

BOLETÍN

Número treinta y ocho. Septiembre 2014. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1. LA FARMACOVIGILANCIA EN LA UNION EUROPEA

2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- CLORATO POTASICO AROMATIZADO ORRAVAN® E INTOXICACION ACCIDENTAL EN NIÑOS
- INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA 4 (GLIPTINAS) Y PENFIGOIDE AMPOLLOSO

LA FARMACOVIGILANCIA EN LA UNION EUROPEA

Para comprender el funcionamiento de la vigilancia de los medicamentos en la UE es necesario recordar que coexisten tres procedimientos de autorización:

- **Centralizado.** Las compañías farmacéuticas remiten una única solicitud de autorización a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA evalúa la solicitud y hace una recomendación (Informe de Evaluación Pública Europea, EPAR), válida en todos los estados miembros de la UE.

- **Descentralizado.** El medicamento es autorizado por la Agencia de Medicamentos de un estado miembro. Si la compañía farmacéutica desea la aprobación en diversos estados miembros (algo muy habitual) puede hacer la solicitud de manera simultánea, en caso de que el medicamento no haya sido autorizado previamente en ningún estado miembro.

- **Reconocimiento mutuo.** Si la compañía farmacéutica dispone de autorización previa del medicamento en uno de los estados miembros, puede solicitar su reconocimiento en los otros países.

Todo lo anterior es de aplicación en los 28 estados miembros de la UE, además de Islandia, Liechtenstein y Noruega, la llamada Area Económica Europea.

Una vez aprobado un medicamento, las decisiones acerca de su precio y reembolso tienen lugar a nivel de cada estado miembro de la UE.

Monitorización de la seguridad de los medicamentos.

Eudravigilance. Todas las sospechas de efectos adversos a medicamentos comunicadas por los profesionales sanitarios, y pacientes, entran en una base de

datos única y común en la UE, Eudravigilance. Los datos son continuamente monitorizados para identificar cualquier nueva información de seguridad.

PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee). Es el comité de la EMA dedicado a la seguridad de los medicamentos de uso humano. Su papel ante una alerta de seguridad con un medicamento en cualquier estado miembro es garantizar que la acción reguladora que se adopte sea la misma en toda la UE y además, que los ciudadanos y los profesionales sanitarios reciban las mismas orientaciones de actuación. Por ello, antes de que la UE adopte una medida reguladora sobre un medicamento el PRAC debe pronunciarse al respecto.

Arbitraje por razones de farmacovigilancia. Cuando un medicamento está autorizado en más de un estado miembro es necesario un procedimiento que permita adoptar una decisión de farmacovigilancia armonizada entre los estados, sobre todo para los casos de divergencia de puntos de vista o para elaborar una decisión común. Este procedimiento denominado arbitraje (*referral*) puede referirse a un medicamento, o a varias sustancias de una misma clase farmacológica. El Comité encargado de elaborar dicha recomendación es el PRAC y su informe es de acceso público a través de la web de la EMA. En el caso de los medicamentos centralizados su informe pasa al CHMP, el cual en 30 días lo atiende y la decisión final la adopta la Comisión Europea. Para los medicamentos descentralizados el informe del PRAC pasa al Grupo de Coordinación para los medicamentos descentralizados (CMDh), el cual en el mismo plazo de tiempo antes señalado debe atender la recomendación del PRAC. En este caso, el

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

Aclidinio (▼ Eklira Genuair®, ▼ Bretaris Genuair®)
Agomelatina (Valdoxan®)
Alogliptina (▼ Vipidia®, ▼ Vipdomet®, ▼ Increyno®)
Apixaban (▼ Eliquis®)
Dabigatran (Pradaxa®)
Dapagliflozina (▼ Forxiga®, ▼ Xigduo®)
Denosumab (Prolia®)
Desvenlafaxina (Kastan®, Pristiq®)
Eslicarbazepina (Zebinix®)
Indacaterol (▼ Ultibro Breezhaler®, ▼ Xoterna®)

Linagliptina (▼ Trajenta®)
Liraglutida (Victoza®)
Mirabegron (▼ Betmiga®)
Rivaroxaban (▼ Xarelto®)
Prasugrel (Efient®)
Ranelato de estroncio ▼ Protelos®, Osseor®)
Roflumilast (▼ Daxas®)
Sitagliptina (Januvia®, Efficib®)
Vildagliptina (Eucreas®, Galvus®, Jalra®, Icandra®, Xiliarx®)
Vilanterol (▼ Rellvar Ellipta®)

posicionamiento adoptado debe ser validado por las Agencias Nacionales. Si se da el caso de una discrepancia con el PRAC, más habitual en el CMDh que en el CHMP, es la Comisión Europea la que tiene la decisión final, que es de obligado cumplimiento para todos los estados miembros.

Un poco más de transparencia en farmacovigilancia

Eudravigilance. La EMA facilita libre acceso a los datos de notificaciones de sospecha de efectos adversos de medicamentos aprobados por procedimiento centralizado (<http://www.adrreports.eu/>). A pesar de que éstos son sólo una parte de los medicamentos comercializados, se trata de un primer avance en la necesidad de transparencia.

La Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco dispone de acceso a los datos completos de Eudravigilance, lo cual amplía el horizonte informativo de los datos de la base española (FEDRA) y contribuye a mejorar la información suministrada en respuesta a las peticiones de información de los profesionales o ciudadanos.

PRAC. El orden del día de sus reuniones mensuales y los acuerdos adoptados (*meeting highlights* y *meeting minutes*) son publicados en la web de la EMA.

Lista de medicamentos de especial seguimiento. Identificados con un triángulo negro invertido. Esta lista es actualizada cada mes por el PRAC y se aplica a medicamentos autorizados con la condición de la realización de un estudio postautorización, o que son objeto de vigilancia reforzada en razón de inquietudes sobre su perfil de efectos adversos.

NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

CLOORATO POTÁSICO AROMATIZADO ORRAVAN® E INTOXICACIÓN ACCIDENTAL EN NIÑOS

La Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco ha tenido conocimiento de un caso de un lactante de 22 meses de edad, 15 kg de peso. AP: vacunación correcta. IQ: hipospadias. El 22/02/2014 es llevado a un hospital, media hora después de la ingesta de 15-20 comprimidos de Clorato potásico aromatizado Orravan®, equivalente a 3-4 g de clorato potásico (Toxicología considera dosis letales para niños entre 1-2 g). Se coloca sonda nasogástrica, realizándose lavado gástrico y administración de carbón activo (1gr/kg) y pantoprazol iv (1mg/kg). Es trasladado a la UCI pediátrica asintomático y con analítica dentro de la normalidad.

Se administra tiosulfato de sodio iv (400mg/kg) para neutralizar el clorato y, ante el riesgo de hiperpotasemia, se administra expansión con cristaloides y una dosis de furosemida iv.

Durante la estancia en UCI pediátrica permanece estable con FC y TA adecuadas y ECG normal, diuresis mantenida con función renal, ionograma y valores de potasio dentro de la normalidad. Se pauta protección gástrica con ranitidina y a pesar de que inicialmente se encuentra nauseoso presentando 2 vómitos aislados, posteriormente permanece asintomático y se inicia alimentación oral, tras 12 horas del ingreso, con buena tolerancia. No ha presentado fiebre ni signos de hemólisis, con valores de hemoglobina y metahemoglobina normales.

Ante la estabilidad clínica y analítica y trascurrido el periodo de observación, se decide alta a domicilio el 24/02/2014.

Comentario:

El clorato potásico aromatizado Orravan® es un medicamento de venta libre. Sialogogo, astringente y antiséptico débil (actúa liberando ácido clórico). Indicaciones: alivio sintomático de la sequedad bucal

y halitosis. Se metaboliza en parte a cloruro potásico y es eliminado por vía renal en estas dos formas (clorato y cloruro).

En caso de sobredosis es una sustancia muy tóxica, dosis mortal: 5 g en adultos y 1 g en niños. Los síntomas de un intoxicación aguda incluyen: dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea, formación de metahemoglobina (no responde a azul de metileno), anemia hemolítica e insuficiencia renal. También puede producir convulsiones, daño hepático y coma.

La intoxicación accidental con clorato potásico en un lactante es una reacción grave, si bien, en este caso gracias a que los padres consultaron de forma rápida no tuvo consecuencias importantes, pero cabe pensar la posibilidad que si los padres hubieran demorado la consulta por banalizar el hecho, el desenlace hubiera sido completamente distinto.

Este lactante ingirió 3-4 g de clorato potásico y Toxicología considera dosis letales para niños entre 1-2 g.

Este caso se presentó en la reunión de 3 de abril de 2014 del Comité Técnico de Farmacovigilancia de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, que validó la señal y propuso las siguientes acciones:

- Actualizar la ficha técnica y el prospecto del medicamento.
- Comprobar que el medicamento incluye en el cartón la advertencia de "Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños", como está establecido para todos los medicamentos.
- Comprobar que el medicamento no presenta tapón de seguridad para niños, y en su caso, solicitar al laboratorio farmacéutico que se incorpore dada su toxicidad.

Actualmente, la AEMPS está finalizando la autorización de la Ficha Técnica del medicamento, que estará disponible en

la web de la AEMPS (en CIMA, www.aemps.gob.es) junto con el prospecto, y cuyos cambios intentarán reducir o dificultar las posibles intoxicaciones o sobredosificaciones en niños.

Finalmente, reiterar la importancia de comunicar a la Unidad de Farmacovigilancia este tipo de sucesos como vía para actuar sobre las condiciones de comercialización del producto, e intentar evitar su repetición.

INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA 4 (GLIPTINAS) Y PENFIGOIDE AMPOLLOSO

La Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma del País Vasco ha tenido conocimiento de un caso de penfigoide ampolloso asociado a vildagliptina. Se trata de una paciente de 74 años con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina. En abril/2012 por mal control de la diabetes comienza tratamiento con Eucreas® (vildagliptina + metformina) 1comp/12h. En febrero/2013 presenta en tronco lesiones ampollas pruriginosas; en hombro izquierdo tiene una placa eritematosa de 2 cm, en la cual las ampollas tienen una disposición periférica. La biopsia cutánea es compatible con penfigoide ampolloso. La paciente es tratada con corticoides orales y clobetasol tópico. Se retira la vildagliptina el 04/07/2014. En la revisión de agosto/2014 presenta menos ampollas, que controla con clobetasol.

Comentario:

El penfigoide ampolloso es una enfermedad ampollosa autoinmune, en la que se producen anticuerpos dirigidos contra componentes de la membrana basal de la piel. Su incidencia estimada es de 0,2 a 3 casos nuevos por cada 100.000 habitantes y es similar en hombres y mujeres. La mayoría de los casos se presentan en personas mayores de 75 años, pero puede afectar a jóvenes e incluso a niños (1).

Desde la publicación del primer caso, en 1970, de penfigoide ampolloso asociado a salicilazosulfapiridina, una larga lista de fármacos (espironolactona, furosemida, cloroquina, β -bloqueantes, antibióticos) se han relacionado con el desencadenamiento de esta enfermedad.

Las gliptinas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, están indicados en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, en combinación con otro antidiabético oral o

con insulina. Se encuentran dentro de este grupo: vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina y alogliptina. Recientemente, las gliptinas se han asociado con casos de penfigoide ampolloso, se han publicado 10 casos para vildagliptina y 4 para sitagliptina (2-6). En 12 de estos casos, la gliptina estaba asociada con metformina, y aparecía entre 2 a 13 meses después de iniciar el tratamiento. Es llamativo que aunque la mayoría de los casos publicados (12 de los 14) recibían también metformina, sin embargo, no hay ninguna referencia en la literatura de casos de penfigoide ampolloso para metformina, a pesar de que lleva muchos años en el mercado.

Por otra parte, la vildagliptina, inicialmente, no fue aprobada por la FDA, debido a que en estudios preclínicos en monos producían lesiones necróticas cutáneas. Desde que las gliptinas se encuentran en el mercado, se han descrito reacciones de fotosensibilidad, erupciones cutáneas generalizadas e incluso reacciones más graves como el Síndrome de Steven Johnson (6).

El mecanismo exacto no se conoce, puede ser que las gliptinas sean capaces de modificar la respuesta inmune en pacientes predispuestos genéticamente o bien, alterar los antígenos de la membrana basal de la piel (5).

En la base de datos de Farmacovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos (Eudravigilance), a fecha de 28 de agosto de 2014 (limitado al Área Económica Europea), hay 1.458 casos de sospechas de reacciones adversas para vildagliptina, 5.725 para sitagliptina, 443 para saxagliptina y 305 para linagliptina. El nº de casos de enfermedades ampollas asociadas a gliptinas se muestran en la tabla 1, y su descripción se recoge en la tabla 2.

Tabla 1. Casos de enfermedades ampollas asociadas a las gliptinas según Reacción (HLT de la Clasificación Terminológica MedDRA)

Reaction HLT	Vildagliptina	Sitagliptina	Saxagliptina	Linagliptina
Enfermedades ampollas	121	70	6	6

La desproporcionalidad de notificación de enfermedades ampollas (Reaction HLT) para vildagliptina es $PRR=6,98$; $IC95\%$ (5,88-8,29) $CHI^2=623,1236$. Para el resto de gliptinas no se cumplen los criterios de desproporcionalidad.

Tabla 2. Descripción de las diferentes enfermedades ampollas asociadas a las gliptinas según Reacción (PT de la Clasificación Terminológica MedDRA)

Reaction PT	Vildagliptina	Sitagliptina	Saxagliptina	Linagliptina
Ampolla	40	23	3	4
Dermatitis bullosa	32	8	1	1
Penfigoide	72	28	2	1
Pénfigo	8	2	-	-
Eritema multiforme	1	6	-	-
Necrosis epidérmica tóxica	2	-	-	-
Síndrome Stevens-Johnson	-	4	-	-

Teniendo en cuenta esta desproporcionalidad resulta interesante que se notifiquen todos los casos de reacciones cutáneas asociadas a las gliptinas.

- Fuertes de Vega I, Iranzo-Fernández P, Mascaró-Galy JM. Bullous pemphigoid: clinical practice guidelines. *Actas Dermosifiliogr.* 2014 May;105(4):328-46.
- Skandalis K1, Spirova M, Gaitanis G, Tsartsarakis A, Bassukas ID. Drug-induced bullous pemphigoid in diabetes mellitus patients receiving dipeptidyl peptidase-IV inhibitors plus metformin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 Feb;26(2):249-53
- Pasmatzis E, Monastirli A, Habeos J, Georgiou S, Tsambaos D. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors cause bullous pemphigoid in diabetic patients: report of two cases. *Diabetes Care.* 2011 Aug;34(8):e133. doi: 10.2337/dc11-0804.
- Aouidad I, Fite C, Marinho E, Deschamps L, Crickx B, Descamps V. A case report of

bullous pemphigoid induced by dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *JAMA Dermatol.* 2013 Feb;149(2):243-5

- Béné J, Jacobsoone A, Coupe P, Auffret M, Babai S, Hillaire-Buys D, Jean-Pastor MJ, Vonarx M, Vermersch A, Tronquoy AF, Gautier S. Bullous pemphigoid induced by vildagliptin: a report of three cases. *Fundam Clin Pharmacol.* 2014 May 24. doi: 10.1111/fcp.12083.
- Attaway A1, Mersfelder TL2, Vaishnav S1, Baker JK Bullous pemphigoid associated with dipeptidyl peptidase IV inhibitors. A case report and review of literature. *J Dermatol Case Rep.* 2014 Mar 31;8(1):24-8.

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