

CENTRO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Comunicado

Alerta Terapêutico em Farmacovigilância – 01/2014

Risco de Pancreatite e Neoplasia Pancreática associado à terapia baseada nas Incretinas

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença metabólica prevalente na população mundial, cuja estimativa é de 347 milhões de pessoas com a doença no mundo¹ sendo responsável por aproximadamente 4% do total de mortes no Brasil em 2010.²

A DM não insulino dependente representa cerca de 90%³ dos casos e ocorre devido à alteração da função das células do pâncreas (produtoras de insulina), devido à susceptibilidade genética, além de fatores de risco como obesidade, hipertensão arterial, dislipidemias, resultando em uma relativa deficiência de insulina além de uma resistência insulínica periférica bem como uma excessiva secreção de Glucagon.

Há uma variedade de opções terapêuticas para o tratamento de hiperglicemia em pessoas com DM não insulino dependente, entre elas, a mais recente refere-se à terapia baseada nas Incretinas, hormônios de origem intestinal estimulante da liberação de insulina e metabolizado pela enzima Dipeptidil peptidase-4 (DPP-4). O tratamento baseia-se nos medicamentos injetáveis agonistas e análogos da incretina GLP-1 (Glucagon like peptide-1) e os inibidores da DPP-4, administrados por via oral. Tais mecanismos estimulam a síntese e secreção de insulina dependente da glicemia, diminuem o esvaziamento gástrico e a secreção do glucagon.³

Incretinomiméticos e Inibidores da enzima DPP-4 aprovados pela Anvisa e comercializados no Brasil para tratamento de DM não insulino dependente:

Medicamento – princípio ativo – mecanismo de ação Victoza® - liraglutida - Análogo do GLP-1

Byetta® - exenatida - Agonista do GLP-1

Trayenta®- linagliptina - Inibidor da DPP-4

Trayenta Duo® - linagliptina + metformina - Inibidor da DPP-4

Onglyza® - saxagliptina - Inibidor da DPP-4

Kombiglyze XR® - saxagliptina + metformina – Inibidor da DPP-4

Januvia® - sitagliptina - Inibidor da DPP-4

Janumet® - sitagliptina + metformina - Inibidor da DPP-4

Galvus® - vildagliptina - Inibidor da DPP-4

Galvus Met® - vildagliptina + metformina - Inibidor da DPP-4

Em julho de 2010, a Agência Européia de Medicamentos (EMA), publicou alerta sobre o perfil de segurança destes medicamentos.

A principal preocupação era a ocorrência de eventos adversos cardio e cerebrovasculares, pancreatite e neoplasias pancreáticas associados ao uso destes produtos.⁴

Em março de 2013, estudo publicado na revista americana Diabetes relatou a ocorrência de formações celulares anormais, além de lesões pré-cancerosas, no pâncreas de oito pessoas que utilizavam estes medicamentos⁵. Devido a tais achados, a agência regulatória americana (FDA) publicou alerta de segurança indicando possível associação entre o uso de terapia baseada nas incretinas e o aumento do risco de pancreatites e neoplasia pancreática⁶.

Neste cenário, tanto EMA quanto FDA reavaliaram os novos dados e concluíram que, embora existam limitações no referido estudo⁵, o mecanismo de ação desses medicamentos e o desconhecimento desses efeitos a longo prazo, não permitem excluir essa associação.⁷

Em setembro de 2011, uma revista de mídia leiga, de circulação nacional, publicou reportagem de capa apontando os “benefícios” de um desses medicamentos no tratamento da obesidade. A matéria despertou a curiosidade de profissionais de saúde e “consumidores”, resultando em grande procura do produto para indicação não aprovada pela

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que aprovou estes medicamentos apenas para tratamento de DM não insulino dependente.⁸

Considerando a importância do tema, o Núcleo de Farmacovigilância do Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo (CVS/SES/SP) avaliou 2.318 notificações de suspeitas de Reações Adversas ao Medicamento (RAM) associadas ao uso de todos os medicamentos acima listados, recebidas no período de maio/2005 a dezembro/2013, por meio do sistema eletrônico de notificação – PERIweb. Deste total, 790 notificações foram consideradas graves e foram submetidas à análise de causalidade, sendo observadas 1.708 suspeitas de RAM. Desta análise merece destaque:

a - As reações pancreáticas (12% do total de RAM), como neoplasia pancreática, cisto pancreático, pancreatites ou alteração das enzimas pancreáticas, envolveram todos os medicamentos citados acima;

b - Nos relatos de indivíduos que desenvolveram algum tipo de reação pancreática, 51% das indicações de uso do medicamento foram para obesidade ou indicação desconhecida, caracterizando o uso desses medicamentos para outros fins, que não o tratamento da DM não insulino dependente.

c - Vale ressaltar que os medicamentos análogos do GLP-1 (liraglutida) e agonistas do GLP -1 (exanatida) estiveram mais associados com os relatos envolvendo tratamento da obesidade ou indicação desconhecida.

No intuito de evitar a exposição desnecessária dos pacientes/usuários aos riscos acima descritos, o CVS/SES-SP
ALERTA:

Aos Prescritores:

Os medicamentos referidos neste Alerta devem ser utilizados APENAS para o tratamento da DM não insulino dependente.

O uso fora das indicações descritas em bula não possui segurança e eficácia comprovada ou reconhecida pela Anvisa, caracterizando riscos à saúde do paciente.

Pacientes em tratamento com algum destes medicamentos devem ter os marcadores da função pancreática (amilase e lipase) monitorados periodicamente.

Deve-se atentar para sintomas que possam indicar pancreatite.

Havendo confirmação, o medicamento deve ser descontinuado.

Aos Estabelecimentos Dispensadores: dispensar os medicamentos descritos na tabela acima, somente com receita médica, orientando o paciente, a fim de evitar o uso não aprovado em bula pela Anvisa.

Aos Pacientes em Uso de Medicamentos Incretinomiméticos e Inibidores da Enzima DPP-4:

Use medicamentos para Diabetes apenas sob orientação e recomendação médica.

Fique atento a sintomas como dor ou desconforto abdominal e avise seu médico imediatamente.

Aos Profissionais de Saúde: notifique todas as suspeitas de reações adversas associadas ao uso destes medicamentos, bem como todas as suspeitas de reações adversas a qualquer medicamento, por meio do Formulário de “Notificação de Suspeita de Reações Adversas e Desvio de Qualidade de Medicamentos” on line disponível no site

http://www.cvs.saude.sp.gov.br/eventos_adv.asp?x=todos

Referências Bibliográficas

1. World Health Organization. Diabetes – Fact Sheet, 2013.

Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>

2. World Health Organization. Noncommunicable diseasescountry profile – Brazil. 2010. Disponível em: http://www.who.int/nmh/countries/bra_en.pdf

3. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2009. Disponível em: http://www.diabetes.org.br/attachments/diretrizes09_final.pdf

4. European Medicines Agency. European Medicines Agency

2011 Priorities for Drug Safety Research - Anti diabetic drugs:

Cardio/cerebrovascular adverse effect and pancreatitis/ pancreatic cancer. Julho/2010. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/07/WC500094264.pdf

5. Butler, A. E. et al. Marked Expansion of Exocrine and Endocrine Pancreas with Incretin Therapy in Humans with increased Exocrine Pancreas Dysplasia and the potential for Glucagon-producing Neuroendocrine Tumors. 22 Março 2013. Disponível em: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/early/2013/03/17/db12-1686.abstract>

6. U.S. Food And Drug Administration. Incretin Mimetic Drugs for Type 2 Diabetes: Early Communication - Reports of Possible Increased Risk of Pancreatitis and Precancerous Findings of the Pancreas. Março/2013. Disponível em: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm343805.htm>

7. European Medicines Agency. Assessment report for GLP-1

based therapies. 25 Julho 2013. Disponível em:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/08/WC500147026.pdf

8. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa esclarece questões sobre indicação e segurança do medicamento Victoza (Liraglutida) - Informe SNVS/Anvisa/Nuvig/GFARM 07, de 06-09-2011. Disponível em:

<http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/bay7>

9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp

10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta de Produto – Medicamentos. Disponível em: http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/consulta_medicamento.asp