

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 21, núm. 3 maig - juny 2023



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Anàlegs del GLP-1 per perdre pes. En coneixem els riscos?
- Comunicacions sobre riscos a medicaments notificades per l'AEMPS
- Altres informacions sobre seguretat

Anàlegs del GLP-1 per perdre pes. En coneixem els riscos? ■

Els anàlegs del GLP-1 o agonistes del receptor del pèptid similar al glucagó-1 (ARGLP-1) són un grup de fàrmacs que imiten l'acció d'una hormona coneguda com a GLP-1. Aquesta hormona s'allibera a l'intestí i la seva funció principal és augmentar la producció d'insulina i disminuir la producció de glucagó, la qual cosa condueix a una reducció dels nivells de glucosa en sang. A més, els ARGLP-1 tenen un efecte saciant, atès que retarden el buidament gàstric, redueixen la gana i, en conseqüència, es produeix una pèrdua de pes.¹

Actualment, el grup d'ARGLP-1 el formen cinc principis actius: semaglutida, dulaglutida, liraglutida, lixisenatida i exenatida. Aquests medicaments s'utilitzen per tractar la diabetis mellitus de tipus 2 (DM2). Segons les recomanacions del Programa d'harmonització farma-

coterapèutica del Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada, els pacients tributaris de rebre un ARGLP-1 —essent d'elecció la dulaglutida o la liraglutida— són persones adultes, tractades amb dos hipoglucemians, que no tenen un bon control de la glucèmia i a les quals no se'ls pot administrar insulina. El tractament s'ha de complementar amb dieta i exercici.² En aquest sentit, i en relació amb el seu finançament, s'ha acordat que, a partir de la informació disponible, els ARGLP-1 han de ser finançats per al tractament de la DM2 en pacients tractats amb altres hipoglucemians i que tenen un IMC ≥ 30 kg/m².^{2,3} Aquests medicaments requereixen recepta mèdica per a la seva dispensació a la farmàcia i, a més, necessiten validació sanitària per al seu finançament.

L'administració d'aquests medicaments és per via subcutània i des de l'any 2020 hi ha disponible el primer ARGLP-1 d'administració per via oral —▼Rybelsus® (semaglutida)—. Aquest medicament, però, presenta una sè-

rie de condicionants que poden dificultar-ne l'ús: la semaglutida oral s'ha de prendre en dejú, amb 120 ml d'aigua, i cal esperar mitja hora per prendre aliments o qualsevol altre medicament. S'ha observat una elevada va-

riabilitat intraindividual i interindividual dels nivells plasmàtics.^{4,5}

A la taula 1 es presenten les principals característiques dels diferents ARGLP-1.

Taula 1. Característiques dels ARGLP-1

Principi actiu	Nom comercial	Via i freqüència d'administració	Indicació autoritzada	Indicació finançada
Semaglutida	▼Ozempic®	Subcutània Setmanal	DM2 (en monoteràpia o en combinació)	DM2 en combinació amb altres hipogluceiants i IMC ≥ 30 kg/m ²
	▼Rybelsus®	Oral Diària	DM2 (en monoteràpia o en combinació)	DM2 en combinació amb altres hipogluceiants i IMC ≥ 30 kg/m ²
	▼Wegovy®*	Subcutània Setmanal	Obesitat (IMC ≥ 30 kg/m²) o sobrepès (≥ 27 kg/m²) amb comorbiditat associada	No comercialitzat
Liraglutida	Saxenda®	Subcutània Diària	Obesitat (IMC ≥ 30 kg/m²) o sobrepès (≥ 27 kg/m²) amb comorbiditat associada	No finançat
	Victoza®	Subcutània Diària	DM2 (en monoteràpia o en combinació)	DM2 en combinació amb altres hipogluceiants i IMC ≥ 30 kg/m ²
Lixisenatida	Lyxumia®	Subcutània Diària	DM2 (en combinació)	DM2 en combinació amb altres hipogluceiants i IMC ≥ 30 kg/m ²
Dulaglutida	Trulicity®	Subcutània Setmanal	DM2 (en monoteràpia o en combinació)	DM2 en combinació amb altres hipogluceiants i IMC ≥ 30 kg/m ²
Exenatida	Byetta®	Subcutània Cada 12 hores	DM2 (en combinació)	DM2 en combinació amb altres hipogluceiants i IMC ≥ 30 kg/m ²

Diversos estudis han mostrat que els ARGLP-1 tenen beneficis, principalment en pacients diabètics i obesos o amb sobrepès, sempre que es complementin amb mesures no farmacològiques com, per exemple, l'exercici i una dieta equilibrada com la mediterrània. Aquest efecte favorable sobre la pèrdua de pes ha propiciat un augment de consum d'aquest grup de fàrmacs entre els pacients obesos.⁶

Només dues especialitats d'ARGLP-1 —Saxenda® (liraglutida) i ▼Wegovy® (semaglutida)— estan autoritzades per a la pèrdua de pes en pacients amb obesitat (IMC ≥ 30 kg/m²) o sobrepès (≥ 27 kg/m²) amb almenys una comorbiditat associada, en combinació amb

dieta hipocalòrica i un augment de l'activitat física.^{2,3,4} Saxenda® s'administra diàriament i no està finançada, mentre que ▼Wegovy® és d'administració setmanal i no està encara comercialitzada.^{7,8}

L'ús d'ARGLP-1 per a la pèrdua de pes entre la gent famosa els ha fet populars a les xarxes socials.^{9,10} Aquest fet ha disparat la demanda d'aquests medicaments fora de les indicacions autoritzades —especialment ▼Ozempic®—, fins al punt d'ocasionar problemes de subministrament. L'octubre del 2022 l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) va publicar una nota informativa on recomanava que es prioritzés l'ús d'▼Ozempic® i Trulicity®

d'acord amb les condicions autoritzades (control de la glucèmia en pacients amb DM2) i que, en la mesura del possible, no s'iniciessin nous tractaments. En cas que es presenti un problema de subministrament, es recomana substituir el tractament per algun dels medicaments disponibles del mateix grup terapèutic.¹¹

En general, el perfil d'efectes adversos de tots els ARGLP-1 és comparable i les reaccions adverses més freqüents són les gastrointestinals —nàusees, vòmits, diarrees i restrenyiment—, que s'han relacionat amb l'activació dels receptors GLP-1 centrals i perifèrics, i amb el retard del buidament gàstric.⁶

També s'han descrit cefalea, reaccions en el lloc d'injecció, hipersensibilitat i elevació dels enzims hepàtics, així com amb un possible increment del risc de colèlitiasi i neoplàsies malignes. També poden causar pancreatitis. El risc d'hipoglucèmia és baix, però augmenta quan aquests fàrmacs es combinen amb insulina o amb sulfonilurees. S'ha vist un augment de les complicacions de la retinopatia diabètica. En pacients d'edat avançada s'han d'utilitzar amb precaució per manca de dades.

Es desconeix la seguretat d'aquests fàrmacs a llarg termini, sobretot en pacients no diabètics, per la qual cosa és important utilitzar-los únicament en les indicacions aprovades. El Pla de gestió de riscos de l'Agència Europea de Medicaments (EMA) inclou les neoplàsies (malignes i benignes) i la retinopatia diabètica.¹²

Els ARGLP-1 no estan recomanats en pacients amb diabetis mellitus de tipus 1 (DM1), malaltia renal terminal, malaltia gastrointestinal greu, antecedents de pancreatitis o càncer de pàncrees, o antecedents de càncer medullar de tiroide. Tampoc no es recomanen en dones embarassades o en període de lactància.

Pel seu perfil de toxicitat, es recomana realitzar un seguiment dels pacients tractats. Prèviament a l'inici del tractament amb un ARGLP-1, es recomana valorar el compliment del tractament hipoglucemiant previ, l'HbA1c, el pes corporal i l'IMC, així com la funció renal i hepàtica, i una avaluació oftalmològica. Durant el tractament es recomana monitorar els aspectes anteriorment esmentats 1-3 mesos després de l'inici del tractament i, posteriorment, cada 6 mesos. Cal parar atenció també a l'aparició de reaccions adverses —trastorns gastrointestinals, reaccions en el lloc d'injecció, augment dels enzims hepàtics— i a les reaccions d'hipersensibilitat, així com a possibles ingressos per complicacions de la diabetis.³

■ Notificacions de sospites de reaccions adverses amb ARGLP-1

A la taula 2 es presenten les principals característiques de les notificacions espontànies de sospites de reaccions adverses a semaglutida i liraglutida —els ARGLP-1 susceptibles de ser emprats per a la pèrdua de pes— i a dulaglutida rebudes al Centre de Farmacovigilància de Catalunya (CFVCAT) i al conjunt del Sistema Espanyol de Farmacovigilància de Medicaments d'Ús Humà (SEFV-H) des de la seva comercialització fins al 31 de març de 2023.

Durant aquest període, al SEFV-H s'han rebut 160 notificacions amb liraglutida, 122 amb dulaglutida i 104 amb semaglutida. A Catalunya s'han rebut 28 notificacions amb liraglutida, 10 amb semaglutida i 8 amb dulaglutida.

Les reaccions adverses més freqüentment notificades, que suposen un 50% del total, han estat els trastorns gastrointestinals (nàusees, vòmits i dolor abdominal), seguides de les neurològiques (cefalea i mareig) i els trastorns generals i en la zona d'injecció. La majoria dels pacients es van recuperar (50,5%) o

Taula 2. Notificacions de sospites de reaccions adverses al CFV CAT i al SEFV-H

	Semaglutida		Liraglutida		Dulaglutida	
	CFV CAT	SEFV-H	CFV CAT	SEFV-H	CFV CAT	SEFV-H
Nombre de notificacions	10	104	28	160	8	122
Sexe	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Dones	6 (60)	55 (52,9)	17 (60,7)	99 (61,9)	6 (75)	65 (53,3)
Homes	4 (40)	48 (46,2)	11 (39,3)	58 (36,3)	2 (25)	56 (45,9)
Desconegut	-	1 (1)	-	3 (1,9)	-	1 (0,8)
Gravetat de la reacció	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
No greu	1 (10)	70 (67,3)	20 (71,4)	96 (60)	4 (50)	92 (75,4)
Greu	9 (90)	34 (32,7)	8 (28,6)	64 (40)	4 (50)	30 (24,6)
Nombre de reaccions adverses	17	228	48	299	18	272
Tipus	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Gastrointestinals	8 (47)	122 (53,5)	30 (62,5)	137 (45,8)	7 (38,9)	146 (53,7)
Generals i lloc administració	2 (11,8)	16 (7)	2 (4,2)	36 (12)	2 (11,1)	28 (10,3)
Metabolisme i nutrició	1 (5,9)	21 (9,2)	1 (2,1)	12 (4)	3 (16,7)	23 (8,4)
Cutànies	1 (5,9)	11 (4,8)	3 (6,2)	23 (7,7)	-	20 (7,3)
Neurològiques	-	19 (8,3)	3 (6,2)	23 (7,7)	3 (16,7)	19 (7)
Cardíaques	-	3 (1,3)	-	6 (2)	-	8 (3)
Respiratòries	-	1 (0,4)	-	5 (1,7)	-	8 (3)
Neoplàsies	-	1 (0,4)	1 (2,)	7 (2,3)	2 (11,1)	3 (1,1)
Hepatobiliars	-	3 (1,3)	1 (2,1)	6 (2)	-	3 (1,1)
Infeccions	1 (5,9)	1 (0,4)	1 (2,1)	5 (1,7)	-	3 (1,1)
Musculoesquelètiques	-	5 (2,2)	-	7 (2,3)	1 (0,3)	3 (1,1)
Psiquiàtriques	1 (5,9)	4 (1,7)	1 (2,1)	3 (1)	-	3 (1,1)
Renals i urinàries	2 (11,8)	4 (1,7)	-	5 (1,7)	-	2 (0,7)
Oculars	-	3 (1,3)	-	2 (0,7)	-	-

estaven en recuperació (20,7%) en el moment de l'avaluació del cas.

Entre els trastorns gastrointestinals, destaquen 27 casos de pancreatitis (14 amb liraglutida, 9 amb semaglutida i 4 amb dulaglutida).

El trastorn del metabolisme més freqüentment notificat és la disminució de la gana (14 amb dulaglutida, 11 amb semaglutida i 5 amb liraglutida).

També s'han notificat 6 hipoglucèmies (2 amb semaglutida, 2 amb liraglutida i 2 amb dulaglutida). Respecte a les acidosis metabòliques, se n'han rebut 4 casos (2 amb semaglutida i 1 amb liraglutida i amb dulaglutida) i 2 casos de cetoacidosi diabètica (1 amb lira-

glutida i 1 amb semaglutida).

S'han notificat 11 sospites de neoplàsies, 10 neoplàsies pancreàtiques (6 amb liraglutida, 3 amb dulaglutida i 1 amb semaglutida) i una neoplàsia de mama amb liraglutida.

Respecte als trastorns hepatobiliars, s'han notificat 5 hepatitis (3 amb liraglutida i 2 amb semaglutida), 3 colelitiasis (2 amb dulaglutida i 1 amb semaglutida), 2 colèstasis (1 amb liraglutida i 1 amb dulaglutida) i 1 colecistitis amb liraglutida.

Des del punt de vista renal, destaquen 8 insuficiències renals: 3 amb semaglutida, 3 amb liraglutida i 2 amb dulaglutida. També una retenció urinària amb semaglutida i un còlic renal amb liraglutida.

Entre els trastorns cardíacs notificats, els més freqüents han estat 7 taquicàrdies (4 amb liraglutida, 2 amb semaglutida i 1 amb dulaglutida) i 3 fibril·lacions auriculars (2 amb dulaglutida i 1 amb liraglutida).

■ Conclusions

Els ARGLP-1 —semaglutida, dulaglutida, liraglutida, lixisenatida i exenatida— són medicaments per al tractament de la DM2, conjuntament amb dieta i exercici. En general, es recomanen en adults tractats amb dos hipoglucèmians i control de la glucèmia inadequat, quan la insulinització no es considera apropiada.

Cal recordar que l'únic ARGLP-1 comercialitzat amb la indicació per a la pèrdua de pes en pacients amb obesitat o sobrepès amb comorbiditat associada és Saxenda® (liraglutida).

No s'han d'utilitzar fora de les indicacions autoritzades, tant pel risc de toxicitat com pel problema de subministrament que poden ocasionar.

Les reaccions adverses a aquest grup de medicaments són principalment gastrointestinals, a la zona d'injecció i cefalea, però també s'han notificat casos de pancreatitis i colèlitiasi. Preocupa també el possible risc de neoplàsies (malignes i benignes), afectació hepàtica i retinopatia diabètica.

Per detectar les reaccions adverses a medicaments (RAM) d'aquest grup farmacològic es recomana fer-ne un seguiment abans i durant el tractament, especialment renal, hepàtic i oftalmològic.

Per tal d'aportar més coneixement sobre la toxicitat dels ARGLP-1 i contribuir a fer-ne un ús més segur, destaquem la importància de notificar les sospites de reaccions adverses a aquests medicaments mitjançant la **Targeta Groga**.

■ Referències bibliogràfiques

1. Informe de Posicionamiento Terapéutico de semaglutida (Ozempic®) en diabetes mellitus tipo 2. IPT, 20/2019. Disponible a: <<https://www.aemps.gob.es>>
2. Programa d'harmonització del tractament farmacològic de la diabetes mellitus tipus 2. Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada Versió del 6 de juny de 2019. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2019. Disponible a: <<https://catsalut.gencat.cat>>
3. Acord de la Comissió Farmacoterapèutica per al sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (CFT-SISCAT) del CatSalut sobre l'ús dels agonistes del receptor similar al glucagó-1 (ARGLP1) per al tractament de la diabetes mellitus tipus 2; 2020. Disponible a: <<https://catsalut.gencat.cat>>
4. Informe de Posicionamiento Terapéutico de semaglutida oral (Rybelsus®) en la diabetes mellitus tipo 2. IPT, 65/2021. Disponible a: <<https://www.aemps.gob.es>>
5. Semaglutida oral per al tractament de la diabetes mellitus tipus 2. Resum d'avaluació. Disponible a: <<https://catsalut.gencat.cat>>
6. Zhou Y, Chen M, Liu L, Chen Z. Difference in Gastrointestinal Risk Associated with Use of GLP-1 Receptor Agonists: A Real-World Pharmacovigilance Study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2022;15:155-63. Disponible a: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>>
7. AEMPS. Ficha técnica de Liraglutida (Saxenda®). Disponible a: <<https://cima.aemps.es>>
8. AEMPS. Ficha técnica de Semaglutida (Wegovy®). Disponible a: <<https://cima.aemps.es>>
9. OCU: Inyecciones para adelgazar: riesgos y eficacia. Disponible a: <<https://www.ocu.org>>
10. El País. Ozempic, las inyecciones que prometen acabar con la obesidad y que arrasan en el mercado negro; 29 de marzo de 2023. Disponible a: <<https://elpais.com>>
11. Nota informativa de la AEMPS. La AEMPS emite

recomendaciones para evitar o paliar problemas de suministro con los medicamentos análogos del GLP-1; 15 de noviembre de 2022. Disponible a: <<https://www.aemps.gob.es>>

12. EMA. Pla de gestió de riscos de Wegovy. Disponible a: <<https://www.ema.europa.eu>>

Comunicacions sobre riscos a medicaments notificades per l'AEMPS ■

Nota informativa (data i enllaç) Textos complets d'aquestes comunicacions	Riscos	Recomanacions
L'AEMPS informa sobre el canvi de l'expressió de dosis en els medicaments que contenen gentamicina en solució injectable i per a perfusió 23 de maig 2023 Alerta de seguretat amb referència 2023057	El nom dels medicaments que contenen gentamicina sulfat en solució injectable i perfusió (Genta Gobens) han canviat, recentment, l'expressió de la dosis, que passa a ser en mg/ml. El motiu d'aquest canvi és l'adaptació a la normativa europea.	Per evitar errors de medicació, cal tenir present que la composició dels vials de Genta Gobens no ha variat. Els vials contenen la mateixa quantitat de fàrmac i la mateixa concentració que abans del canvi d'expressió de la dosi en el nom.
L'AEMPS actualitza la informació sobre crizanlizumab (Adkveo®): recomanació de retirada de l'autorització de comercialització. 7 de juny 2023 Alerta de seguretat amb referència 2023067	L'EMA recomana la retirada del mercat de crizanlizumab (Adakveo®) després que l'avaluació dels resultats de l'estudi STAND no ha confirmat un benefici clínic en la prevenció de les crisis vasooclusives associades a l'anèmia de cèl·lules falciformes. En aquest estudi s'ha observat una taxa més elevada d'efectes secundaris greus relacionats amb el tractament en comparació amb placebo. L'EMA ha conclòs que el balanç relació benefici-risc d'aquest medicament ja no és favorable i en recomana la retirada.	No s'han d'iniciar nous tractaments amb crizanlizumab. Cal informar els pacients que reben aquest medicament, sobre les alternatives terapèutiques disponibles.

Altres informacions sobre seguretat ■

Fluoroquinolones d'ús sistèmic o inhalat: recordatori de les restriccions d'ús

Els laboratoris fabricants dels antibiòtics del grup de les fluoroquinolones (ciprofloxacina, delafloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, norfloxacina i ofloxacina), d'acord amb l'EMA i l'AEMPS, informen els professionals sanitaris que alguns estudis recents suggereixen que les fluoroquinolones es prescriuen fora de les indicacions recomanades. Els recorda que les fluoroquinolones sistèmiques i inhalades s'associen a reaccions adverses molt greus, incapacitants, de llarga durada i potencial-

ment irreversibles que afecten, principalment, els sistemes musculoesquelètic i nerviós, i que, per tant, aquests medicaments només s'han de prescriure per a les indicacions autoritzades i després d'haver fet una curosa avaluació dels beneficis i els riscos en cada pacient.

[Comunicació adreçada als professionals sanitaris](#)

©2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut

Directora: Clara Pareja Rosell

Comitè editorial: Carmen Asensio, Montserrat Bosch, Josep Maria Castel, Glòria Cereza, Núria Garcia, Anna Jambрина, Maria Perelló i Neus Rams

Conflicte d'interès: Els membres del comitè editorial declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquest butlletí.

Subscripcions i baixes: a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 2462-5442 - Dipòsit Legal B-6420-2003

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bé a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

<http://medicaments.gencat.cat> 