

030-25/CNFV/DFV/DNFD

Panamá, 21 de abril 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**

**RIESGO DE RABDOMIOLISIS ASOCIADO A LA INTERACCION ENTRE LOS INHIBIDORES DE LA CINASA DEPENDIENTE DE CICLINA (ABEMACILIB, PALBOCICLIB Y RIBOCICLIB) Y LAS ESTATINAS (ATORVASTATINA, FLUVASTATINA, LOVASTATINA, PRAVASTATINA, ROSUVASTATINA Y SIMVASTATINA)**

**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 REGULADORAS INTERNACIONALES DE REFERENCIA EN MATERIA DE FARMACOVIGILANCIA, CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:**

La rabdomiólisis es una afección poco frecuente y potencialmente mortal en la que los músculos se descomponen y su contenido se libera al torrente sanguíneo. Esto puede provocar daño orgánico, como insuficiencia renal. La rabdomiólisis es un riesgo conocido asociado con las estatinas.

Los inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina son una clase de medicamentos recetados para el tratamiento de un tipo específico, pero común, de cáncer de mama. Actualmente, hay tres inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina: abemaciclib, palbociclib y ribociclib.

Las estatinas son medicamentos recetados, para usarse junto con la dieta, para reducir los niveles de colesterol y triglicéridos (grasas) en la sangre y para reducir el riesgo de ataque cardíaco o accidente cerebrovascular en pacientes con factores de riesgo de problemas cardíacos. Los medicamentos que pertenecen al grupo de las estatinas incluyen: atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina.

La Agencia Reguladora de Medicamentos de Canadá (Health Canada) comunicó a mediados de abril de 2025, una actualización de la revisión de seguridad para evaluar el potencial riesgo de rabdomiólisis debido a una posible interacción entre los inhibidores de la cinasa dependiente de ciclinas (CDKI) y las estatinas.

**Revisión de los Hallazgos de Seguridad:**

- ❖ La Agencia Reguladora de Medicamentos de Canadá revisó la información disponible proporcionada por los laboratorios fabricantes, así como búsquedas en la base de datos de Vigilancia de Canadá y la literatura científica.
- ❖ La Agencia Reguladora de Medicamentos de Canadá revisó 13 casos (1 canadiense y 12 internacionales) de rabdomiólisis en pacientes que tomaban un CDKI (palbociclib o ribociclib) y una estatina (rosuvastatina o simvastatina). Se determinó que los 13 casos estaban posiblemente relacionados con la interacción farmacológica entre los CDKI y las estatinas. No se reportaron muertes en ninguno de los casos.
- ❖ En los 13 casos, los pacientes habían recibido tratamiento con estatinas antes de iniciar el tratamiento con CDKI.
- ❖ En 8 de estos casos, el tratamiento con estatinas se mantuvo sin rabdomiólisis reportada durante más de un año antes del inicio del tratamiento con CDKI.
- ❖ En 6 de estos 8 casos, la rabdomiólisis se produjo dentro de los 30 días posteriores a la adición de un CDKI, lo que sugiere la posibilidad de que la introducción de CDKI aumentara la exposición del organismo a las estatinas, provocando rabdomiólisis.

- ❖ Actualmente no se ha descrito una interacción farmacológica entre los CDKI y las estatinas para ninguna de las dos clases de productos, la información contenida en la monografía sobre su acción en el organismo respalda la posibilidad de una interacción farmacológica.
- ❖ La Agencia Reguladora de Medicamentos de Canadá también revisó un estudio que investigó la posible interacción entre palbociclib y atorvastatina mediante simulación por computadora. Este estudio sugirió que 125 mg/día de palbociclib podrían aumentar moderadamente la exposición a 40 mg/día de atorvastatina en voluntarios sanos, lo que podría aumentar el riesgo de rabdomiólisis.
- ❖ Los casos de rabdomiólisis observados se limitaron a la administración combinada de palbociclib o ribociclib y rosuvastatina o simvastatina, la totalidad de la evidencia apoya la conclusión precautoria de que la rabdomiólisis es un riesgo potencial debido a una interacción farmacológica entre los CDKI y las estatinas.

### Conclusiones y acciones

- ❖ La Agencia Reguladora de Medicamentos de Canadá en base a la revisión de la información disponible ha concluido que hay una posible relación entre la rabdomiólisis y la interacción farmacológica de los CDKI y las estatinas.
- ❖ La Agencia Reguladora de Medicamentos de Canadá está trabajando con los laboratorios fabricantes para actualizar las monografías de todos los CDKI e incluir el riesgo de rabdomiólisis debido a la interacción farmacológica con las estatinas.
- ❖ La Agencia Reguladora de Medicamentos de Canadá seguirá monitoreando la seguridad sobre la administración combinada de CDKI y estatinas, a fin de identificar y evaluar posibles daños. Se tomará las medidas adecuadas y oportunas si se identifican nuevos riesgos para la salud.

### 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 productos comerciales que contienen los principios activos: abemaciclib, palbociclib, ribociclib, simvastatina, atorvastatina rosuvastatina y pravastatina.

Tabla N°1: Inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina (CDKI) registradas en Panamá

Producto Comercial	Principio Activo	Laboratorio Fabricante	Registro Sanitario
Verzenio 50 mg Comprimidos Recubiertos	Abemaciclib	Lilly Del Caribe, Inc.	108963
Verzenio 100 mg Comprimidos Recubiertos	Abemaciclib	Lilly Del Caribe, Inc.	108964
Verzenio 150 mg Comprimidos Recubiertos	Abemaciclib	Lilly Del Caribe, Inc.	108965
Pariterib 75 mg Cápsulas Duras	Palbociclib	Tuteur S.A.C.I.F.I.A.	205038
Pariterib 100 mg Cápsulas Duras	Palbociclib	Tuteur S.A.C.I.F.I.A.	205003
Pariterib 125 mg Cápsulas Duras	Palbociclib	Tuteur S.A.C.I.F.I.A.	205004
Ibrance Palbociclib 75 mg Tabletas recubiertas	Palbociclib	Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH	114094
Ibrance Palbociclib 100 mg Tabletas recubiertas	Palbociclib	Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH	114093
Ibrance Palbociclib 125 mg Tabletas recubiertas	Palbociclib	Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH	114092
Kisqali 200 mg Comprimidos Recubiertos	Ribociclib	Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing PTE LTD	97430

Fuente: Base de datos para la consulta de Registros Sanitarios de Medicamentos. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Consultada: 21 de abril de 2025.

Tabla N°2: Algunas estatinas registradas en Panamá

Producto Comercial	Principio Activo	Laboratorio Fabricante	Registro Sanitario
Atorvastatina 10 mg Tabletas Recubiertas	Atorvastatina	Laboratorios La Sante S.A.	200000
Atorvastatina 20 mg Tabletas Recubiertas	Atorvastatina	Laboratorios La Sante S.A.	200002
Atorvastatina 40 mg Tabletas	Atorvastatina	Calox de Costa Rica S.A.	74241

Rosugras 10 mg Tabletas	Rosuvastatina	Apotex INC.	99214
Rustatina 20 mg Comprimidos	Rosuvastatina	Eurofarma Laboratorios S.A.	201411
Rosumed 40 (40 mg) Comprimidos	Rosuvastatina	Medipan, S.A.	99189
Nor-Vastina 10 mg Tabletas	Simvastatina	Laboratorios Teramed S.A. de C.V.	64783
Nor-Vastina 20 mg Tabletas	Simvastatina	Laboratorios Teramed S.A. de C.V.	65078
Simvastatina 20 (20 mg) Comprimidos	Simvastatina	Medipan, S.A.	99057
Fibrofina Lidose 160/40 mg Cápsulas	Pravastatina + fenofibrato	S.M.B. Technology S.A.	108739

Fuente: Base de datos para la consulta de Registros Sanitarios de Medicamentos. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Consultada: 21 de abril de 2025.

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

**A los pacientes:**

- ❖ La rabdomiólisis es un problema muscular poco frecuente pero grave, que presenta síntomas como: hinchazón muscular, músculos débiles, rigidez, fiebre, náuseas, orina oscura de color rojo o marrón.
- ❖ La rabdomiólisis es una condición médica grave que requiere atención médica profesional. Intentar tratarla sin la supervisión de un profesional de la salud puede empeorar la condición y causar complicaciones.
- ❖ En caso de presentar los síntomas ya mencionados se recomienda buscar atención médica inmediata. No se recomienda la automedicación en ninguna circunstancia.

**A los profesionales de la salud:**

- ❖ La Agencia Reguladora de Medicamentos de Canadá, luego de analizar la información disponible, encontró una posible asociación entre el riesgo de rabdomiólisis y la interacción entre los inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina y las estatinas.
- ❖ La rabdomiólisis es un trastorno agudo del músculo esquelético potencialmente mortal que puede desarrollarse en cualquier momento durante el tratamiento con estatinas y que se caracteriza por una destrucción masiva de músculo asociada a un aumento importante de la CK (normalmente entre 30 o 40 veces por encima del límite superior) seguida de mioglobinuria.
- ❖ Las estatinas se han asociado con la aparición de mialgia, miopatía y, muy raramente, rabdomiólisis. La posibilidad de desarrollar miopatía debe valorarse en cualquier paciente que se encuentre en tratamiento con estatinas y que presente síntomas musculares inexplicados como dolor o sensibilidad, debilidad muscular o calambres musculares. En estos casos, se deben determinar los niveles de creatina-cinasa (CK).
- ❖ El tratamiento con estatinas debe interrumpirse temporalmente cuando los niveles de CK se encuentren 5 veces por encima del límite superior o cuando aparezcan síntomas clínicos severos. La aparición de rabdomiólisis, con o sin fallo renal secundario, ocurre muy raramente (aproximadamente 1 caso de cada 100.000 pacientes/año).
- ❖ El riesgo de aparición de miopatía asociado al tratamiento con estatinas parece ser dependiente de la exposición y, por lo tanto, puede variar con las distintas sustancias activas (debido a diferencias en la lipofilia y farmacocinética), incluyendo su posología y su capacidad para producir interacciones medicamentosas. Aunque no hay una contraindicación muscular para la prescripción de una estatina, determinados factores de predisposición que incluyen edad avanzada (>65 años), hipotiroidismo no controlado e insuficiencia renal pueden aumentar el riesgo de toxicidad muscular y, por lo tanto, justificar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo y un control médico especial. En estos pacientes está indicada la determinación de los niveles de CK antes de comenzar el tratamiento con estatinas.
- ❖ Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la MNIM se

caracteriza por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatina kinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con las estatinas.

❖ El riesgo y la intensidad de los trastornos musculares durante el tratamiento con estatinas aumentan con la administración concomitante de medicamentos, como ciclosporina, claritromicina y otros macrólidos o niacina que puedan interactuar con las mismas. El uso de fibratos solos se asocia ocasionalmente con la aparición de miopatía. Generalmente, debe evitarse la administración conjunta de una estatina y fibratos. Se ha descrito también un incremento de la incidencia de miopatía en pacientes que reciben otras estatinas en combinación con inhibidores del metabolismo del citocromo P450. Esto puede deberse a interacciones farmacocinéticas que no se han documentado para las estatinas. Los síntomas musculares normalmente suelen resolverse tras de la suspensión del tratamiento cuando están asociados al tratamiento con estatinas.

❖ De acuerdo con una publicación de Zhimin Zhu y Qiongni Zhu, titulada “Differences in metabolic transport and resistance mechanism of Abemaciclib, Palbociclib y Ribociclib”, publicado en la revista *Frontiers Pharmacology* de julio de 2023, se describe que se han identificado diferencias metabólicas y de transporte para abemaciclib, palbociclib y ribociclib, que pueden influenciar en el desarrollo de interacciones medicamentosas mediadas por la inhibición del CYP3A4, los transportadores de aniones orgánicos (OATP1B1 y OATP1B3), la glicoproteína P y la proteína de resistencia a cáncer de mama (BCRP), que teóricamente podrían explicar el aumento de las concentraciones de estatinas y sus efectos sobre el músculo. En esta publicación se describen casos de rabdomiólisis fatal inducida por estatinas por posible interacción con palbociclib o ribociclib a través del transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1).

Esto cobra gran importancia dado que atorvastatina, lovastatina y simvastatina son sustratos metabolizados principalmente por la isoenzima CYP3A4, lo que podría producir niveles elevados de las concentraciones plasmáticas de estas estatinas y un aumento en el riesgo de miopatías cuando se utilizan junto a inhibidores del CYP3A4 como ribociclib y palbociclib, principalmente. En el caso de fluvastatina, pravastatina y rosuvastatina, su metabolismo es menor vía la isoenzima CYP3A4.

Las estatinas también son sustratos de los transportadores hepáticos (OATP1B1 y OATP1B3), la glicoproteína P y la proteína BCRP, lo que puede incrementar las concentraciones de estatinas en sangre en presencia de inhibidores de las cinasas dependientes de ciclinas, principalmente ribociclib y palbociclib.

- ❖ Realice un seguimiento de los pacientes que reciben estatinas e inhibidores de la cinasa dependiente de ciclinas, a fin de identificar de forma temprana reacciones adversas sobre el músculo.
- ❖ Una vez la Agencia Reguladora de Medicamentos de Canadá actualice la información de las monografías e insertos de las estatinas y los inhibidores de las cinasas dependientes de ciclinas comunicaremos las recomendaciones de uso para cada estatina.

❖ Consulte en la sección de alertas y comunicados de la página web del Ministerio de Salud (<https://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/alertas-y-comunicados>), las siguientes notas de seguridad de medicamentos:

**Inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina (abemaciclib, palbociclib, ribociclib)**

- Nota de seguridad de medicamento 003-20/CNFV/DFV/DNFD de 9 de marzo de 2020, titulada “FDA advierte sobre la inflamación pulmonar poco frecuente, pero grave con lbrance (Palbociclib), Kisqali (Ribociclib) y Verzenio (Abemaciclib) para el cáncer de mama”.
- Nota de seguridad de medicamentos 017-24/CNFV/DFV/DNFD de 5 de abril de 2024, titulada “Potencial riesgo de tromboembolismo venoso asociado a Palbociclib”

**Estatinas (atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina)**

- Nota de seguridad de medicamentos N° 010-CNFV-DFV-DNFD-2025 de 5 de febrero de 2025, titulada “Estatinas: Evaluación del riesgo potencial de miastenia gravis, incluida la miastenia ocular”

- Nota de seguridad de medicamentos N° 061-23/CNFV/DFV/DNFD de 27 de septiembre de 2023, titulada “Advertencia sobre el riesgo de nueva aparición o agravamiento de la miastenia gravis preexistente con el uso de estatinas”.
- Nota de seguridad de medicamentos N° 042-23/CNFV/DFV/DNFD de 24 de agosto de 2023, titulada “Actualización de la información de seguridad de las estatinas: riesgo de miastenia gravis y miastenia ocular”.
- Nota de seguridad de medicamentos N° 023-21/CNFV/DFV/DNFD de 29 de octubre de 2021, titulada “Estatinas: “La FDA solicita la eliminación de la advertencia más estricta contra el uso de estatinas para reducir el colesterol durante el embarazo”.
- Nota de seguridad de medicamentos N° 142/CNFV/DFV/DNFD de 2 de diciembre de 2015, titulada “Estatinas y sus efectos adversos”.
- Nota de seguridad de medicamentos N° 077/CNFV/DFV/DNFD de 17 de junio de 2015, titulada “Las estatinas se asocian a miopatías necrotizantes inmunomediadas”.
- Nota de seguridad de medicamentos N° 0707/CNFV/DFV/DNFD de 24 de junio de 2014, titulada “Información para los profesionales de la salud: Información de seguridad de las estatinas”.
- Nota de seguridad de medicamentos N° 0199/CNFV/DNFD de 26 de marzo de 2012, titulada “Cambios importantes en las etiquetas de los medicamentos reductores del colesterol conocidos como estatinas”.
- Nota de seguridad de medicamentos N° 0169/CNFV/DNFD de 15 de marzo de 2012, titulada “La interacción entre ciertos medicamentos para el VIH o hepatitis C (Inhibidores de proteasas) y los medicamentos con estatinas para reducir el colesterol, pueden aumentar el riesgo de lesiones muscular”.

#### **Industria Farmacéutica:**

- ❖ Solicitamos a los laboratorios fabricantes, la actualización de sus monografías e insertos con la información de seguridad relacionada a esta interacción.

Ante las sospechas de reacciones adversas a medicamentos y fallas terapéuticas, les recomendamos notificarlas 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](http://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 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. En línea: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/new.html>. Consultado: 21 de abril de 2025.
2. Base de datos para la consulta de Registros Sanitarios de Medicamentos y Productos Similares. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Consultado: 21 de abril de 2025.
3. Zhimin Zhu y Qiomgni Zhu. 2023. Differences in metabolic transport and resistance mechanism of Abemaciclib, Palbociclib y Ribociclib <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2023.1212986/full> Consultado: 21 de abril de 2025.

*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. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá la información contenida en el texto en su idioma de origen.*

-----Última línea-----

ED/MDIAB