

BOLETIN

Número treinta y seis. Junio 2013. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1. LA RELACIÓN MEDICAMENTO-EFECTO ADVERSO Y SU NOTIFICACIÓN

2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- PANCREATITIS AGUDA ASOCIADA A FÁRMACOS QUE MODIFICAN LA CONCENTRACIÓN DEL PEPTIDO ANÁLOGO DEL GLUCAGÓN (GLP-1)
- FINGOLIMOD (GILENYA®) Y ALTERACIONES CARDIACAS

3. MEDICAMENTOS SUJETOS A SEGUIMIENTO ADICIONAL: TRIANGULO NEGRO (▼)

RELACIÓN MEDICAMENTO-EFECTO ADVERSO Y SU NOTIFICACIÓN

En el Boletín nº 15 de la Unidad de Farmacovigilancia, junio de 1995, se decía “la realidad de la actuación de la mayoría de los profesionales sanitarios ante los efectos no deseados de los medicamentos es “unos no se notifican porque no se reconocen como tales –no se piensa en la asociación con el medicamento, o que ésta no es segura- y otros tampoco se notifican porque son ya conocidos –al menos para el que lo ha diagnosticado-“.

Frente a lo primero cabe recordar lo dicho por el filósofo Heráclito de Éfeso (540-470 a.C.) “Si no esperas lo inesperado no lo reconocerás cuando llegue” y señalar que los dos mecanismos principales para dar fuerza a una asociación medicamento-reacción son la reexposición (la cual en la mayoría de los casos es imposible por razones éticas), o bien la acumulación coincidente de información (de ahí que se pida la comunicación de sospechas).

En este contexto conviene recordar que las diversas bases de datos de reacciones adversas a medicamentos, tanto de la OMS (Vigibase) como de las Agencias Reguladoras (Eudravigilance, FEDRA, MHRA, por citar algunas) acumulan casos de sospechas de asociación medicamento-efecto adverso, no de diagnósticos confirmados, y cuando se consultan advierten de ello e incluso exigen del consultor, para acceder

a los datos, confirmación de que se ha leído y entendido lo anterior. Frente a lo segundo, efectos conocidos que por ello no se notifican, aunque en algunos casos sean graves, señalar que también impide progresar en la detección de señales.

Dos ejemplos ilustrarán mejor lo dicho anteriormente. Cuando los especialistas en enfermedades infecciosas comenzaron a recibir quejas de sus pacientes VIH porque engordaban en lugares anatómicos no habituales, inicialmente no los relacionaban con el tratamiento TARGA y no lo hicieron hasta que vieron en sus Congresos las presentaciones de sus compañeros relatando dicha asociación.

Por otra parte, recientemente se ha señalado la desproporción de reacciones adversas cutáneas a tetrazepam frente a otras benzodiazepinas, siendo una reacción descrita en la ficha técnica sin indicar frecuencia. Sin embargo, casi el 50% de las notificaciones en la base española (FEDRA) de tetrazepam son cutáneas, frente a un 15,2% como media para otras benzodiazepinas (diazepam, lormetazepam, alprazolam, bromazepam). Solamente la comunicación de una asociación previamente desconocida (primer caso) o la acumulación de casos de una conocida (2º caso) permiten a las Agencias Reguladoras la adopción de medidas.

Por favor comunicar **todas** las sospechas de reacciones a estos **nuevos medicamentos**:

Agomelatina (Valdoxan®)
Asenapina (Sycrest®)
Bilastina (Ibis®, Bilaxten®, Obalix®)
Boceprevir (Victrelis®)
Dabigatran (Pradaxa®)
Denosumab (Prolia®)
Eslicarbazepina (Zebinix®)
Fingolimod (Gilenya®)
Linagliptina (Trajenta®)

Liraglutida (Victoza®)
Pitavastatina (Alipza®, Livazo®)
Rivaroxaban (Xarelto®)
Prucaloprida (Resolor®)
Prasugrel (Efient®)
Roflumilast (Daxas®)
Sitagliptina (Januvia®, Efficib®)
Tapentadol (Palexia®)
Vildagliptina (Galvus®)

PANCREATITIS AGUDA ASOCIADA A FARMACOS QUE MODIFICAN LA CONCENTRACIÓN DEL PÉPTIDO ANÁLOGO DEL GLUCAGÓN (GLP-1)

La Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco ha tenido conocimiento de cuatro casos de pancreatitis aguda asociado a fármacos modificadores de la concentración de GLP-1.

Caso 1: Varón de 62 años. AP: Diabetes mellitus tipo 2, resección transuretral neovesical, hipercolesterolemia, hipertensión arterial e hiperuricemia. Tratamiento habitual: Efficib® (sitagliptina/metformina) desde 12/2009, Co Vals® (valsartan/hidroclorotiazida), Moxon® (moxonidina). En analítica (mayo 2010) presenta amilasa 300U/L [10-125] y lipasa 10 000U/L [13-60] con involución grasa del parénquima pancreático según RMN. Se le diagnostica pancreatitis y en noviembre de 2010 se le suspende Efficib®, tras ello, el paciente se encuentra asintomático.

Caso 2: Varón de 59 años. AP: Diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, cardiopatía isquémica, duodenopancreatectomía cefálica hace 12 años y pancreatitis agudas de repetición. Tratamiento habitual: Omeprazol, sitagliptina/metformina, Adiro® (ácido acetilsalícico), Nitroplast® (nitroglicerina), enalapril/hidroclorotiazida, atenolol, atorvastatina, Omacor® (triglicéridos omega-3), Nifedipino Oros, lorazepam, Nolotil® (metamizol) y Trinispray® (nitroglicerina) a demanda. Acude a Urgencias por dos episodios de dolor en epigastrio con irradiación a hipocondrio y sensación de disnea. Analítica (22/08/12): creatinina 1,4 mg/dl, amilasa 4635U/L [10-125] y lipasa 63,2 U/L [13-60]. Se suspende el tratamiento con sitagliptina. El 9/11/2012: amilasa 72U/L y lipasa 21,5U/L. Se recomienda tratar la Diabetes Mellitus tipo 2 con metformina y glimepirida.

Caso 3: Varón de 30 años. AP: Diabetes mellitus tipo 2, obesidad mórbida, ansiedad y dislipidemia. Tratamiento habitual: Victoza® (liraglutida), metformina, Trankimazin®, Besitrán® y risperidona. El 1/04/13 acude a Urgencias por dolor abdominal, náuseas y vómitos. Analítica (3/04/13): amilasa 191U/L [10-125]. Se le diagnostica pancreatitis aguda y se le suspende Victoza®. Analítica (4/04/13): amilasa 65U/L, lipasa 99U/L [13-60].y buena evolución. El 11/04/13 se le da el alta y se recomienda tratar la diabetes con metformina e insulina Lantus®.

Caso 4: Varón de 71 años. AP: Diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, dislipemia, hiperuricemia, cardiopatía isquémica, enfermedad coronaria y flutter auricular. Tratamiento habitual: Komboglyze® (metformina/saxagliptina) desde el 14/03/13, carvedilol, ramipril, alopurinol, Sintrom® y timolol. El 15/04/13 es remitido a Urgencias por su médico de atención primaria por síntomas de dolor leve en epigastrio y analítica (4/04/13), con amilasa 171 U/L [10-125] y lipasa 179,2 U/L [13-60]. Se le diagnostica pancreatitis leve en probable relación con saxagliptina por lo que se suspende la terapia con Komboglyze®.

Comentario: El GLP-1 es una hormona incretina natural involucrada en el proceso de la regulación de la glucosa en sangre, estimula la secreción de insulina y disminuye la liberación de glucagón. Los fármacos que modifican la concentración de esta hormona actúan en dos vías: sitagliptina, saxagliptina, linagliptina y vildagliptina (vía oral) previenen la ruptura rápida del GLP-1

inhibiendo la enzima dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4). Exenatida y liraglutida (vía subcutánea) son análogos del propio GLP-1, activan los receptores del GLP-1 y resisten la degradación por parte del enzima DPP-4 ⁽¹⁾.

En 2006 se notificó el primer caso de pancreatitis aguda asociado a exenatida ⁽²⁾. Posteriormente, la FDA advirtió de este posible riesgo en dos ocasiones, concretamente con el uso de exenatida ⁽³⁾ y sitagliptina ⁽⁴⁾. A partir de entonces las fichas técnicas de las diversas especialidades involucradas han recogido el riesgo de pancreatitis, aunque de manera diversa ⁽⁵⁾.

La evidencia es controvertida. Dos estudios, uno de cohortes y un metaanálisis, no encontraron relación entre la pancreatitis aguda y el uso de exenatida ⁽⁶⁾ y sitagliptina ⁽⁷⁾. Sin embargo, su duración era corta y con seguimiento limitado, y fueron llevados a cabo con participación de investigadores de los laboratorios fabricantes. Otro estudio independiente (más de 700.000 personas) encontró un incremento en la incidencia de pancreatitis aguda en pacientes diabéticos sin asociación con exenatida o sitagliptina ⁽⁸⁾. Sin embargo, recientemente se ha publicado un estudio de casos y controles, en bases de datos administrativas de los EEUU, cuyas conclusiones fueron que el tratamiento con sitagliptina y exenatida se asoció con un aumento del riesgo (OR=2,24 IC95% 1,36-3,68) de hospitalización por pancreatitis aguda ⁽⁹⁾.

También se ha asociado este grupo de fármacos con cáncer de páncreas y tiroides ⁽¹⁰⁾. La pancreatitis es el factor de riesgo más común para el cáncer pancreático posterior.

No está claro el mecanismo por el cual los GLP-1 pueden afectar al páncreas, si bien en modelos animales se ha visto que la terapia con estos fármacos puede inducir la proliferación local en el páncreas exocrino y acelerar la formación de displasias y pancreatitis ⁽⁹⁾.

Tanto la EMA como la FDA están actualmente conduciendo sus propios análisis sobre esta señal, basados en las últimas publicaciones y además la Unión Europea está financiando un estudio independiente (Safeguard), a través del ENCePP (European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance).

En la base de datos (FEDRA) del Sistema Español de Farmacovigilancia hay 423 notificaciones y 144 (34%) pancreatitis: sitagliptina (81), saxagliptina (7) vildagliptina (4), linagliptina (8), exenatida (37) y liraglutida (12).

Puntos prácticos a tener en cuenta:

1. Considerar los factores de riesgo de pancreatitis al prescribir fármacos que modifican la concentración plasmática de GLP-1, como son antecedentes de pancreatitis, litiasis biliar, alcoholismo, hipertrigliceridemia grave.
2. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente, sobre todo si se acompaña de vómitos o diarrea.
3. Si se sospecha de pancreatitis, se debe suspender el tratamiento con estos fármacos y no se debe reanudar.
4. Notificar todas las sospechas de reacciones adversas asociadas a estos fármacos a la Unidad de Farmacovigilancia.

En **conclusión**, a la espera de la publicación de los informes de las agencias reguladoras, parece razonable utilizar estos nuevos

medicamentos con prudencia.

1. Cohen D. Reports of pancreatitis are 20-30 times more likely with GLP-1 drugs, analysis finds. *BMJ* 2013 Apr 23;346:f2607. doi: 10.1136/bmj.f2607.
2. Denker PS, Dimarco PE. Exenatide (exendin-4)-induced pancreatitis: a case report. *Diabetes Care*. 2006;29(2):471
3. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124713.htm>
4. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm183764.htm>
5. Ficha técnica de Januvia®, Eucreas®, Trajenta®, Onglyza®, Byetta®, Victoza® disponible en <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas>
6. Dore DD, Bloomgren GL, Wenten M, Hoffman C, Clifford CR, Quinn SG, Braun DK, Noel RA, Seeger JD. A cohort study of acute pancreatitis in relation to exenatide use. *Diabetes Obes Metab*. 2011 Jun;13(6):559-66.

7. Engel SS, Williams-Herman DE, Golm GT, Clay RJ, Machotka SV, Kaufman KD, Goldstein BJ Sitagliptin: review of preclinical and clinical data regarding incidence of pancreatitis. *Int J Clin Pract*. 2010 Jun;64(7):984-90.
8. Garg R, Chen W, Pendergrass M. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective observational pharmacy claims analysis. *Diabetes Care*. 2010 Nov;33(11):2349-54.
9. Singh S, Change HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike Peptide 1-Based Therapies and Risk of Hospitalization for Acute Pancreatitis in Type 2 Diabetes Mellitus. A Population-Based Matched Case-Control Study. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 534-539.
10. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology*. 2011;141(1):150-6

FINGOLIMOD (GILENYA®) Y ALTERACIONES CARDIACAS

La Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco ha tenido conocimiento de 2 casos de alteraciones de la función cardíaca asociados a fingolimod, una taquicardia ventricular y un bloqueo AV de 2º grado.

Ninguno de los dos pacientes tenía antecedentes de patología cardíaca ni tomaba medicamentos bradicardizantes.

El primer caso se trata de una mujer de 37 años diagnosticada de esclerosis múltiple remitente recurrente que desde el 1997, año de inicio de la enfermedad, hasta el año 2006 presentó 9 brotes. En el año 2006 inicia mitoxantrona hasta junio de 2007, sin presentar ningún brote ni signos de actividad durante ese tiempo. En junio del 2012 presentó otro nuevo brote, se trató con corticoides i.v., pero al intentar retirarlos presentó un empeoramiento de la sintomatología. En septiembre/2012 inicia tratamiento con fingolimod; durante las 6h de monitorización mantiene frecuencias cardíacas normales, salvo una leve bradicardia a 48 lpm, al alta mantiene un ritmo sinusal a 70 lpm. El 7/10/2012 comienza a sentirse más cansada y ocasionalmente con sensación de mareo. En el estudio Holter-ECG realizado el 18/10/2012 se objetivan 2 episodios cortos de taquicardia ventricular. Se suspende el fingolimod.

El segundo caso es una mujer de 52 años con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente recidivante desde 1996. Ha estado en tratamiento con interferón beta-1b, interferón beta-1a, azatioprina, mitoxantrona y acetato de glatiramer. En noviembre/2012 presentó un nuevo brote y se decidió iniciar tratamiento con fingolimod. Tras la administración de la primera dosis sufrió bradicardia sinusal asintomática hasta 50 lpm. Posteriormente, se detectó bloqueo A-V de 2º grado tipo Wenckebach, lo que obligó a suspender el fingolimod.

Comentario: El fingolimod, fue autorizado en la Unión Europea en marzo de 2011 y está indicado para el tratamiento de aquellos pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente en los que la enfermedad es grave y de rápida evolución, o bien no ha respondido al tratamiento con interferón beta.

El inicio del tratamiento con fingolimod produce una disminución transitoria del ritmo cardíaco y retraso de la conducción auriculo-

ventricular después de la primera dosis, incluyendo la aparición de bloqueo cardíaco ⁽¹⁾.

En enero de 2012, se inició en la Unión Europea una revisión del balance beneficio-riesgo de fingolimod. Esta revisión comenzó tras haberse producido varios casos de muerte y eventos cardiovasculares graves en pacientes que habían comenzado a tomar recientemente este medicamento. Tras la evaluación de toda la información disponible procedente de ensayos clínicos y notificación espontánea, se consideró que el balance beneficio-riesgo de fingolimod continúa siendo favorable, pero se reforzaron las medidas de monitorización de los pacientes tras la administración de la primera dosis del medicamento ⁽²⁾:

- Medir la tensión arterial y la frecuencia cardíaca cada hora, durante las 6 primeras horas posteriores a la administración de la primera dosis, siendo recomendable una monitorización electrocardiográfica continua durante este periodo.
- Prolongar el tiempo de monitorización más allá de las 6 horas, si el paciente presenta al final del periodo de las 6 horas la frecuencia cardíaca más baja de las observadas desde que se le administró la dosis del medicamento. Se debe prolongar hasta que la frecuencia se normalice y en cualquier caso al menos, durante 2 horas.
- Prolongar la monitorización al menos durante toda la noche, si durante las 6 horas posteriores a la administración de la primera dosis de fingolimod, el paciente presenta algunas de las siguientes condiciones clínicas: frecuencia cardíaca ≤ 45 lpm, intervalo QTc ≥ 500 msec, bloqueo AV (no preexistente) de 2º grado o superior.

Posteriormente, en enero 2013, las agencias reguladoras ampliaron las recomendaciones de monitorización en los pacientes a los que se les ha interrumpido el tratamiento, y a aquellos otros en los que, tras administrar la primera dosis de fingolimod, presenten bradiarritmia que precise de tratamiento farmacológico. En ambos casos se recomienda aplicar el mismo esquema de monitorización establecido para los pacientes a los que se les administra la primera dosis de fingolimod ⁽³⁾.

1. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con228756.pdf>

2. Nota informática AEMPS. Fingolimod (Gilenya®): Conclusiones sobre la revisión del balance beneficio-riesgo. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_06-2012.pdf

3. Nota informativa AEMPS. Fingolimod (Gilenya®): Se amplian las recomendaciones de monitorización. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_01-2013-gilenya.pdf

MEDICAMENTOS SUJETOS A SEGUIMIENTO ADICIONAL: TRIANGULO NEGRO (▼)

Recientemente se ha publicado la relación de medicamentos sujetos a seguimiento adicional (▼) en las páginas web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ⁽¹⁾ y de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ⁽²⁾.

La nueva legislación sobre farmacovigilancia en la Unión Europea establece un seguimiento adicional de ciertos medicamentos, bien porque el medicamento es de reciente autorización (posterior a enero de 2011), porque es limitada la información disponible sobre su seguridad o tiene requisitos específicos de farmacovigilancia en su autorización ⁽³⁾.

Para su identificación estos medicamentos deben incorporar en la ficha técnica y prospecto (a partir del 1 de septiembre de 2013) el símbolo de un triángulo negro invertido (▼), acompañado de la leyenda "este medicamento está sujeto a seguimiento adicional", con el objetivo de fomentar entre los profesionales sanitarios y los pacientes la notificación de cualquier sospecha de reacciones adversas asociadas a los mismos.

Los medicamentos que están sujetos a un seguimiento adicional ⁽⁴⁾:

- si contiene un nuevo principio activo autorizado por primera vez en la UE después del 1 de enero de 2011;
- medicamentos biológicos, como las vacunas o los medicamentos derivados de plasma autorizados a partir de enero de 2011;
- medicamentos con autorización condicional (el laboratorio debe aportar más datos) o aprobados en circunstancias excepcionales (hay razones específicas por las que el laboratorio no puede aportar datos más exhaustivos);

1 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/04/WC500142453.pdf

2 http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/seguimiento_adicional.htm

3 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/04/WC500142466.pdf

4 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/04/WC500142430.pdf

- medicamentos para los que el laboratorio debe realizar estudios adicionales de seguridad con el fin de, por ejemplo, aportar más datos sobre el uso a largo plazo del medicamento o sobre un efecto adverso muy poco frecuente observado durante los ensayos clínicos.

Un medicamento se podrá incluir en el listado cuando reciba la autorización por primera vez o posteriormente en cualquier momento. Los principios activos nuevos y biológicos nuevos permanecerán en el listado durante 5 años, los medicamentos con autorización condicional/circunstancias excepcionales y los que requieran llevar a cabo estudios adicionales permanecerán en la lista hasta que se cumplan las condiciones exigidas.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA será el encargado de valorar el estatus del medicamento sujeto a seguimiento adicional, bien inclusión o exclusión de la lista.

Tras la publicación del primer listado de medicamentos sujetos a seguimiento adicional en abril 2013, éste es revisado mensualmente por el PRAC y publicado en la página web de la EMA ⁽¹⁾ y de la AEMPS ⁽²⁾.

Conclusión: El triángulo negro facilita la rápida identificación de los medicamentos sujetos a seguimiento adicional. Se recomienda a los profesionales sanitarios que notifiquen cualquier sospecha de efectos adversos con medicamentos que lleven el triángulo negro, de modo que cualquier información nueva pueda ser analizada eficientemente.

SUSCRÍBASE AL BOLETÍN EN FORMATO ELECTRÓNICO

Este boletín sólo se distribuye por vía electrónica. Los profesionales sanitarios que trabajan en Osakidetza recibirán el boletín en su dirección electrónica de trabajo y **no necesitan** suscribirse.

El resto de profesionales que deseen recibir el boletín deben enviar un e-mail a farmacovigilancia@osakidetza.net indicando la dirección de correo electrónico en la que desean recibirlo.

Puede consultar los números publicados (a partir del nº 18) en:

http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkfarm06/es/contenidos/informacion/boletines_farmaco/es_1237/farma03.html

Para consultas, pedir tarjetas, o bien si no tiene tiempo de rellenarlas puede notificar por teléfono o por correo electrónico a la **UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA**
Teléfono : 94 400 7070 • Fax : 94 400 7103 • Email: farmacovigilancia@osakidetza.net



FARMAKOZAINKETAKO UNITATEA
UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA
Barrio Labeaga, s/n.
☎ 94 400 70 70
48960 GALDAKAO (Bizkaia)

EUSKO JAURLARITZA



GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
Osasun Sailburuordetza
Farmaziako Zuzendaritza

DEPARTAMENTO DE SALUD
Viceconsejería de Sanidad
Dirección de Farmacia