

BOLETÍN

Número cuarenta. Octubre 2015. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco

SUMARIO

1. REGISTRO Y NOTIFICACION DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS DESDE OSABIDE GLOBAL

2. NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

- ANGIOEDEMA INDUCIDO POR IECA
- CETOACIDOSIS DIABÉTICA ASOCIADA A ANTIDIABÉTICOS INHIBIDORES DEL SGLT2

3. ACTUALIZACIÓN DE FICHAS TÉCNICAS POR RAZONES DE SEGURIDAD. RECOMENDACIONES DEL PRAC

REGISTRO Y NOTIFICACION DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS DESDE OSABIDE GLOBAL

Desde septiembre el registro y la notificación a la Unidad de Farmacovigilancia de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) se puede llevar a cabo desde Osabide Global en el apar-

tado ALERTAS. Recomendamos que a partir de ahora se utilice este procedimiento, ya que quedará en la historia del paciente y por su sencillez.

¿CÓMO REGISTRAR y NOTIFICAR UNA NUEVA RAM?

- Para registrar una nueva RAM se deberá pulsar el icono ubicado junto al título del apartado.
- Los datos mínimos para el registro de una RAM son la descripción y la fecha de inicio, por ejemplo: "hemorragia digestiva a los 2 días de comenzar con Pradaxa el 20 de septiembre".
- Para notificar la RAM registrada a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco se deberá pulsar el icono de envío que está a la derecha de la descripción de la RAM, aparecerá:

✓ HFT – Historial Fármaco Terapéutico.

La tabla de HFT se completará automáticamente y presentará la medicación del paciente de los últimos tres meses (extraída de PRESBIDE). **Se debe marcar como "causa" el medicamento/ os que se sospeche sea causante de la reacción adversa.**

✓ Otros medicamentos

Se pueden indicar otros medicamentos que no estén en el HFT y puedan ser los causantes de la reacción adversa. Se indicará: el Producto (descripción del medicamento), la fecha de Inicio, la fecha fin, el motivo, la dosis y la pauta.

✓ Reacciones Adversas.

Para cada reacción se debe especificar su descripción, las fechas de inicio y fin y el desenlace de la reacción.



✓ Observaciones.

Se puede aportar información adicional que el Profesional considere de interés para la Unidad de Farmacovigilancia.

IMPORTANTE: Para que la ficha de notificación esté completa se deberá indicar:

- Un medicamento causante en el HFT o indicar alguno en la tabla de otros medicamentos.
- Una o varias reacciones adversas.

A TENER EN CUENTA tanto para el registro como para la notificación de la RAM:

- Pulsando sobre el icono se incorporará la RAM a la lista de la pantalla principal y se ocultará el área de detalle de la RAM.

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

Aclicidinio (▼ Eklira Genuair®, ▼ Bretaris Genuair®)
Alogliptina (▼ Vipidia®, ▼ Vipdomet®, ▼ Increync®)
Apixaban (▼ Eliquis®)
Dabigatran (Pradaxa®)
Dapagliflozina (▼ Forxiga®, ▼ Xigduo®)
Denosumab (Prolia®)
Edoxaban (▼ Lixiana®)
Empagliflozina/Metformina (▼ Synjardy®)

Indacaterol (▼ Ultibro Breezhaler®, ▼ Xoterna®)
Linagliptina (▼ Trajenta®)
Mirabegron (▼ Betmiga®)
Prasugrel (Efient®)
Rivaroxaban (▼ Xarelto®)
Roflumilast (▼ Daxas®)
Vilanterol (▼ Rellvar Ellipta®)

- Las RAM registradas se almacenarán en el sistema al pulsar el botón “Grabar”.

¿CÓMO VISUALIZAR LAS RAM REGISTRADAS?

En la pestaña de Visualización de Alertas se presentarán todas las RAM registradas para el Paciente, identificadas con el icono actual . Para cada una de ellas se presentará la descripción o parte de

la misma. Se mostrará un icono a la izquierda () que permitirá consultar la información de detalle de la RAM. Esta información aparecerá bajo la RAM.

TODAS LAS RAM NOTIFICADAS A TRAVES DE OSABIDE GLOBAL LLEGARAN A LA UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA.

NOTAS SOBRE MEDICAMENTOS

ANGIOEDEMA INDUCIDO POR IECA

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) son fármacos que interrumpen la cascada renina-angiotensina-alosterona. La enzima convertidora de angiotensina (ECA) cataliza la conversión de la angiotensina I en la sustancia hipertensora angiotensina II. Su bloqueo disminuye la presión arterial eficazmente, por lo que los IECA se han usado ampliamente en terapéutica desde los años 80.

La ECA tiene además otras funciones como la degradación de bradicinina y de la sustancia P en plasma y tejidos. Ambas sustan-

cias son potentes vasodilatadores, de vida media muy corta, para los que existen, además de la ECA, otras múltiples y redundantes enzimas implicadas en su degradación (1). Al ser inhibida la ECA, principal y más activa de esta ruta, el resto de enzimas adquieren importancia evitando que se acumule bradicinina. Parece que pequeñas anomalías en la función de las enzimas alternativas, potenciaría en parte la incidencia del angioedema inducido por IECA, aunque al estar muchos genes implicados, es difícil determinar el riesgo individual de padecer la reacción adversa. Además, existen otros muchos factores de riesgo, tabla 1 (2).

Tabla 1. Factores de riesgo para el desarrollo de angioedema inducido por IECA

Relacionados con el paciente	Relacionados con la medicación
<ul style="list-style-type: none"> • Ascendencia africana • Mujer • Edad mayor de 65 años • Fumador 	<ul style="list-style-type: none"> • AINE y AAS • Inhibidores de la DPP4, tales como sitagliptina y vildagliptina • Inmunosupresores • Tos inducida por IECA
Relacionados con la enfermedad	Factores genéticos
<ul style="list-style-type: none"> • Trauma, especialmente intubación de la vía aérea • Insuficiencia cardíaca 	<ul style="list-style-type: none"> • Polimorfismos del gen XPNPEP2 (APP gen)

El angioedema inducido por IECA es una reacción adversa conocida. Comienza con una rápida extravasación venosa e hinchazón transitoria, de forma localizada y no pruriginosa. Las áreas más comúnmente afectadas son las vías respiratorias superiores (lengua, labios, glotis y laringe), la cabeza y el cuello. Se estima que se presenta en el 0,1%-0,68% (2) de los pacientes tratados con IECA. Es una reacción grave que puede poner en peligro la vida del paciente, por lo que requiere un rápido diagnóstico y una vigilancia estrecha. A veces es necesario intubar al paciente o incluso realizar una traqueotomía. Aparece en cualquier momento del tratamiento y la recomendación es suspender el IECA, ya que las recurrencias son frecuentes. En la Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma Vasca se han recibido 712 casos de sospechas de reacciones adversas a IECA, de las cuales 79 (11,1%) son angioedemas.

Las medidas a tomar dependen de la gravedad del cuadro y del grado de compromiso de las vías respiratorias. El tratamiento farmacológico apropiado no está claro y no está exento de controversia. Habitualmente la terapia incluye glucocorticoides y antihistamínicos, aunque el uso de estos últimos es discutido, ya que el mecanismo que desencadena el angioedema es vía estimulación del receptor de bradicinina tipo 2, es decir, histamina independiente. También se han utilizado otras terapias empíricas como adrenalina, plasma fresco congelado o concentrado del inhibidor de la esterasa de la fracción de complemento C1. Mientras que el angioedema hereditario, que cursa también con aumento de bradicinina, está causado por la defi-

ciencia del inhibidor de la esterasa de C1, el angioedema inducido con IECA se presenta con niveles normales de inhibidor de la esterasa de C1. Aunque no se conoce el mecanismo, este tratamiento ha sido eficaz en algunos pacientes (1).

- El angioedema inducido por IECA está mediado por la acumulación de bradicinina.
- Puede darse en cualquier momento una vez iniciado el tratamiento.
- Actualmente no hay un tratamiento claro, por lo que éste es empírico.
- Icatibant es un inhibidor del receptor de bradicinina, que podría ser efectivo en pacientes con compromiso de las vías aéreas.

Icatibant (3) es un antagonista competitivo selectivo del receptor de la bradicinina tipo 2. Las últimas publicaciones (2, 4) señalan que es la alternativa terapéutica más prometedora, pero su uso no está autorizado para esta indicación (sólo para el angioedema hereditario) y su coste es elevado. Icatibant 30 mg subcutáneo disminuye en muchos casos las complicaciones del cuadro, evitando que se prolongue la estancia en Cuidados Intensivos o intervenciones como la traqueotomía. Todo esto hace que sean necesarios estudios de coste eficacia para definir cuál será su lugar en la terapéutica.

1. Hoover T., Lippmann M., Grouzmann E., *et al.* Angiotensin converting enzyme inhibitor induced angio-oedema: a review of the pathophysiology and risk factors. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 50-61.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2222.2009.03323.x/epdf>

2. Pucar P. A., O'Sullivan M., Goudie A., Marr T., Brusca A. Successful treatment of ACE inhibitor-induced angioedema with icatibant, a bradykinin B2 receptor antagonist. *Med J Aust* 2015; 202 (11): 596-597.
https://www.mja.com.au/system/files/issues/202_11/puc01015.pdf

Aust 2015; 202 (11): 596-597.

https://www.mja.com.au/system/files/issues/202_11/puc01015.pdf

3. Ficha técnica de icatibant disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas>

4. Baş M., Greve J., Stelter K., *et al.* A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. *N Engl J Med* 2015; 372:418-25.

<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1312524>

CETOACIDOSIS DIABÉTICA ASOCIADA A ANTIDIABÉTICOS INHIBIDORES DEL SGLT2

Recientemente se dispone en el mercado de un nuevo grupo de antidiabéticos orales, los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2), los primeros con un mecanismo de acción dependiente de la función renal. Inhiben la reabsorción de glucosa desde la luz de los túbulos renales, incrementando así su eliminación renal. Existen tres principios activos comercializados: dapagliflozina, canagliflozina y empagliflozina. Están indicados en adultos con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia, cuando metformina no es adecuada debido a intolerancia, o en tratamiento combinado con otros antidiabéticos, incluyendo la insulina, cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no logren un control glucémico adecuado (1). Debido a su mecanismo de acción su uso no es eficaz en pacientes con insuficiencia renal grave o moderada.

El perfil de seguridad de los inhibidores del SGLT2 es diferente al de otros antidiabéticos, ya que gran parte de sus efectos adversos están relacionados con su mecanismo de acción renal. Al no reabsorberse la glucosa en los túbulos, su concentración se ve aumentada en orina, arrastrando osmóticamente mayor cantidad de agua. Este aumento de la diuresis puede favorecer la aparición de hipovolemia, sed, sequedad bucal, etc. Por lo tanto, se deberán emplear con precaución en pacientes de edad avanzada, por su mayor sensibilidad a la deshidratación, así como en pacientes con enfermedades cardiovasculares por el riesgo de hipovolemia. Por otro lado, la elevación de la glucosuria, puede favorecer un aumento de la incidencia de infecciones en el tracto urinario.

Recientemente se han notificado, asociados al uso de inhibidores del SGLT2, casos graves de cetoacidosis diabética, requiriendo hospitalización en su mayoría. Una parte importante de los pacientes que desarrollaron la cetoacidosis estaban diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1 y algún caso de diabetes autoinmune latente del adulto, indicaciones no aprobadas para estos antidiabéticos. La cetoacidosis diabética es frecuente para los diabéticos de tipo 1, destacando los altos niveles de glucemia concomitantes. Sin embargo, en muchas de las notificaciones recibidas, el cuadro clínico era atípico, con aumento moderado de la glucemia (niveles por debajo de los 250mg/dl) o incluso con hipoglucemia. Esta presentación inusual puede provocar que se retrase el diagnóstico. El mecanismo por el cual se puede desencadenar la cetoacidosis no está claro, pero se cree que puede influir su acción independiente de insulina, la aparición de niveles altos de glucagón y la hipovolemia. El descenso de insulina necesaria para controlar la glucemia no sería suficiente para frenar la lipólisis y la formación de cuerpos cetónicos (2).

En la siguiente tabla se desglosan el número de notificaciones de sospechas de reacciones adversas para cada inhibidor del

SGLT2, especificando el número de cetoacidosis, existentes en la base de datos de la Agencia Europea de Medicamentos (EudraVigilance).

	Dapagliflozina	Canagliflozina	Empagliflozina
Autorización fecha	12-11-2012	15-11-2013	22-05-2014
Nº Notificaciones	1693	2230	122
Episodios de cetoacidosis	183	357	38

El Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC), ha iniciado una revisión detallada de toda la información disponible (3). A la espera del resultado final se recomienda a los profesionales sanitarios:

- Realizar la determinación de cuerpos cetónicos en pacientes en tratamiento con algún inhibidor del SGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina o empagliflozina) que desarrollen síntomas sugestivos de cetoacidosis diabética, incluso cuando los niveles de glucemia no sugieran el diagnóstico.
- Informar a los pacientes de este riesgo potencial y de su sintomatología, indicándoles que acudan al médico en el caso de que estos síntomas se presenten.
- Asimismo se recuerda que estos medicamentos se encuentran exclusivamente indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

En otro orden de cosas, la FDA acaba de actualizar (4) la información disponible sobre canagliflozina y ha añadido en las advertencias el riesgo de fracturas tras 12 semanas del inicio del tratamiento y generalmente tras pequeños traumatismos. Esto parece estar relacionado con una disminución de la densidad mineral ósea, en tratamientos prolongados, sobretodo en cadera y columna lumbar. La FDA está evaluando si dapagliflozina y empagliflozina también aumentan el riesgo de fractura. Se cree que el mecanismo es consiguiente a la alteración de la homeostasis del calcio y el fosfato a nivel renal, provocando hiperparatiroidismo secundario, lo que podría afectar a la masa ósea y al riesgo de fractura (5).

En la base de datos FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia, constan varias notificaciones de sospecha de cetoacidosis asociada a estos antidiabéticos. Sin embargo, en la Unidad de Farmacovigilancia de la Comunidad Autónoma Vasca, no se ha recibido ninguna notificación de este tipo.

1. Fichas técnicas de dapagliflozina, canagliflozina y empagliflozina disponibles en:

<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas>

2. A. L. Peters, E. O. Buschur, J. B. Buse, P. Cohan, J. C. Diner, J. B. Hirsch. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care* 2015; 38:1687-1693

3. AEMPS. Nota informativa: riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. 12 junio 2015

http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH_FV_07-cetoacidosis-diabetica.htm

4. FDA. Drug Safety Communications. 10 septiembre 2015

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM461790.pdf>

5. K.M. Thrailkill, et al., SGLT2 inhibitor therapy improves blood glucose but does not prevent diabetic bone disease in diabetic DBA/2J male mice, *Bone* (2015)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2015.07.025>

ACTUALIZACION DE FICHAS TECNICAS POR RAZONES DE SEGURIDAD. RECOMENDACIONES DEL PRAC

A partir de este número del boletín se va a incluir esta nueva sección. En ella se describirán señales de seguridad que han llevado a la actualización de fichas técnicas de determinados medicamentos, por recomendación del PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) de la Agencia Europea de Medicamentos. La lista completa se puede consultar en:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000375.jsp

<p>Aripiprazol – Agresión y acontecimientos relacionados</p> <p>Se ha modificado la sección 4.8 – Reacciones adversas</p>	<p>Teniendo en cuenta la evidencia disponible en publicaciones científicas y los casos notificados de sospechas de reacciones adversas se ha incluido con frecuencia “no conocida” la agresión entre las reacciones adversas de los medicamentos que contienen aripiprazol.</p>
<p>Dexlansoprazol, esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol – Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)</p> <p>Se ha modificado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales de empleo • Sección 4.8 – Reacciones adversas 	<p>Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se asocian a casos muy infrecuentes de Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS). Si se producen lesiones, especialmente en zonas de la piel expuestas al sol, acompañadas de artralgias, el profesional sanitario debe considerar la interrupción del tratamiento con el IBP. El LECS después del tratamiento con un IBP puede aumentar el riesgo de LECS con otros IBP.</p>
<p>Donepezilo – Rabdomiolisis</p> <p>Se ha modificado la sección 4.8 - Reacciones adversas</p>	<p>Se ha notificado la aparición de rabdomiolisis con independencia del síndrome neuroléptico maligno y en estrecha relación temporal con el inicio del tratamiento con donepezilo o el aumento de la dosis.</p>
<p>Leflunomida – Colitis</p> <p>Se ha modificado:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales de empleo • Sección 4.8 – Reacciones adversas 	<p>Teniendo en cuenta la evidencia disponible procedente de ensayos clínicos (se notificó colitis entre el 1% al < 3% en el grupo de tratamiento), de notificaciones espontáneas (incluyendo casos positivos de retirada y reexposición) y de publicaciones científicas, se han modificado las Secciones 4.4 y 4.8 de los medicamentos que contienen leflunomida.</p> <p>Se incluye como reacciones adversas frecuentes: colitis, incluida colitis microscópica como la colitis linfocítica o la colitis colágena.</p>

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, 46-A
☎ 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

Redacción: Carmelo Aguirre, Montserrat García. Los artículos "Angioedema inducido por IECA" y "Cetoacidosis diabética asociada a inhibidores de SGLT2" han sido elaborados por Mercedes Cárdenas, residente de farmacia hospitalaria de ESI Barrialde-Galdakao.

Comité Editorial: Jon Iñaki Betolaza, Iñigo Aizpurua, Carmelo Aguirre, Montserrat García, Ramón Saracho, Jesús Fernández de Mendiola, Pilar Manrique.

Depósito Legal BI-2154-07