

## Interação Muito Rara entre Flucloxacilina e Paracetamol risco de Acidose Metabólica



### Leitura Rápida

Especialmente em doentes com compromisso grave da função renal, malnutrição ou sépsis, a utilização concomitante de flucloxacilina e doses máximas de paracetamol pode muito raramente associar-se à ocorrência de acidose metabólica com hiato aniónico aumentado (HAGMA).

A flucloxacilina é uma penicilina semissintética do grupo das isoxazolilpenicilinas. Este antibiótico é usado em Portugal desde a década de 1970 para tratar diversas infeções causadas principalmente por *Streptococcus* e *Staphylococcus*. Por vias diversas, tanto a flucloxacilina como o paracetamol podem levar cumulativamente a um aumento de 5-oxoprolina (também conhecida como ácido piroglutâmico, ácido pidólico ou piroglutamato).

Da análise dos dados disponíveis na literatura,<sup>1,7</sup> no EudraVigilance (base de dados europeia de notificações de reações adversas a medicamentos) e na informação complementar fornecida pelo titular de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) do medicamento de referência, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) confirmou a associação de um tipo raro de acidose metabólica com o uso concomitante de flucloxacilina e paracetamol.

Esta **acidose metabólica com hiato aniónico aumentado (HAGMA – high anion gap metabolic acidosis)** é resultante da acumulação de ácido piroglutâmico (5-oxoprolina). A flucloxacilina inibe a atividade da 5-oxoprolinase, resultando em acumulação de 5-oxoprolina. Por sua vez, o paracetamol (em **uso crónico** ou em **doses elevadas**) pode causar depleção de glutatona, levando à ativação da  $\gamma$ -glutamilcisteína sintetase, a um aumento da produção de  $\gamma$ -glutamilcisteína e consequentemente a um aumento da 5-oxoprolina em circulação. Havendo insuficiência renal, a depuração daquela fica diminuída, agravando a situação. Outros fatores de risco podem ainda interferir neste ciclo.<sup>1</sup>

Apesar de muito rara, esta condição é bastante grave e potencialmente fatal. A sua relevância é relativamente maior pelo facto de existirem medicamentos contendo paracetamol não sujeitos a receita médica e por isso disponíveis para automedicação.

Para informar os profissionais de saúde sobre este risco, a EMA considerou necessária a inclusão de uma advertência no RCM, destacando os **grupos de doentes que apresentam risco acrescido** de desenvolver esta condição (o Folheto Informativo será atualizado em conformidade). Assim:

### 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Recomenda-se precaução durante a administração concomitante de flucloxacilina com paracetamol, devido ao maior risco de acidose metabólica com hiato aniónico aumentado (HAGMA – *high anion gap metabolic acidosis*). Doentes com risco elevado de HAGMA são aqueles em particular que apresentam um compromisso grave da função renal, sepsia ou malnutrição, especialmente quando são utilizadas as doses diárias máximas de paracetamol.

Após a coadministração de flucloxacilina e paracetamol, recomenda-se uma monitorização cuidadosa, a fim de detetar o aparecimento de desequilíbrios ácido-base, nomeadamente HAGMA, incluindo a pesquisa de 5-oxoprolina na urina.

Caso a flucloxacilina continue a ser administrada após a interrupção do paracetamol, é aconselhável assegurar que não existem sinais de HAGMA, dado que existe a possibilidade do quadro clínico de HAGMA ser mantido pela flucloxacilina (ver secção 4.5).

### 4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

O uso concomitante de flucloxacilina com paracetamol deve ser feito com precaução, dado que a toma conjunta foi associada a acidose metabólica com hiato aniónico aumentado, especialmente em doentes com fatores de risco (ver secção 4.4).

### 4.8. Efeitos indesejáveis

[...] Experiência pós-comercialização: casos muito raros de acidose metabólica com hiato aniónico aumentado, quando a flucloxacilina é utilizada concomitantemente com o paracetamol, geralmente na presença de fatores de risco (ver secção 4.4.).

### Referências:

- Hunter RW et al. Pyroglutamic acidosis in association with therapeutic paracetamol use. *Clinical Medicine*. 2016 Vol 16, No 6:524-9
- Jessurun N et al. Advanced age and female sex as risk factors for high anion gap metabolic acidosis after a drug interaction between paracetamol and flucloxacillin: a case series. *J Am Geriatr Soc*. 2016 Oct; 64(10):e90-e93.
- Arnold JFH et al. Een metabole acidose met een verhoogde anion-gap ten gevolge van een zeldzame complicatie van de behandeling van een *Staphylococcus aureus*-bacteriëmie. *Tijdschr Infect* 2013;8 (6): 202-208.
- Lanoy C, Bouckaert Y. Metabolic acidosis and 5-oxoprolinuria induced by flucloxacillin and acetaminophen: a case report. *J Med Case Rep* 2016 Jun 23;10(1):184.
- Demsey et al. Pyroglutamic acidemia: A cause of high anion gap metabolic acidosis. *Crit Care Med* 2000; 28: 1803-1807.
- Pitt JJ, Hauser S. Transient 5-oxoprolinuria and high anion-gap metabolic acidosis: clinical and biochemical findings in eleven subjects. *Clin Chem* 1998;44:1497-1503.
- Van den Bergh FA et al. 5-Oxoprolinurie: een verworven stofwisselingsstoornis door behandeling met flucloxaciline en paracetamol. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk* 2008; 33:39-42.

Ana Sofia Martins

## FICHA TÉCNICA

Diretora: Fátima Canedo

Editor (Coordenador): Rui Pombal

Corpo Redatorial: Ana Sofia Martins, António Leandro Ponte, Cristina Mousinho, Elsa de Fátima Costa, Fátima Bragança, Fátima Hergy, Leonor Nogueira Guerra, Magda Pedro, Márcia Silva, Sílvia Duarte, Vanda Araújo

Colaboração na Edição: Inocência Pinto

Conselho Consultivo: Conselho Diretivo do INFARMED, I.P. – Comissão de Avaliação de Medicamentos  
INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.  
Parque de Saúde de Lisboa, Av. do Brasil, N.º 53, 1749-004 Lisboa

Telefone: +351 217 987 100

Correio eletrónico: infarmed@infarmed.pt

Paginação: Letras & Sinais, Comunicação e Imagem, Lda.

ISSN: 0873-7118

Alertas e Novidades nas páginas do Infarmed

LinkedIn

Twitter

Facebook

Para novidades e publicações,  
bastam trinta segundos do seu tempo:  
registre-se aqui!

# Risco de Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (PEGA) com Acetazolamida e com Macrólidos



## Leitura Rápida

A pustulose exantemática generalizada aguda é uma reação adversa cutânea rara que tem vindo a ser associada a fármacos diversos. O antiglaucomatoso acetazolamida, por um lado, os antibióticos macrólidos, por outro, são agora adicionados à lista de medicamentos que podem causar esta reação.

*A pustulose exantemática generalizada aguda caracteriza-se por edema e eritema disseminados, cobertos por pústulas assépticas não foliculares. Na fase resolutiva, observa-se descamação. Surge habitualmente ao nível da face, pescoço, axilas, virilhas e outras pregas cutâneas, estendendo-se rapidamente, em poucos dias, a outras zonas do corpo. As manifestações cutâneas são acompanhadas de febre superior a 38°C e neutrofilia.*

*A acetazolamida é um inibidor da anidrase carbónica, com atividade diurética fraca. Diminui a formação de humor aquoso no olho, reduzindo conseqüentemente a pressão intraocular. Os medicamentos contendo acetazolamida estão assim indicados como adjuvantes no tratamento do glaucoma crónico simples (de ângulo aberto), do glaucoma secundário e, na fase pré-operatória, na terapêutica do glaucoma agudo de ângulo fechado de modo a se conseguir um abaixamento da pressão intraocular.*

*Os macrólidos são um grupo de antibióticos de amplo espectro, com um anel lactónico macrocítico na sua estrutura molecular, e que atuam como inibidores da síntese de proteínas bacterianas.*

Durante as atividades de rotina de farmacovigilância, foi detetado pelas agências do medicamento da Suécia e da Irlanda, um sinal (suspeita de problema) de segurança associado à utilização, respetivamente, de acetazolamida e de macrólidos (azitromicina, claritromicina, eritromicina, roxitromicina) e a ocorrência, aparentemente rara, de pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA). Considerando os casos do EudraVigilance (base de dados europeia de notificações de reações adversas a medicamentos), os dados da literatura científica relativamente quer à acetazolamida,<sup>1-3</sup> quer aos macrólidos,<sup>4-10</sup> bem como a informação complementar fornecida pelos titulares de AIM, a avaliação realizada pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) irá resultar em alterações aos textos de RCM (refletidas nos respetivos Folhetos Informativos).

A **Secção 4.8 do RCM** de todos aqueles medicamentos listará a PEGA como efeito indesejável.

A **Secção 4.4. de Advertências e precauções especiais de utilização da ACETAZOLAMIDA** passará a incluir o seguinte texto:

A ocorrência, no início do tratamento, de um quadro febril associado a eritema generalizado pode ser um sintoma de pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) (ver secção 4.8). Em caso de diagnóstico de PEGA, deverá interromper-se o tratamento com acetazolamida, sendo contraindicada qualquer administração subsequente de acetazolamida.

No caso dos **ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS a Secção 4.4. de Advertências e precauções especiais de utilização** terá redações ligeiramente diferentes consoante a substância específica em questão. Como exemplo representativo, transcreve-se o texto referente à azitromicina:

[...]

Tal como acontece com a eritromicina e outros macrólidos, foram notificadas reações alérgicas graves raras, incluindo edema angioneurótico e anafilaxia (raramente fatal), reações dermatológicas, incluindo pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) (raramente fatal) e reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS). Algumas destas reações [...] resultaram em sintomas recorrentes e obrigaram a um período de observação e tratamento prolongado.

Caso ocorra uma reação alérgica, o medicamento deve ser descontinuado e deve ser instituída uma terapêutica apropriada. Os médicos devem estar cientes que os sintomas alérgicos podem reaparecer quando a terapêutica sintomática é interrompida.

## Referências:

- <sup>1</sup> Paulmann M, Meckenhaupt M. Severe Drug Hypersensitivity Reactions: Clinical Pattern, Diagnosis, Etiology and Therapeutic Options. *Curr Pharm Des.* 2016;22(45) 6852-6861.
- <sup>2</sup> Fernando SL. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Australas J Dermatol.* 2012 May; 53 (2) 87-92.
- <sup>3</sup> Vassallo C et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: report of five cases and systematic review of clinical and histopathological findings. *G Ital Dermatol Venereol.* 2014 Jun; 149 (3): 281-90.
- <sup>4</sup> da Cunha Filho RR et al. Acute generalized exanthematous pustulosis by azithromycin. *International Journal of Dermatology* 2015; 54:e233-49.
- <sup>5</sup> Yamamoto, H. A Rare Case of a 6-year-old Boy with Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. *The Journal of the Japan Pediatric Society.* 2016;120 (2):528.
- <sup>6</sup> Fujikura M. A Case of Acute Generalized Exanthematous Pustulosis Preceded by Oral Zithromac. *The 813th Tokyo Regional Meeting of the Japanese Dermatological Association* 2007 Jul 21;12-12.
- <sup>7</sup> Zweegers J, Bovenschen HJ. A woman with skin abnormalities around the mouth. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde.* 2013;157 (7):311.
- <sup>8</sup> Macías J et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: A purpose of 4 cases. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2016;71(102):417-418.
- <sup>9</sup> Sierra Salgado OF et al. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) induced by azithromycin. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2015; 70 SUPPL. 101:334 on 06 Nov 2015.
- <sup>10</sup> Kinno M et al. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): A case report and literature review. *Journal of Hospital Medicine.* 2012;7:S266.

# Comunicações dirigidas aos profissionais de saúde publicadas na ficha do medicamento no Infomed

Clique nas hiperligações para consultar



DCI Medicamento	Público-alvo	Que comunicação? Data de publicação <i>online</i>
<b>Bivalirudina</b> Bivalirudina Accord	<b>Médicos:</b> cardiologistas de intervenção.	<b><u>Regimes posológicos aprovados em Intervenção Coronária Percutânea</u></b> 11-12-2017
<b>Cladribina</b> Litak Leustatin	<b>Farmacêuticos:</b> hospitalares. <b>Médicos:</b> oncologistas hematologistas.	<b><u>Risco de Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP)</u></b> 12-12-2017
<b>Dicloreto de rádio</b> ( <sup>223</sup> Ra) Xofigo	<b>Farmacêuticos:</b> hospitais onde existam centros de medicina nuclear. <b>Médicos:</b> oncologistas e urologistas especializados no cancro da próstata; médicos especialistas em medicina nuclear.	<b><u>Aumento do risco de morte e fraturas num ensaio clínico aleatorizado com Xofigo utilizado em associação com acetato de abiraterona e prednisolona/prednisona</u></b> 18-12-2017
<b>Inibidores da tirosina quinase BCR-ABL:</b> <b>Bosutinib, Dasatinib, Imatinib, Nilotinib, Ponatinib</b> Bosulif, Sprycel, Glivec, Tassigna, Iclusig	<b>Farmacêuticos:</b> diretores de serviços farmacêuticos hospitalares. <b>Médicos:</b> hematologistas e oncologistas (apenas no caso do Glivec).	<b><u>Necessidade de avaliar os doentes para identificação do vírus da hepatite B antes do tratamento, devido ao risco de reativação da hepatite B</u></b> 04-12-2017
<b>Leuprorrelina</b> Eligard	<b>Enfermeiros:</b> hospitalares e dos centros de saúde. <b>Farmacêuticos:</b> hospitalares e comunitários. <b>Médicos:</b> urologistas, oncologistas e internistas que eventualmente possam prescrever o medicamento.	<b><u>Erros de medicação associados a extravasamento devido a um aperto excessivo da agulha de segurança</u></b> 14-12-2017
<b>Saccharomyces boulardii</b> UL-250	<b>Enfermeiros:</b> diretores dos serviços de enfermagem. <b>Farmacêuticos:</b> diretores dos serviços farmacêuticos hospitalares, profissionais de saúde das farmácias comunitárias e dos locais de venda de MNSRM. <b>Médicos:</b> medicina geral e familiar, médicos de medicina interna, infeciologistas, gastroenterologistas e oncologistas, diretores dos serviços de medicina interna, infeciologia, gastroenterologia, oncologia, cirurgia e unidades de cuidados intensivos dos hospitais.	<b><u>Nova contraindicação em doentes imunocomprometidos ou com doença grave</u></b> 12-12-2017

# Materiais Educativos publicados na ficha do medicamento no Infomed

Clique nas hiperligações para consultar



DCI Medicamento	Público-alvo	Que comunicação? Data de publicação <i>online</i>
<b>Apixabano</b> Eliquis	<b>Farmacêuticos:</b> hospitalares. <b>Médicos:</b> cardiologia, neurologia, medicina interna, medicina geral e familiar, hematologia/imunoterapia, anestesia, ortopedia, cirurgia vascular e gastroenterologia.	<a href="#">Guia do Prescritor</a> 18-12-2017
<b>Atezolimumab</b> Tecentriq	<b>Médicos:</b> pneumologistas com experiência no tratamento do cancro do pulmão, urologistas com experiência no tratamento do cancro da bexiga e oncologistas com experiência no tratamento do cancro do pulmão e/ou da bexiga.	<a href="#">Guia para profissionais de saúde</a>
	<b>Doentes</b>	<a href="#">Cartão de Alerta</a> 05-12-2017
<b>Baricitinib</b> Olumiant	<b>Médicos:</b> reumatologistas e de medicina interna.	<a href="#">Guia para os prescritores</a> 19-12-2017
<b>Brometo de tiotrópio</b> Braltus	<b>Médicos:</b> pneumologistas, alergologistas e de medicina geral e familiar.	<a href="#">Informação de segurança</a> 19-12-2017
<b>Canacinumab</b> Ilaris	<b>Médicos:</b> reumatologistas e pediatras.  <b>Doentes com:</b> Artrite gotosa, Doença de Still Síndromes febris periódicas.	<a href="#">Guia para administração</a>  <b>Cartões de alerta:</b> <a href="#">Artrite Gotosa</a> <a href="#">Doença de Still</a> <a href="#">Síndromes febris periódicas</a> 22-12-2017
<b>Cladribina</b> Mavenclad	<b>Médicos:</b> neurologistas.	<a href="#">Guia do Prescritor</a>
	<b>Doentes</b>	<a href="#">Guia do Doente</a> 22-12-2017
<b>Colistimetato de sódio</b> Colobreathe	<b>Médicos:</b> pneumologistas e pediatras, com experiência no tratamento da fibrose quística.	<a href="#">Guia do Médico</a> 19-12-2017
<b>Defibrotido</b> Defitelio	<b>Médicos:</b> prescritores.  <b>Outros profissionais de saúde:</b> dos centros de transplantação.	<b>Registo de doentes:</b> <a href="#">Carta</a> e <a href="#">Apresentação</a> 18-12-2017
<b>Etanercept</b> Enbrel	<b>Doentes</b>	<a href="#">Cartão de Alerta</a> 14-12-2017

# Materiais Educativos publicados na ficha do medicamento no Infomed

Clique nas hiperligações para consultar



DCI Medicamento	Público-alvo	Que comunicação? Data de publicação <i>online</i>
<b>Metilfenidato</b> Concerta, Metilfenidato Mylan, Medikinet, Medicebran, Quasym, Ritalina A, Rubifen	<b>Médicos:</b> pediatras, neuropediatras e psiquiatras.	<a href="#">Guia de prescrição</a> <a href="#">Lista de verificação antes da prescrição</a> <a href="#">Lista de verificação para monitorização de terapêutica em curso</a> <a href="#">Tabela para monitorização de terapêutica em curso</a> 22-12-2017
<b>Natalizumab</b> Tysabri	<b>Médicos:</b> neurologistas que tratam doentes com esclerose múltipla.  <b>Doentes</b>	<a href="#">Informação de segurança para o médico</a>  <a href="#">Cartão de Advertência</a> <b>Formulários de início</b> <a href="#">continuação</a> <a href="#">suspensão</a> <b>de tratamento</b> 22-12-2017
<b>Panobinostat</b> Farydak	<b>Doentes</b>	<a href="#">Cartão de adesão ao tratamento</a> 22-12-2017
<b>Ranimizumab</b> Lucentis	<b>Médicos:</b> oftalmologistas  <b>Doentes</b>	<a href="#">Guia para a gestão dos riscos associados às injecções intravítreas</a>  <a href="#">Guia para o tratamento</a> 12-12-2017
<b>Rivastigmina</b> Rivastigmina Teva	<b>Médicos:</b> neurologistas e psiquiatras, de medicina geral e familiar e de medicina interna.	<a href="#">Cartão de memória para o doente e instruções de utilização</a> 18-12-2017
<b>Romiplostim</b> Nplate	<b>Médicos:</b> prescritores. <b>Enfermeiros:</b> responsáveis pela reconstituição e administração do medicamento.	<a href="#">Seleção e formação de doentes para administração de Nplate® em casa</a> 19-12-2017
<b>Voriconazol</b> Voriconazol	<b>Médicos:</b> hematologistas, infecciosologistas, dermatovenereologistas e oncologistas.  <b>Doentes</b>	<a href="#">Brochura de perguntas e respostas</a> <a href="#">Lista de Verificação</a>  <a href="#">Cartão de Alerta</a> 19-12-2017

Compilado por Magda Pedro, José Sequeira

