

077-24/CNFV/DPV/DNFD
Panamá, 26 de diciembre de 2024

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD Y POBLACIÓN GENERAL**

De: **MGER. URIEL B. PÉREZ M.**
Director Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

AGONISTAS DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO SIMILAR A GLUCAGÓN-1 (EXENATIDA, LIRAGLUTIDA, DULAGLUTIDA, LIXISENATIDA, SEMAGLUTIDA Y TIRZAPATIDA) Y EL RIESGO DE SUICIDIO, AUTOLESIÓN E IDEACIÓN SUICIDA/AUTOLESIVA

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS ALERTAS Y NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR AUTORIDADES REGULATORIAS INTERNACIONALES DE REFERENCIA EN MATERIA DE FARMACOVIGILANCIA, CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) son medicamentos utilizados para mejorar el control de la glucemia (azúcar en sangre) y reducir el riesgo de cardiopatías en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Estos medicamentos incluyen a: exenatida, liraglutida, dulaglutida, lixisenatida, semaglutida y tirzapatida.

Los agonistas del receptor de GLP-1 actúan imitando una hormona intestinal llamada GLP-1, a fin de estimular la liberación de insulina y reducir la glucosa en sangre tras una comida. Estos medicamentos también ralentizan el recorrido de los alimentos por el tubo digestivo, lo que puede ayudar a sentirse saciado durante más tiempo. Los receptores de GLP-1 también están presentes en partes del cerebro que regulan el apetito.

El Ministerio de Salud de Canadá comunicó a través de su publicación mensual "Health Products InfoWatch" de diciembre de 2024, que ha llevado a cabo una revisión de seguridad para evaluar los riesgos de suicidio, autolesión e ideación suicida/autolesiva con el uso de los agonistas del receptor de GLP-1, ya que en los últimos años, se ha observado un incremento en el uso de los agonistas del receptor de GLP-1 (aproximadamente 7.1 millones de recetas dispensadas en Canadá en 2023) y los reportes de casos internacionales de pensamientos suicidas y autolesión en pacientes tratados con estos medicamentos.

Los agonistas del receptor de GLP-1 comercializados en Canadá se describen en la Tabla N°1.

Tabla N°1

Agonistas del receptor de GLP-1 comercializados en Canadá

Nombre comercial	Principio activo	Indicación
Victoza	Liraglutida	Diabetes de tipo 2
Trulicity	Dulaglutida	Diabetes de tipo 2
Saxenda	Liraglutida	Obesidad/sobrepeso
Xultophy	Liraglutida + Insulina Degludec	Diabetes de tipo 2
Soliqua	Lixisenatida + Insulina Glargine	Diabetes de tipo 2
Ozempic	Semaglutida	Diabetes de tipo 2
Rybelsus	Semaglutida	Diabetes de tipo 2
Megovy	Semaglutida	Obesidad/sobrepeso
Megovy	Semaglutida	Obesidad/sobrepeso

Fuente: Health Canada. En línea. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-info-watch/december-2024.html>. Consultada. 26 de diciembre de 2024

Los laboratorios fabricantes de agonistas del receptor de GLP-1 recolectaron datos relevantes, incluidos un metaanálisis de estudios clínicos aleatorizados de productos específicos. También se recuperaron datos de búsquedas realizadas en bases de datos de reportes espontáneos de eventos adversos canadienses e internacionales. Además, la Red Canadiense de Estudios Observacionales de los Efectos de los Medicamentos (CNODES, por sus siglas en inglés) se encargó de llevar a cabo la búsqueda y evaluación sistemática de la evidencia publicada sobre este tema de seguridad.

El Ministerio de Salud de Canadá revisó la evidencia de estas fuentes y realizó un metanálisis adicional de estudios clínicos aleatorizados sobre varios agonistas del receptor de GLP-1 a fin de evaluar un posible efecto de clase.

Los metanálisis de estudios clínicos aleatorizados de productos específicos llevados a cabo por los laboratorios fabricantes, no demostraron un incremento significativo en el riesgo de suicidio, autolesión, ideación suicida/autolesiva o depresión con los agonistas del receptor de GLP-1 en comparación con placebo o ningún tratamiento activo. El metanálisis exploratorio conducido por el Ministerio de Salud de Canadá sobre los agonistas del receptor de GLP-1, demostró hallazgos consistentes de que no había un mayor riesgo para esta clase de medicamentos, lo que fue corroborado además por un metanálisis de estudios clínicos aleatorizados publicado recientemente con resultados similares en pacientes tratados con agonistas del receptor de GLP-1.

Se identificaron y evaluaron cuatro estudios con evidencia epidemiológica relevante del mundo real, incluidos dos estudios de cohorte publicados y dos no publicados. Se observaron sesgos importantes en los métodos y análisis de los estudios, lo que generó cierta incertidumbre en los hallazgos. Individualmente, estos estudios demostraron reducciones estadísticamente significativas del riesgo de suicidio, autolesión y/o ideación suicida/autolesiva, o estimaciones imprecisas y no concluyentes del efecto; sin embargo, para el subgrupo de pacientes con obesidad, los hallazgos de dos de los cuatro estudios fueron inconsistentes: un estudio estimó un riesgo estadísticamente significativo mayor de suicidio y otro demostró un riesgo estadísticamente significativo menor de episodios de ideación suicida recurrente con los agonistas del receptor de GLP-1 en comparación con las terapias alternativas.

El Ministerio de Salud de Canadá también revisó 15 casos reportados de suicidio, autolesión y/o ideación suicida/autolesiva sospechosos de estar relacionados con los agonistas del receptor de GLP-1. De los 15 casos reportados, se encontró que 12 (3 canadienses) posiblemente estaban relacionados con el uso de los agonistas del receptor de GLP-1 y 3 no pudieron evaluarse debido a la falta de información clínica. En general, estos casos proporcionaron evidencia limitada para establecer un vínculo entre los agonistas del receptor de GLP-1 y el suicidio, la autolesión y/o la ideación suicida/autolesiva, ya que no se pudieron descartar factores de confusión (como problemas de salud mental preexistentes, factores estresantes de la vida, antecedentes familiares, medicamentos concomitantes y factores sociales y ambientales) debido a la información clínica limitada en estos reportes.

El Ministerio de Salud de Canadá concluyó que la totalidad de la evidencia revisada no respalda un mayor riesgo de suicidio, autolesión y/o ideación suicida/autolesiva con el uso de agonistas del receptor de GLP-1 en la población general con diabetes tipo 2. Sin embargo, para los pacientes obesos, independientemente del estado subyacente de diabetes tipo 2, la evidencia existente es inconsistente y no concluyente, por lo que se requiere una investigación más profunda.

Situación en Panamá:

De acuerdo con la base de datos para la consulta de Registros Sanitarios de Medicamentos y Productos Similares de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, en Panamá se encuentran registrados a la fecha, diferentes productos comerciales que contienen liraglutida, dulaglutida, semaglutida y lixisenatida (Tabla N°2).

Tabla N°2
Productos registrados en Panamá que contienen liraglutida, dulaglutida, semaglutida y lixisenatida

Nombre del producto	Principio activo	Laboratorio fabricante	Registro Sanitario
Saxenda 6 mg/mL Solución Inyectable en Pluma Precargada	Liraglutida	Novo Nordisk A/S, de Dinamarca	104394
Xultophy 100 U/mL + 3,6 mg/ML Solución Inyectable en Pluma Precargada	Insulina Degludec + Liraglutida	Novo Nordisk A/S, de Dinamarca	112181
Victoza 6 mg/mL Solución Inyectable en Dispositivo Pre – Llenado S.C.	Liraglutida	Novo Nordisk A/S, de Dinamarca	93210
Trulicity 0,75 mg/0,5 mL Solución Inyectable	Dulaglutida	Eli Lilly And Company, de Estados Unidos	106292
Trulicity 1.5 mg/0,5 mL Solución Inyectable	Dulaglutida	Eli Lilly And Company, de Estados Unidos	106293

Ozempic Fixdose 1 mg/dosis (1,34 mg/mL) Solución Inyectable en Pluma Precargada	Semaglutida	Novo Nordisk A/S, de Dinamarca	110266
Ozempic Dualdose 1,34 mg/mL Solución Inyectable en Pluma Precargada	Semaglutida	Novo Nordisk A/S, de Dinamarca	110267
Rybelsus 7 mg Tabletas	Semaglutida	Novo Nordisk A/S, de Dinamarca	202087
Rybelsus 14 mg Tabletas	Semaglutida	Novo Nordisk A/S, de Dinamarca	202517
Soliqua 100 U/mL y 50 mcg /mL Solución Inyectable	Insulina glargina + lixisenatida	Sanofi Deutschland GmbH, de Alemania	105661
Soliqua 100 U/mL y 33 mcg/mL Solución Inyectable	Insulina glargina + lixisenatida	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, de Alemania	105660

Fuente: Base de datos para la consulta de Registros Sanitarios de Medicamentos. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Consultada: 26 de diciembre de 2024.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha recibido ciento veintinueve (129) reportes de sospechas de reacciones adversas asociadas a diferentes agonistas del receptor de GLP-1. Estos reportes se describen a continuación:

- ❖ Setenta y dos reportes de sospechas de reacciones adversas asociados a liraglutida, que incluyen: abundante flujo menstrual, acidez, alergia, apendicitis, boca seca, candidiasis, cansancio, cólicos estomacales, debilidad, deshidratación, diarrea, dificultad para conciliar el sueño, dolor de cabeza, dolor de estómago, fiebre, endometriosis, estreñimiento, falta de apetito, gases, gastritis, hematoma, dolor e inflamación en el sitio de administración, inflamación de las hemorroides, malestar estomacal, mareos, vómitos, melasma, náuseas, pérdida de embarazo, prurito, quistes ováricos, reflujo, sabor metálico, saciedad, síncope, taquicardia y urticaria.
- ❖ Tres reportes de sospechas de reacciones adversas asociados a dulaglutida, que incluyen: vómitos, diarrea, prurito y náuseas.
- ❖ Cincuenta y dos reportes de sospechas de reacciones adversas asociados a semaglutida, que incluyen: debilidad, mareos, desorientación, falta de apetito, náuseas, dolor de estómago, malestar, taquicardia, aumento de glucosa, estreñimiento, dolor de cabeza, fiebre, sensación de calor, dolor en el cuello, vómitos, sangre en orina, diarrea, gastritis, flatulencias, insomnio, somnolencia, visión borrosa, estrés, aumento de la frecuencia urinaria, sed excesiva, sangrado intermenstrual, dolor de espalda, saciedad, cólicos intestinales, boca seca, dolor en el cuerpo y escalofríos.
- ❖ Dos reportes de sospechas de reacciones adversas asociados a la combinación insulina glargina + lixisenatida, que incluyen: reflujo, presión arterial alta, dolor de cabeza, vómitos, adormecimiento, mareos y náuseas.

La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas con la finalidad de salvaguardar la salud de la población informa lo siguiente:

A los profesionales de la salud:

- ❖ Consulte las siguientes Nota de Seguridad de Medicamentos para obtener información relevante sobre los agonistas del receptor de GLP-1:
 - Nota de seguridad de medicamentos N° 061-24/CNFV/DFV/DNFD de 7 de noviembre de 2024, titulada "Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (AR GLP-1): Recordatorio de los posibles efectos secundarios y de la posibilidad de un uso indebido".
 - Nota de seguridad de medicamentos N° 058-24/CNFV/DFV/DNFD de 14 de octubre de 2024, titulada "Uso no aprobado de Ozempic® (Semaglutida) Solución Inyectable para bajar de peso: caso captado por el Sistema Nacional de Farmacovigilancia".
 - Nota de seguridad de medicamentos N° 056-24/CNFV/DFV/DNFD de 2 de octubre de 2024, titulada "Nueva Información de seguridad para glatiramer, acetazolamida, ácido salicílico, atomoxetina, bumetanida, enfortumab, exenatida, liraglutida, dulaglutida, semaglutida, lixisenatida, tirzepatida, glofitamab, hidroxicarbamida, ipuprofeno + codeína, metilprednisolona, mosunetuzumab, paracetamol, roxadustat, ustekinumab, berotralstat, budesonida, terazosina y vacuna nonavalente frente al virus del papiloma humano".

- Nota de seguridad de medicamentos N° 054-24/CNFV/DFV/DNFD de 30 de septiembre de 2024, titulada "La FDA actualiza la evaluación de los reportes de pensamientos o acciones suicidas en pacientes que toman agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1".
- Nota de seguridad de medicamentos N° 040-CNFV-DFV-DNFD-2024 de 31 de julio de 2024, titulada "La FDA alerta sobre errores de dosificación asociados con los productos inyectables de preparados de **semaглуitida**".
- Nota de seguridad de medicamentos N° 056-23/CNFV/DFV/DNFD de 11 de septiembre de 2023, titulada "Reporte de caso de pérdida del embarazo durante el uso de **liraglutida**".
- Nota de seguridad de medicamentos N° 054-23/CNFV/DFV/DNFD de 7 de septiembre de 2023, titulada "EMA: Revisión en curso sobre el riesgo de pensamientos suicidas y de autolesión asociados al uso de los agonistas del receptor de GLP-1 (**semaглуitida** y **liraglutida**)".
- Nota de seguridad de medicamentos N° 055/CNFV/DFV/DNFD de 11 de septiembre de 2019, titulada "Casos de cetoadicosis diabética con agonistas del receptor GLP-1 cuando la insulina concomitante se redujo o interrumpió rápidamente".

A los pacientes:

- ❖ No deje de utilizar exenatida, liraglutida, dulaglutida, semaглуitida, lixisenatida o tirzapatida, sin antes consultar a su médico, ya que la interrupción de estos medicamentos puede empeorar su enfermedad.
- ❖ Ante cualquier duda sobre medicamentos, consulte a su médico o farmacéutico.

Ante las sospechas de reacciones adversas a medicamentos y fallas terapéuticas, les recomendamos notificarlas al Centro Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud (MINSA), a través de los formularios correspondientes. Para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos está disponible el portal de notificaciones en línea (www.notificacentroamerica.net).

Si desea recibir información sobre farmacovigilancia puede suscribirse a nuestra base de contactos del Centro Nacional de Farmacovigilancia en el siguiente enlace: <https://uat2-minsa.panamadigital.gob.pa:8082/registro>

Para finalizar, le solicitamos tomar en consideración la información enunciada en esta nota de seguridad de medicamentos y hágala extensiva a otros profesionales de la salud y pacientes.

Fuentes de Información:

1. Health Canada. En línea <<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/december-2024.html#a2.1.1>> Consultada: 26 de diciembre de 2024.
2. Base de datos para la consulta de Registros Sanitarios de Medicamentos y Productos Similares. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas.

El objetivo de esta nota de seguridad de medicamentos es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras de Medicamentos de referencia en materia de Farmacovigilancia.

JAlmd

Última línea