

Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz – mmadurgasanz@gmail.com

RIESGO DE CETOACIDOSIS DIABÉTICA ASOCIADA AL USO DE CANAGLIFLOZINA, DAPAGLIFLOZINA Y EMPAGLIFLOZINA

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado de la recomendación europea con el grupo de nuevos antidiabéticos orales, "gliflozinas". Se han notificado casos graves de cetoacidosis diabética asociada al tratamiento con canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. Por este motivo se recomienda a los profesionales sanitarios realizar monitorización de cuerpos cetónicos en los pacientes que durante el tratamiento desarrollen síntomas sugestivos de cetoacidosis diabética incluso cuando los niveles de glucemia no sugieran el diagnóstico; asimismo, se recomienda informar a los pacientes en tratamiento sobre la sintomatología de la cetoacidosis diabética y de la necesidad de acudir al médico en el caso de que estos se presenten.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado¹ del inicio del proceso europeo de evaluación de los riesgos identificados con nuevos antidiabéticos orales denominados 'gliflozinas'.

Estos medicamentos, **canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina** son antidiabéticos orales, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). Dicho cotransportador es el responsable de la mayor parte de la reabsorción de la glucosa desde la luz de los túbulos renales, por lo que su inhibición aumenta la excreción urinaria de glucosa y por tanto reduce sus concentraciones plasmáticas.

Estos inhibidores del SGLT2 están autorizados para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 (bien en monoterapia o en asociación con otros medicamentos hipoglucemiantes, como metformina).

El primero de ellos, **dapagliflozina**, se comercializó en España en diciembre de 2013. Actualmente están disponibles los siguientes medicamentos: **canagliflozina (▼Invokana[®]), dapagliflozina (▼Forxiga[®] y ▼Xigduo[®] -éste combinado con metformina); y empagliflozina (▼Jardiance[®]).**

Desde su comercialización se han notificado casos graves de cetoacidosis diabética en pacientes que se encontraban en tratamiento con estos medicamentos, la mayoría de los cuales requirieron hospitalización del paciente. Un tercio de los casos notificados hasta la fecha ocurrieron en pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1, indicación no autorizada.

De los casos notificados, en muchos de los pacientes la presentación del cuadro clínico fue inusual, con ascensos moderados de los niveles de glucosa en sangre (niveles por debajo de los 250mg/dl), sin hiperglucemia concomi-

tante como es habitual en la cetoacidosis diabética, incluso en algún paciente llegó a producirse hipoglucemias. Esta presentación atípica puede retrasar el diagnóstico.

Hasta el momento no ha podido establecerse el mecanismo subyacente por el que estos inhibidores de SGLT2 podrían desencadenar una cetoacidosis diabética.

El Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC), ha iniciado una revisión detallada de toda la información disponible.

■ RECOMENDACIONES PARA LOS PROFESIONALES SANITARIOS

La AEMPS informará acerca del resultado de la evaluación actualmente en curso así como de las medidas que pudieran derivarse. Mientras tanto la AEMPS recomienda:

- **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**, por lo tanto **NO** para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1.

■ RECOMENDACIONES PARA LOS PACIENTES

- Los pacientes que estén en tratamiento con alguno de estos **medicamentos no deberán dejar de tomarlo sin consultar** previamente con su médico ya que ello puede conducir a una descompensación de su diabetes.
- En el caso de **aparición de síntomas** que pudieran hacerles pensar que están sufriendo un cuadro de cetoacidosis diabética (por ejemplo: náuseas, vómitos, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, marcado cansancio, somnolencia) deberán **ponerse en contacto inmediatamente** con un médico.
- Consultar con su médico cualquier duda sobre su tratamiento.

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. Nota informativa MIUH (FV), nº 7/2015, 12 de junio de 2015, corregida 19 junio 2015. Disponible en web: <http://www.aemps.gob.es>

es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH_FV_07-cetoacidosis-diabetica.htm (consultado 08 julio 2015).

RECOMENDACIONES SOBRE EL USO CORRECTO DEL MEDICAMENTO HUMALOG® KwikPen™ 200 UNIDADES/ML (INSULINA LISPRO) PARA MINIMIZAR EL RIESGO DE ERRORES DE MEDICACIÓN

En la Unión Europea, se ha acordado que el laboratorio titular de la comercialización (TAC) del medicamento Humalog® KwikPen™ 200 U/ml remita una carta a todos los profesionales sanitarios advirtiendo del riesgo de errores de dosificación, así como de las medidas para minimizar estos riesgos.

Recientemente el laboratorio TAC del medicamento **Humalog® KwikPen™ 200** unidades/ml con **insulina lispro** ha enviado información decidida a nivel europeo. Así, Lilly ha acordado con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), la distribución de información¹ dirigida a profesionales sanitarios. El objetivo de la carta es comunicar una información importante de seguridad sobre la **insulina lispro**, un análogo de insulina que se administra en el momento de las comidas y que ahora está disponible en una concentración de 200 unidades/ml (Humalog® KwikPen™ 200 unidades/ml), indicada para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 1.

La Comisión Europea ha aprobado **Humalog® KwikPen™ 200** unidades/ml para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus que requieren insulina para el mantenimiento de la homeostasis normal de la glucosa. **Humalog® KwikPen™ 200** unidades/ml debe reservarse para el tratamiento de pacientes que usan más de 20 unidades de insulina de acción rápida al día. **Humalog® KwikPen™ 200** unidades/ml contiene 600 unidades de **insulina lispro** en 3 ml de solución inyectable, lo que es dos veces la concentración de la insulina estándar de 100 unidades/ml. La cantidad máxima de **insulina lispro** que puede administrarse con **Humalog® KwikPen™ 200** unidades/ml en una inyección es 60 unidades. El cartonaje de **Humalog® KwikPen™ 200** unidades/ml incluye las siguientes características en su diseño que ayudarán a diferenciarlo del cartonaje de **Humalog® KwikPen™ 100** unidades/ml:

- Recuadro amarillo de advertencia que contiene el siguiente texto: Usar solo en esta pluma, de lo contrario se puede producir sobredosis grave.
- La concentración “200 unidades/ml” aparece en un recuadro amarillo
- El color del fondo es gris oscuro en vez del color blanco de **Humalog® KwikPen™ 100** unidades/ml.

La pluma precargada de **Humalog® KwikPen™ 200** unidades/ml incluye las siguientes características en

su diseño que ayudarán a diferenciarla de la pluma de **Humalog® KwikPen™ 100** unidades/ml:

- La pluma es de color gris oscuro.
- La etiqueta de la pluma es de color burdeos y contiene un espacio a cuadros.
- La concentración “200 unidades/ml” aparece en un recuadro amarillo

■ RECOMENDACIONES PARA LOS PROFESIONALES SANITARIOS

- Insulina lispro 200 unidades/ml solución inyectable SOLO debe administrarse utilizando la pluma precargada de **Humalog® KwikPen™ 200** unidades/ml (**KwikPen**).
- La transferencia de la **insulina lispro** de mayor concentración, 200 unidades/ml, desde el **Humalog® KwikPen™ 200** unidades/ml a un sistema diferente de administración de insulina puede conducir a una sobredosis e hipoglucemía grave.
- Es importante que los pacientes que utilizan **Humalog® KwikPen™ 200** unidades/ml sean conscientes de este riesgo, y se les deben dar instrucciones para que NO transfieran la insulina desde el **Humalog® KwikPen™ 200** unidades/ml a una jeringa o bomba de insulina para su administración.
- Cuando se cambia de una concentración de **Humalog** a otra no es necesario convertir la dosis (la ventana de dosificación muestra en ambas plumas el número de unidades de insulina lispro a inyectar). La conversión innecesaria de dosis puede conducir a una infra/sobre-dosificación que provoque una hiper/hipoglucemía.
- Cuando prescriba **Humalog® KwikPen™** debe asegurarse de anotar claramente en la receta la concentración correcta.
- Proporcione a todos los pacientes que reciban su primera prescripción de **Humalog® KwikPen™ 200** unidades/ml la comunicación al paciente que se adjunta a esta carta. Podrá encontrarla y descargarla en el siguiente enlace: <https://www.lillypro.es/diabetes/nurses/materiales>.

Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Comunicación directa para profesionales sanitarios acerca del uso correcto de Humalog KwikPen 200 unidades/ml (insulina lispro) con el fin de minimizar errores de medicación. Julio 2015. Cartas de seguridad a los profesionales sanitarios. Disponible en la página web de la AEMPS: http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/cartas_segProfSani.htm (consultado 8 julio 2015).

RIESGO DE RABDOMIOLISIS Y SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO CON DONEPEZILO (ARICEPT®, DONEBRAIN®, LIXBEN®, YASNAL®, Y EFG)

La agencia canadiense, Health Canada, una vez realizada una revisión ha informado a los

profesionales sanitarios y ciudadanos del riesgo de presentar un cuadro de rabdomiólisis y/o un síndrome neuroléptico maligno (SNM) durante el tratamiento con donepezilo.

Recientemente la agencia canadiense, *Health Canada*, ha llevado a cabo una revisión de seguridad de **donepezilo** y ha publicado¹ su conclusión y recomendaciones.

La revisión evaluó la información disponible sobre el riesgo potencial de rabdomiólisis (necrolisis muscular) y/o de síndrome neuroléptico maligno (SNM), una alteración neurológica potencialmente mortal asociada al uso de **donepezilo**.

Donepezilo se utiliza para tratar los síntomas de la enfermedad de Alzheimer. **Donepezilo** está comercializado en Canadá bajo los nombres comerciales **Aricept®** desde 1997 y **Aricept® Rapidly Disintegrating** tabletas, desde 2006. En Canadá, en noviembre de 2014, otros 16 laboratorios farmacéuticos tenían también autorizaciones para comercializar medicamentos genéricos con **donepezilo***.

La **rabdomiólisis** es una condición que resulta en una desintegración del tejido muscular, o necrolisis muscular. Los síntomas clínicos típicos incluyen dolor muscular, fiebre, debilidad, náuseas y orina oscura. La rabdomiólisis puede originar anormalidades en el ritmo cardíaco e insuficiencia renal que puedan poner en peligro la vida del paciente. La rabdomiólisis puede estar inducida por medicamentos, pero también puede manifestarse debido a productos químicos que causan daño muscular, físico esfuerzo excesivo u otras causas.

El **SNM** es una situación infrecuente que puede ser amenazante para la vida del paciente, con cambios en los sistemas cardiovascular, nervioso y muscular. Los síntomas del SNM incluyen fiebre, cambios mentales, agitación, delirio y rigidez muscular que puede potencialmente conducir a rabdomiólisis. El SNM se asocia más con el uso de antipsicóticos y fármacos que incrementan la dopamina.

La información para prescribir (equivalente a la ficha técnica o resumen de las características del producto) de los medicamentos con **donepezilo** se ha actualizado para incluir los posibles riesgos de rabdomiólisis y SNM.

■ RECOMENDACIONES

Es importante para los profesionales sanitarios y para los pacientes que sean conscientes de la posibilidad de estas reacciones graves raras o infrecuentes, y acerca de los pasos a seguir para la detección temprana de cuadros de rabdomiólisis y/o de SNM (síndrome neuroléptico maligno).

Referencias:

1. **Health Canada.** Summary Safety Review - ARICEPT (donepezil) - Risk of Rhabdomyolysis and Neuroleptic Malignant

* Medicamentos con donepezilo en España: Aricept®, Donebrin®, Lixben®, Yasnal®, y genéricos EFG.

Syndrome. 21 enero 2015. Disponible en la página web de Health Canada: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-exams/aricept-eng.php> (consultado 09 julio 2015).

POSIBLE RIESGO DE ALTERACIONES PSIQUIÁTRICAS CON EL USO DE ISOTRETINOÍNA ORAL

Recientemente, la agencia reguladora del Reino Unido, la **MHRA**, ha informado sobre el riesgo de casos de alteraciones psiquiátricas (cuadros graves de depresión) durante la utilización de medicamentos con **isotretinoína**.

La autoridad reguladora británica (*Medicines and Health-care products Regulatory Agency, MHRA*)¹ ha informado a los profesionales sanitarios del necesario control y supervisión de todos los pacientes tratados con **isotretinoína**^{**} debido a posibles síntomas de depresión. También se centran en el tratamiento adecuado si fuera necesario, todo ello tras una revisión de los datos más recientes sobre la asociación entre isotretinoína y trastornos psiquiátricos.

La **isotretinoína** (en Gran Bretaña como **Roaccutane®** y **Rizuderm®**) por vía oral, está autorizado para el tratamiento del acné severo resistente a los antibacterianos sistémicos y terapia tópica.

Se han reunido notificaciones de trastornos psiquiátricos en los pacientes que toman **isotretinoína**, por ejemplo con depresión, ansiedad y, muy raramente, ideación suicida y suicidio.

La **MHRA** revisó toda evidencia disponible en la literatura publicada y de notificaciones individuales de casos. Debido a los resultados conflictivos de estudios y las limitaciones en los datos, no fue posible identificar un claro incremento en el riesgo de trastornos psiquiátricos en las personas que toman **isotretinoína** en comparación con aquellos que no lo hacen. Además no se pudo encontrar un claro mecanismo biológico por el cual la **isotretinoína** causaría las alteraciones psiquiátricas. El acné se asocia en sí mismo con algunas alteraciones psiquiátricas. También, la edad en la que muchos pacientes toman **isotretinoína** es también la edad en la que son diagnosticadas, frecuentemente, algunas alteraciones psiquiátricas.

Aunque la revisión no fue concluyente, la **MHRA** consideró que las pruebas son suficientes para apoyar las advertencias actuales en el resumen de características del producto (SmPC) o ficha técnica. El folleto informativo para el paciente ya aconseja a los pacientes comentar con su médico cualquier antecedente de enfermedad mental que tenga, antes de tomar **isotretinoína**. También, aconseja a los pacientes que contacte de inmediato con su médico si experimenta cual-

** Medicamentos con isotretinoína en España: Accnemín®, Dercutane®, Flexresan®, Isdiben®, Isoacné®, Mayesta® y genéricos EFG.

quiero de los trastornos psiquiátricos enumerados. La MHRA está actualizando el prospecto para aconsejar a los pacientes que pidan ayuda a familiares y amigos para ayudarles a vigilar los síntomas de alteraciones psiquiátricas.

■ RECOMENDACIONES PARA PROFESIONALES SANITARIOS

- La **isotretinoína** sólo debe ser prescrito por, o bajo la supervisión de, un especialista dermatólogo con experiencia en el uso de retinoides sistémicos para el tratamiento del acné severo, y que tenga una comprensión completa de los riesgos de la terapia de la **isotretinoína** y de los requisitos de seguimiento.
- Los pacientes y su familia deben ser advertidos de que **isotretinoína** puede causar trastornos psiquiátricos tales como depresión, ansiedad y en casos raros pensamientos suicidas, y deben ser advertidos de que tengan en cuenta estos síntomas.

- Cuando se prescribe **isotretinoína** a los pacientes con un historial de depresión, los profesionales de la salud deben considerar cuidadosamente el balance entre los beneficios del tratamiento frente a los riesgos de posibles trastornos psiquiátricos.
- Profesionales de la salud deben supervisar a todos los pacientes para detectar signos de depresión y derivarlos si es necesario para el tratamiento adecuado. La interrupción del tratamiento con **isotretinoína** puede no ser suficiente para aliviar los síntomas y además puede ser necesaria una valoración psiquiátrica o psicológica.

Referencias

1. Medicines and Health-care products Regulatory Agency, MHRA. Isotretinoin (Roaccutane): reminder of possible risk of psychiatric disorders—warn patients and family; monitor patients for signs of depression. *Drug Safety Update* December 2014: volume 8 issue 5: A225. Disponible en la página web: <http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20150122075153/http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con491148.pdf> (consultado 09 julio 2015).

IMPORTANTE

El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) se basa en el programa de notificación espontánea de un profesional sanitario (médico, odontólogo, farmacéutico, enfermero, otros) de una sospecha de relación entre un medicamento (incluidos vacunas, sueros, gases medicinales, fórmulas magistrales, plantas medicinales) y un síntoma o signo adverso (reacción adversa, RAM) que manifieste el paciente (programa de **tarjeta amarilla**). El Real Decreto 577/2013 de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (BOE núm. 179, de 27 de julio de 2013) entró en vigor el 28 de julio de 2013. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) coordina el SEFV-H.

¿QUÉ NOTIFICAR?

Se deben notificar las **sospechas de RAM**:

- con medicamentos autorizados, incluidas las de aquellos que se hayan utilizado en condiciones diferentes a las autorizadas o con medicamentos extranjeros importados con autorización de la AEMPS,
- principalmente las **RAM 'graves'** (mortales, o que amenacen la vida, prolonguen o provoquen una hospitalización, causen incapacidad o sean médicalemente importantes y las trasmisiones de un agente infeccioso a través de un medicamento) o **RAM 'inesperadas'** de cualquier medicamento,
- con medicamentos de **'seguimiento adicional'** (durante sus primeros 5 años desde la autorización, identificados con un triángulo negro invertido (▼) a la izquierda del nombre del medicamento en el material informativo, en el prospecto y en la ficha técnica); ver la lista mensual de los medicamentos con triángulo negro en la web de la AEMPS, en la sección de CIMA con criterio de búsqueda del "Triángulo negro": <http://www.aemps.gob.es/cima/pestanias.do?metodo=accesoAplicacion>
- las que sean consecuencia de **'errores de medicación'**, que ocasionen daño en el paciente,
- las originadas por **'interacciones'** con medicamentos, plantas medicinales, incluso alimentos (zumo de pomelo, ahumados, crucíferas, etc).

¿CÓMO NOTIFICAR?

No olvide notificar cualquier **sospecha de RAM** a su Centro Autonómico o Regional de Farmacovigilancia mediante las 'tarjetas amarillas'. Consulte en este directorio su **Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente**.

NUEVO MÉTODO: se puede notificar a través del sitio web <https://www.notificaRAM.es/>, y el sistema electrónico hace llegar a su centro correspondiente la notificación de sospecha de RAM. Sirve para profesionales sanitarios y para **ciudadanos**, en formularios diferentes. La nueva legislación europea de farmacovigilancia establece esta posibilidad para facilitar la notificación de las sospechas de RAM por la población en general.

¿DÓNDE CONSEGUIR TARJETAS AMARILLAS?

Consultando a su Centro correspondiente del SEFV-H. Podrá encontrar el directorio de Centros en las primeras páginas del "Catálogo de Medicamentos" y en las páginas de Internet <http://www.portalfarma.com> y http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serv.pdf.

¿DÓNDE CONSULTAR LAS FICHAS TÉCNICAS Y PROSPECTOS DE LOS MEDICAMENTOS?

En la página web de la AEMPS <http://www.aemps.gob.es> >> seleccionando >> **"CIMA: Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS, Humanos"**, se pueden consultar por nombre comercial o por sus principios activos. También están disponibles en la base de datos BOT Plus.

NOTA: la mención de marcas comerciales en el texto solo tiene fines de identificación, y en absoluto se les debe asignar directamente lo descrito en el texto.