

Índice

1. Seguridad de las gliptinas
2. Noticias sobre seguridad de medicamentos
 - 2.1. Uso concomitante de insulina y pioglitazona- insuficiencia cardíaca
 - 2.2. Dronedarona (▲Multaq®)-alteraciones hepáticas
 - 2.3. Sitaxentan (▲Thelin®): suspensión de comercialización
 - 2.4. Fluoroquinolonas-prolongación del intervalo QT
 - 2.5. Rosiglitazona (▲Avandia®, ▲Avaglim®, ▲Avandamet®): suspensión de comercialización
 - 2.6. Somatropina: revisión del perfil de seguridad en Europa
 - 2.7. Endotoxinas en soluciones de diálisis peritoneal de Baxter
 - 2.8. Corticosteroides de administración inhalada o intranasal-reacciones adversas psiquiátricas y sistémicas
 - 2.9. Osteonecrosis maxilar-bevacizumab (▲Avastin®) o con sunitinib (▲Sutent®)
 - 2.10. Tocilizumab (▲RoActemra)-hipersensibilidad/reacciones anafilácticas
 - 2.11. Altellus® (adrenalina autoinyectable)-errores de administración
 - 2.12. Bisfosfonatos de administración oral y riesgo de cáncer de esófago: Pruebas insuficientes
 - 2.13. Formoterol y salmeterol: revisión de su seguridad en el tratamiento del asma
 - 2.14. Benzidamina: errores de administración por ingestión oral de preparaciones tópicas ginecológicas
 - 2.15. Colchicina: sobredosis por errores de medicación
 - 2.16. Octagamocta® (inmunoglobulina humana): retirada de todos los lotes
 - 2.17. Tamoxifeno: reducción de respuesta terapéutica en metabolizadores lentos de CYP2D6 o con inhibidores del CYP2D

Suscripción gratuita en:

<https://www.seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>
o en

<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

Este Boletín es una publicación destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia. Los artículos y notas publicadas en el Boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

Comité de Redacción:

Carmen Esteban Calvo. Amparo Gil López-Oliva.
Carmen Ibáñez Ruiz

Seguridad de las gliptinas

1

Las gliptinas son un **nuevo grupo** de antidiabéticos orales (menos de 5 años comercializadas) del que forman parte la **sitagliptina**, la **vildagliptina** y la **saxagliptina**. Las tres han sido autorizadas por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

La **sitagliptina**¹ está indicada para mejorar el control glucémico en pacientes mayores de 18 años con diabetes mellitus tipo 2, en monoterapia cuando el paciente no se controla sólo con metformina dieta y ejercicio, o combinada (doble o triple terapia) con metformina, con una sulfonilurea o con tiazolidindionas, cuando el control con combinaciones de estos antidiabéticos es insuficiente o las reacciones adversas hacen que el paciente no tolere alguno de ellos. También se ha autorizado el uso en combinación con insulina, con o sin metformina.

El **riesgo de hipoglucemia** está incrementado cuando se combina con una sulfonilurea o con insulina, por lo que se recomienda valorar disminuir la dosis de estos antidiabéticos cuando se añade sitagliptina. Este incremento de riesgo de hipoglucemia no se ha observado en los ensayos clínicos en los que se combinó con metformina o con tiazolidindionas.

Debe advertirse a los pacientes de que durante los 3 primeros meses de tratamiento existe riesgo, aunque bajo, de **reacciones de hipersensibilidad** de tipo anafiláctico, angioedema o alteraciones exfoliativas en la piel, incluido síndrome de Stevens-Johnson. En los pacientes que además estén tratados con digoxina, si existe riesgo de toxicidad, debe realizarse **monitoreo de los niveles de digoxina**.

No se recomienda el uso de sitagliptina durante el embarazo ni en la lactancia, ni en pacientes menores de 19 años, ni con insuficiencia renal moderada a grave.

La información de seguridad procede de 11 ensayos clínicos, en 3.200 pacientes, algunos tratados hasta 2 años¹. Los problemas de seguridad que se han vigilado especialmente desde su autorización, incluidos en el Plan de Gestión de Riesgos que aprobó el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA², porque se detectaron durante los ensayos clínicos, fueron las infecciones de tracto respiratorio superior y las alteraciones gastrointestinales; además se incluyeron otros problemas potenciales graves como las alteraciones musculoesqueléticas, las del sistema nervioso, el potencial incremento de riesgo de depresión, ideas de suicidio y suicidio y las alteraciones cutáneas graves. La seguridad en pacientes con insuficiencia renal y la seguridad cardiovascular están siendo evaluadas en estudios actualmente en marcha.

Desde que se autorizó en marzo de 2007 se ha incluido nueva información de seguridad en la ficha técnica y en el prospecto del medicamento³, como los casos notificados de **insuficiencia renal aguda** y de deterioro de la función renal, los de **vasculitis cutánea** y los casos de **pancreatitis** notificados en pacientes tratados con sitagliptina desde su autorización.

La **vildagliptina**⁴ se autorizó 6 meses después de la sitagliptina, en combinación (doble terapia) con metformina o sulfonilureas o tiazolidindionas, en pacientes en los que las dosis máximas de cualquiera de ellos no consigue un adecuado control glucémico o en pacientes que no toleran metformina. Aún no se ha autorizado su uso ni en monoterapia ni en triple

terapia.

En combinación con metformina o con una tiazolidindiona la dosis recomendada es de 100 mg repartidos en dos dosis de 50 mg, administrados por la mañana y por la noche; pero cuando se combina con una sulfonilurea se recomienda 50 mg al día, ya que en estos pacientes no se ha demostrado que 100 mg sea más eficaz que 50 mg y se incrementa el **riesgo de hipoglucemia**.

No se recomienda el uso en insuficiencia renal moderada a grave, en menores de 18 años, en pacientes con insuficiencia cardiaca NYHA III-IV, durante el embarazo ni en la lactancia.

Debe **realizarse test de función hepática** antes de iniciar tratamiento con vildagliptina y cada tres meses durante el primer año, a partir del cual debe monitorizarse la función hepática periódicamente. Si los pacientes presentan elevaciones de enzimas hepáticas debe confirmarse y si la elevación es por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad debe suspenderse el tratamiento, igual que si aparece ictericia o cualquier signo de alteración hepática. Después de la normalización de los enzimas hepáticos no debe reinstaurarse el tratamiento con vildagliptina.

La información de seguridad⁵ procede de 3.784 pacientes expuestos al menos 12 semanas durante los ensayos clínicos. Los problemas de seguridad detectados durante el desarrollo del medicamento que se han incluido en el Plan de Gestión de Riesgos que ha autorizado el CHMP son las elevaciones de enzimas hepáticos, las lesiones hepáticas, las cutáneas, el angioedema, las alteraciones de la conducción cardiaca, las musculares (con o sin estatinas), la hipoglucemia, la nefrotoxicidad y las infecciones graves. Todos se vigilarán con farmacovigilancia rutinaria (notificación espontánea). Para algunos de estos problemas se tiene preparado un cuestionario específico. Otros, como la seguridad en pacientes con insuficiencia cardiaca, además se evaluarán en estudios observacionales que se han asociado al Plan de Gestión de Riesgos.

Desde su autorización se ha modificado⁶ la información dirigida a los pacientes y a los profesionales sanitarios para retirar la pauta de 100 mg en dosis única diaria porque incrementa el riesgo de alteraciones hepáticas, y también se actualizó la información sobre el **riesgo de hipoglucemia, angioedema y alteraciones hepáticas**.

La **saxagliptina**⁷ se autorizó en octubre de 2009 para mejorar el control glucémico en pacientes de 18 o más años en combinación con metformina o con sulfonilureas o con tiazolidindionas cuando la dosis máxima de éstas, junto con dieta y ejercicio, no haya conseguido un control adecuado.

No se recomienda utilizar saxagliptina en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave, con insuficiencia hepática grave, en pacientes que hayan presentado una reacción de hipersensibilidad grave a otra gliptina, durante el embarazo o durante la lactancia. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento, porque los comprimidos contienen lactosa.

El metabolismo de la saxagliptina está mediado principalmente por el citocromo P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Los inhibidores moderados y potentes de este citocromo como el diltiazem y el ketoconazol incrementan las concentraciones máximas de saxagliptina, pero no se recoge en la información del medicamento si esto tiene repercusión clínica, ni que haya de evitarse el uso conjunto con este tipo de medicamentos. Con la rifampicina, un inductor potente, se produce una disminución de la concentración máxima y del área bajo la curva; se recomienda **evaluar el control glucémico** cuando se utilice saxagliptina con medicamentos como rifampicina, carbamazepina, dexametasona, fenobarbital o fenitoína.

Los problemas de seguridad incluidos en el Plan de Gestión de riesgos autorizado por el CHMP⁸ son los trastornos gastrointestinales, las infec-

ciones del tracto respiratorio, urinarias y gastrointestinales; estas últimas se analizarán en un estudio epidemiológico. También se han incluido riesgos potenciales, como las alteraciones cutáneas, la linfopenia, la trombocitopenia y la hipoglucemia. La seguridad cardiovascular, en pacientes con insuficiencia cardiaca NYHA III-IV, en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave, en pacientes con insuficiencia hepática y en pacientes inmunocomprometidos, se evaluarán con estudios epidemiológicos y en el caso de los acontecimientos cardiovasculares mayores con un ensayo clínico fase IV.

Por el momento no ha habido cambios de la ficha técnica ni del prospecto en los aspectos de seguridad desde su autorización⁹.

Notificaciones en FEDRA (23-01-2011)

Sitagliptina

En FEDRA, la base española de farmacovigilancia, se han cargado **137 notificaciones espontáneas** de sospechas de RAM con sitagliptina, ocurridas en pacientes entre 27 y 86 años de edad, el 47% en mayores de 65 años, el 55% en mujeres. En el 39% se notifican trastornos gastrointestinales, en el 26% alteraciones cutáneas, seguidos de trastornos generales, musculoesqueléticos y del sistema nervioso, como los órganos o sistemas más frecuentemente afectados. Los síntomas o signos más frecuentemente notificados son náuseas/vómitos, dolor abdominal/dispepsia, prurito, as-tenia, urticaria, dolores musculares. En cuanto a reacciones graves, se han notificado 3 pancreatitis, 3 enfermedades ampollas (1 síndrome de Stevens-Johnson), 3 exfoliativas, 3 alteraciones isquémicas miocárdicas, 3 cuadros de broncoespasmo, 1 muerte súbita, 1 infarto cerebral hemorrágico, 1 bloqueo A-V completo, entre otros. En 36 notificaciones se recogían reacciones que no figuraban en la ficha técnica cuando se notificaron. Solo 8 (6%) notificaciones las han enviado profesionales de la Comunidad de Madrid.

Vildagliptina

En FEDRA se han cargado **71 notificaciones espontáneas**, ocurridas en pacientes entre 38 a 87 años de edad, 42 (59%) más de 65 años, el 56% varones. En el 45% se notifican trastornos gastrointestinales, en el 25% del sistema nervioso, en el 21% trastornos generales, seguidos de trastornos del metabolismo y la nutrición, alteraciones cutáneas, psiquiátricas y musculares. Los síntomas o signos más frecuentemente notificados son náuseas/vómitos, dolor abdominal/dispepsia, síntomas neurológicos, astenia, prurito, edema, diarrea y ansiedad. Se han notificado 3 casos de pancreatitis, 2 vasculitis leucocitoclásticas, 1 enfermedad ampollosa (penfigoide), 1 isquemia coronaria, 1 muerte súbita, 1 insuficiencia renal aguda, 1 edema de laringe y 1 cuadro de asma. En 19 notificaciones se recogían reacciones no incluidas en la ficha técnica en el momento de la notificación. Dieciocho (24%) de las

71 notificaciones las hicieron profesionales que trabajan en la Comunidad de Madrid.

Saxagliptina

En FEDRA se han cargado 2 notificaciones espontáneas, un cuadro de vómitos y dispepsia y otro de dolor abdominal.

En resumen, estos tres anti-diabéticos orales se han autorizado recientemente, por lo que aún quedan aspectos importantes por conocer sobre su seguridad y su efectividad. La farmacovigilancia basada en la notificación espontánea es de especial relevancia en este proceso y es el motivo de que se solicite que se notifiquen todas las reacciones adversas que se sospechen durante su utilización.

Bibliografía

- 1.- Januvia: Información del Producto en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf
- 2.- Januvia : EPAR - Scientific Discussion en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000722/WC500039057.pdf
- 3.- Januvia : EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000722/WC500039127.pdf
- 4.- Galvus: Información del producto en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000771/WC500020327.pdf
- 5.- Galvus : EPAR - Scientific Discussion en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000771/WC500020330.pdf
- 6.- Galvus : EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000771/WC500020332.pdf
- 7.- Ficha técnica de Onglyza en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/001039/WC500044316.pdf
- 8.- Onglyza : EPAR - Public assessment report http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/001039/WC500044319.pdf
- 9.- Onglyza : EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/001039/WC500096019.pdf

Noticias sobre seguridad de medicamentos

2

2.1. Uso concomitante de insulina y pioglitazona: riesgo de insuficiencia cardiaca

Antes de iniciar el tratamiento combinado de insulina y pioglitazona se debe considerar el riesgo incrementado de insuficiencia cardiaca asociado a esta terapia combinada. Se deben vigilar los signos y síntomas de insuficiencia cardiaca, aumento de peso y edema en los pacientes que utilizan simultáneamente insulina y pioglitazona, suspendiéndose el tratamiento con pioglitazona en el caso de que se observe un deterioro en la función cardiaca.

El incremento de riesgo de insuficiencia cardiaca asociado al uso simultáneo de insulina y tiazolidinonas se ha observado en estudios

clínicos llevados a cabo en pacientes con diabetes tipo 2 que utilizaban estos antidiabéticos. No obstante, la revisión de las agencias de medicamentos sobre este tema en relación con pioglitazona e insulina, ha concluido que, aunque existe el riesgo de insuficiencia cardiaca, aumento de peso o edema, este tipo de tratamiento combinado puede tener beneficios en algunos pacientes llevando a cabo una evaluación cuidadosa del balance beneficio-riesgo antes de iniciarse el tratamiento combinado.

Este riesgo se ha considerado de relevancia para todas las insulinas y no para un tipo específico, por lo que se ha acordado que en las fichas técnicas de todos los medicamentos con insulina deben incluirse advertencias a este respecto, con-

cretamente con información relativa a lo siguiente:

- Se han notificado casos de insuficiencia cardiaca en pacientes tratados con tiazolidinonas e insulina de forma simultánea, especialmente en pacientes con factores de riesgo, lo que debe ser considerado antes de establecer este tipo de tratamiento.
- Si se utiliza este tratamiento combinado, debe vigilarse la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca, aumento de peso o edema.
- Debe suspenderse el tratamiento con pioglitazona en el caso de que se observe un deterioro en los síntomas cardíacos.