

Nota N° 063-CNFV-DFV-DNFD-2024
Panamá, 13 de noviembre de 2024

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

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



NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

BOLETÍN SOBRE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO DE SEPTIEMBRE DE 2024 EMITIDO POR LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS) PARA METAMIZOL, 5-FLUOROURACILO, MEDROXIPROGESTERONA, ALOPURINOL, AMANTADINA, AMIODARONA, AMITRIPTILINA, BRIVARACETAM, DAPAGLIFLOZINA/METFORMINA, MACROGOL 3350, NOMEGESTROL/ESTRADIOL, ODEVIXIBAT, OSILODROSTAT, SECUKINUMAB, VALPROATO.

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD COMUNICADA POR LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA, EN MATERIA DE FARMACOVIGILANCIA, CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), emitió boletín en el mes de septiembre del presente año, sobre la seguridad de uso humano que incluye nueva información de seguridad basada en 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 medicamentos

Se resumen los temas sobre posibles riesgos asociados a medicamentos que han sido objeto de comunicación a profesionales sanitarios por su relevancia para la práctica clínica.

- **Metamizol y riesgo de agranulocitosis: conclusiones de la evaluación europea.**

En junio de 2024, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) inició una revisión de los medicamentos que contienen metamizol a requerimiento de la Agencia Finlandesa de Medicamentos.

En base a la evaluación de toda la evidencia científica disponible, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC, por sus siglas en inglés) de la EMA ha concluido que el beneficio de los medicamentos que contienen metamizol supera los riesgos en las indicaciones autorizadas y refuerza las medidas para facilitar la identificación temprana de los síntomas y el diagnóstico de la agranulocitosis. No obstante, la información disponible hasta el momento no permite descartar ni confirmar un mayor riesgo en poblaciones con características étnicas o genéticas específicas. La información actualizada será incorporada a la ficha técnica de los medicamentos que contienen metamizol.

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.

○ **5-fluorouracilo (uso intravenoso): pruebas de deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).**

Está recomendado realizar pruebas de fenotipo y/o genotipo antes de iniciar el tratamiento de 5-fluorouracilo, teniendo en cuenta las directrices clínicas aplicables. Si se utilizan los niveles de uracilo en sangre para la caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD, el resultado del fenotipo debe interpretarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, ya que la insuficiencia renal puede provocar un aumento de los niveles de uracilo en sangre. Esto podría dar lugar a un diagnóstico incorrecto de deficiencia de DPD y, en consecuencia, a una infradosificación de 5-fluorouracilo en estos pacientes.

Por otro lado, se añaden como reacciones adversas de frecuencia no conocida hipertrigliceridemia, deficiencia de vitamina B1, encefalopatía de Wernicke, enterocolitis, colitis (incluida colitis necrotizante) y reacción local causada por extravasación (dolor, hinchazón, eritema).

○ **Acetato de medroxiprogesterona: meningioma.**

Se han notificado casos de meningioma en pacientes tratadas con acetato de medroxiprogesterona después de un uso prolongado de varios años. Hay que supervisar a las pacientes que reciben altas dosis de acetato de medroxiprogesterona para detectar signos y síntomas de meningioma siguiendo la práctica clínica habitual.

- Indicaciones no oncológicas: si una paciente es diagnosticada de meningioma, hay que suspender el tratamiento como medida de precaución.
- Indicaciones oncológicas: si una paciente es diagnosticada de meningioma, es necesario valorar la necesidad de continuar el tratamiento de manera individualizada, valorando los beneficios y riesgos.

En algunos casos, se ha observado una reducción del meningioma tras la suspensión del tratamiento.

Se añade meningioma como una reacción adversa de frecuencia no conocida.

○ **Alopurinol: interacciones con 6-mercaptopurina y azatioprina.**

La azatioprina se metaboliza en 6-mercaptopurina, que se inactiva por la acción de la xantina oxidasa. Cuando 6-mercaptopurina o azatioprina se administran junto con alopurinol, un inhibidor de la xantina oxidasa, la inhibición de esta enzima prolongará su actividad. Las concentraciones séricas de 6-mercaptopurina o azatioprina pueden alcanzar niveles tóxicos, lo que puede resultar en pancitopenia y mielosupresión potencialmente mortales. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de alopurinol con 6-mercaptopurina o azatioprina. Si la administración concomitante es clínicamente necesaria, hay que reducir la dosis a una cuarta parte (25%) de la dosis habitual de 6-mercaptopurina o azatioprina y garantizar un control hematológico frecuente.

Hay que aconsejar a los pacientes que notifiquen cualquier signo o síntoma de supresión de la médula ósea, como hematomas o hemorragias sin causa aparente, dolor de garganta o fiebre.

Además, se añade reacción medicamentosa liquenoide como una reacción adversa de frecuencia no conocida.

- **Amantadina: pensamientos y comportamientos suicidas.**
Se han notificado casos de pensamientos y comportamientos suicidas durante el tratamiento con amantadina. Es preciso vigilar a los pacientes para detectar signos indicativos, y comenzar el tratamiento cuando sea necesario. Hay que aconsejar a los pacientes y a sus cuidadores que soliciten asesoramiento médico si surgen signos de pensamientos o comportamientos suicidas.
- **Amiodarona: disfunción primaria del injerto postrasplante cardíaco.**
El uso de amiodarona en la persona receptora del trasplante antes del trasplante de corazón se ha asociado a un mayor riesgo de disfunción primaria del injerto (DPI). La DPI es una complicación potencialmente mortal que se presenta como una disfunción ventricular izquierda, derecha o biventricular que ocurre en las primeras 24 horas de la cirugía de trasplante, sin una causa secundaria identificable. La DPI grave puede ser irreversible.

Hay que considerar el uso de un medicamento antiarrítmico alternativo con la máxima antelación en pacientes en lista de espera para trasplante de corazón.

Se añade disfunción primaria del injerto postrasplante cardíaco como una reacción adversa de frecuencia no conocida.

- **Amitriptilina: reacciones adversas cutáneas graves.**
Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, incluidas reacciones farmacológicas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales, en asociación con el tratamiento con amitriptilina. La mayoría de estas reacciones se produjeron en un plazo de 2 a 6 semanas.

En el momento de la prescripción, se advertirá a los pacientes sobre los signos y síntomas y se les vigilará estrechamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas indicativos de estas reacciones, hay que suspender inmediatamente el tratamiento con amitriptilina, no reanudarlos en ningún momento y considerar un tratamiento alternativo, según proceda.

Se añade DRESS como una reacción adversa de frecuencia no conocida.

- **Brivaracetam: reacciones adversas cutáneas graves.**
Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson, que pueden poner en peligro la vida o resultar mortales, en asociación con el tratamiento con brivaracetam.

En el momento de la prescripción, se advertirá a los pacientes sobre los signos y síntomas y se les vigilará estrechamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas indicativos de estas reacciones, hay que suspender inmediatamente el tratamiento con brivaracetam y considerar un tratamiento alternativo.

Se añade el síndrome de Stevens-Johnson como una reacción adversa de frecuencia no conocida.

- **Dapagliflozina/metformina: aumento de hematocrito.**
Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con dapagliflozina. Los pacientes con elevaciones pronunciadas del hematocrito tienen que ser vigilados e investigados para detectar enfermedades hematológicas subyacentes.
- **Macrogol 3350 (vía oral): convulsiones, rotura esofágica.**
Se han notificado casos de convulsiones asociadas al uso de macrogol 3350 con electrolitos para la preparación intestinal en pacientes con o sin antecedentes de convulsiones. Estos casos se han relacionado principalmente con anomalías electrolíticas como hiponatremia grave. Hay que tener precaución al prescribir macrogol 3350 con electrolitos en pacientes con antecedentes de convulsiones, mayor riesgo de convulsiones o riesgo de alteraciones electrolíticas. En caso de síntomas neurológicos, hay que corregir las anomalías de líquidos y electrolitos.

También se han notificado casos de rotura esofágica (síndrome de Boerhaave) asociados a vómitos excesivos tras la ingesta de macrogol 3350 con electrolitos para la preparación intestinal, principalmente en pacientes de edad avanzada. Hay que aconsejar a los pacientes que detengan la administración y busquen atención médica inmediata si presentan vómitos incoercibles y posterior dolor en el pecho, cuello y abdomen, disfagia, hematemesis o disnea.

Se añaden convulsiones y rotura esofágica (síndrome de Boerhaave) como reacciones adversas de frecuencia no conocida.

- **Nomegestrol/estradiol: interacciones.**
Durante los ensayos clínicos con la pauta combinada para el virus de la hepatitis C (VHC) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se observaron elevaciones de ALT (Alanina Aminotransferasa) mayores a 5 veces el límite superior normal, de forma significativa, más frecuentes en mujeres que tomaban medicamentos con etinilestradiol como los anticonceptivos hormonales combinados (AHC).

Asimismo, en las pacientes tratadas con glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, se observaron elevaciones de ALT en mujeres que tomaban medicamentos con etinilestradiol como los AHC.

Las mujeres que tomaban medicamentos con estrógenos distintos a etinilestradiol, como estradiol, y ombistavir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina mostraron una tasa de elevación de ALT semejante a la de las mujeres que no recibían ningún estrógeno. No obstante, debido al número reducido de mujeres que tomaban estos estrógenos, hay que tener precaución cuando se administre de forma concomitante con las siguientes pautas combinadas de fármacos: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina; glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.

- **Odevixibat: alteraciones hepáticas.**
Se han notificado elevaciones de ALT y AST (Aspartato Aminotransferasa) en pacientes que recibieron odevixibat. Hay que realizar pruebas de función hepática en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con odevixibat y durante el mismo.

Se añade ALT elevada como una reacción adversa muy frecuente y AST elevada como una reacción adversa frecuente.

○ **Osilodrostat: hipocortisolismo.**

La inhibición de la síntesis de cortisol por osilodrostat ha provocado eventos relacionados con hipocortisolismo como el síndrome de retirada de cortisol (disminución sintomática de los niveles de cortisol, pero mantenidos por encima del límite inferior de la normalidad) y la insuficiencia suprarrenal (niveles de cortisol por debajo del intervalo normal).

Hay que controlar los niveles de cortisol a intervalos regulares, puesto que los eventos relacionados con hipocortisolismo pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento y después de su interrupción.

Tras la interrupción del tratamiento con osilodrostat, la supresión de cortisol puede continuar durante meses, independientemente de la dosis administrada. En caso necesario, hay que iniciar la sustitución con corticosteroides. El tratamiento con osilodrostat se puede reiniciar a dosis más bajas después de la resolución de los síntomas, siempre que los niveles de cortisol estén por encima del límite inferior de normalidad en ausencia de sustitución con glucocorticoides.

○ **Secukinumab: reactivación del virus de la hepatitis B.**

Puede producirse una reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes tratados con Secukinumab. Por lo tanto, hay que considerar la realización de las pruebas para detectar la infección por el VHB en los pacientes que vayan a iniciar el tratamiento con Secukinumab, de acuerdo con las directrices clínicas para inmunosupresores.

Es necesario controlar a los pacientes con serología positiva del VHB para detectar signos clínicos y analíticos de reactivación del VHB durante el tratamiento con secukinumab. Si se produce una reactivación del VHB durante el tratamiento con secukinumab, hay que considerar la suspensión del tratamiento y tratar a los pacientes de acuerdo con las directrices clínicas.

Además, se añade angioedema como una reacción adversa de frecuencia rar y eccema como una reacción adversa frecuente.

○ **Valproato: reacciones adversas cutáneas graves, angioedema, interacciones.**

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y DRESS, eritema multiforme y angioedema, en asociación con el tratamiento de valproato. Es importante informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de estas manifestaciones cutáneas graves y vigilarlos estrechamente. En caso de que se observen signos de reacciones adversas cutáneas graves o angioedema, hay que realizar una evaluación rápida e interrumpir el tratamiento si se confirma el diagnóstico.

El tratamiento concomitante de valproato y clozapina puede dar lugar a una interacción y aumentar el riesgo de neutropenia y miocarditis inducida por clozapina. Si es necesario el uso concomitante de valproato con clozapina, se requiere una cuidadosa monitorización de ambos tratamientos.

Además, se añade hiperpigmentación como una reacción adversa de frecuencia desconocida y se especifica el origen eosinofílico del derrame pleural, ya conocido como reacción adversa de valproato.

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

Principio activo	Nuevas reacciones adversas
Apalutamida	Erupción liquenoide
Daridorexant	Hipersensibilidad (incluidas erupciones cutáneas, urticaria), sueños anómalos, pesadillas, sonambulismo.
Elranatamab	Infección por citomegalovirus.
Levonorgestrel/etinilestradiol, etinilestradiol	Transaminasas elevadas.
Liraglutida	Amiloidosis cutánea.
Selexipag	Angioedema.
Voclosporina	Neumonía, hipersensibilidad, ulceración de la boca.

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 medicamento, 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
5-fluorouracilo (uso intravenoso)	Está recomendado realizar pruebas de fenotipo y/o genotipo antes de iniciar el tratamiento con 5-fluorouracilo. Se añade como reacciones adversas de frecuencia no conocida hipertrigliceridemia, deficiencia de vitamina B1, encefalopatía de Wernicke, enterocolitis, colitis (incluida colitis necrotizante) y reacción local causada por extravasación (dolor, hinchazón, eritema).
Acetato de medroxiprogesterona	Se añade meningioma como una reacción adversa de frecuencia no conocida.
Alopurinol	Interacción con 6-mercaptopurina y azatioprina. Se añade reacción medicamentosa liquenoide como una reacción adversa de frecuencia no conocida.
Amantadina	Se han notificado casos de pensamientos y comportamientos suicidas durante el tratamiento con amantadina.
Amiodarona	Se añade disfunción primaria del injerto postrasplante cardíaco como una reacción adversa de frecuencia no conocida.
Amitriptilina	Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, incluidas reacciones farmacológicas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Se añade DRESS como una reacción adversa de frecuencia no conocida.

Principio activo	Nueva información de seguridad
Brivaracetam	Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson. Se añade el síndrome de Stevens-Johnson como una reacción adversa de frecuencia no conocida.
Dapagliflozina/ metformina	Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento de dapagliflozina.
Macrogol 3350 (vía oral)	Se han notificado casos de convulsiones asociadas al uso de macrogol 3350 con electrolitos para la preparación intestinal en pacientes con o sin antecedentes de convulsiones. Se añaden convulsiones y rotura esofágica (síndrome de Boerhaave) como reacciones adversas de frecuencia no conocida.
Nomegestrol/ estradiol	Hay que tener precaución cuando se administre de forma concomitante con las siguientes pautas combinadas de fármacos: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina; glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
Odevixibat	Se añade ALT elevada como una reacción adversa muy frecuente y AST elevada como una reacción adversa frecuente.
Osilodrostat	La inhibición de la síntesis de cortisol por osilodrostat ha provocado eventos relacionados con hipocortisolismo como el síndrome de retirada de cortisol y la insuficiencia suprarrenal.
Secukinumab	Puede producirse una reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes tratados con secukinumab. Se añade angioedema como una reacción adversa de frecuencia rara y eccema como una reacción adversa frecuente.
Valproato	Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y DRESS, eritema multiforme y angioedema, en asociación con el tratamiento con valproato. El tratamiento concomitante de valproato y clozapina puede dar lugar a una interacción y aumentar el riesgo de neutropenia y miocarditis inducida por clozapina. Se añade hiperpigmentación como una reacción adversa de frecuencia desconocida y se especifica el origen eosinofílico del derrame pleural, ya conocido como reacción adversa de valproato.

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 los 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.

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 sistemas de notificación en línea 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:

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, (AEMPS), España [en línea] <<https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-sobre-seguridad-de-medicamentos-de-uso-humano-septiembre-de-2024/>> [Consultada: 12/11/24]
- Base de Datos de Registro Sanitario de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 12/11/24]

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.

JA/ja-----última línea-----
