

045-24/CNFV/DFV/DNFD
Panamá, 5 de agosto de 2024

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

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



NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

NUEVA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD PARA LOS MEDICAMENTOS DE CÉLULAS T CON RECEPTOR DE ANTÍGENO QUIMÉRICO (CAR), TACROLIMUS Y LINEZOLID

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:

El Ministerio de Salud de Canadá (Health Canada) publicó en su Boletín InfoWatch de junio de 2024, nueva información de seguridad relacionada a los medicamentos de células T con receptor de antígenos quiméricos, tacrolimus y linezolid. Esta información se describe a continuación:

- ❖ **Resultados falsos positivos en la prueba de ácido nucleico para el virus de la inmunodeficiencia humana en pacientes que reciben medicamentos de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR) basado en lentivirus**

Mensajes claves para los profesionales de la salud

- Se han reportado resultados falsos positivos en la prueba de detección de ácidos nucleicos para el VIH en pacientes que recibieron medicamentos de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR) basado en lentivirus.
- Se determinó que los resultados falsos positivos en la prueba de detección de ácidos nucleicos para el VIH se debieron a la reactividad cruzada entre estas pruebas y la terapia con células T con CAR. Se ha propuesto que la reactividad cruzada es el resultado de la estrecha homología genética entre los vectores lentivirus y el virus del VIH.
- Un resultado falso positivo de la prueba de detección de ácidos nucleicos para el VIH en pacientes que reciben terapia de células T con CAR basada en lentivirus puede resultar en un retraso en los procedimientos de trasplante de tejidos debido a la necesidad de pruebas confirmatorias adicionales, o hacer que los pacientes sean eliminados de las listas elegibles para la donación o el trasplante de productos sanguíneos, tejidos y órganos.
- Los resultados positivos de la prueba de detección de ácidos nucleicos para el VIH en pacientes que han recibido terapia con células T con CAR deben someterse a pruebas y evaluaciones clínicas adicionales para confirmar el resultado.

Las pruebas de detección de ácidos nucleicos pueden detectar material genético viral (ácido ribonucleico [ARN]) o material genético viral que se ha integrado en el ácido desoxirribonucleico (ADN) del huésped. Las pruebas de detección de ácido nucleico para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) autorizadas en Canadá están diseñadas para detectar el ARN del VIH.

En Canadá estas pruebas pueden estar indicadas para el análisis de sangre y tejidos, el diagnóstico, la confirmación del diagnóstico y/o el manejo clínico de pacientes confirmados con diagnóstico de VIH. Las pruebas de detección de ácido nucleico para el VIH se utilizan habitualmente en las pruebas de detección de los bancos de sangre o en la preparación de procedimientos quirúrgicos como la donación o el trasplante de tejidos, en los que los posibles donantes o receptores se someten a pruebas de detección del VIH.

Las pruebas de VIH pueden ser prescritas a pacientes que reciben medicamentos de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR) basado en lentivirus con el propósito de determinar la elegibilidad para un procedimiento de trasplante de tejido. Dada la estrecha homología genética entre los vectores lentivirus diseñados para transferir genes y el virus del VIH, existe la posibilidad de que los pacientes que reciben este tratamiento también reciban un resultado falso positivo de VIH.

Este resultado falso positivo de VIH puede retrasar la confirmación de la elegibilidad para el trasplante de tejido debido a la necesidad de pruebas adicionales. Como resultado de su revisión de seguridad, Health Canada trabajará con los fabricantes de pruebas de detección de ácido nucleico para el VIH con licencia en Canadá para incluir el riesgo de potenciales resultados falsos positivos en las pruebas de detección de ácido nucleico para el VIH en pacientes que reciben terapia de células T con CAR basada en lentivirus en sus instrucciones de uso.

❖ **Errores de dosificación debido a la sustitución inadvertida entre diferentes formulaciones orales de tacrolimus**

Tacrolimus es un fármaco inmunosupresor que se utiliza para prevenir o tratar el rechazo de un trasplante de órganos. Este medicamento tiene un índice terapéutico estrecho, e incluso pequeñas diferencias en los niveles sanguíneos tienen el potencial de causar rechazo del injerto y otras reacciones adversas.

En Canadá hay disponible tres formulaciones diferentes de tacrolimus oral: cápsulas de liberación inmediata, cápsulas de liberación prolongada y tabletas de liberación prolongada. **Estas formulaciones no son intercambiables.** La sustitución inadvertida entre formulaciones orales puede conducir a errores de dosificación, lo que puede resultar en niveles sanguíneos fuera del rango terapéutico y daños al paciente.

Tabla N°1

Formulaciones orales de Tacrolimus indicadas para la prevención/tratamiento de trasplante de órganos comercializadas en Canadá

| Nombre comercial | Concentración | Frecuencia de dosificación | Titular de Autorización de Comercialización |
|---|---------------------------|----------------------------|---|
| Cápsulas de liberación inmediata | | | |
| Prograf | 0,5 mg, 1 mg y 5 mg | Dos veces al día | Astellas Pharma Canada Inc. |
| Sandoz Tacrolimus | 0,5 mg, 1 mg y 5 mg | Dos veces al día | Sandoz Canadá Inc. |
| ACH-Tacrolimus | 0,5 mg, 1 mg y 5 mg | Dos veces al día | Accord Healthcare Inc |
| Cápsulas de liberación prolongada | | | |
| Advagraf | 0,5 mg, 1 mg, 3 mg y 5 mg | Una vez al día | Astellas Pharma Canada Inc. |
| Comprimidos de liberación prolongada | | | |
| Envarsus PA | 0,75 mg, 1 mg y 4 mg | Una vez al día | Endo Ventures Ltd Importador: Paladin Labs Inc. |

En 2019, Health Canada comunicó el riesgo de sustitución inadvertida entre diferentes formulaciones orales de tacrolimus. Health Canada y el Sistema Canadiense de Notificación y Prevención de Incidentes con Medicamentos (CMIRPS, por sus siglas en inglés), siguen recibiendo reportes de confusión entre productos. La mayoría de los reportes provienen de farmacias comunitarias y describen confusiones durante el proceso de dispensación.

El análisis de estos reportes indica que algunos de los factores que contribuyen a los errores de medicación son:

- Similitudes en la concentración y los nombres comerciales entre las formulaciones no intercambiables.
- Falta de familiaridad de los profesionales de la salud con las formulaciones orales de tacrolimus
- Cambios en la dosis o formulación prescrita
- Transiciones en la atención entre diferentes entornos/proveedores de atención médica.

Estrategias para prevenir y mitigar los errores de medicación:

- Se deben utilizar los nombres comerciales y modificadores o descriptores (ej. "liberación inmediata", "liberación extendida" o "liberación prolongada" durante todo el proceso de uso del medicamento para especificar qué formulación está destinada al paciente.
- Durante las transiciones en la atención, considere completar la mejor historia médica posible en colaboración con los pacientes y/o su equipo de apoyo.
- Póngase en contacto con el médico si la receta no es clara para asegurarse de que se dispensa el producto y la formulación de tacrolimus adecuada.
- Considere una alerta automatizada para los sistemas computarizados de ingreso de órdenes médicas y de farmacia, que incluya una advertencia de que estas formulaciones no son intercambiables, así como un recordatorio de la frecuencia de dosificación.
- Recuerde a los pacientes que se comuniquen con su profesional de la salud de inmediato si notan algún cambio en la apariencia, la dosis, la marca/nombre del producto o el empaque de su medicamento.

Si un médico tiene la intención de intercambiar entre las formulaciones de tacrolimus, se requiere una supervisión médica cuidadosa y un seguimiento terapéutico estrecho.

❖ **Riesgo de rabdomiólisis asociado a linezolid:**

Mensajes claves para los profesionales de la salud

- Se han reportado con el uso de linezolid, casos de rabdomiólisis asociados con elevación de la creatinina cinasa (CK). En algunos casos, la rabdomiólisis condujo a una lesión renal aguda.
- Considere monitorear regularmente los niveles de creatinina cinasa en los pacientes:
 - con un mayor riesgo de miopatía o rabdomiólisis
 - que hayan recibido recientemente o estén tomando otros medicamentos que se sabe que están asociados con la miopatía o la rabdomiólisis;
 - que desarrollen cualquier signo o sintoma de rabdomiólisis, como dolor muscular, debilidad u orina oscura.
- Si se observan signos o síntomas de rabdomiólisis, se debe suspender el tratamiento con linezolid e iniciar el tratamiento adecuado.

Health Canada estará actualizando las secciones de advertencias y precauciones, reacciones adversas (postcomercialización) e información para el paciente de las monografías de los productos canadienses que contiene linezolid (solución inyectable, polvo para suspensión y tabletas).

Situación en Panamá:

De acuerdo con la base de datos para la consulta de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, en Panamá se encuentran registrados diferentes productos que contienen en su formulación tacrolimus y linezolid (Tabla N°2).

Tabla N°2

Productos registrados en Panamá que contienen en su formulación tacrolimus y linezolid

| Nombre del producto | Principio activo | Laboratorio fabricante | Registro Sanitario |
|-------------------------|------------------|--------------------------------------|--------------------|
| Cimeris 0.5 mg Cápsulas | Tacrolimus | Intas Pharmaceuticals Ltd., de India | 105192 |
| Cimeris 1 mg Cápsulas | Tacrolimus | Intas Pharmaceuticals Ltd., de India | 105193 |
| Cimeris 5 mg Cápsulas | Tacrolimus | Intas Pharmaceuticals Ltd., de India | 105194 |

| | | | |
|---|------------|--|--------|
| Prograf 5 mg Cápsulas | Tacrolimus | Astellas Ireland, Co. Ltd., de Irlanda | 55569 |
| Tacrolimus 1mg Cápsulas | Tacrolimus | Panacea Biotech Pharma Limited, de India | 85109 |
| Prograf 1 mg Cápsulas | Tacrolimus | Astellas Ireland, Co. Ltd., de Irlanda | 55644 |
| Tacrolimus 1 mg Cápsulas | Tacrolimus | Zhejiang Hisun Pharmaceutical Co. Ltd., de China | 98549 |
| Tacrolimus Sandoz 1mg Cápsulas de Liberación Prolongada | Tacrolimus | Lek Pharmaceuticals, d.d., de Eslovenia | 203943 |
| Lezopisa 2 mg/mL Solución Inyectable | Linezolid | Laboratorios Pisa, S.A. de C.V., de México | 116591 |
| Linezolid 600 mg Tabletas Recubiertas | Linezolid | Macleods Pharmaceuticals Ltd., de India | 115717 |
| Zyvox 600 mg Tabletas Recubiertas | Linezolid | Pfizer Pharmaceuticals Llc, de Puerto Rico | 112611 |
| Lynexa 2mg/ml Solución Inyectable | Linezolid | Pharmaceutical Works Polpharma, S.A., de Polonia | 111966 |
| Lizolid 600 mg Tabletas Recubiertas | Linezolid | Laboratorios Stein, S.A., de Costa Rica | 64926 |
| Linezolid 600 mg Tabletas Recubiertas. | Linezolid | Laboratorios Hetero Labs Limited de India | 87512 |
| Linezolid 600 mg Tabletas Recubiertas | Linezolid | Macleods Pharmaceuticals Ltd., de India | 90490 |
| Linezolid 2 mg/mL Solución para Infusión | Linezolid | Fresenius Kabi Norge As, de Noruega | 108952 |
| Linezolid B. Braun 2 mg/mL Solución para Perfusión | Linezolid | B. Braun Medical, S. A., de España | 108889 |
| Zyvox 600 mg Tabletas Recubiertas | Linezolid | Pfizer Pharmaceuticals, Llc. de Puerto Rico | 91435 |
| Linezolid Normon 2 mg/mL Solución para Perfusión EFG | Linezolid | Laboratorios Normon, S.A., de España | 107725 |
| Zyvox 2 mg/mL Solución Inyectable para Infusión I.V. | Linezolid | Fresenius Kabi Norge As, de Noruega | 70731 |
| Linezolid 600mg Tableta | Linezolid | Ultra Laboratorios, S.A. De C.V., de México | 102513 |
| Linezolid Denk 2 mg/mL Solución Inyectable para Infusión I.V. | Linezolid | Pharmaceutical Works Polpharma, S.A., de Polonia | 100086 |
| Linezolid Richet | Linezolid | Laboratorios Richet S.A., de Argentina | 202645 |
| Tymbro 2 mg /mL Solución Inyectable | Linezolid | Eurofarma laboratorios s.a., de Brasil | 201501 |
| Linezolid 600 mg / 300 mL Solución para Infusión | Linezolid | Anfarm Hellas S.A. | 204199 |
| Linzolid 600 IV Solución para Infusión | Linezolid | Incepta Pharmaceuticals Ltd., de Bangladesh | 205601 |
| Linezolid 600 mg Comprimidos Recubiertos | Linezolid | Dr. Reddys Laboratories Limited, de India | 205192 |

Fuente: Base de Datos para la Consulta de Registros Sanitarios de Medicamentos y Productos Similares. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Consultada: 5 de agosto de 2024.

No contamos en este momento con productos registrados en Panamá de células T con CAR (idecabtagén vicleucel, lisocabtagén maraleucel, ciltacabtagén autoleucel, tisagenlecleucel, brexucabtagén autoleucel y axicabtagén ciltleucel). Sin embargo, consideramos poner en conocimiento a los profesionales de la salud y los pacientes que realizan estas terapias fuera de nuestro país, debido al impacto que tienen los resultados falsos positivos en las prueba de detección de ácido nucleico para el VIH en pacientes que reciben terapia de células T con CAR basada en lentivirus que pueden resultar en un retraso en los procedimientos de trasplante de tejidos debido a la necesidad de pruebas confirmatorias adicionales, o hacer que los pacientes sean eliminados de las listas elegibles para la donación o el trasplante de productos sanguíneos, tejidos y órganos.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha recibido desde 2012 a la fecha:

- ❖ Un reporte de sospechas de reacciones adversas asociadas a linezolid que describe: náuseas y vómitos severos.

❖ Un reporte de sospechas de reacciones adversas asociadas a tacrolimus, que describe glomeruloesclerosis focal segmentaria, infección por el virus BK y pérdida del trasplante renal.

Consulte en la sección de alertas y comunicados de la página web del Ministerio de Salud, las siguientes notas de seguridad de medicamentos:

- Nota de seguridad de medicamento 039-24/CNFV/DFV/DNFD de 31 de julio de 2024, titulada “Riesgo de neoplasias secundarias originadas en las células T asociadas a medicamentos de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR)”.
- Nota de seguridad de Medicamentos: 008-23/CNFV/DFV/DNFD de 31 de marzo de 2023, titulada “Interacción Fármaco-Fármaco con Paxlovid y Tacrolimus”.
- Nota de seguridad de Medicamentos 0211/CNFV/DFV/DNFD de 4 de diciembre de 2017, titulada “La Red de Centros de Información de Medicamentos LAC emite Boletines a los Centros de Información de Medicamentos (CIM) de Latinoamérica y el Caribe sobre el Uso de Linezolid”
- Nota de seguridad de medicamentos 0230/CNFV/DFV/DNFD de 14 de diciembre de 2017, titulada: “Se Advierten Restricciones sobre la Prescripción y Dispensado de Tacrolimus Original”.
- Nota de seguridad de Medicamentos 0848/CNFV/DFV/DNFD de 15 de julio de 2014, titulada “Tacrolimus Ungüento: Un Posible Riesgo de Neoplasias Incluyendo Linfomas y Cáncer de Piel”.

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

A los profesionales de la salud:

- ❖ Tomar en consideración esta información de seguridad al momento de prescribir los medicamentos incluidos en esta nota de seguridad.

Industria Farmacéutica:

- ❖ Solicitamos a los laboratorios fabricantes, la actualización de monografías e insertos con la información de seguridad correspondiente a su medicamento.

Ante las sospechas de reacciones adversas a medicamentos y fallas terapéuticas, les recomendamos notificarnos 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://ua12-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. Health Product InfoWatch. En línea. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/june-2024.html>. Consultado: 5 de agosto de 2024.
2. Base de datos para la consulta de Registros Sanitarios de Medicamentos y Productos Similares. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Consultado: 5 de agosto de 2024.

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.

Ultima línea

ED/MD