

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 7, n.º 3 • maig - juny 2009



Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

- Efectes adversos dels nous hipoglucemians
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Efectes adversos dels nous hipoglucemians ■

Recentment s'han comercialitzat nous hipoglucemians per al tractament de la diabetis de tipus 2 (vegeu el Quadre).¹ En assaigs clínics comparatius amb placebo, s'han associat a reduccions modestes de l'hemoglobina glicosilada i no es coneix si redueixen les complicacions de la diabetis o la mortalitat cardiovascular.² Es consideren fàrmacs de tercera línia per al tractament de la diabetis.^{3,4} Atès que actuen per un nou mecanisme d'acció, en revisem les dades disponibles sobre la seva toxicitat.

■ Mecanisme d'acció: incretines i metabolisme de la glucosa

El GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) és una hormona incretina del budell que estimula la secreció d'insulina i

inhibeix la secreció de glucagó. Retarda el buidament gàstric i en estudis a llarg termini redueix la gana i la ingesta d'aliments. Atès que el GLP-1 natural és ràpidament degradat per l'enzim dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4) i té una semivida d'eliminació molt curta, la seva utilitat terapèutica és limitada.⁵

La **sitagliptina** i la **vildagliptina** són inhibidors de la DPP-4 que s'administren per via oral i incrementen la concentració plasmàtica de GLP-1 endogen. L'**exenatida**, d'administració per via subcutània, és un anàleg del GLP-1 resistent a la DPP-4 amb una semivida d'eliminació de 2-3 hores. La liraglutida és un altre anàleg del GLP, amb una semivida més llarga, que no està comercialitzat.

■ Anàlegs del GLP-1: exenatida

Els efectes adversos més freqüents de l'exenatida són **nàusea** (fins a un 57% dels pacients), vòmits (17%) i diarrea, i n'és causa de retirada del tracta-

Hipoglucemians anàlegs del GLP-1 i inhibidors de la DPP-4 comercialitzats.

Fàrmac	Especialitats farmacèutiques	Indicació
Sitagliptina	Januvia®, Tesavel®, Xelevia® Efficib®, Janumet®, Velmetia® (combinació amb metformina)	En combinació amb metformina, una sulfonilurea o una glitazona quan no s'aconsegueix una regulació adequada de la glucèmia.
	Vildagliptina	
Exenatida	Byetta®	En combinació amb metformina i/o una sulfonilurea quan no s'aconsegueix una regulació adequada de la glucèmia.

ment en un 4% dels pacients.⁶ La nàusea és més freqüent durant les primeres setmanes i després se'n redueix la incidència i la gravetat. Els pacients tractats presenten una lleugera **pèrdua de pes**; no se sap si està relacionada amb els trastorns digestius. S'ha descrit **hipoglucèmia**, sobretot quan s'administra en combinació amb sulfonilurees, que acostuma a ser lleu o moderada.⁷

No es coneix la seva toxicitat a llarg termini. S'han notificat casos de **pancreatitis aguda** en pacients tractats amb exenatida. Tot i que la relació causal amb el fàrmac no ha quedat del tot clara, perquè en molts casos els pacients tenien altres factors de risc de pancreatitis a més de la pròpia diabetis, hi ha hagut tres casos amb reexposició positiva. L'FDA ha alertat d'aquest possible risc en dues ocasions.⁸ Fins l'agost de 2008 havia rebut 36 notificacions de pancreatitis aguda associada a l'ús d'exenatida; de sis casos de pancreatitis hemorràgica o necrosant, dos van ser mortals.⁹ També s'han notificat alguns casos de pancreatitis en pacients tractats amb liraglutida.⁵ No es recomana iniciar tractament amb anàlegs del GLP-1 en pacients amb antecedent de pancreatitis o amb factors de risc, com litiasi biliar, alcoholisme o hipertriglicèridèmia. Cal informar els pacients sobre els símptomes de pancreatitis, com nàusea, vòmits i dolor abdominal greu. Atès que el dolor abdominal intens no és un efecte advers habitual de l'exenatida, si se sospita una pancreatitis cal retirar el fàrmac de manera immediata i no reintroduir-lo després d'haver-se recuperat.

Fins a maig de 2008 l'EMA havia rebut 86 notificacions d'**augment de la creatinina**, dels quals gairebé la meitat rebien també altres fàrmacs amb possible nefrotoxicitat. En 44 casos els pacients presentaven trastorns digestius que podrien haver estat causa de deshidratació i haver afavorit la nefrotoxicitat per exenatida.¹⁰ No se'n recomana l'ús en pacients amb insuficiència renal greu.

En assaigs clínics, fins a un 67% de pacients van desenvolupar **anticossos antiexenatida**, però no se sap si en poden reduir l'eficàcia o augmentar la toxicitat.⁶ En estudis en animals amb anàlegs del GLP-1 s'han registrat **tumors de cèl·lules C tiroïdals**.¹¹ No es recomana l'ús d'exenatida durant la **gestació**, atès que s'han descrit trastorns esquelètics i efectes teratogènics en animals.

Inhibidors de la DPP-4: sitagliptina i vildagliptina

Els principals efectes adversos a curt termini de la **sitagliptina** i la **vildagliptina** són nàusea, restrenyiment

i **cefalea**. En assaigs a llarg termini els inhibidors de la DPP-4 s'han associat a un augment de la incidència d'**infeccions**, sobretot de vies respiratòries altes (nasofaringitis) i urinàries, en comparació de placebo o d'altres antidiabètics. Aquest efecte s'ha atribuït a què la DPP-4 és una proteïna de la membrana cel·lular present a molts teixits, inclosos els limfòcits, i participaria en la regulació de funcions immunitàries i la degradació de nombrosos neuropèptids, factors de creixement, citocines i hormones. Els inhibidors inespecífics de la DPP-4 han mostrat propietats immunosupressores *in vitro*. Malgrat aquest risc teòric, en els assaigs no s'han avaluat els efectes sobre el sistema immunitari.

En estudis en animals la sitagliptina s'ha associat a un augment del risc de **neoplàsia** (adenomes i carcinomes), trastorns neurològics i musculars.¹² En assaigs a llarg termini s'han registrat alguns casos de càncer en pacients tractats. S'han notificat casos de **depressió** i **reaccions d'hipersensibilitat greu**, com anafilàxia i síndrome de Stevens-Johnson, en pacients tractats amb sitagliptina.¹³

S'ha descrit un **augment de la creatinina** dependent de la dosi poc després d'iniciar el tractament amb sitagliptina. En assaigs a llarg termini un 3,6% dels pacients tractats han presentat un augment de la creatinina ≥ 3 mg/l respecte el valor inicial, comparat amb un 2,5% del grup no tractat. La sitagliptina no es recomana en cas d'insuficiència renal moderada o greu. Ni la sitagliptina ni la vildagliptina no es recomanen en cas d'insuficiència renal moderada o greu. Tampoc no es recomanen durant la **gestació** ni la **lactància**.

S'han descrit **trastorns de la conducció cardíaca**¹⁴ i rarament **disfunció hepàtica** i hepatitis amb vildagliptina. Es recomana vigilar les proves de funció hepàtica abans i durant el tractament amb vildagliptina. Cal suspendre el tractament si el pacient presenta signes clínics de disfunció hepàtica o en cas d'augment persistent de més de tres vegades el límit del normal. La vildagliptina està contraindicada en pacients amb afectació hepàtica.

A Catalunya s'estima que el nombre de pacients tractats amb sitagliptina o vildagliptina és prop de 6.000.

Conclusió

En els pacients amb diabetis de tipus 2 amb una regulació inadequada amb hipoglucèmians orals, l'addició d'exenatida, sitagliptina o vildagliptina s'associa a millores modestes de la regulació de la glucèmia. No se sap si redueixen la mortalitat o les

complicacions de la diabetis i es consideren fàrmacs de tercera línia. Els anàlegs del GLP-1 (exenatida) produeixen efectes adversos digestius i s'han notificat casos greus de pancreatitis. En cas de dolor abdominal greu, cal sospitar una pancreatitis i retirar el medicament. Els inhibidors de la DPP-4 (sitagliptina i vildagliptina) produeixen cefalea i s'associen a un augment del risc d'infecció (nasofaringitis i infecció urinària). Atès que són fàrmacs nous amb una eficàcia modesta, i que no es coneix la seva toxicitat a llarg termini, cal limitar-ne l'ús i notificar qualsevol sospita de reacció adversa en els pacients tractats.

Bibliografia

1. Fàrmacs amb efecte incretina en el tractament de la diabetis de tipus 2. *Butll Inf Ter* 2008;20:19-24. <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/bit408.pdf> (consultat 21 juliol 2009)
2. Three new drugs for type 2 diabetes. *Drug Ther Bull* 2008;46:49-52.
3. Comitè d'avaluació de nous medicaments de l'ICS. <http://www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments.htm> (consultat 21 juliol 2009)

4. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:193-203. <http://care.diabetesjournals.org/content/32/1/193.full.pdf> (consultat 21 juliol 2009)
5. Madsbad S. Treatment of type 2 diabetes with incretin-based therapies. *Lancet* 2009;373:438-9.
6. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. *JAMA* 2007;298:194-206.
7. Exénatide. Diabète de type 2: pour quelques patients en surpoids. *Rev Prescrire* 2007;27(285):485-89.
8. Byetta (exenatide). <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucmo79781.htm> (consultat 21 juliol 2009)
9. Exénatide: pancréatites (suite). *Rev Prescrire* 2008;28(301):828.
10. Exénatide: insuffisances rénales. *Rev Prescrire* 2008;28(299):664.
11. De Block CEM, Van Gaal LF. GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes. *Lancet* 2009;374:4-6.
12. Sitagliptine. Diabète de type 2: peu efficace, et trop de risques mal cernés. *Rev Prescrire* 2007;27(289):805-8.
13. Sitagliptine: allergies graves. *Rev Prescrire* 2008;28(302):907.
14. Vildagliptine. Vildagliptine+metformine. Diabète de type 2: aussi peu efficace que la sitagliptine. *Rev Prescrire* 2008;28(294):246.

Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a:

<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2165/comrismed.htm>

Insulina glargina i possible risc de càncer

A finals de juny l'AEMPS va informar que, arran de la publicació recent de diversos estudis que suggereixen un possible increment del risc de càncer associat a insulina glargina (Lantus®), l'EMEA realitzarà una revisió detallada de totes les dades disponibles sobre la seguretat d'aquest medicament.

Les dades provenen de quatre estudis. En dos d'ells s'hi va trobar un increment del risc de càncer de mama en pacients que rebien tractament només amb insulina glargina, però no s'hi va veure un risc augmentat en pacients que l'usaven en combinació amb altres insulines. No es va trobar associació amb altres tipus de càncer i no es va analitzar la relació amb la dosi. En un tercer estudi s'hi va trobar un augment del risc de càncer en relació amb la dosi, però no hi ha informació sobre el tipus de càncer estudiat. El quart estudi no va trobar associació entre càncer (de mama, colorectal, de pàncreas o de pròstata) i ús de insulina glargina i altres tipus d'insulina.

L'AEMPS i l'EMEA consideren que les dades disponibles fins ara sobre aquest risc potencial no són concloents com per adoptar mesures reguladores o per recomanar que els pacients tractats amb insulina glargina modifiquin el seu tractament.

Trobareu més informació a:

http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI_2009-09_glargina.htm

Clopidogrel: possible interacció amb els inhibidors de la bomba de protons

El passat mes de juny l'AEMPS va informar sobre la possible interacció de clopidogrel (Iscover® i Plavix®) amb els inhibidors de la bomba de protons (IBP) —esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol i rabeprazol—.

Dades procedents d'estudis recents suggereixen que els IBP podrien reduir l'efecte antiagregant plaquetari del clopidogrel i per tant augmentar el risc d'esdeveniments cardiovasculars aterotrombòtics (reinfort o recurrència de síndrome coronària aguda). Un dels mecanismes proposats per aquesta interacció és la reducció del pas de clopidogrel al seu metabòlit actiu per inhibició de l'isoenzim CYP2C19, tot i que n'hi pot haver d'altres. També s'han identificat variants genètiques del CYP2C19 que impedeixen l'activació del clopidogrel.

Mentre es completa l'avaluació, l'AEMPS desaconsella l'ús d'IBP en pacients tractats amb clopidogrel, i cal reservar-los per als pacients amb més risc de sagnat.

Trobareu més informació a:

http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/2009/NI_2009-07_clopidogrel.pdf

Dextropropoxifè: suspensió de comercialització

També el passat mes de juny, l'AEMPS va anunciar la propera suspensió de comercialització del dextropropoxifè (Deprancol®) a Europa, un analgèsic opiaci de marge terapèutic estret indicat en el tractament del dolor lleu o moderat.

El risc de sobredosificació (accidental o intencionada), a vegades mortal, associat a l'ús de dextropropoxifè ja havia motivat la seva retirada en alguns països europeus, i posteriorment s'ha observat una reducció dels casos de mort per sobredosi. Per aquest fet, la Comissió Europea va promoure una revisió de

la relació benefici-risc amb l'objectiu d'adoptar les mesures necessàries de forma uniforme a Europa. Atès aquest risc de sobredosificació, que no és més eficaç que altres tractaments alternatius, i que no hi ha mesures específiques que puguin garantir-ne la prevenció, el Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP) de l'EMA considera que la relació benefici-risc d'aquest medicament és desfavorable i ha recomanat a la Comissió Europea la suspensió de la comercialització dels medicaments que contenen dextropropoxifè a tots els Estats membres.

Mentre aquesta retirada no es faci efectiva, l'AEMPS recomana no iniciar nous tractaments amb aquest medicament, i revisar el tractament analgèsic dels pacients que l'utilitzen per tal de fer el canvi progressiu a un altre tractament alternatiu.

Trobareu més informació a:

http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI_2009-08_deprancol.htm

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Director David Elvira.

Comitè editorial Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Eduard Diogène, Núria Garcia, Ma José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Neus Rams.

Subscripcions: Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospitals Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. www.icf.uab.cat, o bé a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

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



www.gencat.cat/salut