

026-24/CNFV/DFV/DNFD
04 de junio de 2024

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De: **MAGISTRA ELVIA C. LAU**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas

NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

BOLETÍN SOBRE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO EMITIDO POR LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS).

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:

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), emitió boletín sobre la seguridad de medicamentos de uso humano que incluye nueva información de seguridad derivada de la evaluación de los datos de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano comercializados en España, así como otras publicaciones de la página web de la Agencia.

Comunicaciones sobre seguridad de los medicamentos

Los temas sobre posibles riesgos asociados a medicamentos que ha sido objeto de comunicación a los profesionales de la salud por su relevancia para la práctica clínica se detallan a continuación:

- **Medicamentos que contienen pseudoefedrina: riesgo de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) y de síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR).**

Se han notificado algunos casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) y de síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR) tras el uso de medicamentos que contienen pseudoefedrina.

Los medicamentos que contienen pseudoefedrina están contraindicados en pacientes con hipertensión grave o no controlada y en pacientes con enfermedad grave o no controlada y en pacientes con enfermedad renal grave (aguda o crónica) o fallo renal, ya que estas condiciones aumentan los riesgos de PRES o SVCR.

Los síntomas de PRES y SVCR incluyen cefalea intensa de aparición brusca o cefalea en trueno, náuseas, vómitos, confusión, convulsiones y/o alteraciones visuales.

Se debe advertir a los pacientes que suspendan de inmediato el tratamiento con estos medicamentos y busquen atención médica si se desarrollan signos o síntomas de PRES o SVCR.

Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia.

La información de seguridad indicada a continuación ya se ha implementado en algunos casos, y en otros casos se incorporará próximamente a las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos que contienen los principios activos mencionados.

- **Ácido micofenólico y micofenolato mofetilo: excreción en leche materna.**

Datos limitados demuestran que el ácido micofenólico se excreta en la leche materna humana. Estos medicamentos están contraindicados en mujeres durante el periodo de lactancia, debido al riesgo potencial de reacciones adversas graves al ácido micofenólico en niños lactantes.

- **Agentes de contraste con gadolinio: advertencia de administración intratecal e información sobre uso durante el embarazo.**

No se deben usar agentes de contraste con gadolinio, incluyendo ácido gadobénico, gadobutrol, ácido gadotérico, gadoteridol y ácido gadoxético, por vía intratecal. Con el uso por vía intratecal se han notificado casos graves, que pueden amenazar la vida o ser mortales, principalmente, con reacciones neurológicas (por ejemplo, coma, encefalopatía, crisis).

Los datos relativos al uso de agentes de contraste que contengan gadolinio en mujeres embarazadas son limitados. El gadolinio atraviesa la placenta. Se desconoce la relación que pueda existir entre la exposición al gadolinio y las reacciones adversas para el feto.

- **Binimetinib en uso concomitante con encorafenib: síndrome de lisis tumoral.**

La aparición de síndrome de lisis tumoral (SLT), que puede ser mortal, se ha asociado con el uso de binimetinib en asociación con encorafenib. Los factores de riesgo del SLT incluyen una alta carga tumoral, insuficiencia renal crónica preexistente, oliguria, deshidratación, hipotensión y orina ácida. Estos pacientes deben ser vigilados estrechamente y tratados con rapidez según esté clínicamente indicado, y es necesario considerar la hidratación profiláctica.

Se añade SLT como reacción adversa asociada a la combinación de binimetinib y encorafenib con frecuencia no conocida.

- **Ceftriaxona: síndrome de Kounis**

Como con todos los antibacterianos betalactámicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales. Las reacciones de hipersensibilidad pueden progresar a síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede dar lugar a infarto de miocardio.

Se añade síndrome de Kounis como reacción adversa con frecuencia no conocida.

- **Clormadinona/etinilestradiol: riesgo de tromboembolismo venoso**

El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. Los medicamentos que contienen clormadinona/etinilestradiol pueden presentar un riesgo 1,5 veces mayor en comparación con levonogestrel. Se

estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC que contiene clormadinona, entre 6 y 9 desarrollarán un TEV en un año; esto se compara con unas 6 en mujeres que utilizan un AHC que contienen levonorgestrel.

- **Fentanilo transmucoso: actualización sobre tolerancia y trastorno por consumo de opioides (abuso y dependencia)**

El uso repetido de fentanilo transmucoso puede causar trastorno por consumo de opioides (TCO). El riesgo de TCO es mayor con dosis más altas y con una duración más prolongada del tratamiento con opioides.

Antes de iniciar y durante el tratamiento con fentanilo, deben acordarse con el paciente la duración, los objetivos, y un plan de interrupción del tratamiento. Hay que informar al paciente de los riesgos y signos del TCO, aconsejando a los pacientes que se pongan en contacto con su médico en caso de aparición de dichos signos.

Debido a los riesgos asociados a la exposición accidental, el uso indebido y el abuso, incluida la muerte, los pacientes y sus cuidadores deben mantener estos medicamentos en un lugar seguro y protegido al que no puedan acceder otras personas.

Se ha observado leucoencefalopatía tóxica en casos de sobredosis de fentanilo.

- **Lumacaftor/ivacaftor: depresión y uso durante la lactancia.**

Se ha notificado depresión (incluidas las ideas y el intento de suicidio) en pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor, que suele aparecer en los tres meses siguientes al inicio del tratamiento y en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos. En algunos casos, se notificó la mejoría de los síntomas tras la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. Hay que avisar a los pacientes (y a los cuidadores) acerca de la necesidad de vigilar la aparición de un estado de ánimo deprimido, ideas de suicidio o cambios inusuales de comportamiento y acudir al médico de inmediato si estos síntomas aparecen.

Los datos limitados muestran que ivacaftor y lumacaftor se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Se añade depresión como reacción adversa con frecuencia no conocida.

- **Mosunetuzumab (no comercializado): linfocitosis hemofagocítica.**

Se ha notificado linfocitosis hemofagocítica (LHH), incluyendo casos mortales, en pacientes tratados con mosunetuzumab. La LHH es un síndrome amenazante para la vida caracterizado por fiebre, hepatomegalia y citopenias. Es necesario considerar LHH cuando la presentación del síndrome de liberación de citoquinas es atípica o prolongada. Se debe monitorizar a los pacientes con signos y síntomas de LHH. Si se sospecha LHH, interrumpir el fármaco e iniciar tratamiento para LHH.

Se añade linfocitosis hemofagocítica como reacción adversa poco frecuente.

Página 4
 Nota 026-24/CNFV/DFV/DNFD
 04 de junio de 2024

○ **Onasemnogén abeparvovec: elevaciones de AST/ALT y trombocitopenia.**

Los datos de un pequeño estudio realizado en niños con un peso de $\geq 8,5$ kg a ≤ 21 kg (con aproximadamente 1,5 a 9 años) indican:

- Una mayor frecuencia de elevaciones de AST o ALT (en 23 de 24 pacientes) en comparación con la frecuencia de las elevaciones de AST o ALT observadas en otros estudios, en pacientes con un peso $< 8,5$ kg (en 31 de 99 pacientes).
- Una mayor frecuencia de trombocitopenia (en 20 de 24 pacientes) en comparación con la frecuencia de trombocitopenia observada en otros estudios, en pacientes con un peso $< 8,5$ kg (en 22 de 99 pacientes).

Se han notificado casos poscomercialización de recuentos plaquetarios $< 25 \times 10^9/l$ en las siguientes tres semanas a la administración.

Es necesario obtener recuentos de plaquetas antes de la perfusión con onasemnogén abeparvovec. Monitorizar estrechamente en las tres primeras semanas después de la perfusión, y posteriormente a intervalos regulares, al menos semanalmente el primer mes y cada dos meses, el segundo y el tercer mes, hasta que los recuentos de plaquetas vuelvan a los valores basales.

○ **Semaglutida: interacción con derivados de la cumarina y obstrucción intestinal.**

Se han notificados casos de INR disminuido durante el uso concomitante de acenocumarol y semaglutida. Se recomienda un control frecuente del INR al inicio del tratamiento con semaglutida en pacientes tratados con Warfarina u otros derivados de la cumarina.

Se añade obstrucción intestinal como reacción adversa con frecuencia no conocida.

○ **Sunitinib: encefalopatía hiperamonémica.**

Se ha observado encefalopatía hiperamonémica con sunitinib. En pacientes que presenten letargo sin causa aparente o cambios en el estado mental, hay que medir el nivel de amoníaco e iniciar un tratamiento clínico adecuado.

Se añade encefalopatía hiperamonémica como reacción adversa con frecuencia no conocida.

○ **Otras reacciones adversas identificadas después de la evaluación de los datos de farmacovigilancia.**

Principio activo	Nuevas reacciones adversas
Vacuna Spikevax frente al COVID-19 (elasomerán, elasomerán/imelasomerán, elasomerán/davesomerán y andusomerán)	Urticaria crónica
Fenfluramina	Hipertensión arterial pulmonar, agresividad
Folitropina beta	Reacciones anafilácticas
Misoprostol (indicación de interrupción del embarazo)	Parada cardíaca
Moxifloxacino (uso sistémico)	Síndrome de DRESS, erupción fija medicamentosa, reacciones de fotosensibilidad
Trametinib y trametinib en combinación con dabrafenib	Bloqueo auriculoventricular

Página 5
Nota 026-24/CNFV/DFV/DNFD
04 de junio de 2024

Situación en Panamá

Actualmente la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, mantiene registrados productos comerciales para algunos de los principios activos mencionados en esta nota de seguridad de medicamentos, debido a esto procedemos a presentar un resumen de la nueva información de seguridad de medicamentos comunicada por la AEMPS para los diferentes principios activos.

Principio activo	Nueva información de seguridad
Pseudoefedrina	Riesgo de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) y de síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR).
Ácido micofenólico y micofenolato de mofetilo	Contraindicado en mujeres durante el período de lactancia.
Agente de contraste con gadolinio	Advertencia de uso por vía intratecal e información sobre el uso durante el embarazo.
Binimetinib en uso concomitante con encorafenib	Se añade síndrome de lisis tumoral asociada a la combinación de binimetinib y encorafenib con frecuencia no conocida.
Ceftriaxona	Se añade síndrome de Kounis como reacción adversa con frecuencia no conocida.
Clormadinona/etinilestradiol	Riesgo de tromboembolismo venoso.
Fentanilo	Actualización sobre tolerancia y trastorno por consumo de opioides (abuso y dependencia)
Lumacaftor/ivacaftor	Se añade depresión como reacción adversa con frecuencia desconocida e información de su uso durante la lactancia.
Mosunetuzumab	Se añade linfocitopenia hemofagocítica como reacción adversa poco frecuente.
Onasemnogén abeparvovec	Elevaciones de AST/ALT y trombocitopenia.
Semaglutida	Se añade obstrucción intestinal como reacción adversa con frecuencia no conocida. Se han notificado casos de INR disminuido durante el uso concomitante de acenocumarol y semaglutida.
Sunitinib	Se añade encefalopatía hiperamonémica como reacción adversa con frecuencia no conocida.
Vacuna Spikevax frente al COVID-19 (elasomerán, elasomerán/imelasomerán, elasomerán/davesomerán y andusomerán)	Urticaria crónica como reacción adversa.
Fenfluramina	Hipertensión arterial pulmonar y agresividad como reacción adversa.
Folitropina beta	Reacciones anafilácticas como reacción adversa.
Misoprostol (indicación de interrupción del embarazo)	Parada cardíaca como reacción adversa.
Moxifloxacino (uso sistémico)	Síndrome de DRESS, erupción fija medicamentosa, reacciones de fotosensibilidad como reacciones adversas
Trametinib y trametinib en combinación con dabrafenib	Bloqueo auriculoventricular como reacción adversa.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) recomienda a todos los profesionales de salud tomar en cuenta la nueva información de seguridad antes detallada.

Se solicita a los laboratorios fabricantes de productos comerciales que contienen como principio activo algunos de indicados en la tabla anterior, incluir la información de seguridad descrita en esta nota de seguridad en la ficha técnica o monografía del producto y en el prospecto o inserto de paciente.

Página 6
Nota 026-24/CNFV/DFV/DNFD
04 de junio de 2024

La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas comunicará esta nueva información de seguridad a través de la sección de notas de seguridad de medicamentos del Ministerio de Salud (<http://www.minsa.gob.pa/información-salud/alertas-u-comunicados>).

Ante las sospechas de reacciones adversas y fallas terapéuticas, les recomendamos a los profesionales sanitarios notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (MINSa), a través de los formularios correspondientes. Se les recuerda que está disponible el portal de notificaciones en línea (www.notificacentroamerica.net)

Para finalizar, le agradecemos tomar en consideración la información comunicada en esta nota de seguridad y le solicitamos haga extensiva esta información a otros profesionales de la salud y pacientes.

Fuentes de Información:

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, (AEMPS), España [en línea] <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-sobre-seguridad-de-medicamentos-de-uso-humano-febrero-de-2024/> [Consultada: 03/06/24]
2. Base de Datos de Registro Sanitario de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 03/06/24]

P.D.: 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. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.

ED/ia-----última línea-----