



Unidad de Farmacovigilancia
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Universidad de la República Oriental del Uruguay
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas

Actualización de alertas de seguridad: canagliflozina y acetato de ulipristal

Dra. Maite Inthamoussu, Dra. Agustina De Santis, Dra. Florencia Galarraga, Dra Noelia Speranza.

Agosto 2021

Canagliflozina y riesgo de amputación de miembros inferiores

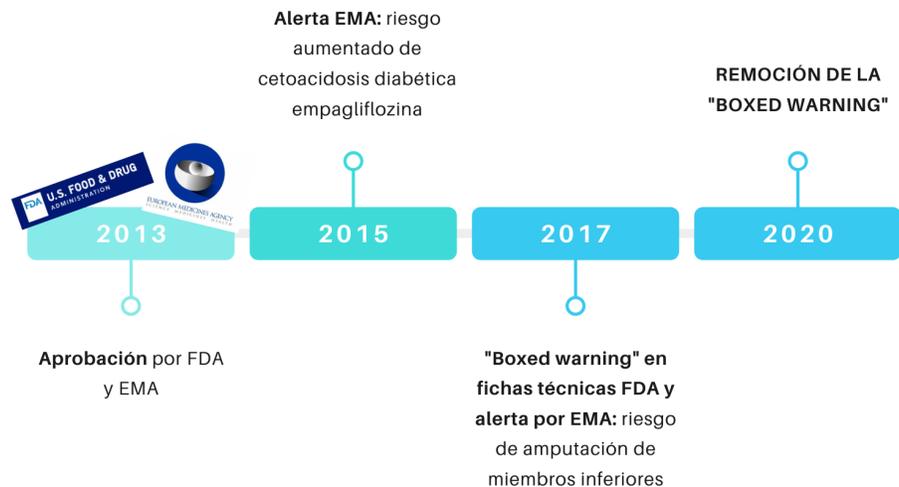
En 2017 la European Medicines Agency (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA), emitieron alertas de seguridad acerca del uso de canagliflozina y el riesgo de amputación de miembros inferiores. En este contexto, la FDA agrega en su ficha técnica una advertencia, conocida como “*boxed warning*”, el cual se describe principalmente para canagliflozina, sin poder descartar un efecto de clase para el resto de las gliflozinas (1).

Recientemente, en agosto de 2020, la FDA decide remover esta advertencia basándose en aspectos de seguridad de tres ensayos clínicos que no se encuentran referenciados en la alerta, por lo cual no se tiene acceso a ellos. Estos sugieren que, a pesar de existir un riesgo aumentado de amputaciones con canagliflozina, el mismo es menor que el descrito previamente. De igual manera, este efecto adverso continúa detallado en la sección “Advertencias y precauciones” (figura 1) (2).

Unidad de Farmacovigilancia
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Universidad de la República Oriental del Uruguay
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas

Actualización de alertas de seguridad: canagliflozina y acetato de ulipristal

Figura 1. Línea temporal de alertas de canagliflozina (1, 3).



Canagliflozina es un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2 (SGLT2), perteneciente al grupo terapéutico de las gliflozinas, de reciente surgimiento en el abordaje terapéutico de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (4). La inhibición de dicho cotransportador a nivel renal disminuye la reabsorción de glucosa, aumenta su eliminación con la consiguiente reducción de sus concentraciones plasmáticas.

Tabla 1. Principales características farmacológicas de canagliflozina (4, 5).

Indicaciones aprobadas (EMA, FDA)	Principales efectos adversos
FDA: - Tratamiento de DM2 en adultos como monoterapia + dieta y ejercicio físico. - En DM2 y enfermedad cardiovascular	Más frecuentes: hipotensión arterial, hipoglucemia, infecciones genitales micóticas, infecciones del tracto urinario, empeoramiento de la función renal,



Unidad de Farmacovigilancia
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Universidad de la República Oriental del Uruguay
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas

Actualización de alertas de seguridad: canagliflozina y acetato de ulipristal

<p>(CV) establecida para ↓ riesgo CV.</p> <ul style="list-style-type: none">- En DM2 y nefropatía diabética con albuminuria para ↓ riesgo de insuficiencia renal terminal. <p>EMA:</p> <ul style="list-style-type: none">- En monoterapia cuando metformina no se considera adecuada por intolerancia o contraindicaciones.-Añadido a otros medicamentos para DM2	<p>aumento de las lipoproteínas de baja densidad, riesgo de caídas y fracturas por hipotensión.</p>
--	---

En un estudio observacional de cohortes, se comparó el inicio de canagliflozina con el de agonistas de GLP-1 durante 9 meses. Se observó un aumento del 73% de amputaciones en pacientes diabéticos mayores de 65 años, con enfermedad cardiovascular previa. En pacientes menores de 65 años o sin enfermedad cardiovascular, el aumento de riesgo fue estadísticamente no significativo (6).

Al consultar la base de datos global de Farmacovigilancia de la OMS Vigiaccess (Centro Monitorización de Uppsala, UMC por sus siglas en inglés) se notificaron a la fecha para canagliflozina, 22552 efectos adversos, de las cuales 1952 corresponden a amputación de falanges del pie, 702 de pierna, 486 de pie, 285 sin especificar y 203 de miembros que no especifica región. Al año 2018, en la alerta de seguridad comentada por el Depto, se realizó la misma búsqueda y las notificaciones de amputaciones de falanges de pie eran 39, 11 no especificaba sitio, 10 de pierna, 4 de pie, una de dedo, una de mano y una de miembro (7). Esto denota el aumento de la frecuencia de notificación de esta reacción adversa a dicha base de datos, vinculado probablemente a un aumento en su uso.

En ficha técnica (5), este efecto adverso se describe como poco frecuente (entre 1/100 y 1/1000), para dedos de pie y metatarso, en pacientes con elevado riesgo de enfermedad cardiovascular; o con al menos dos factores de riesgo. En los últimos años se han emitido otras alertas de seguridad (1) vinculadas al uso de gliflozinas (principalmente con



Unidad de Farmacovigilancia
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Universidad de la República Oriental del Uruguay
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas

Actualización de alertas de seguridad: canagliflozina y acetato de ulipristal

canagliflozina), como el riesgo de gangrena de Fournier o fascitis necrotizante perineal, la cetoacidosis diabética, y el riesgo de fracturas óseas.

Resumiendo, los inhibidores de SGLT-2, son fármacos de reciente comercialización e introducción en el mercado, con numerosas alertas de seguridad y revocaciones, lo que deja implícito el proceso razonado que debe realizarse a la hora de prescribir estos medicamentos. Para lograr el mejor balance riesgo/beneficio, se debe seleccionar adecuadamente los pacientes que se beneficiarían de esta terapia, considerando factores que puedan incrementar el riesgo de amputación. También se hace necesario, la estrecha monitorización de la respuesta terapéutica, enfatizando en aspectos de seguridad de este medicamento.



Unidad de Farmacovigilancia
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Universidad de la República Oriental del Uruguay
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas

Actualización de alertas de seguridad: canagliflozina y acetato de ulipristal

Acetato de ulipristal: levantamiento de la suspensión de comercialización en Europa.

En el año 2018, el Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia restringió las condiciones de uso de acetato de ulipristal debido a notificaciones de casos graves de lesión hepática (8).

Posteriormente, en el año 2020, la EMA suspende la comercialización de este fármaco en Europa, como medida cautelar frente a la aparición de un nuevo caso de falla hepática que requirió trasplante, a pesar del cumplimiento de las recomendaciones emitidas en la alerta anterior (9).

En el corriente año, una nueva revisión de la EMA considerando los riesgos y beneficios de acetato de ulipristal 5 mg y de otras alternativas de tratamiento (embolización, tratamiento quirúrgico) concluyó que **la relación riesgo-beneficio de este fármaco es favorable exclusivamente en pacientes con síntomas moderados a graves y en mujeres que no han alcanzado la menopausia, cuando la embolización y/o el tratamiento quirúrgico no son adecuadas o han fracasado**. Por lo que se levanta la suspensión de su comercialización en Europa (10).

Figura 2. Línea temporal de alertas de acetato de ulipristal (11).



Unidad de Farmacovigilancia
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Universidad de la República Oriental del Uruguay
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas

Actualización de alertas de seguridad: canagliflozina y acetato de ulipristal



Acetato de ulipristal es un esteroide sintético derivado de la 19-norprogesterona, cuyo mecanismo de acción es el antagonismo parcial de los receptores de progesterona (12).

Se encuentra indicado en mujeres en edad fértil, para el tratamiento preoperatorio de síntomas moderados a graves de miomas uterinos, y para el tratamiento intermitente repetido en aquellas no candidatas a cirugía (12).

Acetato de ulipristal 5 mg no se encuentra aprobado por la FDA. En países de la región como Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica en mayo del 2020 mediante la Disposición 3416/2020 suspendió de forma preventiva la comercialización y retiró del mercado de acetato de ulipristal.

Frente a estas medidas, es necesario limitar su prescripción a las indicaciones autorizadas, y monitorizar la función hepática antes de empezar el tratamiento, durante y una vez finalizado. Se debe recordar las recomendaciones y condiciones de uso, e informar a las pacientes acerca de dicho riesgo (10).

Resumiendo:



Unidad de Farmacovigilancia
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Universidad de la República Oriental del Uruguay
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas

Actualización de alertas de seguridad: canagliflozina y acetato de ulipristal

- Acetato de ulipristal 5 mg sólo debe utilizarse para el tratamiento intermitente de los síntomas, de moderados a graves, de los miomas uterinos, en mujeres que no han alcanzado la menopausia, cuando la embolización de tales miomas y/o las opciones de tratamiento quirúrgico no son adecuadas o han fracasado
- Se debe monitorizar la función hepática de las pacientes, antes de empezar el tratamiento, durante el mismo y una vez este haya finalizado
- No se debe iniciar el tratamiento si los niveles de transaminasas son superiores a 2 veces el límite superior de la normalidad (LSN)
- Se suspenderá el tratamiento si los niveles de transaminasas son superiores a 3 veces superiores al LSN
- Se informará a las pacientes acerca del riesgo de daño hepático, instándolas a que interrumpan el tratamiento y acudan al médico en caso de que aparezcan signos y/ síntomas sugestivos del mismo
- Su suspensión no generó un vacío terapéutico ya que se cuenta con otras opciones para el tratamiento médico (anticonceptivos hormonales orales, dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, danazol). No existe aún el medicamento ideal para esta patología, debemos recordar que su único tratamiento definitivo es el quirúrgico y que la indicación de un tratamiento médico tiene indicaciones precisas que deberán valorarse acorde al perfil de eficacia y seguridad de las opciones medicamentosas.

En suma, hemos analizado alertas de seguridad de dos fármacos que en el último tiempo han experimentado “**idas y venidas**”, con suspensión de su comercialización (acetato de ulipristal) o advertencias de uso en su ficha técnica (canagliflozina), estando



Unidad de Farmacovigilancia
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Universidad de la República Oriental del Uruguay
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas

Actualización de alertas de seguridad: canagliflozina y acetato de ulipristal

actualmente en un momento en que se permite el uso de ambos, con las debidas precauciones para reducir los riesgos.

Esto demuestra el dinamismo y la construcción viva del perfil farmacológico de los medicamentos aprobados; y enfatiza lo necesario de considerar como paso inicial del uso racional de los medicamentos, una adecuada selección, siguiendo criterios de eficacia/seguridad/conveniencia y costo, y su adecuada monitorización y seguimiento para obtener la mejor relación riesgo/beneficio, que debe ser tanto más estricta cuanto más nuevo sea el medicamento.

Es prioridad en la selección e indicación de medicamentos y más cuando éstos son de reciente aparición, considerar la incertidumbre que conlleva lo escasa y reciente de la información disponible; y considerar formar parte en lo que sería el “camino de los medicamentos”, activamente. El perfil del medicamento es algo que se construye inicialmente, basados en los datos preaprobación pero continua (“el camino”) con los datos que surgen en la fase de comercialización. Quizás, y siempre que se pueda, puede ser útil apearse al dicho “conocer lo último y prescribir lo penúltimo”

Se insta, como siempre, y sobre todo en medicamentos de reciente comercialización, a los médicos y profesionales de la salud, en caso de aparición de un evento adverso, notificar al Ministerio de Salud Pública a través del siguiente [enlace](#).



Unidad de Farmacovigilancia
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Universidad de la República Oriental del Uruguay
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas

Actualización de alertas de seguridad: canagliflozina y acetato de ulipristal

Bibliografía:

- (1) Agustina De Santis A., Galarraga F., Domínguez V. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2: alertas de seguridad emitidas desde su comercialización. 2017. Disponible en: http://www.farmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&view=article&id=169:farmaco2&catid=50:fv
- (2) Food and Drug Administration. FDA removes Boxed Warning about risk of leg and foot amputations for the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet, Invokamet XR). Agosto 2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/141533/download>
- (3) European Medicines Agency. Ivonaka: procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Última actualización 2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/invokana-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf
- (4) Ficha técnica FDA Invokana ®. Consultada mayo 2021. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/204042s036lbl.pdf
- (5) Ficha técnica EMA Invokana ®. Consultada mayo 2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/invokana-epar-product-information_en.pdf
- (6) Fralick Michael, Kim Seoyoung C, Schneeweiss Sebastian, Everett Brendan M, Glynn Robert J, Patorno Elisabetta et al. Risk of amputation with canagliflozin across categories of age and cardiovascular risk in three US nationwide databases: cohort study BMJ 2020; 370 :m2812
- (7) Vigiaccess Uppsala Monitoring Centre. Disponible: <http://www.vigiaccess.org/>
- (8) Castro M., De Santis A., Galarraga F., Domínguez V. Acetato de ulipristal: restricciones de uso por riesgo de daño hepático. 2018. Disponible en:



Unidad de Farmacovigilancia
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Universidad de la República Oriental del Uruguay
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas

Actualización de alertas de seguridad: canagliflozina y acetato de ulipristal

http://www.farmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&view=article&id=169:farmaco2&catid=50:fv

- (9) De Santis A., Galarraga F., Viroga S. Acetato de ulipristal: suspensión de su comercialización en Europa. 2020. Disponible en: http://www.farmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&view=article&id=169:farmaco2&catid=50:fv
- (10) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Esmya (acetato de ulipristal 5 mg): levantamiento de la suspensión de comercialización, con restricciones en sus indicaciones debido al riesgo de daño hepático grave. Abril 2021. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2021/docs/NI_MUH_FV-05-2021-Esmya.pdf?x12095
- (11) European Medicines Agency. Ulipristal acetate 5mg medicinal products. Consultado mayo 2021. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/ulipristal-acetate-5mg-medicinal-products>
- (12) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica acetato de ulipristal. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>