitos, particularmente con hipopotasemia e hipomagnesemia.
- con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca grave.

COMUNICACIÓN SOBRE RIESGOS DE MEDICAMENTOS PARA PROFESIONALES SANITARIOS

Ref: 2007/04

30 de marzo de 2007

RESTRICCIONES DE USO Y ADVERTENCIAS SOBRE TELITROMICINA (KETEK®)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) considera necesario informar a los profesionales sanitarios sobre las recomendaciones que ha realizado la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), a través del Comité para Medicamentos de Uso Humano (CHMP), relativas a las restricciones de uso de telitromicina (Ver también [Nota Informativa 2003/05](#)). Este principio activo se encuentra autorizado en nuestro país con el nombre comercial Ketek®.

Desde Enero de 2006, el CHMP ha llevado a cabo una revisión de la seguridad y eficacia de telitromicina, estudiando las notificaciones de daño hepático severo en pacientes que estaban en tratamiento con dicho fármaco. Como parte de esta revisión, se han introducido en la ficha técnica de telitromicina varias actualizaciones respecto a su seguridad, reforzándose la advertencia sobre reacciones hepáticas severas y contraindicaciones de su uso en pacientes con historia previa de alteraciones hepáticas.

Recientemente, en su reunión de marzo de 2007, el CHMP concluyó que la eficacia de telitromicina está demostrada en sus indicaciones aprobadas. No obstante, su uso está asociado con un mayor riesgo de ciertos efectos adversos, algunos de los cuales pueden ser graves. Entre estos se incluye empeoramiento de la miastenia gravis (empeoramiento que podría amenazar la vida del paciente), pérdida transitoria de la conciencia y alteraciones temporales de la visión. Raramente se han notificado problemas hepáticos severos, sin presentarse con mayor frecuencia que la observada para otros antibióticos.

Por ello, las medidas adoptadas respecto a las condiciones de uso de telitromicina, tomando como base la revisión y recomendaciones del CHMP, han sido las siguientes:

- Se restringe el uso de telitromicina en tres de sus cuatro indicaciones autorizadas. En bronquitis, sinusitis y faringitis/amigdalitis, telitromicina solo debe utilizarse para infecciones causadas por cepas bacterianas para las que se sospecha o se ha probado que sean resistentes a antibióticos macrólidos o beta-lactámicos, o para pacientes que no puedan ser tratados con estos antibióticos.
- No se introducen restricciones para el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad.
- Contraindicación de telitromicina en pacientes diagnosticados de miastenia gravis.
- Se refuerzan las advertencias sobre pérdida de conciencia transitoria y efectos sobre la visión en la información del producto.

El CHMP ha concluido que los beneficios de telitromicina continúan superando los riesgos en el tratamiento de bronquitis, sinusitis y faringitis/amigdalitis, si se utilizan en concordancia con las actualizaciones de la información del producto. Se recomienda tener en cuenta a la hora de la prescripción las guías oficiales sobre el uso apropiado de antibióticos y la prevalencia local de resistencias.

Quinolones

- gastrointestinals
- cutanis (al·lèrgia, fotosensibilitat)
- alteracions del son, taquicàrdia, ansietat
- convulsions
- allargament QT i risc d'arítmies,
- lesions i ruptures tendinoses
- anomalies cartilaginoses en animals immadurs

Med Clin (Barc) 2001; 117: 676-677

I. DANÉS Y J.M. ARNAU.– ¿ES SEGURA LA ADMINISTRACIÓN DE QUINOLONAS EN LA EDAD PEDIÁTRICA?

TABLA 1

Estudios sobre la seguridad osteoarticular a largo plazo de la utilización de quinolonas en pediatría

Autor	N	Fármaco	Tiempo de seguimiento	Variable analizada*
Schaad y Wedgwood-Krucko ⁶	11	Ácido nalidíxico	3-12 años	Evaluación clínica
Adam ⁷	50	Ácido nalidíxico	2 años	Radiografía
Cruciani et al ⁸	21	Norfloxacin	2-5 años	Radiografía
Schaad et al ³	18	Ciprofloxacino	4-6 meses	RM
Schaad et al ⁹	2	Ciprofloxacino	3 años	RM y estudio histopatológico
Nuutinen et al ¹⁰	78	Ácido nalidíxico	15-25 años	Evaluación clínica
Danisovicová et al ¹¹	14	Ciprofloxacino/ofloxacino		RM
Aricò et al ¹²	5	Norfloxacin	7 años	Evaluación clínica y RM
Pradhan et al ¹³	53	Ciprofloxacino	2 años	RM a los 10-15 días de tratamiento y evaluación clínica a largo plazo
Bethell et al ¹⁴	326	Ciprofloxacino/ofloxacino	2 años	Evaluación clínica

*La evaluación clínica incluye valoración de los signos, síntomas y crecimiento. RM: resonancia magnética.

Ciprofloxacin safety in paediatrics: a systematic review

Abiodun Adefurin,¹ Helen Sammons,¹ Evelyne Jacqz-Aigrain,² Imti Choonara¹

105 articles
16.184 patients
1.065 efectes indesitjats

32 articles amb descripció d'artropatia
(només 10 amb informació ben detallada)

Table 2 Summary of reported adverse events (AEs) from 68 studies

AEs	Frequency
Musculoskeletal	232*
Abnormal liver function tests	139
Nausea	75
Blood cell count derangements	57
Vomiting	56
Rash	51
Injection site reaction	47
Headache	41
Hearing/eye associated AEs	42
Abdominal pain/discomfort	38
Diarrhoea	36
Psychiatric disorders	18
Dizziness/decreased consciousness	13
Pruritus	2
Irritability/anxiety/nervousness	12
Photosensitivity	10
Acute renal failure/impaired renal function	9
Abdominal distension	8
Allergy/anaphylactoid reaction	7
Oral cavity abnormalities	6
Bleeding	6
Hemiparesis/hypotonia/hyperreflexia/ataxia	5
Fever/hot flushes	5
Rigors/shivering/tremors	4
Interstitial nephritis	4
Others [†]	34
Not specified [‡]	98
Total	1065

What is already known on this topic

- ▶ Ciprofloxacin is a broad spectrum, bactericidal antibiotic with good tissue penetration.
- ▶ Ciprofloxacin and fluoroquinolones as a group, cause arthropathy in weight bearing joints of juvenile animals.
- ▶ The use of ciprofloxacin in paediatrics has been limited due to the possibility of arthropathy.

What this study adds

- ▶ Musculoskeletal adverse events (AEs) are the most frequently reported AEs in paediatric patients after ciprofloxacin use.
- ▶ All musculoskeletal AEs reported in the literature have been reversible following withdrawal of ciprofloxacin.

Linezolid

- Mielosupressió (anèmia, plaquetopènia, neutropènia o pancitopènia)
- Es desaconsella el seu ús en pacients que reben fàrmacs amb acció serotoninèrgica (inclosos antidepressius inhibidors de la recaptació de serotonina) pel risc de síndrome serotoninèrgica
- S'ha descrit neuropatia òptica, especialment en tractaments llargs, i cal advertir els pacients que comuniquin qualsevol alteració visual per avaluar-ho adequadament.



U.S. Food and Drug Administration

Protecting and Promoting *Your* Health

FDA Drug Safety Communication: Serious CNS reactions possible when linezolid (Zyvox) is given to patients taking certain psychiatric medications

[Safety Announcement](#)

[Additional Information for Patients](#)

[Additional Information for Healthcare Professionals](#)

[Data Summary](#)

[References](#)

Safety Announcement

[07-26-2011] The U.S. Food and Drug Administration (FDA) has received reports of serious central nervous system (CNS) reactions when the antibacterial drug linezolid (marketed as Zyvox) is given to patients taking psychiatric medications that work through the serotonin system of the brain (serotonergic psychiatric medications). A list of the serotonergic psychiatric medications that can interact with linezolid can be found [here](#).

Although the exact mechanism of this drug interaction is unknown, linezolid inhibits the action of monoamine oxidase A—an enzyme responsible for breaking down serotonin in the brain. It is believed that when linezolid is given to patients taking serotonergic psychiatric medications, high levels of serotonin can build up in the brain, causing toxicity. This is referred to as Serotonin Syndrome—signs and symptoms include mental changes (confusion, hyperactivity, memory problems), muscle twitching, excessive sweating, shivering or shaking, diarrhea, trouble with coordination, and/or fever.

Facts about Linezolid (Zyvox)

- Used to treat infections, including pneumonia, infections of the skin, and infections caused by a resistant bacterium (*Enterococcus faecium*).
- Is a reversible monoamine oxidase inhibitor (MAOI).

Daptomicina

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a linezolid o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1).

Linezolid no debe usarse en pacientes que estén tomando medicamentos que inhiban las monoamino oxidasas A o B (p.ej. fenelzina, isocarboxazida, selegilina, moclobemida) ni durante las dos semanas siguientes a la toma dicha medicación.

A menos que se disponga de los medios necesarios para realizar un estrecho control y monitorización de la tensión arterial, linezolid no se administrará a pacientes con las siguientes condiciones clínicas basales o que estén en tratamiento con los siguientes medicamentos:

- Pacientes con hipertensión no controlada, feocromocitoma, síndrome carcinoide, tirotoxicosis, trastorno bipolar, alteraciones psicoafectivas, estado confusional agudo.
- Pacientes que tomen cualquiera de estos medicamentos: inhibidores de la recaptación de serotonina (ver sección 4.4), antidepresivos tricíclicos, agonistas del receptor 5-HT₁ de serotonina (triptanos), simpaticomiméticos de acción directa o indirecta (incluyendo broncodilatadores adrenérgicos, pseudoefedrina y fenilpropanolamina), vasopresores (p.ej. epinefrina, norepinefrina), fármacos dopaminérgicos (p.ej. dopamina, dobutamina), petidina o buspirona.

Cubicin (daptomycin): Drug Safety Communication - Risk of Eosinophilic Pneumonia

Search MedWatch



[Posted 07/29/2010]

AUDIENCE: Infectious Disease, Pulmonology

ISSUE: FDA notified healthcare professionals and patients about the potential for developing eosinophilic pneumonia during treatment with Cubicin (daptomycin), an intravenous antibacterial drug indicated for use in treatment of serious skin infections and bloodstream infections. Eosinophilic pneumonia is a rare but serious condition where a type of white blood cell (eosinophil) fills the lungs. Symptoms of eosinophilic pneumonia include fever, cough, shortness of breath, and difficulty breathing. Eosinophilic pneumonia may lead to progressive respiratory failure and is potentially fatal if not quickly recognized and appropriately managed.

BACKGROUND: FDA has reviewed published case reports of Cubicin-associated eosinophilic pneumonia and conducted a review of post-marketing adverse event reports from the FDA's Adverse Event Reporting System. FDA's review identified 7 cases of eosinophilic pneumonia between 2004 and 2010 that were most likely associated with Cubicin. Based on these reviews, FDA determined that eosinophilic pneumonia can be associated with Cubicin use and requested that the manufacturer of Cubicin include this information in the *Warnings and Precautions* and *Adverse Reactions, Post-Marketing Experience* sections of the drug label.

RECOMMENDATION: Healthcare professionals should closely monitor patients being treated with Cubicin for eosinophilic pneumonia. Patients receiving Cubicin should immediately contact their healthcare professional if they develop a new or worsening fever, cough, shortness of breath, or difficulty breathing.

Tigeciclina

L'efecte advers més freqüent és el vòmit; pot produir elevacions de les transaminases i, excepcionalment, hepatitis greu i pancreatitis.

Contraindicacions: embaràs, lactància, menors de 18 anys.

Tygacil (tigecycline): Label Change - Increased Mortality Risk

Search MedWatch



[Posted 09/01/2010]

AUDIENCE: Infectious Disease, Critical Care Medicine, Internal Medicine

ISSUE: FDA reminded healthcare professionals of an increased mortality risk associated with the use of the intravenous antibacterial Tygacil (tigecycline) compared to that of other drugs used to treat a variety of serious infections. The increased risk was seen most clearly in patients treated for hospital-acquired pneumonia, especially ventilator-associated pneumonia, but was also seen in patients with complicated skin and skin structure infections, complicated intra-abdominal infections and diabetic foot infections. FDA has updated sections of the Tygacil drug label to include information regarding increased mortality risk of Tygacil.

BACKGROUND: Tygacil is approved by FDA for the treatment of complicated skin and skin structure infections, complicated intra-abdominal infections, and community acquired pneumonia. Tygacil is not approved for the treatment of hospital-acquired pneumonia (including ventilator-associated pneumonia) or diabetic foot infection. The increased risk was determined using a pooled analysis of clinical trials. See the Data Summary section of the FDA Drug Safety Communication for additional details.

RECOMMENDATION: Alternatives to Tygacil should be considered in patients with severe infections. Healthcare professionals and patients are encouraged to report adverse events or side effects related to the use of this product to the FDA's MedWatch Safety Information and Adverse Event Reporting Program:

The pooled analysis grouped 13 trials with patients given Tygacil for both approved and unapproved indications by type of infection (see Table below), comparing the overall mortality for Tygacil vs. pooled control agents. Overall, in the trials, death occurred in 4.0% (150/3788) of patients receiving Tygacil and 3.0% (110/3646) of patients receiving comparator antibiotics. An adjusted risk difference for all-cause mortality based on a random effects model stratified by trial weight was 0.6% (95% CI 0.1, 1.2) between Tygacil and comparator treated patients. Results are shown in the following table:

Patients with outcome of death by infection type

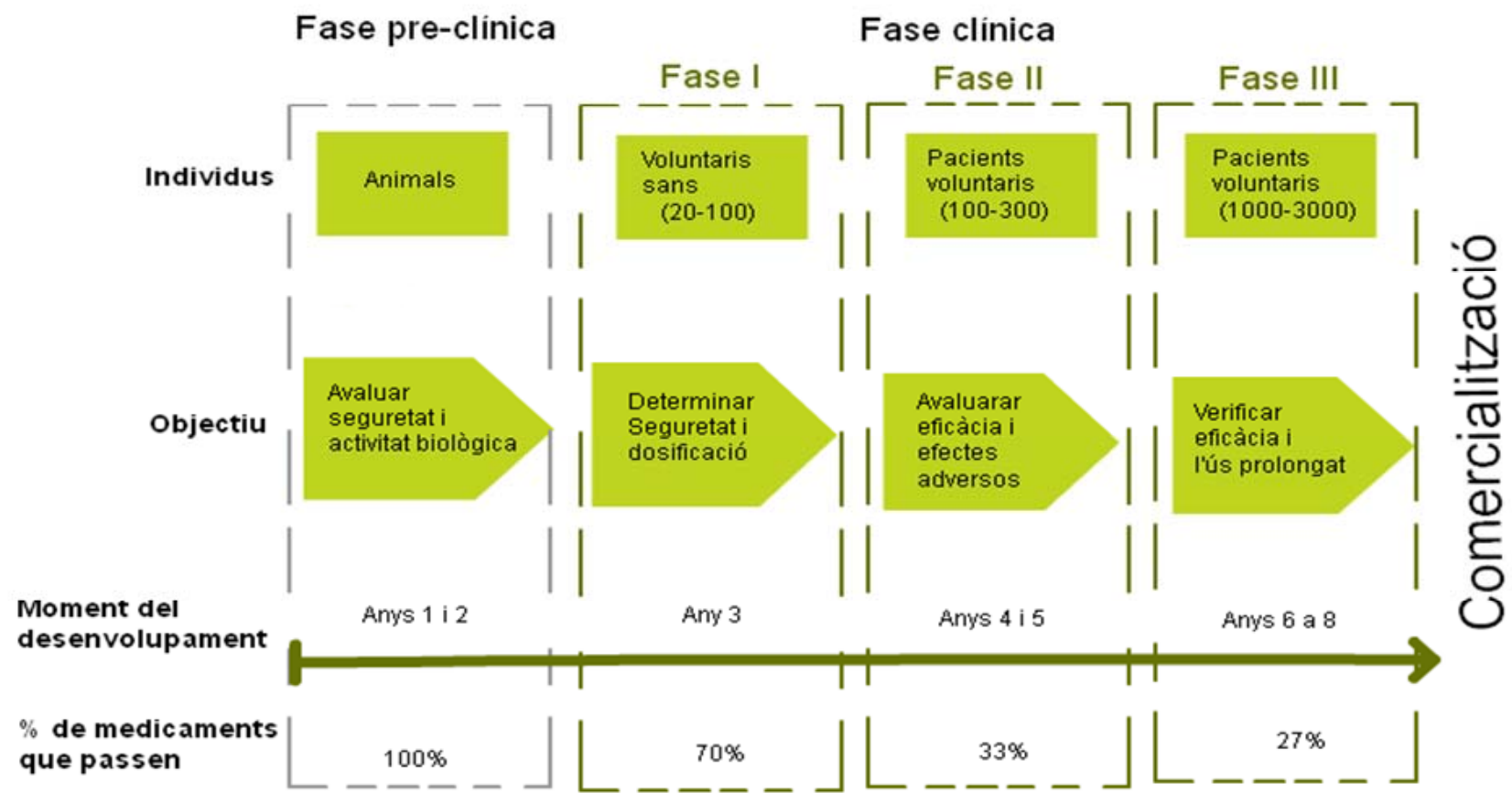
Infection Type	Tygacil deaths/total patients (%)	Comparator Antibiotics deaths/total patients (%)	Risk Difference* (95% Confidence Interval)
cSSSI	12/834 (1.4%)	6/813 (0.7%)	0.7 (-0.3, 1.7)
cIAI	42/1382 (3.0%)	31/1393 (2.2%)	0.8 (-0.4, 2.0)
CAP	12/424 (2.8%)	11/422 (2.6%)	0.2 (-2.0, 2.4)
HAP	66/467 (14.1%)	57/467 (12.2%)	1.9 (-2.4, 6.3)
Non-VAP†	41/336 (12.2%)	42/345 (12.2%)	0.0 (-4.9, 4.9)
VAP†	25/131 (19.1%)	15/122 (12.3%)	6.8 (-2.1, 15.7)
RP	11/128 (8.6%)	2/43 (4.7%)	3.9 (-4.0, 11.9)
DFI	7/553 (1.3%)	3/508 (0.6%)	0.7 (-0.5, 1.8)
Overall Adjusted	150/3788 (4.0%)	110/3646 (3.0%)	0.6 (0.1, 1.2) **

cSSSI = Complicated skin and skin structure infection; cIAI = Complicated intra-abdominal infections; CAP = Community-acquired pneumonia; HAP = Hospital-acquired pneumonia; VAP = Ventilator-associated pneumonia; RP = Resistant pathogens; DFI = Diabetic foot infection.

*Risk Difference = the difference between the percentage of patients who died in the Tygacil and comparator antibiotic groups. The 95% CI for each infection type was calculated using the normal approximation method without continuity correction.

† Subgroups of the HAP population

- Només s'ha d'emprar en situacions en què se sap o se sospita que no hi ha altres alternatives adequades
- Només està aprovat per al tractament d'infeccions complicades de pell i teixits tous i infeccions intraabdominals complicades
- En els assaigs clínics en diferents indicacions s'ha constatat una taxa de mortalitat més alta en tractats amb tigeiclina que en el grup comparador
- Pitjors resultats en pacients amb pneumònia



Procés de desenvolupament d'un medicament

Assaigs clínics



Recerca

Publicació en revistes
Revistes mèdiques

Registres d'assaigs clínics

Comercialització



Informació "oficial"
Fitxa tècnica, prospecte

Pràctica clínica real



Ús habitual

Publicació de casos
Revistes mèdiques

Alertes de
farmacovigilància

Informes d'avaluació,
revisions

Butlletins

Estudis
postcomercialització



Com notificar sospites?

- <http://www.icf.uab.es/>

- Interconsulta a SAP
(Farmacologia Clínica)

- Tf. 4105

NOTIFICACIÓ DE SO SPITA DE REACCIÓ ADVERSA A UN MEDICAMENT

Notifiqueu-nos, si us plau, les reaccions adverses als fàrmacs introduïts fa poc en el mercat. Notifiqueu-nos, també, les reaccions greus o rares a altres fàrmacs. S'han de considerar com a medicaments les vacunes, els medicaments publicitaris, els radiofàrmacs, les plantes medicinals, les fórmules magistralis, els medicaments homeopàtics i els gasos medicinals. Per a les vacunes i altres medicaments biològics, indiqueu la marca, la presentació i el número de lot.

No deixeu de notificar pel fet de desconèixer una part de la informació que us demanem.

NOM DEL PACIENT
(Com a mínim s'ha d'escriure les inicials del pacient)

(Les dades d'identificació del pacient permeten saber si s'ha repetit alguna reacció; aquesta informació serà tractada de manera estrictament confidencial)

Sexe (M /F) Edat _____ Pes (Kg) _____

Pacient hospitalitzat

no
 sí Història clínica _____

MEDICAMENT (nom comercial)	Dosi diària/via	Dates		Motiu prescripció
		Inici	Final	
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____

REACCIÓ	Dates		Desenllaç (recuperat,mort,seqüeles...)
	Inici	Final	
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

OBSERVACIONS ADDICIONALS

METGE
 ATSDU/ QUE NOTIFICA
 FARMACÈUTIC

(aquesta informació serà tractada de manera estrictament confidencial)

Nom(*) _____
Direcció(*) _____
Població(*) _____

gràcies