

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 12, núm. 5 • octubre - desembre 2014



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Perfil de toxicitat de les gliflozines: incerteses sobre la seva seguretat
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Perfil de toxicitat de les gliflozines: incerteses sobre la seva seguretat ■

Els inhibidors del cotransportador sodi-glucosa 2 (SGLT-2) o gliflozines són un nou grup de fàrmacs aprovats per al tractament de la diabetis de tipus 2. Actualment l'únic medicament comercialitzat és la dapagliflozina (▼Forxiga®), en monoteràpia quan no es tolera la metformina o en combinació amb altres hipoglucemians quan no s'aconsegueix un control glucèmic adequat, però només està finançada pel SNS en combinació amb metformina en cas d'intolerància o contraindicació a les sulfonilurees.¹ Altres medicaments autoritzats, però encara no comercialitzats són la dapagliflozina en combinació amb metformina (▼Xigduo®), la canagliflozina (▼Invokana®), la canagliflozina en combinació amb metformina (▼Vokanamet®), i l'empagliflozina (▼Jardiance®).

El mecanisme d'acció d'aquests fàrmacs és la inhibició selectiva i reversible del transportador SGLT2 al ronyó, de manera que redueixen la reabsorció de glucosa i n'augmenta l'eliminació urinària, disminuint així la glucèmia.² Addicionalment, la glucosúria provocada comporta una pèrdua calòrica, la qual podria contribuir a una pèrdua de pes, i la diuresi osmòtica i la pèrdua de sodi associada pot reduir la pressió arterial. Actuen de manera independent dels canvis en la concentració d'insulina o de la resistència perifèrica a la insulina. La seva promoció es basa en el nou mecanisme d'acció, que s'administren una vegada al dia per via oral en qualsevol moment del dia indepen-

dentment dels àpats, i no cal vigilància del seu efecte. Aquest nou mecanisme suposa un canvi en el paradigma del control de la diabetis, ja que la glucosúria, que fins ara havia estat un dels signes de descompensació de la diabetis, es converteix en l'objectiu farmacològic del tractament.³

En els assaigs clínics en pacients amb diabetis de tipus 2, la dapagliflozina i la canagliflozina han mostrat reduccions de l'HbA_{1c} d'un 0,5-0,8%, i una modesta reducció del pes (de 2-3 kg). La taxa d'hipoglucèmies ha estat en general baixa, però quan s'administren juntament amb una sulfonilurea o insulina, augmenta el risc d'hipoglucèmia. També s'ha observat una petita reducció de la pressió arterial sistòlica d'1-5 mmHg que s'explica per la pèrdua de líquid i d'electròlits, però que es considera insuficient per controlar les xifres de pressió arterial. De moment, no es disposa de dades de reducció de la mortalitat o de les complicacions.⁴

En una metanàlisi d'assaigs clínics (45 comparatius amb placebo i 13 amb altres fàrmacs actius) en un total de 16.407 pacients adults amb diabetis de tipus 2, els inhibidors del SGLT-2 van reduir més l'HbA_{1c} que el placebo, però no van diferir d'altres fàrmacs. Van mostrar un efecte favorable sobre el pes i la pressió arterial sistòlica, però les infeccions genitourinàries van ser més freqüents. Es va registrar una major incidència de càncer de bufeta i de mama amb dapagliflozina que amb placebo.⁵ El risc d'hipoglucèmia va ser similar al d'altres hipoglucemians. Els resultats sobre la morbimortalitat cardiovascular no van ser conclouents. Els autors consideren que aquests fàrmacs podrien millorar els resultats a curt termini, però hi ha incertesa sobre els seus efectes a llarg termini i la seva seguretat.

■ Efectes adversos genitourinaris i cardiovasculars

Els efectes adversos més freqüents de les gliflozines estan relacionats amb el seu mecanisme d'acció. S'ha descrit un increment del risc d'**infeccions urinàries** (4-6%), sobretot en dones i en pacients amb antecedents d'infecció urinària, i **genitals fúngiques** (5-11%, sobretot vulvovaginitis i balanitis), a causa de la presència de glucosúria.

També poden produir **hipotensió arterial**, relacionada amb un augment de la diuresi i hipovolèmia. Els pacients de més de 75 anys, amb insuficiència renal i els tractats amb diürètics de nansa tenen més risc d'hipotensió ortostàtica i mareig. La diuresi osmòtica pot comportar, a més de problemes de depleció de volum i alteracions electrolítiques, un **increment de l'hematòcrit**, amb el consegüent augment del risc de trombosi.

La dapagliflozina, i sobretot la canagliflozina, **augmenten el colesterol LDL**, però no se'n coneix la rellevància i si augmenta el risc d'aterosclerosi. En una metanàlisi es va descriure un augment transitori del nombre d'**esdeveniments cardiovasculars** (sobretot ictus) durant el primer mes de tractament amb canagliflozina, però no se sap si podria estar relacionat amb reduccions de la volèmia que facilitaria la trombosi. Caldrà esperar els resultats dels estudis en curs sobre seguretat cardiovascular a llarg termini d'aquests fàrmacs.⁶

En assaigs clínics amb dapagliflozina, un 3,2% dels pacients van suspendre el tractament a causa dels efectes adversos, sobretot infeccions genitourinàries i augment de la creatinina sèrica.

■ Alteració de la funció renal

En els estudis amb dapagliflozina i canagliflozina s'ha observat un **augment de la creatinina** i petites **reduccions reversibles del filtrat glomerular (FG)**, que eren majors (prop d'un 10%) en pacients amb insuficiència renal moderada. En aquests pacients també augmenta el risc d'**hiperpotassèmia**, sobretot si prenen IECA o diürètics estalviadors de potassi. El seu ús s'ha associat també amb augments del magnesi i de fosfats.⁷

Atès que el seu efecte depèn de la funció renal, el seu ús no està recomanat en pacients amb insuficiència renal moderada o greu (ClCr <60 ml/min). Es recomana vigilar la funció renal abans d'iniciar el tractament amb aquests fàrmacs i després almenys una vegada a l'any. També cal avaluar-la abans i de manera periòdica quan s'instauren altres fàrmacs que poden alterar la funció renal.

No es recomanen en pacients de més de 75 anys, perquè l'experiència d'ús en aquest grup de pacients és limitada. A més, aquesta població és especialment vulnerable a causa de la reducció de la sensació de set i de la ingesta de líquids, i tenen més probabili-

tat de tenir una funció renal alterada i/o d'estar en tractament amb fàrmacs antihipertensius que puguin provocar canvis en la funció renal com IECA o ARA II.

En pacients amb micro o macroalbuminúria, la canagliflozina s'associa a una reducció d'un 50% de l'excreció d'albúmina en orina, que es manté fins a un any. La dapagliflozina no sembla influir en l'albuminúria.

■ Neoplàsies i trastorns ossis

En els estudis amb dapagliflozina s'ha descrit un augment del nombre de **càncers de bufeta, mama i pròstata**, motiu pel qual l'FDA va sol·licitar dades addicionals abans de la seva comercialització als Estats Units. Tot i que de moment no es coneix si hi ha una relació causal entre la dapagliflozina i el càncer de bufeta, per precaució es desaconsella associar la dapagliflozina a la pioglitazona a causa del possible increment del risc de càncer de bufeta. No s'ha observat un augment de la incidència de càncer de bufeta, mama o ronyó en els pacients tractats amb **canagliflozina** en assaigs clínics.⁸

Les gliflozines causen un lleuger increment de l'excreció de calci i un hiperparatiroidisme secundari, efectes que poden ser transitoris. És un mecanisme similar a l'acció dels diürètics de nansa que augmenten el calci urinari de manera paral·lela a l'excreció de sodi i són factors de risc d'osteoporosi. No s'han descrit casos de càlculs renals en pacients tractats amb gliflozines. La densitat mineral òssia amb la dapagliflozina durant un any no va mostrar canvis significatius, però els estudis amb canagliflozina han mostrat una petita reducció que es va atribuir als efectes de la pèrdua de pes. Es va observar, no obstant, un major nombre de fractures amb canagliflozina que amb els fàrmacs de comparació, sobretot en cas d'insuficiència renal i a l'inici del tractament. Això va motivar que l'FDA obligués a fer un estudi de seguretat òssia com a part d'un programa de farmacovigilància postcomercialització.

En el pla de gestió de riscos de la dapagliflozina es recomana vigilar l'aparició de tumors de bufeta, pròstata i mama, el possible augment de fractures òssies, la seva seguretat cardiovascular i la toxicitat hepàtica.⁹

■ Conclusió

Les gliflozines han mostrat reduccions sobre l'HbA_{1c} similars a altres hipoglucemiant orals i una modesta reducció del pes. Amb les dades actuals d'eficàcia i de toxicitat, es podrien considerar una opció com a hipoglucemiant de tercera línia, quan els altres tractaments disponibles no es consideren adequats.

Els principals efectes adversos són les infeccions genitourinàries, símptomes relacionats amb la depleció de volum (com la hipotensió postural) i l'augment del colesterol LDL. No es coneix la seva toxicitat a llarg termini, sobretot sobre el sistema genitourinari, la seguretat cardiovascular, així com el possible risc de neoplàsia.

Atès que són fàrmacs nous, la notificació de sospites de reaccions adverses en pacients tractats ens ajudarà a conèixer millor la seva relació benefici-risc.

Bibliografia

1. Diego L, Robert L. Novetats terapèutiques 2013 (II). Butll Inf Ter 2013;24:62-63. Disponible a: http://medicaments.gencat.cat/web/sites/medicaments/content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/butlleti_informacio_terapeutica/documents/arxiu/bit_v24_n10_-_copia.pdf Consultat 16 de desembre de 2014.
2. Thynne T, Doogue M. Sodium-glucose co-transporter inhibitors. Mechanisms of action. Aust Prescr 2014;37:14-16. Disponible a: <http://www.australianprescriber.com/magazine/37/1/14/6> Consultat 16 de desembre de 2014.
3. Diamant M, Morsink LM. SGLT2 inhibitors for diabetes: turning symptoms into therapy. Lancet 2013;382:917-18.
4. Davis T. Sodium-glucose co-transporter inhibitors. Clinical applications. Aust Prescr 2014;37:17-20. Disponible a: <http://www.australianprescriber.com/magazine/37/1/17/20> Consultat 16 de desembre de 2014.
5. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2013;159:262-74.
6. Canagliflozine. Rev Prescrire 2014;34(372):733-36.
7. Canagliflozin. Aust Prescr 2014;37:1-2.
8. Lin HW, Tseng CH. A review on the relationship between SGLT2 inhibitors and cancer. Int J Endocrinol 2014; 31 d'agost.
9. Nuevos antidiabéticos: luces y sombras. Infac 2014;22:30-35. Disponible a: http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime_infac_2014/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_22_n_6_nuevos_antidiabeticos.pdf Consultat 16 de desembre de 2014.

Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS ■

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a:

http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat_i_medicaments/alertes

■ Interferons beta: risc de microangiopatia trombòtica i síndrome nefròtica

El setembre passat l'AEMPS va informar els professionals sanitaris sobre el risc de microangiopatia trombòtica (MAT) i de síndrome nefròtica (SN) associades a l'ús d'interferó beta (Avonex®, Betaferon®, Extavia®, Rebif®) en pacients amb esclerosi múltiple, arran de la notificació de casos de sospita d'aquestes dues reaccions adverses. Es va informar de les següents recomanacions:

- En cas d'una MAT, cal suspendre el tractament amb interferó beta, iniciar el tractament necessari, i valorar si cal fer un recanvi plasmàtic.
- Pel que fa a la SN, cal vigilar periòdicament la funció renal i l'aparició de signes o símptomes, sobretot en pacients amb alt risc de malaltia renal. Si es presenta una SN, cal valorar la suspensió del tractament.

Trobareu més informació a l'enllaç:
[Alerta farmàcia referència 2014083](#)

■ Agomelatina: risc de toxicitat hepàtica i noves restriccions d'ús

L'agomelatina (Thymanax®, Valdoxan®) és un antidepressiu autoritzat des de l'any 2009 per al tractament de la depressió major en pacients adults. Tot i que el risc d'hepatotoxicitat és conegut, les recomanacions d'ús i de vigilància de la funció hepàtica no se segueixen adequadament. El mes de setembre l'AEMPS va

informar sobre les noves recomanacions d'ús.

- No s'ha de començar nous tractaments amb agomelatina en pacients ≥ 75 anys.
- Cal revisar el tractament amb agomelatina en pacients d'aquest grup d'edat.
- Cal seguir sempre estrictament les recomanacions de control de la funció hepàtica:
 - Abans de començar el tractament, cal fer proves de funció hepàtica i no iniciar-lo si els valors dels enzims hepàtics superen tres vegades el límit superior de la normalitat i valorar si hi ha altres factors de risc d'hepatotoxicitat.
 - Mentre dura el tractament, cal fer proves de funció hepàtica a les 3, 6, 12 i 24 setmanes.
 - Cal suspendre el tractament si hi ha signes o símptomes de dany hepàtic o s'observa un augment dels enzims hepàtics de 3 vegades el valor superior normal.
 - Cal informar els pacients sobre els símptomes de dany hepàtic i que consultin el metge en cas que apareguin.

Trobareu més informació a l'enllaç:
[Alerta farmàcia referència 2014089](#)

■ Aceclofenac: risc cardiovascular i noves condicions d'ús

L'aceclofenac (Airtal®, Aclocen®, Aracnac®, Falcol®, Gerbin®, Aceclofenac EFG®) és un antiinflamatori no esteroïdal (AINE) relacionat estructuralment amb el diclofenac.

En una nota informativa del 2013 l'AEMPS ja havia informat del risc de tromboembolisme arterial associat al diclofenac d'administració sistèmica, semblant al d'altres inhibidors de la ciclooxigenasa 2, sobretot si s'administra a dosis altes i durant períodes llargs de temps. Atès que l'aceclofenac és estructuralment semblant al diclofenac, se n'ha avaluat també el risc cardiovascular. Les dades d'estudis epidemiològics recents mostren també un augment del risc trombòtic arterial (infart agut de miocardi, accident vascular cerebral) amb aquest AINE, sobretot en tractaments llargs i a dosis altes.

Trobareu més informació a l'enllaç:
[Alerta farmàcia referència 2014098](#)

■ Àcid valproic: noves recomanacions d'ús en nenes i en dones amb capacitat de gestació

Malgrat que el risc de malformacions congènites associades a l'àcid valproic és conegut, alguns estudis recents indiquen una possible associació entre l'ús de l'àcid valproic durant l'embaràs i alteracions en el desenvolupament físic i neurològic dels nens exposats intraúter. Això ha motivat una nova avaluació del balanç benefici-risc de l'àcid valproic quan s'administra a nenes o a dones amb capacitat de gestació i en dones embarassades.

D'acord amb els resultats d'aquesta avaluació, l'octubre passat l'AEMPS va fer les següents recomanacions:

- No administrar àcid valproic en nenes o dones amb capacitat de gestació ni en gestants. Només en cas que aquestes no hagin tolerat altres alternatives de tractament de l'epilèpsia o d'episodis de mania o que hagin estat ineficaços.
- Cal que les dones emprin un mètode anticonceptiu eficaç i informar-les del risc en cas d'embaràs.
- Si una dona es queda embarassada mentre pren tractament amb àcid valproic es valorarà rigorosament si es continua el tractament o es canvia a una altra alternativa terapèutica.
- Cal informar el pediatra i els professionals d'infermeria encarregats dels controls de salut dels nens exposats prenatalment a l'àcid valproic que vigilin la possible aparició d'un retard psicomotriu.

Trobareu més informació a l'enllaç:
[Alerta farmàcia referència 2014110](#)

■ Ivabradina: restriccions d'ús en pacients amb angina de pit crònica estable

La ivabradina (Corlentor[®], Procoralan[®]) actua en el nòdul sinusal i redueix la freqüència cardíaca. Està

indicat per al tractament de la insuficiència cardíaca i els símptomes d'angina de pit estable crònica en determinats pacients i condicions clíniques.

El mes de novembre l'AEMPS va informar sobre les noves restriccions d'ús de la ivabradina en pacients amb angina de pit crònica estable. El Comitè per a l'Avaluació de Riscos en Farmacovigilància Europeu (PRAC) de l'EMA, després de revisar els resultats de l'estudi SIGNIFY en pacients amb malaltia coronària estable sense afectació de la funció ventricular i d'altres estudis previs, ha conclòs que la ivabradina no té efectes beneficiosos sobre la morbimortalitat cardiovascular en pacients amb malaltia coronària i només té algun efecte beneficiós en el tractament simptomàtic. Cal destacar que l'estudi SIGNIFY mostra un augment petit, però significatiu, del risc cardiovascular (mort cardiovascular i infart de miocardi) en el grup d'ivabradina. L'anàlisi dels resultats dels assaigs clínics indica un augment del risc de fibril·lació auricular en el grup d'ivabradina comparat amb placebo.

Segons aquests resultats, el balanç benefici-risc de la ivabradina en l'angina de pit estable crònica es manté favorable en el tractament simptomàtic, sempre i quan se segueixin les noves condicions d'ús que s'inclouran a les fitxes tècniques. D'acord amb les mesures proposades pel PRAC, l'AEMPS recomana:

- Iniciar el tractament només si la freqüència cardíaca en repòs del pacient és com a mínim de 70 batecs per minut.
- Respectar les dosis d'inici i de manteniment reflectides a la fitxa tècnica. La dosi de manteniment no ha de superar els 7,5 mg dues vegades al dia.
- Suspendre el tractament si els símptomes de l'angina no milloren passats tres mesos de tractament i en cas que s'iniciï una fibril·lació auricular.
- Vigilar la freqüència cardíaca abans d'iniciar el tractament i després de modificar la dosi.
- No emprar mai la ivabradina en combinació amb diltiazem o verapamil.

Trobareu més informació a l'enllaç:
[Alerta farmàcia referència 2014119](#)

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Roser Vallès.

Comitè editorial Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Laura Diego, Montserrat Garcia, Núria Garcia, Ma Jose Gaspar, Lluïsa Ibañez, Marta Massanés, Manel Rabanal, Laia Robert

Conflicte d'interès. Els membres del comitè editorial declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquest butlletí.

Subscripcions i baixes: a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 1696-4136 - Dipòsit Legal B-6420-2003

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bé a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

<http://medicaments.gencat.cat>