



166/CNFV/DFV/DNFD  
14 de noviembre de 2017

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

*Tristán de Brea*

De: **MAGÍSTRA LISBETH TRISTÁN DE BREA.**  
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



**NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS  
RIESGOS ASOCIADOS A LOS ANTIDIABÉTICOS INHIBIDORES DE LA SGLT2:  
AMPUTACIONES TRAUMÁTICAS Y CETOACIDOSIS DIABÉTICA**

**EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DEL MINISTERIO DE SALUD, DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS NOTAS DE SEGURIDAD EMITIDAS POR AUTORIDADES REGULATORIAS INTERNACIONALES EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:**

**Durante los años 2016 y 2017, las agencias de medicamentos internacionales de Europa (EMA), Estados Unidos (FDA), Reino Unido (MHRA), España (AEMPS), Canadá (Health Canada) y Chile (ISP) entre otras, han dado a conocer información que determina la necesidad de actualizar la información de seguridad de los inhibidores de SGLT2, debido a que se han asociado con riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores, cetoacidosis diabética e insuficiencia renal aguda (ver Nota de seguridad 0143 del 25 de octubre de 2017 para información sobre este último tema)**

**La canagliflozina y dapagliflozina son antidiabéticos orales pertenecientes al grupo de los inhibidores del co-transportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), y están indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes adultos.**

**Amputación no traumática de miembros inferiores**

Los resultados finales de dos estudios clínicos, el CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) y CANVAS-R (Un estudio sobre los Efectos de Canagliflozina sobre los puntos finales renales en adultos participantes con diabetes mellitus tipo 2) mostraron que las amputaciones de piernas y pies ocurrieron cerca del doble de frecuencia en pacientes tratados con canagliflozina comparado con pacientes tratados con placebo. Las amputaciones de dedos del pie y la mitad del pie fueron las más comunes, sin embargo, las amputaciones que envolvían la pierna, arriba o debajo de la rodilla, también ocurrieron. Algunos pacientes tuvieron más de una amputación. Todo paciente con diabetes (especialmente mal controlado y problemas del corazón y vasos sanguíneos) tiene un alto riesgo de infección y úlceras que pueden llevar a amputaciones, sin embargo, se ha detectado un incremento en este riesgo en pacientes que usan canagliflozina. El mecanismo por el cual este medicamento puede incrementar dicho riesgo es aún incierto, sin embargo, se considera que la deshidratación y la depleción de volumen podrían desempeñar un papel importante en su aparición. El incremento de casos de amputación no ha sido observado con otros medicamentos del mismo grupo, no obstante, la información disponible a la fecha es limitada y el riesgo podría asociarse a toda esta familia.

Este aumento del riesgo fue independiente de los factores de riesgo predisponentes, aunque el riesgo absoluto fue mayor en pacientes con amputaciones previas, enfermedad vascular periférica existente o neuropatía. No se observó respuesta a dosis. Las infecciones de los miembros inferiores, las úlceras de pie diabético, la enfermedad arterial periférica y la gangrena fueron los eventos médicos más comunes asociados con la necesidad de una amputación en ambos grupos en tratamiento.

Se recomienda entonces que los pacientes que toman canagliflozina deben informar de inmediato a su médico en caso de aparición de un nuevo dolor, sensibilización, lesiones o úlceras, o infecciones en sus piernas o pies. Se debe instruir al paciente a no interrumpir el tratamiento sin hablar primero con su médico.

Los profesionales de la salud deben, previo al inicio con canagliflozina, considerar factores que puedan predisponer a los pacientes a la necesidad de amputaciones, tales como historia de amputaciones, enfermedades vasculares periféricas, neuropatía y úlceras en pie diabético.

Vigile la aparición de los síntomas arriba descritos y descontinúe canagliflozina en caso de que estas complicaciones aparezcan.

#### **Cetoacidosis diabética**

La cetoacidosis diabética es una complicación grave asociada comúnmente con la diabetes mellitus tipo 1, siendo infrecuente en paciente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Aunque el mecanismo por el que los inhibidores de SGLT2 producirían la cetoacidosis diabética no está establecido, los datos sugieren que podría favorecer la aparición de cetosis en situaciones en las que existe una baja reserva insulínica.

La cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 se puede presentar en forma atípica, por lo que el diagnóstico debe considerarse también en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, ante síntomas inespecíficos y glucemia por debajo de 250mg/dL. Muchos de los casos han ocurrido en los primeros meses de tratamiento y coincidiendo con otros factores de riesgo conocidos de cetoacidosis.

Tras la revisión Europea de la información disponible sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al tratamiento con los inhibidores del co-transportador de sodio glucosa, se recomienda a los profesionales de la salud:

- Considerar el diagnóstico de cetoacidosis diabética ante síntomas sugestivos aun sin hiperglucemias elevadas, particularmente en situaciones de riesgo, e informar a los pacientes acudan al médico si estos aparecen.
- Interrumpir el tratamiento ante la sospecha de cetoacidosis y en caso de hospitalización por cirugía mayor o enfermedad médica grave.
- Tener en cuenta que estos medicamentos están indicados exclusivamente para el tratamiento de diabetes mellitus 2.

#### **Situación en Panamá:**

En el Centro Nacional de Farmacovigilancia a la fecha se ha reportado notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos que contienen como principio activo canagliflozina o dapagliflozina, pero no está relacionada al tema de esta nota de seguridad.

A través del Centro Nacional de Farmacovigilancia se han emitido las siguientes notas de seguridad:

- **Nota 012/CNFV/DFV/DNFD del 15 de enero de 2016. Titulada: CANAGLIFLOZACINA, incremento en el riesgo de fractura y disminución de la densidad ósea.**
- **Nota 077/CNFV/DFV/DNFD del 9 de junio de 2016. Titulada: Hallazgo en los resultados de ensayos clínicos provisionales con el medicamento para la diabetes canagliflozina (Invokana, Invokamet)**
- **Nota 0143/CNFV/DFV/DNFD del 25 de octubre de 2017. Titulada: CANAGLIFLOZINA Y DAPAGLIFLOZINA: ADVERTENCIAS REFORZADAS SOBRE RIESGO DE DAÑO RENAL**

El Centro Nacional de Farmacovigilancia de la Dirección de Farmacia y Drogas de Panamá recomienda:

- A los Profesionales de la Salud, mantener en vigilancia a los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que estén utilizando medicamentos que contienen inhibidores de SGLT2 por el riesgo de requerir amputaciones, cetoacidosis o daño renal y se les recuerda el tener presente los factores de riesgo.
- Antes de iniciar tratamiento con medicamentos que contienen canagliflozina y dapagliflozina, los pacientes deben ser evaluados y tener presente los factores de riesgo y vigilar los mismos durante el tratamiento.
- A los pacientes cualquier consulta sobre estos productos preguntar a su médico.

**Acciones a ejecutar por parte de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas:**

- Comunicar esta información a través de la sección de notas de seguridad de medicamentos del sitio web del Ministerio de Salud <http://www.minsa.gob.pa/información-salud/alertas-y-comunicados>
- Solicitar a los fabricantes de productos inhibidores de SGLT2 registrados o en trámite de registro, la actualización de la información de la información de prescripción para incluir la información arriba mencionada.

Les recordamos reportar sus sospechas de Reacciones Adversas, Fallas Farmacéuticas y Fallas Terapéuticas a Medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Teléfono 512-9404, e-mail: [fvigilancia@minsa.gob.pa](mailto:fvigilancia@minsa.gob.pa).

Le solicitamos hacer extensiva esta información a los profesionales de la salud.

Se exhorta a los profesionales de salud a tomar en consideración la información enunciada en esta nota de seguridad.

**Nota: El objetivo de esta nota de seguridad es difundir la información sobre la seguridad de los medicamentos, basados en los comunicados de las agencias reguladoras internacionales de medicamentos. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Cualquier incongruencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.**

Fuente:

- FDA/ Safety Alerts for Human Products: Canagliflozin (Invokana, Invokamet) Drug Safety Communication: Increased risk of leg and foot amputation. Posted on May 16, 2017
- Invokana (canagliflozin) and Invokamet (Canagliflozin and metformin) Risk of lower limb amputation. Health Canada. Posted September 6, 2017
- Riesgos recientemente asociados a los antidiabéticos inhibidores de la SGLT2: Amputaciones no traumáticas de miembros inferiores, cetoacidosis diabética e insuficiencia renal. Instituto de Salud Pública de Chile. 31 de octubre de 2017
- Recomendaciones sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. Agencia Española de Medicamentos. 12 de febrero de 2016.
- Información de Seguridad Importante emitida por la agencia Health Canada para Invokana (Canagliflozina) y Vokanamet (canagliflozina/metformina) en relación al riesgo de amputación de miembros inferiores. Nota fe Janssen fechada el 6 de noviembre de 2017.
- Base de Datos de Notificaciones de sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAMS) de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá [consultada 14/11/2017]

AC -----última línea-----

**"SISTEMA DE SALUD HUMANO, CON EQUIDAD Y CALIDAD, UN DERECHO DE TODOS"**

APARTADO POSTAL 2048; PANAMÁ 1, PANAMÁ

Teléfonos: (507) 512-9404/ 9162 y Fax: 512-9196 - Correo electrónico: [fvigilancia@minsa.gob.pa](mailto:fvigilancia@minsa.gob.pa)