



MINISTERIO DE SALUD  
REPÚBLICA DE COSTA RICA



**DIRECCION DE REGULACIÓN DE PRODUCTOS  
DE INTERÉS SANITARIO  
CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA**

**ALERTA DE SEGURIDAD 14-15  
16 de setiembre de 2015**

**NUEVA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD CON EL USO DE INHIBIDORES DE LA  
DIPEPTIL PEPTIDASA – 4.**

El Centro Nacional de Farmacovigilancia de la Dirección de Regulación de Productos de Interés Sanitario del Ministerio de Salud, comunica a los profesionales de la salud sobre nueva información de seguridad con el uso de los inhibidores de la Dipeptidil Peptidasa – 4 (DPP-4).

Los inhibidores de la DDP-4 están indicados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) para mejorar el control glucémico.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de Norteamérica (FDA, por sus siglas en inglés) alertó a los profesionales de la salud que los medicamentos Sitagliptina, Saxagliptina, Linagliptina y Alogliptina pueden causar dolor severo y persistente en las articulaciones.

La FDA revisó su Sistema de Reporte de Eventos Adversos (FAERS, por sus siglas en inglés) e identificó que desde la aprobación del medicamento en 2006 hasta el 31 de diciembre del 2013, se han presentado 33 casos de artralgia severa con el uso de inhibidores de la DDP-4 identificándose que el principio activo Sitagliptina fue el más reportado, seguido de la saxagliptina, linagliptina, alogliptina y vildagliptina (medicamento que no se comercializa en Estados Unidos).

De los 33 casos mencionados se observó que:

- En 5 casos, el paciente experimentó artralgia severa con dos diferentes inhibidores de la DDP-4.
- En 22 casos, los síntomas aparecieron al mes de haber iniciado el tratamiento con un inhibidor de la DDP-4.
- En 20 de los 33 casos, el inhibidor de la DPP-4 se sospechó como posible causa de artralgia y se suspendió un mes después de la aparición de los síntomas. Sin embargo, 8 de los 13 casos restantes informaron de un periodo de 44 días a 1 año entre el inicio de los síntomas y la interrupción de los inhibidores de la DPP-4.
- En 23 de los 33 casos, los síntomas resolvieron en menos de 1 mes posterior a la suspensión de la droga.



MINISTERIO DE SALUD  
REPÚBLICA DE COSTA RICA



## ***DIRECCION DE REGULACIÓN DE PRODUCTOS DE INTERÉS SANITARIO CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA***

- En 8 de los 33 casos documentados de una reexposición positiva, los individuos abandonaron el tratamiento y experimentaron una resolución de los síntomas por lo que reinician el tratamiento con un inhibidor de la DPP-4 (un miembro diferente de la clase en seis de los ocho casos) y experimentaron la reaparición de la artralgia, y posteriormente, la resolución de los síntomas al suspender el tratamiento.
- Veintiuno de los 33 pacientes fueron tratados para la artritis con terapias farmacológicas que incluyeron corticosteroides, fármacos antiinflamatorios no esteroides, metotrexato y medicamentos inmunomoduladores.

Además, se revisaron los datos clínicos en los casos FAERS para determinar si el dolor de las articulaciones grave podría haber sido causado por una enfermedad autoinmune en lugar de los inhibidores de la DPP-4 y se determinó que:

- En 10 de los 33 casos en los que se reportó fiebre y escalofríos, erupción e hinchazón, fueron considerados sugestivos de una reacción inmunológica.
- De los 13 casos con resultados disponibles de los ensayos de laboratorio para enfermedades autoinmunes sistémicas 8 reportaron un resultado negativo o normal, mientras que 5 casos reportaron resultados positivos: anticuerpos antinucleares (n = 2), velocidad de sedimentación globular (n = 1), la proteína C-reactiva (n = 1), y antinucleares de anticuerpos frente al citoplasma (n = 1). Sin embargo, ninguna de estas pruebas son específicas para una enfermedad autoinmune particular que puede causar dolor severo en las articulaciones.

También se realizó una búsqueda en la literatura médica identificándose siete informes de casos, que describen que los pacientes desarrollaron artralgia después de comenzar la terapia, ya sea con sitagliptina (n = 6) o vildagliptina (n = 1). En seis casos, los pacientes tuvieron una resolución parcial o completa de los síntomas dentro de 6 semanas de suspender el fármaco. Sólo un caso informó que el dolor fue incapacitante y ninguno informó la necesidad de hospitalización.



MINISTERIO DE SALUD  
REPÚBLICA DE COSTA RICA



## **DIRECCION DE REGULACIÓN DE PRODUCTOS DE INTERÉS SANITARIO CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA**

Ante esta nueva información de seguridad, el Centro Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud ha solicitado actualizar la monografía en la sección “Advertencias y Precauciones” de los medicamentos inhibidores de la DPP-4. Además se recomienda a los **profesionales de la salud:**

- ✓ Informar a los pacientes sobre el posible riesgo de estos medicamentos para provocar dolor articular severo e incapacitante, cuyo tiempo de aparición de los síntomas después de iniciar la terapia varía desde un día hasta años.
- ✓ Considerar la suspensión de los inhibidores de la DPP-4 en pacientes que presenten dolor articular severo y persistente.
- ✓ Informar al CNFV sobre cualquier efecto secundario que ocasione este u otro medicamento.

Así mismo se dan las siguientes recomendaciones especiales para los **pacientes:**

- ✓ Informar al profesional de salud más cercano sobre cualquier efecto secundario que ocasione este u otro medicamento.
- ✓ No deje de tomar su medicamento inhibidor DPP-4, sin antes consultar con su profesional de la salud.

Durante la revisión de la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia desde 2009 hasta la fecha, no se identificó ninguna notificación de sospecha de reacción adversa con estos medicamentos. Sin embargo, el CNFV se mantendrá en constante búsqueda y revisión de nuevos hallazgos que permitan complementar la información de seguridad comunicada en esta nota informativa.

Los medicamentos inhibidores de la DPP-4 registrados en el Ministerio de Salud son:

Nombre	Registro Sanitario
Janumet 50 mg / 1000 mg comprimidos recubiertos	1005-BV3-8977
Janumet 50 mg / 500 mg comprimidos recubiertos	1005-BV3-9127
Janumet comprimidos recubiertos de 50 mg / 500 mg	1005-BV3-5824
Janumet® comprimidos recubiertos de 50 mg /1000	1005-BV3-5823
Januvia 100 comprimidos recubiertos	4132-BV-9507
Januvia comprimidos recubiertos de 100 mg	1007-BV-1474
Juvicor 100 mg / 10 mg comprimidos recubiertos	1005-BV3-6876
Juvicor 100 mg / 20 mg comprimidos recubiertos	1005-BV3-6877
Juvicor 100 mg / 40 mg comprimidos recubiertos	1005-BV3-6878

ALERTA DE SEGURIDAD 14-15

Página 3/3



MINISTERIO DE SALUD  
REPÚBLICA DE COSTA RICA



**DIRECCION DE REGULACIÓN DE PRODUCTOS  
DE INTERÉS SANITARIO  
CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA**

Ristaben 100mg comprimidos recubiertos	4132-BV-8082
Ristaben 100mg comprimidos recubiertos	4132-BV-9547
Ristaben Met 50 mg / 500 mg comprimidos recubiertos	1005-BV3-8588
Ristaben Met 50 mg / 1000 mg comprimidos recubiertos	1005-BV3-8589
Ristaben Met 50 mg / 500 mg comprimidos recubiertos	1005-BV3-9479
Kombiglyze XR (Saxagliptina y Metformina Clorhidrato) Comprimidos Recubiertos 2.5 mg / 1000 mg	M-US-14-00158
Kombiglyze XR (Saxagliptina y Metformina Clorhidrato) Comprimidos Recubiertos 5 mg / 1000 mg	M-US-14-00146
Trayenta 5 mg tabletas recubiertas	1007-ABV-8713
Trayenta Duo 2,5mg/1000 mg tabletas recubiertas	1007-ABV-5945
Trayenta Duo 2.5mg/ 850mg tabletas recubiertas	1007-ABV-6889
Galvus 50mg comprimidos	41334-IE-3144
Galvus Met 50/500mg comprimidos	1007-IE-8869
Galvus Met 50/500mg comprimidos	4134-IE-9529
Galvus Met 50/850mg comprimidos	1007-IE-8087
Galvus Met 50/850mg comprimidos	4134-IE-9527
Galvus Met 50/1000mg comprimidos	1007-IE-8088
Galvus Met 50/1000mg comprimidos	4134-IE-9528

Finalmente, se recuerda a los profesionales de la salud **la importancia y el deber** de reportar cualquier sospecha de reacción adversa con los inhibidores de la DPP-4 o cualquier otro medicamento, mediante el envío de la Tarjeta Amarilla (formato digital <http://www.ministeriodesalud.go.cr>), al Centro Nacional de Farmacovigilancia, ubicado en el Ministerio de Salud, calle 16, avenida 6 y 8, edificio Norte, 4° piso, Tel/Fax: 2257 2090.

  
**Dra. Guiselle Rodríguez Hernández**  
Directora

**Regulación de Productos de Interés Sanitario**

ALERTA DE SEGURIDAD 14-15

Página 4/3