



032-24/CNFV/DFV/DNFD
09 de julio 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 DE SEGURIDAD DE ABRIL DE 2024 SOBRE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO EMITIDO POR LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS). NUEVA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD PARA: ADAGRASIB, ATEZOLIZUMAB, AVELUMAB, CEMPLIMAB, DOSTARLIMAB, DURVALUMAB, IPIILUMAB, NIVOLUMAB, PEMBROLIZUMAB, TISLELIZUMAB, TREMELIMUMAB, CLORHEXIDINA, ENZALUTAMIDA, ETAMBUTOL, LITIO, MERCAPTOPURINA, NAPROXENO, OXICODONA/NALOXONA, TRIMETAZIDINA Y VINCRISTINA.

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 en el mes de abril, 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.

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.

- **Adagrasib: reacciones adversas cutáneas graves (medicamento utilizado en situaciones especiales).**
Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y la reacción de sensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser mortales o poner en peligro la vida del paciente.
Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y hacer una vigilancia estrecha para detectar reacciones cutáneas. Si se sospecha la presencia de una reacción adversa cutánea grave, debe suspenderse la administración de adagrasib y derivar al paciente a una unidad especializada para su evaluación y tratamiento. Si se confirma la presencia de SSJ, NET o DRESS relacionados con adagrasib, éste debe suspenderse permanentemente.
- **Atezolizumab, avelumab, cemiplimab, dostarlimab, durvalumab, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, tislelizumab, tremelimumab: enfermedad celíaca e insuficiencia pancreática.**



Se añade enfermedad celiaca (caracterizada por síntomas como dolor de estómago, diarrea e hinchazón después de consumir alimentos que contienen gluten) como reacción adversa en los siguientes medicamentos, solos o en combinación: atezolizumab, durvalumab, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, tislelizumab, tremelimumab.

Por efecto de clase, se añade la advertencia de que podría aparecer enfermedad celiaca en avelumab, cemiplimab y dostarlimab.

Se añade la insuficiencia pancreática exocrina como reacción adversa de nivolumab, ipilimumab y pembrolizumab.

Por efecto de clase, se añade la advertencia de que podría ocurrir insuficiencia pancreática exocrina con atezolizumab, avelumab, cemiplimab, dostarlimab, durvalumab, tislelizumab y tremelizumab.

- **Clorhexidina: lesión corneal persistente y déficit visual significativo.**
Se han notificado casos graves de lesiones persistentes de la córnea, que pueden requerir un trasplante de córnea, tras la exposición ocular accidental a medicamentos que contienen clorhexidina, debido a la diseminación de la solución más allá del campo quirúrgico previsto a pesar de haber tomado medidas de protección ocular. Durante su aplicación hay que extremar la precaución para asegurarse de que la clorhexidina no se moviliza más allá del lugar de aplicación previsto, evitando el contacto con los ojos. Hay que tener especial cuidado en pacientes anestesiados, que no pueden informar inmediatamente de la exposición ocular. Si las soluciones de clorhexidina entran en contacto con los ojos, lavar inmediatamente con abundante agua y consultar a un oftalmólogo.
- Se añade como reacción adversa con frecuencia desconocida la erosión corneal, defecto epitelial/lesión corneal y deficiencia visual permanente significativa.
- **Enzalutamida: reacciones adversas cutáneas graves.**
Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves asociadas al tratamiento con enzalutamida, incluido el SSJ, que pueden poner en peligro la vida del paciente o ser mortales. En el momento de la prescripción hay que informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilarlos estrechamente por si aparecen reacciones cutáneas. Si aparecen signos o síntomas indicativos de esta reacción, suspender de inmediato el tratamiento con enzalutamida y considerar un tratamiento alternativo adecuado.
- Se añade el síndrome de Stevens-Johnson como reacción adversa de frecuencia desconocida y la elevación de las enzimas hepáticas como reacción adversa poco frecuente.
- **Etambutol: DRESS.**
Se incluye DRESS como reacción adversa cutánea grave, a las ya conocidas SSJ y NET, que pueden poner en peligro la vida del paciente o ser mortales en asociación con el uso de etambutol.
- En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y hacer una vigilancia estrecha para detectar reacciones cutáneas. Si se sospecha la presencia de una reacción adversa cutánea grave, debe suspenderse inmediatamente la administración de etambutol y considerar una opción de tratamiento alternativa.



Si se confirma que el paciente ha desarrollado una reacción adversa grave como SSJ, NET o DRESS con el uso de etambutol, no se debe volver a tratar al paciente con este medicamento en ningún momento.

En los niños, la presentación de una erupción puede confundirse con la infección subyacente o con un proceso infeccioso alternativo. Hay que considerar la posibilidad de una reacción al etambutol en los niños que desarrollen síntomas de erupción y fiebre durante el tratamiento con etambutol.

Se añade DRESS como reacción adversa de frecuencia no conocida.

○ **Litio: síndrome de Brugada. Interacción con topiramato. Cirugía bariátrica.**

El litio puede desenmascarar o agravar el síndrome de Brugada, una enfermedad hereditaria del canal cardíaco de sodio con alteraciones características de ECG (bloqueo de la rama derecha del haz de His y elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas), que puede provocar parada cardíaca o muerte súbita. El litio no se recomienda en pacientes con síndrome de Brugada conocido o antecedentes familiares de síndrome de Brugada. Hay que proceder con precaución en pacientes con antecedentes familiares de parada cardíaca o muerte súbita.

En voluntarios sanos, se observó una reducción (18% para el área bajo la curva [AUC]) de la exposición sistémica al litio durante la administración concomitante con 200mg/día de topiramato. En pacientes con trastorno bipolar, la farmacocinética del litio no se vio afectada durante el tratamiento con topiramato en dosis de 200mg/día; no obstante; se observó un aumento en la exposición sistémica (26% para el AUC) después de la administración de topiramato en dosis de hasta 600mg/día. Se han notificado casos de toxicidad por litio al administrarse de forma simultánea con topiramato. Es necesario realizar un seguimiento estrecho de las concentraciones de litio debido al riesgo de toxicidad por litio cuando se coadministra con topiramato.

En pacientes que se han sometido a cirugía bariátrica, puede ser necesaria una dosis menor de litio como mantenimiento. Hay que realizar un seguimiento estricto de las concentraciones de litio debido al riesgo de toxicidad por litio hasta que el peso se haya estabilizado.

Se añaden como reacciones adversas: Síndrome de Brugada (desenmascaramiento/empeoramiento) con frecuencia no conocida, hipercalcemia (muy frecuente), e hiperparatiroidismo, adenoma paratiroideo, hiperplasia paratiroidea y la reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos como reacciones adversas de frecuencia no conocida.

○ **Mercaptopurina: trastornos metabólicos y nutricionales. Interacciones. Embarazo.**

Trastornos metabólicos y nutricionales: los análogos de las purinas (azatioprina y mercaptopurina) pueden interferir en la ruta de la niacina, lo que podría provocar un déficit de ácido nicotínico (pelagra). Se han notificado casos de pelagra en pacientes con una erupción pigmentada localizada (dermatitis), gastroenteritis o déficits neurológicos, incluido el deterioro cognitivo e iniciar tratamiento farmacológico adecuado con suplementos de niacina/nicotinamida.

Interacciones: se han notificado reacciones entre azatioprina, un profármaco de la 6-mercaptopurina, y el Infliximab. Los pacientes que recibían



azatioprina experimentaron aumentos transitorios de los niveles de 6-TGN (6 nucleótido de tioguanina, un metabolito activo de azatioprina) y disminuciones del recuento medio de leucocitos en las semanas iniciales tras la infusión de Infiximab, que recobraron los niveles previos al cabo de tres meses.

El metotrexato (20mg/m² por vía oral) aumentó la exposición de mercaptopurina en aproximadamente un 31% para el AUC y el metotrexato (2 o 5 g/m² por vía intravenosa) aumento el AUC de la mercaptopurina en un 69% y un 93%, respectivamente. Cuando se administra simultáneamente con dosis altas de metotrexato, puede ser necesario ajustar la dosis de mercaptopurina.

Embarazo: ocasionalmente se ha notificado colestasis del embarazo asociada al tratamiento con azatioprina (un profármaco de la 6-mercaptopurina). Si se confirma la colestasis del embarazo, debe realizarse una evaluación meticolosa del beneficio para la madre y del impacto sobre el feto.

Se añaden como reacciones adversas de frecuencia no conocida: estomatitis, queilitis, inflamación de las mucosas, pelagra y disminución de los factores de coagulación.

- **Naproxeno: embarazo.**

No existen datos clínicos sobre el uso de naproxeno durante el embarazo. Se desconoce si la exposición sistémica de naproxeno tras una administración tópica puede ser perjudicial para el embrión/feto, aunque sea menor en comparación con la administración oral. Durante el primer y segundo trimestre del embarazo, naproxeno no debería usarse a menos que sea estrictamente necesario. Utilizar siempre la dosis más baja y corta posible.

Durante el tercer trimestre del embarazo, el uso sistémico de inhibidores de la prostaglandina incluyendo naproxeno puede inducir a toxicidad cardiopulmonar y renal en el feto. Al final del embarazo puede exponer al feto y a la madre a una posible prolongación del tiempo de sangrado y un retraso del parto. En consecuencia, naproxeno está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo.

Se añaden como reacciones adversas de frecuencia no conocida DRESS y el exantema fijo medicamentoso.

- **Oxicodona-naloxona: trastornos hepato biliares. Anticolinérgicos**

Oxicodona puede causar disfunción y espasmos del esfínter de Oddi, y en consecuencia aumentar el riesgo de síntomas del tracto biliar y pancreatitis. Por lo tanto, hay que administrar oxicodona/haloxona con precaución en pacientes con pancreatitis y enfermedades del tracto biliar.

La administración concomitante de oxicodona con anticolinérgicos o con medicamentos de actividad anticolinérgica (p. ej., antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, antipsicóticos, relajantes musculares, medicamentos contra el Parkinson) puede provocar un aumento de efectos adversos anticolinérgicos.

- **Trimetazidina: reacciones adversas cutáneas graves.**

En asociación con el tratamiento con trimetazidina se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, incluyendo DRESS y pustulosis



exantemática generalizada aguda, que pueden poner en peligro la vida del paciente o ser mortales. En el momento de la prescripción, los pacientes deben ser advertidos de los signos y síntomas y vigilados estrechamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas que sugieran la aparición de estas reacciones, se debe retirar inmediatamente la trimetazidina y considerar un tratamiento alternativo (según proceda).

Se añade DRESS como reacción adversa de frecuencia no conocida y parestesia como reacción adversa poco frecuente.

- **Vincristina: interacciones.**
La administración concomitante de antifúngicos azólicos (p.ej., itraconazol, voriconazol, posaconazol, isavuconazol y fluconazol) con vincristina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de vincristina, lo que puede dar lugar a una aparición temprana o a un aumento de la gravedad de la neurotoxicidad y otras reacciones adversas como convulsiones, neuropatía periférica, síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH) e íleo paralítico. Por lo tanto, los antifúngicos azólicos deben utilizarse con precaución en los pacientes que reciban vincristina y solo deben utilizarse cuando no se disponga de opciones alternativas de tratamiento antifúngico o cuando los beneficios potenciales sean superiores a los riesgos de la combinación. Es preciso realizar un seguimiento estrecho de las reacciones adversas en pacientes tratados concomitantemente con vincristina y antifúngicos azólicos.
- **Otras reacciones adversas identificadas después de la evaluación de los datos de farmacovigilancia.**

Principio activo	Nuevas reacciones adversas
Abemaciclib	Fosfenos
Ácido Zoledrónico	Nefritis tubulointersticial
Avacopan	Lesión hepática inducida por fármacos. Síndrome de los conductos biliares evanescentes.
Dexibuprofeno	Síndrome de Kounis Reacciones cutáneas graves (incluido el eritema multiforme, la dermatitis exfoliativa, el Síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica). Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos, pustulosis exantemática generalizada aguda. Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS). Aumento de la ALT y de la AST.
Idecabtagen vicleucel	Herpes zóster Artralgia.
Maralixibat (medicamento utilizado en situaciones especiales)	Náuseas, vómitos.
Mepolizumab	Hipertricosis
Ofatumumab	
Vosoritida	

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
Adagrasib	Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, como el SSJ, NET y DRESS que pueden ser mortales o poner en peligro la vida del paciente. Se añade como reacción adversa la enfermedad celiaca.
Atezolizumab, durvalumab, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, tislelizumab y tremelimumab	
Avelumab, cemiplimab y dostarlimab	Se añade la advertencia que podría aparecer enfermedad celiaca.
Nivolumab, ipilimumab y pembrolizumab	Se añade la insuficiencia pancreática exocrina como reacción adversa.
Atezolizumab, avelumab, cemiplimab, dostarlimab, durvalumab, tislelizumab y tremelizumab	Se añade la advertencia que podría ocurrir la insuficiencia pancreática exocrina.
Clorhexidina	Se añade como reacción adversa con frecuencia desconocida la erosión corneal, defecto epitelial/lesión corneal y deficiencia visual permanente significativa.
Enzalutamida	Se añade síndrome de Stevens-Johnson como reacción adversa de frecuencia desconocida y a elevación de las enzimas hepáticas como reacción adversa poco frecuente.
Etambutol	Se añade DRESS como reacción adversa de frecuencia no conocida.
Litio	Se añaden como reacciones adversas, Síndrome de Brugada (desenmascaramiento/empeoramiento) con frecuencia no conocida, hipercalcemia (muy frecuente), e hiperparatiroidismo, adenoma paratiroideo, hiperplasia paratiroidea y la reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos como reacciones adversas de frecuencia no conocida.
Mercaptopurina	Se han notificado casos de pelagra con el uso de análogos de las purinas, sobre todo en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal crónica. Ocasionalmente se ha notificado colestasis del embarazo asociada al tratamiento con azatioprina (un profármaco de la 6-mercaptopurina). Se han notificado reacciones entre la azatioprina y el Infiximab. Se añade como reacciones adversas con frecuencia no conocida: estomatitis, queilitis, inflamación de las mucosas, pelagra y disminución de los factores de coagulación.
Naproxeno	Durante el primer y segundo trimestre del embarazo, naproxeno no debería usarse a menos que sea estrictamente necesario. Utilizar siempre las dosis más baja y corta posible. Naproxeno está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo. Se añaden como reacciones adversas de frecuencia no conocida DRESS y el exantema fijo medicamentoso.
Oxicodona- Naloxona	Administrar oxicodona/naloxona con precaución en pacientes con pancreatitis y enfermedades del tracto biliar. La administración concomitante de oxicodona con anticolinérgicos o con medicamentos con actividad anticolinérgica puede provocar un aumento de efectos adversos anticolinérgicos.
Trimetazidina	Se añade DRESS como reacción adversa de frecuencia no conocida y parestesia como reacción adversa poco frecuente.
Vincristina	Los antifúngicos azólicos deben utilizarse con precaución en los pacientes que reciben vincristina y solo deben utilizarse cuando no se disponga de opciones alternativas de tratamiento antifúngico o cuando los beneficios potenciales sean superiores a los riesgos de la combinación.



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:

1. 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-abril-de-2024/>> [Consultada: 09/07/24]
2. Base de Datos de Registro Sanitario de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 09/07/24]

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-----