

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 13, núm. 4 • juliol - setembre 2015



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Risc d'hipertensió arterial per mirabegró
- Artràlgia greu en pacients tractats amb gliptines
- Risc de miopia i glaucoma per zonisamida

Risc d'hipertensió arterial per mirabegró ■

El mirabegró (▼Betmiga®) és el primer d'un nou grup de fàrmacs agonistes dels receptors β_3 adrenèrgics autoritzat per al tractament simptomàtic de la urgència i l'increment de la freqüència de micció i/o la incontinència d'urgència en pacients amb síndrome de bufeta hiperactiva.¹

A diferència dels medicaments anticolinèrgics, el mirabegró actua sobre els receptors β_3 adrenèrgics del múscul detrusor i relaxa la musculatura llisa de la bufeta, de manera que augmenta la capacitat de la bufeta i disminueix la freqüència de les contraccions, i, per tant, de les miccions involuntàries.²

En els pacients amb síndrome de bufeta hiperactiva, després d'haver eliminat una causa curable i que hagin fracassat les mesures no farmacològiques, els **fàrmacs anticolinèrgics** només tenen una eficàcia modesta. En assaigs clínics de 3 a 12 mesos de durada i amb uns 8.000 pacients amb síndrome de bufeta hiperactiva, el **mirabegró** ha mostrat una eficàcia molt modesta, similar a la dels anticolinèrgics.³

El perfil d'efectes adversos del mirabegró és una mica diferent del dels fàrmacs anticolinèrgics. Els efectes

antimuscarínics, com és ara la sequedat de boca, han estat menys freqüents amb el mirabegró (1,7 %) que amb els anticolinèrgics, per exemple la tolterodina (10,4 %). De la mateixa manera que els anticolinèrgics, el mirabegró pot produir arítmies cardíques (sobretot taquicàrdia). S'ha descrit hipertensió arterial, la qual depèn de la dosi. Altres efectes poc freqüents són la litiasi urinària i les reaccions cutànies greus. El mirabegró es pot associar a nombroses interaccions a través del citocrom P450, així com a una addició d'efectes cardíacs adversos en cas de combinació amb un anticolinèrgic. Manquen dades sobre quin grau de seguretat té a llarg termini. L'increment de la freqüència cardíaca, la taquicàrdia, les reaccions d'hipersensibilitat, l'allargament de l'interval QT i la hipertensió es consideren riscos potencialment importants que cal vigilar en els pacients tractats.

Tot i que el mirabegró es promou com un agonista «selectiu» dels receptors β_3 adrenèrgics, presents sobretot a la bufeta, aquesta «selectivitat» és relativa i una estimulació parcial dels receptors β_1 adrenèrgics explicaria els efectes cardíacs (vegeu el quadre 1).³ A més, atès que els receptors β_3 també estan presents en el cor, la toxicitat cardiovascular dels fàrmacs agonistes dels receptors β_3 adrenèrgics resulta preocupant. El mirabegró no ha estat estudiat en pacients amb hipertensió greu ni en pacients amb antecedents de prolongació de l'interval QT o en tractament amb fàrmacs que puguin alterar l'interval QT, perquè aquests pacients han estat exclosos dels assaigs clínics.⁴

Quadre 1. Efectes dels agonistes sobre els receptors β -adrenèrgics³

- Els **receptors β_1 adrenèrgics** són presents sobretot al **miocardi**. L'estimulació d'aquests receptors augmenta la freqüència i la contractilitat cardíaca, i causa una acceleració de la conducció auriculoventricular i un augment de l'automaticitat. Una estimulació excessiva pot produir arítmies cardíaca, taquicàrdia i angina de pit.
- Els **receptors β_2 adrenèrgics** són presents sobre el **múscul llis vascular, bronquial, uterí i digestiu**. L'estimulació d'aquests receptors causa vasodilatació, broncodilatació, relaxació uterina i disminució de la motilitat intestinal, així com hipopotasèmia, tremolor muscular i hiperglucèmia.
- Els **receptors β_3 adrenèrgics** es troben sobretot en el **teixit adipós** i la **bufeta**, amb un paper funcional en la relaxació de la bufeta. Aquests receptors també són presents en el tub digestiu i el cor.

Arran de la notificació de casos greus d'hipertensió arterial en pacients tractats amb mirabegró, el laboratori fabricant, d'acord amb l'Agència Europea de Medicaments i l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris, ha informat els professionals sanitaris sobre les noves recomanacions d'ús d'aquest medicament:

- El mirabegró està contraindicat en pacients amb hipertensió greu no controlada, definida com a pressió arterial sistòlica ≥ 180 mm Hg i/o pressió arterial diastòlica ≥ 110 mm Hg.
- Cal mesurar la pressió arterial abans d'iniciar el tractament, i després de manera periòdica, sobretot en pacients amb hipertensió.

En els pacients amb una incontinència urinària d'urgència, l'eficàcia del tractament farmacològic és escassa, i, en cas que es consideri convenient, es recomana un anticolinèrgic del qual es disposi de més

experiència d'ús. Atès que el mirabegró té un perfil d'efectes adversos diferent, es pot considerar una alternativa quan els fàrmacs anticolinèrgics no es tolerin, estiguin contraindicats o bé hagin fracassat. Cal vigilar els efectes adversos cardiovasculars, com ara les arítmies i la hipertensió arterial, que poden ser greus.

Bibliografia

1. Novetats terapèutiques 2014 (I). Butll Inf Ter. 2014;25:42-3. Disponible a: http://medicaments.gencat.cat/web/sites/medicaments/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/butletii_informacio_terapeutica/documentos/anxius/BIT_v25_n07_2014.pdf [consulta: 6 d'octubre de 2015].
2. Mirabegró. Tractament simptomàtic de la urgència, augment de la freqüència de micció i/o incontinència d'urgència que pot produir-se en pacients adults amb síndrome de bufeta hiperactiva. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). 2014;9. Disponible a: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/phf_apc/informes/mirabegron/Informe_MIRABEGRO_PHFAPC_2014.pdf [consulta: 3 d'octubre de 2015].
3. Mirabégron. Rev Prescrire. 2015;35:491-6.
4. Rosa GM, Ferrero S, Nitti VW, Wagg A, Saleem T, Chapple CR. Cardiovascular Safety of β_3 -adrenoceptor Agonists for the Treatment of Patients with Overactive Bladder Syndrome. Eur Urol. 25 setembre 2015.

Artràlgia greu en pacients tractats amb gliptines ■

Els hipoglucemiants inhibidors de la dipeptidil-peptidasa-4 (DPP-4) o gliptines (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina) poden produir cefalea, augmentar el risc d'infeccions (nasofaringitis i infecció urinària) i de reaccions d'hipersensibilitat,¹ i ser causa de pancreatitis i d'insuficiència cardíaca.² Recentment, l'Administració de Medicaments i Aliments dels Estats Units (FDA, sigla en anglès) ha alertat del risc de dolor articular greu i incapacitant associat a l'ús d'aquests fàrmacs per al tractament de la diabetis de tipus 2.³

En un butlletí anterior, es van descriure els casos notificats de trastorns musculoesquelètics en pacients tractats amb gliptines.⁴ Tot i que aquesta toxicitat no és ben coneguda i que a la fitxa tècnica inicial no s'hi esmentava, s'han notificat casos de trastorns musculoesquelètics (miàlgies, artràlgies i dolor ossi) en pacients tractats amb aquests fàrmacs. Una anàlisi

de les notificacions espontànies de reaccions adverses rebudes al Sistema Espanyol de Farmacovigilància va revelar que en un 10 % de les associades a aquests fàrmacs es descrivien efectes adversos musculoesquelètics, i eren els tercers més notificats després dels trastorns gastrointestinals i els cutanis. Els trastorns més notificats van ser les miàlgies, el dolor en extremitats i les artràlgies.

Des de l'octubre del 2006 fins al desembre del 2013, a la base de dades de la FDA s'hi van identificar 33 casos notificats d'artràlgia greu en pacients tractats amb gliptines. En la majoria dels casos, el dolor articular començava durant el mes posterior a l'inici del tractament, tot i que es pot presentar fins al cap d'uns quants anys després, i 10 pacients van requerir ingrés hospitalari a causa del dolor incapacitant. Generalment, l'artràlgia desapareixia en menys d'un mes en suspendre el tractament. Vuit pacients van tornar a presentar artràlgia en reintroduir el fàrmac (o un altre del grup). Alguns casos publicats d'artritis i artràlgies en pacients tractats amb gliptines revelen que els símptomes es resolen després d'una mitjana de 3 mesos d'haver suspès el tractament.⁵

Fins al maig del 2012, el Sistema Francès de Farmacovigilància va recollir 10 casos addicionals d'artritis o artràlgia (9 amb sitagliptina i 1 amb saxagliptina). L'artràlgia s'iniciava entre 7 i 15 dies després de començar el tractament. Les artràlgies eren perifèriques en la majoria dels pacients, i els símptomes es resolien al cap d'un mes d'haver suspès el tractament. Dos pacients van fer reexposició positiva, i en un els trastorns van recidivar després que es canviés a un altre inhibidor de la DPP-4, cosa que suggereix un possible efecte de grup.

Quan un pacient tractat amb una gliptina presenta artràlgia, cal pensar en el fàrmac com a possible causa, considerar la suspensió del tractament i notificar el cas al Centre de Farmacovigilància de Catalunya.

Risc de miopia i glaucoma per zonisamida ■

La zonisamida (Zonegran®) és un antiepilèptic benzisoxazòlic derivat d'una sulfamida i inhibidor feble de l'anhidrasa carbònica, inicialment autoritzat en monoteràpia per al tractament de les crisis parcials, amb generalització secundària o sense, en pacients amb epilèpsia de diagnòstic recent.¹ L'any 2013 també es va indicar com a coadjuvant en el tractament de les crisis parcials, amb generalització o sense, en adults, adolescents i infants a partir de 6 anys.² També s'utilitza fora d'indicació en altres formes d'epilèpsia en adults i infants, la profilaxi de la migraña, la pèrdua de pes, la malaltia de Parkinson i el dolor neuropàtic.³

Té un perfil d'efectes indesitjats similar al d'un altre antiepilèptic, el topiramata, també derivat sulfamídic, i s'hi inclouen alteracions neuropsiquiàtriques i digestives, acidosi metabòlica, hipertèrmia, i càlculs renals i urinaris.⁴ També s'han descrit casos d'exantema greu, com ara la síndrome de Lyell, pancreatitis i rabdomiòlisi.^{1,5} Tot i que, entre els trastorns oculars, a la fitxa tècnica de la zonisamida només s'hi inclou la diplopia, recentment s'ha publicat un cas de miopia i glaucoma d'angle tancat induït per zonisamida.³

La miopia aguda i el glaucoma d'angle tancat són efectes adversos coneguts del topiramata. En un número anterior del butlletí, se'n van revisar les característiques clíniques i fisiopatològiques, així com les notificacions rebudes.⁶ Una anàlisi dels primers casos notificats de miopia aguda i glaucoma per topiramata va revelar que, en totes les notificacions en què es coneixia la indicació, es tractava d'una indicació no aprovada.⁷ A partir dels resultats d'una revisió sistemàtica dels estudis publicats, s'ha estimat que té una prevalença de 3 per 100.000 pacients tractats amb topiramata.⁸ En un estudi de cohorts de

Bibliografia

1. Efectes adversos dels nous hipoglucemians. Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya. 2009;7:9-11. Disponible a: http://medicaments.gencat.cat/web/sites/medicaments/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/butletti_farmacovigilancia/documents/arxius/bfv_v07_n3.pdf [consulta: 5 d'octubre de 2015].
2. Les gliptines augmenten el risc d'insuficiència cardíaca. Butll Groc. 2014;27:5-6. Disponible a: <http://www.icf.uab.cat/ca/pdf/informacio/bg/bg272.14c.pdf> [consulta: 5 d'octubre de 2015].
3. FDA, 28 d'agost de 2015. Disponible a: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm459579> [consulta: 5 d'octubre de 2015].
4. Trastorns muscoloesquelètics induïts per gliptines. Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya. 2014;12:9-10. Disponible a: http://medicaments.gencat.cat/web/sites/medicaments/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/butletti_farmacovigilancia/documents/arxius/BFV_v12_n3.pdf [consulta: 5 d'octubre de 2015].
5. Saito T, Ohnuma K, Suzuki H, Dang NH, Hatano R, Ninomiya H, et al. Polyarthropathy in type 2 diabetes patients treated with DPP4 inhibitors. Diabetes Res Clin Pract. 2013;102:e8-e12.

base poblacional, el risc de presentar un tancament de l'angle durant el primer mes de tractament va ser 7,4 vegades més alt entre els tractats amb topiramata que entre els que no en prenen.⁹ Tot i que és més rar, també s'ha descrit en infants.¹⁰

El mecanisme implicat en la miopia aguda i el glaucoma d'angle tancat per aquests fàrmacs és una efusió ciliocoroïdal a conseqüència d'una inflamació idiosincràtica al teixit uveal causada pel component sulfamídic. A la taula 1 s'inclouen fàrmacs derivats sulfamídics i que s'han associat —o es podrien associar— a aquests efectes adversos.

Malgrat que és un efecte advers que cal esperar pel seu mecanisme, no queda recollit ni a la fitxa tècnica ni al prospecte. El Centre de Farmacovigilància de Catalunya ha rebut la notificació d'un cas d'aquesta associació en què el pacient va millorar en suspendre la zonisamida. Cal estar atents als símptomes oculars en els pacients tractats amb zonisamida i valorar la retirada del medicament en cas que n'apareguin. Si sospiteu que s'ha produït aquesta reacció adversa us agrairem que notifiqueu el cas.

Bibliografia

1. Fitxa tècnica Zonegran®. Disponible a: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/04307001/FT_04307001.pdf [consulta: 8 d'octubre de 2015].
2. Zonisamide chez les enfants à partir de l'âge de 6 ans. Rev Prescrire. 2014;34:410-1.
3. Weiler DL. Zonisamide-induced angle closure and myopic shift. Optom Vis Sci. 2015;92:e46-e51.
4. Zonisamide en ville: Pas de progrès, mais cher. Rev Prescrire. 2008;28:96.
5. Profil d'effets indésirables du topiramate et du zonisamide. Rev Prescrire. 2014;34:364-5.
6. Miopia i glaucoma per topiramata. Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya. 2004;2:5-6. Disponible a: http://medicaments.gencat.cat/web/sites/medicaments/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/butletti_farmacovigilancia/documents/arxius/bfv_v02_n2.pdf [consulta: 8 d'octubre de 2015].
7. Cereza G, Pedrós C, García N, Laporte JR. Topiramate in non-approved indications and acute myopia or angle closure glaucoma. Br J Clin Pharmacol. 2005;60:578-9.
8. Abtahi MA, Abtahi SH, Fazel F, Roomizadeh P, Etemadifar M, Jenab K, et al. Topiramate and the vision: a systematic review. Clin Ophthalmol. 2012;6:117-31.
9. Ho JD, Keller JJ, Tsai CY, Liou SW, Chang CJ, Lin HC. Topiramate use and the risk of glaucoma development: a population-based follow-up study. Am J Ophthalmol. 2013;155:336-41.
10. Rapoport Y, Benegas N, Kuchtey RW, Joos KM. Acute myopia and angle closure glaucoma from topiramate in a seven-year-old: a case report and review of the literature. BMC Pediatr. 2014;14:96.

Taula 1. Fàrmacs derivats de les sulfamides

Grup terapèutic	Fàrmac (nom comercial)
Hipoglucemiants (sulfonilurees)	glibenclàmida (Daonil [®] , Euglucon [®] , Glucolon [®]) gliclazida (Diamicon [®] i genèrics) glimepirida (Amaryl [®] , Roname [®] i genèrics, amb pioglitazona, Tandemact [®]) glipizida (Minodiab [®]) glisentida (Staticum [®])
Antiepilèptics	topiramat (Acomil [®] , Fagodol [®] , Topamax [®] , Topibrain [®] i genèrics) zonisàmida (Zonegran [®])
Diürètics	hidroclorotiazida (Esidrex [®] , Hidrosaluretil [®] i genèrics) clortalidona (Higrotona [®] , amb atenolol, Blokium-Diu [®] , Tenoretic [®] i genèrics, amb espironolactona, Aldoleo [®]) bumetanida (Fordiuran [®]) furosemida (Salidur [®] , amb triamterè, Seguril [®] , i genèrics) piretanida (Perbilen [®]) torasemida (Dilutol [®] , Isodiur [®] , Sutril [®] , i genèrics) acetazolàmida (Edemox [®]) indapàmida (Extur [®] , Tertensif [®] i genèrics, i combinacions amb perindopril, Bipreterax [®] , Preterax [®] i genèrics)
Antibiòtics	sulfadiazina (Flammazine [®] , Silvederma [®] i genèrics) sulfacetàmida (Denticelso solució [®]) sulfametoxazole-trimetoprim (Septrin [®] , Soltrim [®] , i combinacions, Balsoprim [®] , Broncovir [®] , Bronquidiazina [®])
Antiglaucomatosos	dorzolàmida (Cosopt [®] , Duokopt [®] , Trusopt [®] i genèrics) brinzolàmida (Azopt, i combinacions amb timolol, Azarga [®] , o amb brimonidina, Simbrinza [®]) acetazolàmida (Edemox [®])
Antiinflamatoris no esteroïdals	celecoxib (Artilog [®] , Celebrex [®] , Meticel [®] i genèrics)
Antiretrovirals	fosamprenavir (Telzir [®])

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Cristina Iniesta.

Comitè editorial Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Laura Diego, 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>