

068-24/CNFV/DFV/DNFD
 Panamá, 6 de diciembre de 2024

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

NUEVA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD PARA MEDROXIPROGESTERONA, 5-FLUOROURACILO, CABOTEGRAVIR, CLADRIBINA, EPCORITAMAB, MESALAZINA, PREMETREXED, ESKETAMINA Y RIVASTIGMINA

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) publicó el 26 de noviembre de 2024 en su Boletín sobre Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de octubre de 2024, nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia con relación a los principios activos: medroxiprogesterona, 5-fluorouracilo, cabotegravir, cladribina, epcoritamab, mesalazina, premetrexed, esketamina y rivastigmina (Tabla N°1).

Tabla N°1:

Nueva información de seguridad para medroxiprogesterona, 5-fluorouracilo, cabotegravir, cladribina, epcoritamab, mesalazina, premetrexed, esketamina y rivastigmina

<p>Acetato de medroxiprogesterona: riesgo de meningioma y medidas para minimizarlo</p>	<p>Existe un mayor riesgo de desarrollar meningioma con dosis altas de acetato de medroxiprogesterona (todas las formulaciones orales de ≥ 100 mg y las inyectables), especialmente después de un uso prolongado de varios años.</p> <p>Para anticonceptivos o indicaciones no oncológicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> Los medicamentos que contienen altas dosis de acetato de medroxiprogesterona están contraindicados en pacientes con meningioma o antecedentes de meningioma. Si se diagnostica meningioma en una paciente tratada con altas dosis de acetato de medroxiprogesterona, se debe suspender el tratamiento. <p>Para indicaciones oncológicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> Si se diagnostica meningioma en una paciente tratada con altas dosis de acetato de medroxiprogesterona, debe reconsiderarse cuidadosamente la necesidad de continuar el tratamiento, evaluando caso por caso los beneficios y riesgos individuales. <p>Los pacientes tratados con altas dosis de acetato de medroxiprogesterona deben ser supervisados para detectar signos y síntomas de meningioma, siguiendo la práctica clínica habitual.</p>
<p>Medicamentos que contienen 5-fluorouracilo de administración intravenosa: En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, se debe interpretar con precaución la caracterización fenotípica de la deficiencia de dihidroprimidina deshidrogenasa (DPD) mediante la determinación de los niveles de uracilo en sangre</p>	<p>En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, los niveles de uracilo en sangre utilizados para la caracterización fenotípica de la DPD deben interpretarse con precaución, ya que el deterioro de la función renal puede provocar un aumento de los niveles de uracilo en sangre.</p> <p>Como consecuencia, existe un mayor riesgo de diagnóstico erróneo de deficiencia de DPD, lo que puede dar lugar a una infradosificación de 5-fluorouracilo, con la consiguiente reducción de la eficacia del tratamiento.</p>
<p>Cabotegravir: reacciones adversas cutáneas graves</p>	<p>Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves asociadas al tratamiento con cabotegravir, incluidos el síndrome de Stevens-</p>

	Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, las cuales pueden ser potencialmente mortales.
	En el momento de la prescripción, hay que informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de estas reacciones y vigilarlos estrechamente para detectarlas. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de estas reacciones, hay que suspender inmediatamente el tratamiento con cabotegravir, no reanudarlo en ningún momento y considerar un tratamiento alternativo, según corresponda.
	El síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica se añaden como reacciones adversas de frecuencia muy rara.
Cladribina: lactancia	Los datos disponibles indican que cladribina se excreta en la leche materna, aunque todavía no se ha establecido la cantidad. Dada la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con cladribina y durante los seis meses posteriores a la última dosis.
Epcoritamab: leucoencefalopatía multifocal progresiva	Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), algunos con desenlace mortal, en pacientes tratados con epcoritamab que también habían recibido tratamiento previo con otros medicamentos inmunosupresores. Si durante el tratamiento con epcoritamab aparecen síntomas neurológicos sugestivos de LMP, es necesario suspenderlo e iniciar las medidas diagnósticas adecuadas. Se ha notificado hipertensión intracraneal idiomática (pseudotumor cerebral) en pacientes que reciben mesalazina.
Mesalazina: hipertensión intracraneal idiomática	Es necesario advertir a los pacientes de los signos y síntomas, incluyendo dolor de cabeza intenso o recurrente, alteraciones visuales o acúfenos. Si se produce hipertensión intracraneal idiomática, hay que considerar la interrupción del tratamiento con mesalazina. La hipertensión intracraneal idiomática se añade como una reacción adversa de frecuencia no conocida.
Pemetrexed: interacciones	La administración concomitante de pemetrexed con inhibidores del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3, por sus siglas en inglés), como probenecid, penicilina o inhibidores de la bomba de protones resulta en un retraso en el aclaramiento de pemetrexed. Hay que tener precaución cuando se administran estos fármacos en combinación con pemetrexed.
Sugammadex: reacciones de hipersensibilidad	Se han observado casos de hipersensibilidad con el complejo de sugammadex y rocuronio.
Esketamina	Se incluye las "bradicardia" y "convulsión" como nuevas reacciones adversas.
Rivastigmina	Se incluye la "Pleurótónicos (síndrome de Pisa)" como nueva reacción adversa.

Fuente: Boletín sobre Seguridad de Medicamentos de Uso Humano. Octubre de 2024. Consultado: 6 de diciembre de 2024

Situación en Panamá:

De acuerdo con la base de datos para la consulta de Registros Sanitarios de Medicamentos y Productos Similares de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, en Panamá se encuentran registrados diferentes productos comerciales que contienen: medroxiprogesterona, 5-fluorouracilo, cladribina, mesalazina, pemetrexed, esketamina y rivastigmina. Estos se describen en la Tabla N°2.

Tabla N°2

Productos registrados en Panamá que contienen los principios activos medroxiprogesterona, 5-fluorouracilo, cladribina, mesalazina, pemetrexed, esketamina y rivastigmina

Nombre del producto	Principio activo	Laboratorio fabricante	Registro Sanitario
Bridion 100 mg/mL Solución Inyectable I.V.	Sugammadex	Patheon Manufacturing Services Llc. De Estados Unidos	97543
Litak 10 mg/5 mL Solución Inyectable	Cladribina	Thymoorgan Pharmazie Gmbh. de Alemania	108748
Mavenciad 10 mg Comprimidos	Cladribina	Nerpharma S.R.L., de Italia	104312
Sekena Comprimidos Recubiertos Gastroresistentes	Mesalazina	Laboratorios Duncan S.A., de Argentina	109793

Mesación 500 Comprimidos recubiertos gastroresistentes	Mesalazina	Laboratorios Celsius, S.A., de Uruguay	200329
Mesacron 500 (500 mg) Supositorio Via Rectal	Mesalazina	Laboratorios Celsius, S.A., de Uruguay	97617
Pentasa 1 g Gránulos de Liberación Prolongada	Mesalazina	Ferring International Center SA, de Suiza	98034
Pentasa 2 g Gránulos de Liberación Prolongada	Mesalazina	Ferring International Center SA, de Suiza	98035
Pentasa 500 mg Tabletas de Liberación Prolongada	Mesalazina	Ferring International Center SA, de Suiza	86320
Allinta 500 mg/Vial Polvo para Concentrado para Solución para Infusión I.V.	Pemetrexed	Vianex, S.A., de Grecia	116,545
Sukuba 500 mg Inyectable Liofilizado	Pemetrexed	Laboratorios Kemex, S.A., de Argentina	115,728
Allimita 500 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable Infusión I.V.	Pemetrexed	Eli Lilly And Company, de los Estados Unidos	76,629
Pemetrexed 500 mg Polvo Liofilizado para Solución Inyectable	Pemetrexed	Hetero Labs Limited, de India	111,687
Pemetrexed 100 mg Polvo para Concentrado para Solución para Infusión	Pemetrexed	Sichuan Huiyu Pharmaceutical Company Limited, de China	106,809
Pemetrexed Accord 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión EFG	Pemetrexed	Intas Pharmaceuticals Limited, de India	106,494
Pemetrexed 500 mg/Vial Polvo para Concentrado para Solución para Infusión I.V.	Pemetrexed	Sichuan Huiyu Pharmaceutical Company Limited, de China	106,413
Pemetrexed 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Infusión Intravenosa	Pemetrexed	Shilpa Medicare Limited, de India	106,303
Pemetrexed Masters 500 mg Polvo para Concentrado para Solución para Perfusión	Pemetrexed	Thymoorgan Pharmazie GmbH, de Alemania	105,219
Adpem 500 mg Polvo Liofilizado Estéril para Reconstitución	Pemetrexed	Beta Drugs Ltd., de India	202,919
Provera 5 mg Tabletas	Acetato de Medroxiprogesterona	Pfizer Italia S.R.L., de Italia	77866
Gytrogen Depot 150 mg/mL Suspensión Inyectable I.M.	Acetato de Medroxiprogesterona	Laboratorios Arsal, S.A. de C.V., de México	77855
Sayana 104 mg/0.65 mL Suspensión Inyectable	Acetato de Medroxiprogesterona	Pfizer Manufacturing Belgium NV, de Bélgica	80583
Enwwo 150 mg/mL Suspensión Inyectable IM.	Acetato de Medroxiprogesterona	Montage Laboratories Pvt. Ltd., de India	203939
Provera 10 mg Tabletas	Acetato de Medroxiprogesterona	Pfizer Italia S.R.L., de Italia	77867
Solutres 150 mg/mL Suspensión Inyectable	Acetato de Medroxiprogesterona	Medifarma S.A., de Perú	203489
Depo-Provera 150 mg/mL Suspensión Acuosa Estéril I.M.	Acetato de Medroxiprogesterona	Pfizer Manufacturing Belgium NV, de Bélgica	17204
Cyclofemina Suspensión Inyectable	Acetato de Medroxiprogesterona + cipionato de estradiol	Productos Científicos, S.A. de C.V., de México	113,069
Depotrim 150 mg / 3 mL Suspensión Inyectable I.M.	Acetato de Medroxiprogesterona	Laboratorio Franco Colombiano Lafranco!, S.A.S., de Colombia	88,764
Triosules Solución Inyectable	5- Fluorouracilo	Microsules Argentina S.A. de S.C.I.L.A., de Argentina	203539
5-Fluorouracil 50 mg/mL Concentrado para Solución para Perfusión	5- Fluorouracilo	Fareva Unterach GmbH, de Austria	48709
Spravato (Esketamina) 28 mg Solución en Aerosol Nasal	Esketamina	Renaissance Lakewood LLC, de los Estados Unidos	106194
Sinsin Rivastigmina Parche 5	Rivastigmina	Sinsin Pharmaceutical Co., LTD., Corea del Sur	200379
Sinsin Rivastigmina Parche 10	Rivastigmina	Sinsin Pharmaceutical Co., LTD., Corea del Sur	200380

Memory Touch 9 mg Parche Transdérmico	Rivastigmina	Sparsha Pharma International PVT. LTD., de India	204682
Memory Touch 18 mg Parche Transdérmico	Rivastigmina	Sparsha Pharma International PVT. LTD. de India	204683
Rivasviae 2 mg/mL Solución Oral	Rivastigmina	Industria Química y Farmacéutica Vir, S.A., de España	101049
Exelon Patch 15 (27 mg/15 cm ²)/ Parche Transdérmico	Rivastigmina	LTS Lohmann Therapie - Systeme AG, de Alemania	93,137
Exelon Patch 5 (9 mg / 5 cm ²) Parche Transdérmico	Rivastigmina	LTS Lohmann Therapie - Systeme AG, de Alemania	75,794
Rivazic Parches Rivastigmina 4.6 mg/24 horas	Rivastigmina	Amarin Technologies S.A., de Argentina	110,434
Rivazic Parches Rivastigmina 13.3 mg/ 24 horas	Rivastigmina	Amarin Technologies S.A., de Argentina	110,435
Rivazic Parches Rivastigmina 9.5 mg/ 24 horas	Rivastigmina	Amarin Technologies S.A., de Argentina	110,006
Exelon Patch 10 (18 mg/10 cm ²) Parche Transdérmico.	Rivastigmina	LTS Lohmann Therapie - Systeme AG, de Alemania	75,795
Rivastigmina 18 (9,5 mg/24 h) Parches Transdérmicos	Rivastigmina	SK Chemicals CO.LTD, de Corea del Sur	107,332
Rivastigmina 9 (4,6 mg/24 h) Parches Transdérmicos	Rivastigmina	SK Chemicals CO.LTD, de Corea del Sur	107,331

Fuente: Base de datos para la consulta de Registros Sanitarios de Medicamentos. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Consultada: 6 de diciembre de 2024.

En Panamá no se encuentran registrados productos que contengan los principios activos: cabotegravir y epcoritamab.

Desde mayo de 2007 a la fecha, el Centro Nacional de Farmacovigilancia ha recibido:

- ❖ Tres reportes de sospechas de reacciones adversas asociadas a medroxiprogesterona, que incluye: sangrado transvaginal y dolor en la cadera.
- ❖ Doce reportes de sospechas de reacciones adversas asociadas a 5-fluorouracilo, que incluye: paro respiratorio, encefalopatía aguda, muerte, hipotensión, diaforesis, palidez, broncoaspiración, convulsión, vómitos, mucositis, deterioro neurológico, dolor exacerbado, estupor, desorientación, diarrea, inquietud, mareos, debilidad, disnea, desaturación, síndrome coronario agudo, hipertensión, temblores, letargia, dolor, salivación abundante, náuseas y epigastralgia.
- ❖ Dos reportes de sospechas de reacciones adversas asociadas a cladribina, que incluye: dolor de cabeza y malestar general.
- ❖ Un reporte de sospechas de reacciones adversas asociadas a pemetrexed, que describe prurito generalizado.
- ❖ Cincuenta y un reportes de sospechas de reacciones adversas asociadas a esketamina, que incluye: disforia, temblor, pensamiento anormal, disociación, miedo, mareos, náuseas, ulceración oral, somnolencia, trastornos del habla, eritema, apetito disminuido, estomatitis, insomnio, fatiga, ansiedad, sedación, letargia, pérdida de sensibilidad, trastorno de la lengua, hiperinesia, hipoestesia oral, alucinaciones, ideación suicida, sabor metálico, espasmos musculares, presión arterial aumentada, diarrea, resfriado, malestar general, visión borrosa, y crisis depresiva.
- ❖ Diez reportes de sospechas de reacciones adversas asociados a rivastigmina, que incluyen: Reacción cutánea (prurito e irritación) en el sitio de aplicación, agresividad, cefalea, somnolencia, reacción alérgica e insomnio.

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

A los profesionales de la salud:

- ❖ Tomar en consideración esta información de seguridad al momento de prescribir los medicamentos incluidos en esta nota de seguridad.

Industria Farmacéutica:

- ❖ Solicitamos a los laboratorios fabricantes, la actualización de monografías e insertos con la información de seguridad correspondiente a su medicamento.

Ante las sospechas de reacciones adversas a medicamentos y fallas terapéuticas, les recomendamos notificarnos 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).

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. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). En línea. Boletín sobre Seguridad de Medicamentos de Uso Humano. Edición: octubre de 2024. Publicado el 26 de noviembre de 2024. Consultado: 6 de diciembre de 2024.
2. Base de datos para la consulta de Registros Sanitarios de Medicamentos y Productos Similares. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Consultado: 6 de diciembre de 2024.
3. Base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Consultado: 6 de diciembre de 2024.

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. Última línea..... ED/MD