

016-25/CNFV/DFV/DNFD
Panamá, 26 de febrero de 2025

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

PERFIL DE SEGURIDAD DE LOS ANTIMALARICOS (CLOROQUINA Y PRIMAQUINA) Y LA VIGILANCIA DE SUS REACCIONES ADVERSAS.

PRODUCTO DEL ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE NOTIFICACIONES DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS RECIBIDAS PARA LOS PRINCIPIOS ACTIVOS CLOROQUINA Y PRIMAQUINA, EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

La cloroquina y primaquina son medicamentos que pertenecen al grupo de los antiprotozoarios y están autorizados para el tratamiento de la malaria.

CLOROQUINA

A fin de minimizar la ocurrencia de reacciones adversas prevenibles y dar seguimiento a los pacientes que utilizan **cloroquina** tome en cuenta lo siguiente:

- ❖ La cloroquina está contraindicada en los siguientes casos:
 - Hipersensibilidad a la cloroquina y a las 4-aminoquinoleínas o alguno de los excipientes incluidos en la formulación.
 - Retinopatía o deterioro del campo visual.
 - Trastornos del sistema hematopoyético.
 - Deficiencia de la enzima glucosa-6- fosfato deshidrogenasa (anemia hemolítica, favismo).
 - Miastenia gravis.
 - Cloroquina no debe administrarse a mujeres embarazadas o en periodo de lactancia (excepciones: tratamiento y profilaxis a corto plazo del paludismo).
 - Uso concomitante con amiodarona.

❖ Antes y durante el uso de **cloroquina** considere las siguientes advertencias y precauciones:

- **Hipoglucemia**
Se ha demostrado que la cloroquina causa hipoglucemia grave, incluida la pérdida de la conciencia, que puede poner en peligro la vida de los pacientes tratados con o sin medicamentos antidiabéticos.

Se debe advertir a los pacientes tratados con cloroquina sobre el riesgo de hipoglucemia y los signos y síntomas clínicos asociados.

Los pacientes que presenten síntomas clínicos sugestivos de hipoglucemia durante el tratamiento con cloroquina deben controlar su nivel de glucosa en sangre y revisar el tratamiento según sea necesario.

- **Prolongación del intervalo QTc**
Se ha demostrado que cloroquina prolonga el intervalo QTc en algunos pacientes.

La cloroquina se debe usar con precaución en pacientes que presentan prolongación congénita o adquirida documentada del intervalo QT y/o factores de riesgo conocidos de prolongación del intervalo QT tales como:

- Trastornos cardíacos, por ejemplo, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio.
- Condiciones proarrítmicas, por ejemplo, bradicardia (< 50 lpm).
- Antecedentes de arritmias ventriculares.
- Hipomagnesemia y/o hipopotasemia no corregida.
- Y durante la administración concomitante con fármacos que prolongan el intervalo QT, ya que esto puede dar lugar a un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, en ocasiones con un desenlace mortal.

La magnitud de la prolongación del intervalo QT puede aumentar con el incremento de las concentraciones del fármaco. Por consiguiente, no debe superarse la dosis recomendada.

Si se producen signos de arritmia cardíaca durante el tratamiento con cloroquina, se debe suspender el tratamiento y debe realizarse un electrocardiograma (ECG).

➤ **Miocardopatía**

En pacientes que reciben tratamiento con cloroquina se han notificado casos de miocardopatía que han dado lugar a insuficiencia cardíaca, en ocasiones con desenlace mortal, especialmente en tratamientos a largo plazo con dosis altas de cloroquina.

Si aparecen signos y síntomas de miocardopatía durante el tratamiento con cloroquina, se debe interrumpir el tratamiento.

Considere cuidadosamente los beneficios y riesgos antes de prescribir cloroquina a cualquier paciente que tome antibióticos macrólidos, debido al potencial aumento del riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular.

Se debe considerar la toxicidad crónica cuando se diagnostiquen trastornos de la conducción (bloqueo de rama izquierda/bloqueo auriculoventricular). Si se sospecha cardiotoxicidad, la suspensión inmediata de la cloroquina puede prevenir complicaciones potencialmente mortales.

➤ **Conducta suicida y trastornos psiquiátricos**

Se han notificado casos de comportamiento suicida y trastornos psiquiátricos en pacientes tratados con cloroquina, incluso en pacientes sin antecedentes de trastornos psiquiátricos. Se debe aconsejar a los pacientes que consulten con su médico inmediatamente si experimentan síntomas psiquiátricos durante el tratamiento.

➤ **Insuficiencia renal y/o hepática**

Los pacientes con insuficiencia renal o hepática de leve a moderada pueden requerir, además, un ajuste de la dosis.

El uso de cloroquina en pacientes con insuficiencia renal, cuyo aclaramiento de creatinina sea inferior a 10 ml/min, no está recomendado por falta de datos.

Dado que se sabe que cloroquina se concentra en el hígado, debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática o alcoholismo o junto con fármacos hepatotóxicos conocidos.

➤ **Retinopatía**

Debe vigilarse la posible aparición de efectos adversos oculares durante el tratamiento a largo plazo y después de suspender el tratamiento. Estos efectos adversos oculares pueden incluir daños irreversibles en la retina y cambios en la córnea.

Para ello se realizará una exploración oftalmológica antes de iniciar un tratamiento prolongado, y se repetirá a intervalos de 3 meses durante el mismo. Al primer signo de retinopatía (pérdida de la capacidad de percepción del color rojo), se suspenderá el tratamiento.

➤ **Efectos hematológicos**

Debe realizarse un control hematológico completo antes de iniciar un tratamiento a largo plazo y a intervalos de 2 meses durante el mismo, ya que en raras ocasiones puede producirse supresión de la médula ósea. Se requiere precaución si se utilizan simultáneamente medicamentos que se sabe que inducen trastornos sanguíneos.

Cloroquina puede causar hemólisis en pacientes con deficiencia de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. Puede ser necesario un control sanguíneo, ya que puede producirse anemia hemolítica, en particular en asociación con otros medicamentos que causan hemólisis.

➤ **Empeoramiento de la psoriasis**

El uso de cloroquina en pacientes con psoriasis puede precipitar un ataque severo de psoriasis, por lo que no debería administrarse cloroquina a estos pacientes.

- **Empeoramiento de la porfiria**
También es necesario tener precaución en pacientes con porfiria. Cloroquina puede desencadenar síntomas constitucionales graves y un aumento de la cantidad de porfirinas excretadas en la orina. Esta reacción es especialmente evidente en pacientes con un alto consumo de alcohol.
- Cloroquina no deberá ser usada en esta condición a menos que los beneficios para el paciente sobrepasen los riesgos potenciales.
- **Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos**
Se han identificado casos de síndrome de exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes que toman cloroquina sola o en combinación con proguanil. Se ha observado recuperación tras la interrupción del tratamiento y respuesta tras la terapia con esteroides.
- **Efectos sobre el sistema nervioso central**
Cloroquina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de epilepsia. Se deben evaluar cuidadosamente los posibles riesgos y beneficios antes de su uso en sujetos que reciben tratamiento anticonvulsivante o con antecedentes de epilepsia, ya que se han notificado casos raros de convulsiones asociadas a cloroquina.
Los pacientes con epilepsia que reciben tratamiento con cloroquina requieren controles médicos regulares.
También se han notificado trastornos extrapiramidales agudos durante el tratamiento con cloroquina, que normalmente desaparecen al interrumpir el tratamiento y/o con el tratamiento sintomático.
- **Debilidad muscular**
A todos los pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con cloroquina se les debe interrogar y examinar periódicamente, lo que incluye la evaluación de los reflejos de rodillas y tobillos, para detectar cualquier evidencia de debilidad muscular. Si se presenta debilidad, se debe suspender el medicamento.
- **Efectos auditivos**
En pacientes con daño auditivo preexistente, la cloroquina debe administrarse con precaución. En caso de presentar cualquier defecto en la audición, se debe suspender inmediatamente la cloroquina y observar de cerca al paciente.
- **Enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa**
Se ha identificado un pequeño número de casos de enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa en pacientes que toman cloroquina. En algunos de estos casos se ha observado una respuesta tras el tratamiento con esteroides.
- **Embarazo y lactancia**
La cloroquina atraviesa la barrera placentaria y puede provocar malformaciones fetales.
Ante un diagnóstico de paludismo, se evaluará la relación beneficio/riesgo y se tomará una decisión teniendo en cuenta que la infección palúdica es ya de por sí peligrosa para el feto.
Antes de iniciar el tratamiento con cloroquina, debe descartarse la posibilidad de que haya embarazo (excepción paludismo). Debe utilizarse un método anticonceptivo eficaz durante todo el periodo de tratamiento y durante un mínimo de 3 meses después de finalizado el mismo.
Las mujeres que tomen cloroquina para la profilaxis del paludismo durante un periodo largo de tiempo deberían utilizar métodos adecuados de anticoncepción durante este periodo y deberían evitar el embarazo durante los tres meses posteriores a la interrupción del tratamiento de profilaxis.
Un 2-4% de la cloroquina ingerida pasa a la leche materna. Aunque se desconocen casos de lactantes que hayan sufrido efectos nocivos por el consumo de leche con contenido de cloroquina, como precaución deberá interrumpirse la lactancia materna durante la administración de cloroquina.

➤ **Ingestión pediátrica accidental**

Se han reportado varias muertes luego de la ingestión accidental de cloroquina, a veces en dosis relativamente pequeñas (0,75 g o 1 g de fosfato de cloroquina en un niño de 3 años).

Se debe advertir firmemente a los pacientes que mantengan la cloroquina fuera del alcance de los niños porque son especialmente sensibles a los compuestos de 4-aminoquinolina.

➤ **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Como consecuencia de los efectos secundarios de la cloroquina sobre el sistema nervioso central (cefalea, mareo, somnolencia, estados de confusión), la capacidad de conducir y utilizar máquinas puede verse deteriorada debido a trastornos de la acomodación y teicopsia (sensación de resplandor luminoso por delante de los ojos). Ello es especialmente importante al inicio del tratamiento, así como durante la administración del fármaco en combinación con alcohol o sedantes.

❖ **Considere las siguientes interacciones antes de iniciar el tratamiento con cloroquina:**

Medicamento	Interacción
Antiácidos y Caolín	Los antiácidos y caolín pueden reducir la absorción de cloroquina y, por tanto, se recomienda que se administren separados por un tiempo de al menos 4 horas.
Fenilbutazona	La administración concomitante con fenilbutazona aumenta la probabilidad de aparición de dermatitis exfoliativa.
Probenecid	Probenecid incrementa el riesgo de sensibilización.
Corticoides	La administración simultánea con corticoides puede acentuar las miopatías y miocardiopatías.
Medicamentos hepatotóxicos	No se recomienda que cloroquina se administre junto con sustancias con un potencial conocido de reacciones hepatotóxicas (tales como isoniacida, amiodarona, carbamazepina, fenitoina, fenotiazidas y ketoconazol) o inhibidores de la MAO (tales como fenelzina, tranilcipromina, isocarboxácida y selegilina).
Digoxina	La administración prolongada con digoxina puede producir una intoxicación digitalica por elevación de las concentraciones de digoxina plasmáticas.
Metotrexato	La acción de los antagonistas del ácido fólico (metotrexato) es potenciada por la cloroquina.
Neostigmina y piridostigmina	La cloroquina tiene el potencial de aumentar los síntomas de la miastenia gravis y, por lo tanto, disminuir el efecto de la neostigmina y la piridostigmina.
Ciclosporina	El uso concomitante con ciclosporina puede producir un incremento súbito de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina. Por lo tanto, se recomienda realizar un seguimiento estrecho de los niveles séricos de ciclosporina y, si es necesario, se debe suspender la cloroquina.
Ampicilina	Cloroquina también puede reducir la absorción gastrointestinal de ampicilina, por tanto, se recomienda que la administración de ampicilina se realice al menos dos horas después de la administración de cloroquina.
Cimetidina	Cimetidina puede inhibir el metabolismo de cloroquina, incrementando sus niveles plasmáticos. El uso concomitante con cimetidina debe ser evitado.
Mefloquina	El uso concomitante de cloroquina y mefloquina puede aumentar el riesgo de convulsiones.
Insulina y otros medicamentos antidiabéticos	Como cloroquina puede potenciar los efectos de un tratamiento hipoglucemiante, puede ser necesaria una disminución de la dosis de insulina u otros fármacos antidiabéticos.
Metronidazol	Se ha observado una reacción distónica aguda tras la administración simultánea de cloroquina y metronidazol.
Penicilamina	El uso concomitante con penicilamina puede aumentar el potencial de efectos adversos renales y hematológicos graves asociados a penicilamina, así como reacciones cutáneas.
Primetamina/sulfadoxina	La combinación de cloroquina y pirimetamina/sulfadoxina aumenta considerablemente el riesgo de reacciones cutáneas.
Praziquantel	Cuando se administra simultáneamente cloroquina con praziquantel puede producirse una reducción de las concentraciones de praziquantel en sangre. Los médicos pueden considerar aumentar la dosis de praziquantel si el paciente no responde a la dosis inicial.
Tamoxifeno	No se recomienda el uso concomitante de cloroquina con medicamentos que se sabe que inducen toxicidad retiniana, como el tamoxifeno.
Medicamentos que prolongan el QT o que poseen la capacidad de	La cloroquina se debe usar con precaución en pacientes que reciban medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, como antiarrítmicos de clases IA y III, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y

Inducir arritmias cardiacas	algunos antiinfecciosos (p. ej., los macrólidos, incluida azitromicina), debido al aumento del riesgo de arritmia ventricular. No se debe administrar halofantina con cloroquina. En particular, no debe utilizarse amiodarona y su uso está contraindicado.
Anticonvulsivantes	La cloroquina puede reducir el umbral convulsivo y antagonizar así las acciones de los antiepilépticos.
Medicamentos para la tiroides	Se han observado niveles elevados de hormona estimulante de la tiroides con el uso concomitante de levotiroxina, por lo que puede ser necesario ajustar la dosis de la medicación para la tiroides.
Inhibidores de la proteína de extrusión de toxinas y de múltiples fármacos (MATE1) (p. ej., ciprofloxacino, cimetidina, omeprazol, pirimetamina)	Los estudios in vitro han demostrado que el uso concomitante de fármacos como los inhibidores de la proteína de extrusión de toxinas y de múltiples fármacos (MATE1) (p. ej., ciprofloxacino, cimetidina, omeprazol, pirimetamina) puede afectar la depuración renal de la cloroquina, lo que teóricamente podría conducir a un aumento de los niveles de cloroquina y, potencialmente, a una sobredosis. Además, se debe tener cuidado cuando se produce la alcalinización de la orina, ya que esto puede reducir la excreción renal de cloroquina.
Vacuna antirrábica de células diploides	La vacuna antirrábica de células diploides humanas administrada por vía intradérmica antes de la exposición no debe administrarse a pacientes que toman cloroquina, ya que puede inhibir la respuesta de anticuerpos. Cuando se vacuna contra la rabia, esa vacuna debe administrarse antes del inicio de la dosificación antipalúdica, de lo contrario, la eficacia de la vacuna podría verse reducida.
Agalsidasa	La respuesta inmune a otras vacunas utilizadas en la inmunización rutinaria (tétanos, difteria, poliomielitis, tífus y BCG) no se ha encontrado alterada. Existe un riesgo teórico de inhibición de la actividad intracelular de la α -galactosidasa cuando se administra cloroquina con agalsidasa.

PRIMAQUINA

A fin de minimizar la ocurrencia de reacciones adversas prevenibles y dar seguimiento a los pacientes que utilizan **Primaquina** tome en cuenta lo siguiente:

- ❖ Primaquina está contraindicada en los siguientes casos:
 - Hipersensibilidad a la primaquina o cualquier ingrediente de la formulación.
 - En pacientes con enfermedades sistémicas agudas que se manifiestan por una tendencia a la granulocitopenia, como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso.
 - En pacientes que reciben simultáneamente otros fármacos potencialmente hemolíticos o depresores de los elementos mieloides de la médula ósea.
 - La quinacrina parece potenciar la toxicidad de los compuestos antipalúdicos que están estructuralmente relacionados con la primaquina; por lo tanto, el uso de quinacrina en pacientes que reciben primaquina está contraindicado. De manera similar, no se debe administrar primaquina a pacientes que hayan recibido quinacrina recientemente, ya que la toxicidad aumenta.
 - En pacientes con deficiencia grave de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD).
 - En mujeres embarazadas.
- ❖ Antes y durante el uso de **primaquina** considere las siguientes advertencias y precauciones:
 - **General**
 En todos los pacientes, se debe evitar la administración concomitante de agentes hemolíticos. Se debe advertir a los pacientes que suspendan el uso de primaquina de inmediato si aparecen signos sugestivos de anemia hemolítica (como oscurecimiento de la orina, palidez de la piel, dificultad para respirar, mareos y fatiga) y que se pongan en contacto con su médico de inmediato.
 - **Administración**
 Tomar primaquina después de la comida puede reducir el dolor abdominal o los calambres asociados con la ingestión del medicamento.
 - **Hematológicas**
 Se han observado casos de anemia, metahemoglobinemia y leucopenia tras la administración de grandes dosis de primaquina; por lo tanto, no se debe superar la dosis recomendada. También es aconsejable realizar análisis de sangre de rutina, en particular hemogramas y determinaciones de hemoglobina, durante el tratamiento.

- **Anemia hemolítica y deficiencia de G6PD**
Debido al riesgo de anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de G6PD, se debe realizar una prueba de G6PD antes de usar primaquina. Debido a las limitaciones de las pruebas de G6PD, los médicos deben ser conscientes del riesgo residual de hemólisis y deben contar con apoyo médico y seguimiento adecuados para controlar el riesgo hemolítico.

No se debe prescribir primaquina a pacientes con deficiencia grave de G6PD.

En caso de deficiencia de G6PD leve a moderada, la decisión de prescribir primaquina debe basarse en una evaluación de los riesgos y beneficios de su uso. Si se considera la administración de primaquina, se deben controlar los niveles basales de hematócrito y hemoglobina antes del tratamiento y se requiere un control hematológico estricto (p. ej., en los días 3 y 8). Se debe disponer de apoyo médico adecuado para controlar el riesgo hemolítico.

Cuando se desconoce el estado de G6PD y no se dispone de pruebas de G6PD, la decisión de prescribir primaquina debe basarse en una evaluación de los riesgos y beneficios de su uso. Se deben evaluar los factores de riesgo de deficiencia de G6PD o favismo. Se deben controlar los niveles basales de hematócrito y hemoglobina antes del tratamiento y se requiere un control hematológico estricto (p. ej., en los días 3 y 8). Se debe disponer de apoyo médico adecuado para controlar el riesgo hemolítico.

Interrumpa el uso de fosfato de primaquina de inmediato si aparecen signos sugestivos de anemia hemolítica (oscurecimiento de la orina, caída marcada de la hemoglobina o del recuento de eritrocitos).

Pueden producirse reacciones hemolíticas (de moderadas a graves) en personas con deficiencia de G6PD y en personas con antecedentes familiares o personales de favismo. Las áreas de alta prevalencia de deficiencia de G6PD son África, Europa meridional, región mediterránea, Oriente Medio, Sudeste asiático y Oceanía. Las personas de estas regiones tienen una mayor tendencia a desarrollar anemia hemolítica (debido a una deficiencia congénita de G6PD eritrocítica) mientras reciben primaquina y fármacos relacionados.

- **Metahemoglobinemia**

La primaquina puede causar un aumento transitorio de los niveles de metahemoglobina de hasta un 10 % en pacientes sin factores de riesgo. La metahemoglobinemia puede ser grave en pacientes con deficiencia de la enzima NADH-metahemoglobina reductasa o tratados con fármacos que inducen metahemoglobinemia (como dapsona o sulfonamida). En estos casos, se requiere un control sanguíneo estricto.

Se debe recomendar a todos los pacientes que busquen atención médica inmediata si aparecen signos de metahemoglobinemia (como labios o uñas azulados).

- **Prolongación del intervalo QT**

Debido a la posibilidad de prolongación del intervalo QT, se recomienda precaución en pacientes con enfermedad cardíaca, antecedentes de arritmias ventriculares, hipocalcemia y/o hipomagnesemia no corregida o bradicardia (<50 lpm) y durante la administración concomitante con agentes que prolongan el intervalo QT.

- **Genotipo CYP2D6**

Según datos no clínicos, la actividad de la primaquina probablemente depende de la formación de metabolitos del CYP2D6. Por lo tanto, el polimorfismo del CYP2D6 puede estar asociado con la variabilidad en la respuesta clínica a la primaquina.

Se han observado datos clínicos limitados que indican tasas de fracaso del tratamiento más elevadas en pacientes con estado de metabolización lenta o intermedia del CYP2D6 que en pacientes con estado de metabolización normal o rápida.

En caso de fracaso del tratamiento, después de comprobar el cumplimiento del paciente con el mismo, puede ser útil reconsiderar el posible uso concomitante de inhibidores del CYP2D6 y evaluar el estado del CYP2D6 del paciente, si es posible. En el caso de metabolizadores lentos del CYP2D6, se debe considerar un tratamiento alternativo.

➤ **Conducción y manejo de maquinaria**

Algunas reacciones adversas (p. ej. mareos) pueden afectar la capacidad de concentración y reacción del paciente, por lo que pueden constituir un riesgo en situaciones en las que estas capacidades son de especial importancia (p. ej. conducir un automóvil o manejar maquinaria).

➤ **Anticoncepción**

Las mujeres sexualmente activas con potencial reproductivo deben realizarse una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con primaquina.

El uso de primaquina está contraindicado durante el embarazo (incluso si una mujer embarazada tiene niveles normales de G6PD, el feto puede no tenerlos).

Los pacientes deben evitar el embarazo durante el tratamiento con primaquina.

Se recomienda el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante el siguiente periodo después de finalizar el tratamiento:

- En mujeres en edad fértil tratadas con primaquina, hasta completar 2 ciclos ovulatorios (es decir, hasta que hayan transcurrido 2 menstruaciones).
- En hombres tratados con primaquina cuyas parejas puedan quedar embarazadas debe utilizar preservativo durante el tratamiento y durante los 3 meses posteriores a la interrupción del tratamiento.

➤ **Lactancia**

Después de la administración de primaquina a mujeres que amamantan a bebés con G6PD normal de más de 1 mes de edad, se midió un nivel bajo de primaquina tanto en la leche como en el plasma del bebé (la dosis absorbida estimada por el bebé es inferior al 1% de una dosis diaria de 0,5 mg/kg). Hay datos de seguridad muy limitados en bebés amamantados.

Debido al potencial de la primaquina o sus metabolitos de producir reacciones adversas hematológicas graves en los bebés amamantados, especialmente aquellos que pueden tener deficiencia de G6PD, se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o retrasar el tratamiento materno con primaquina hasta el final de la lactancia.

❖ Considere las siguientes interacciones antes de iniciar el tratamiento con **primaquina**:

Medicamento	Interacción
Quinacrina (mepacrina)	El uso concomitante de quinacrina (mepacrina) y primaquina está contraindicado, ya que se observó un aumento de la toxicidad cuando se utilizó quinacrina con pamaquina, otra 8-aminoquinolina.
Agentes hemolíticos o fármacos que inducen metahemoglobinemia	Se debe evitar la administración concomitante de agentes hemolíticos o fármacos que inducen metahemoglobinemia. Si no se puede evitar la asociación, se requiere una monitorización sanguínea estrecha.
Fármacos que prolongan el intervalo QT	Se recomienda precaución si se utiliza primaquina concomitantemente con otros fármacos que prolongan el intervalo QT, como antiarrítmicos de clase IA y III, algunos antidepresivos tricíclicos, algunos antipsicóticos, algunos antiinfecciosos, algunos antipalúdicos, especialmente halofantina, algunos antiparasitarios (pentamidina). Se recomienda precaución en caso de uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2D6 (como los ISRS), ya que pueden afectar la formación de metabolitos activos de la primaquina.
Inhibidores del CYP2D6	La exposición a la primaquina aumentó ligeramente después de la administración conjunta con inhibidores leves a moderados del CYP2D6 (como la cloroquina o el artesunato de piraridina) o con inhibidores leves a moderados del CYP3A (como la dihidroartemisinina-piperquina o el jugo de pomelo), sin evidencia de importancia clínica.
Sustratos del CYP1A2 (duloxetina, alosetrón, teofilina y tizanidina)	La primaquina inhibe el CYP1A2, lo que puede provocar una mayor exposición a los sustratos del CYP1A2, como la duloxetina, el alosetrón, la teofilina y la tizanidina. Dado que los datos son limitados, no se pueden hacer predicciones sobre el alcance del impacto en los parámetros farmacocinéticos de los fármacos metabolizados por el CYP1A2. Se recomienda precaución (es decir, vigilancia de las reacciones adversas) cuando se administran de forma concomitante sustratos del CYP1A2.
Sustratos de la glicoproteína -P (P-gp)	Se desconoce el efecto de la primaquina sobre la farmacocinética de los sustratos de la glicoproteína de permeabilidad (P-gp) <i>in vivo</i> .

Antipalúdicos (cloroquina, mefloquina, artemeter o dihidroartemisinina-piperquina y pironardina-artesunato), etinilestradiol/levonorgestrel o paracetamol	Sin embargo, las observaciones <i>in vitro</i> sugieren que la primaquina inhibe la P-gp. Por lo tanto, existe la posibilidad de que aumenten las concentraciones de los sustratos de la P-gp. Se recomienda precaución (es decir, vigilancia de reacciones adversas) cuando se administran concomitantemente sustratos de P-gp con un índice terapéutico estrecho, como digoxina y dabigatrán. La administración concomitante de primaquina con antipalúdicos (cloroquina, mefloquina, artemeter o dihidroartemisinina-piperquina y pironardina-artesunato), etinilestradiol/levonorgestrel o paracetamol no tiene un impacto relevante en su farmacocinética.
---	--

El Centro Nacional de Farmacovigilancia recomienda a los profesionales de la salud a mantener la vigilancia estrecha de los aspectos de seguridad de los medicamentos antimaláricos en aquellos pacientes que reciban estos tratamientos, con el fin de gestionar yo minimizar los riesgos asociados a la terapia medicamentosa.

Ante las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, les recomendamos notificarlas al Centro Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud (MINSAL), 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://uat2-minsa.panamadigital.gob.pa:8082/registro>

Para finalizar, le agradeceremos haga extensiva esta información a otros profesionales de la salud y pacientes.

Fuentes de Información:

1. Base de datos de reacciones adversas a medicamentos del Centro Nacional de Farmacovigilancia. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Consultada: 25 de febrero de 2025.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). España. En línea < https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/15797/fichatecnica_15797.html.pdf> Consultada: 26 de febrero de 2025.
3. Food and Drug Administration (FDA). Estados Unidos. En línea. <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/0008316s0231bl.pdf>. Consultada: 26 de febrero de 2025.
4. Food and Drug Administration (FDA). Estados Unidos. En línea. <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/0008316s0231bl.pdf>. Consultada: 26 de febrero de 2025.
5. Electronic Medicine Compendium (EMC). Reino Unido. En línea <<https://www.medicines.org.uk/emc/product/5490/smpc>> Consultada: 26 de febrero de 2025.

PD: El objetivo de esta nota de seguridad de medicamentos es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos recibidas en el Centro Nacional de Farmacovigilancia.

ED/MD-----última línea-----