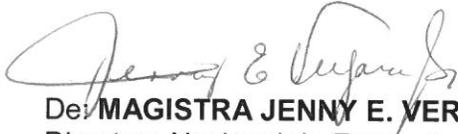


096/CNFV/DFV/DNFD  
19 de julio de 2016

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**



De: **MAGISTRA JENNY E. VERGARA S.**  
Directora Nacional de Farmacia y Drogas

### **NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS**

#### **FDA ADVIERTE SOBRE REACCIONES CUTANÉAS POCOS FRECUENTES PERO GRAVES CON OLANZAPINA**

**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 EN MATERIA DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:**

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) advierte que el fármaco antipsicótico olanzapina puede causar una reacción cutánea poco común, pero grave, que puede avanzar y afectar otras partes del cuerpo, por lo que la FDA esta añadiendo una nueva advertencia a la etiqueta de información farmacológica de todos los productos que contienen olanzapina, la cual describe esta grave afección conocida como síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés).

La olanzapina es un medicamento antipsicótico utilizado para tratar dos trastornos de salud mental: la esquizofrenia y el trastorno bipolar. Puede atenuar las alucinaciones, en las cuales la persona escucha o ve cosas que no existen, y otros síntomas psicóticos, tales como el pensamiento desorganizado

Los pacientes que toman productos que contienen olanzapina y manifiestan una fiebre acompañada de sarpullido e inflamación de los ganglios linfáticos, o inflamación del rostro, deben procurar atención médica de inmediato. La combinación de estos síntomas, de conjunto, se presenta comúnmente en el síndrome DRESS.

Es posible que el síndrome DRESS empiece como un sarpullido que puede extenderse por todo el cuerpo. Puede incluir fiebre e inflamación de los ganglios linfáticos, e inflamación del rostro. También eleva a un nivel más alto de lo normal el número de ciertos glóbulos blancos llamados eosinófilos, lo cual pueden causar inflamación o hinchazón. El síndrome DRESS puede lesionar órganos tales como el hígado, los riñones, los pulmones, el corazón o el páncreas, y puede conducir a la muerte.

#### **Datos sobre la Olanzapina:**

- La olanzapina es un medicamento antipsicótico atípico utilizado para tratar la esquizofrenia y el trastorno bipolar (episodios maniáticos o mixtos). Para el trastorno bipolar, la olanzapina puede utilizarse sola o en combinación con otros fármacos.
- La olanzapina puede atenuar las alucinaciones, en las cuales la persona escucha o ve cosas que no existen, y otros síntomas psicóticos, tales como el pensamiento desorganizado. La olanzapina también puede mitigar la manía del trastorno bipolar de tipo I.

- La olanzapina es comercializada con los nombres comerciales de Zyprexa, Zyprexa Zydis, Zyprexa Relprevv y Symbyax, así como en versiones genéricas.
- Los fármacos con el principio activo olanzapina y fluoxetina se comercializan en la forma de un producto combinado que lleva el nombre comercial de Symbyax, y sus versiones genéricas, para el tratamiento de los episodios de depresión relacionados con el trastorno bipolar de tipo I, así como de la depresión que otros tratamientos no hayan podido paliar de manera satisfactoria.
- Entre los efectos secundarios comunes de la olanzapina están: somnolencia, cansancio, aumento de peso, aumento del apetito, presión arterial baja, mareos, rigidez muscular, agitación, estreñimiento, boca seca, y temblores o estremecimientos.
- En 2015, se surtieron aproximadamente 4.1 millones recetas de olanzapina de formulación oral, y a cerca de 849,000 pacientes se les dispensó una prescripción de este fármaco en farmacias de venta externa de los Estados Unidos.

### **Síntesis de Datos:**

Una búsqueda en la Base de Datos del Sistema de Denuncia de Efectos Adversos de la FDA (FAERS, por sus siglas en inglés) identificó 23 casos de síndrome DRESS de los que se informó con el uso de la olanzapina en todo el mundo desde 1996, cuando se aprobó el primer producto que contenía este principio activo. De los 23 casos que sustentaban una relación entre la olanzapina y el síndrome DRESS, uno fue mortal. La mediana de tiempo hasta la manifestación del síndrome en los 23 casos fue de 19 días después de iniciado el tratamiento con olanzapina, con una mediana de duración de dicho tratamiento de 2 meses. La mediana de la dosis de olanzapina indicada fue de 20 mg al día, pero se informó de la manifestación del síndrome DRESS con dosis tan bajas como 5 mg por día. El FAERS únicamente incluye las denuncias presentadas ante la FDA, así que es probable que haya casos adicionales que se desconozcan.

Con respecto al caso fatal que tuvo que ver con el síndrome DRESS, la autopsia atribuyó el fallecimiento a una insuficiencia cardíaca aguda relacionada con la olanzapina. Durante la hospitalización, el paciente tuvo un episodio inicial del síndrome DRESS, seguido de una recaída.

En todos los 22 casos no fatales se informó de consecuencias graves, y en 18 hubo que hospitalizar. En uno se informó de la recurrencia del síndrome DRESS luego de reiniciar el tratamiento con olanzapina. En nueve de los casos se informó que los síntomas desaparecieron por completo tras suspenderse el tratamiento con olanzapina. Además, en seis de los casos se informó que la prueba de confirmación arrojó resultados positivos propios de las reacciones a la olanzapina. Las pruebas incluyeron la de estimulación de linfocitos para la detección de reacciones medicamentosas, la del parche, la de transformación linfoblástica, entre otras pruebas diagnósticas para la detección de alergias. Es posible que se presenten reacciones cruzadas entre la olanzapina y otros fármacos reconocidos como causantes del síndrome DRESS debido a similitudes estructurales.

El síndrome DRESS es una reacción potencialmente fatal a un medicamento, con un índice de mortalidad de hasta el 10%. La patogénesis del síndrome DRESS es incierta; sin embargo, se cree que es causado por una combinación de factores genéticos e inmunitarios, tales como defectos de desintoxicación en la vía metabólica que sigue el fármaco, resultando en la formación de metabolitos tóxicos y una respuesta inmunitaria. La reactivación de infecciones virales (el virus del herpes [VHH-6 o VHH-7]) o del virus de Epstein-Barr (VEB) también puede influir, al inducir o amplificar la reacción inmunitaria.

Actualmente no existe ningún tratamiento específico para el síndrome DRESS. La clave para controlar esta afección son la detección oportuna del síndrome, la interrupción del agente causal lo antes posible y los cuidados paliativos. En los casos en los que muchos órganos se vean afectados debe considerarse la opción de recurrir a un tratamiento con corticoides sistémicos.

### **Situación en Panamá:**

Actualmente en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, se encuentran registrados diecinueve (19) productos con el principio activo olanzapina, en las que se incluyen presentaciones de 5 y 10 mg tabletas, tabletas dispersables y polvo liofilizado para solución inyectable i.m.

Desde el 2010, se han emitido cinco notas de seguridad sobre uso, estudios y evaluaciones de reacciones adversa del principio activo olanzapina. Hasta la fecha en el Centro Nacional de Farmacovigilancia embargo no se han reportado notificaciones de sospechas de reacciones adversas relacionadas a reacciones cutáneas o síndrome de hipersensibilidad abreviado en la nota como DRESS.

### **Acciones a Ejecutar por parte de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas:**

El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha publicado cinco notas informativas relacionadas al uso de olanzapina en la página web del Ministerio de Salud, en la sección de "Notas de Seguridad de Medicamentos", descritas a continuación:

- Nota No. 143/CNFV/DFV/DNFD Olanzapina e ingesta accidental en niños (23 de diciembre de 2015).
- Nota No. 041/CNFV/DFV/DNFD La evaluación de un estudio por parte de la FDA esclarece dos muertes relacionadas con el fármaco inyectable para el tratamiento de la esquizofrenia Zyprexa Relprevv (Pamoato de Olanzapina) 13 de abril de 2015.
- Nota No. 015/CNFV/DFV/DNFD Olanzapina y aumento del índice de masa corporal y obesidad (25 de febrero de 2015).
- Nota No. 0897/CNFV/DFV/DNFD Investigan inexplicable muerte de dos pacientes que recibieron una inyección intramuscular de Olanzapina, medicamento antipsicótico atípico (24 de septiembre de 2013).
- Información sobre el uso de la Olanzapina y su uso en adolescentes (26 de febrero de 2010).

Comunicar este riesgo a través de la sección de notas de seguridad de medicamentos del sitio web del Ministerio de Salud (<http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/alertas-y-comunicados>).

### **Recomendaciones para los Pacientes y Cuidadores:**

- El tratamiento con olanzapina puede causar una reacción cutánea poco común, pero grave, que puede extenderse para cubrir gran parte del cuerpo. Los pacientes también pueden manifestar fiebre, sarpullido, inflamación de los ganglios linfáticos o inflamación del rostro. La combinación de síntomas, de conjunto, se conoce como síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés).
- Llame a su(s) profesional(es) de la salud y busque atención médica inmediata si presenta alguno de los siguientes síntomas: erupciones de la piel, fiebre, rostro hinchado, ganglios linfáticos inflamados.
- Para que funcione como es debido, la olanzapina debe tomarse todos los días, según la prescripción.
- No deje de tomar la olanzapina ni cambie de dosis sin antes consultar con su profesional de la salud. Dejar de tomar la medicina de golpe puede ser perjudicial si no lo hace bajo la supervisión directa de su profesional de la salud.
- Aborde con su profesional de la salud cualquier pregunta o inquietud que tenga sobre la olanzapina.

### **Recomendaciones para los Profesionales de la Salud:**

- Se ha informado de una hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés), una reacción cutánea grave y poco común que se presenta acompañada de una hipersensibilidad a los fármacos que contienen eosinofilia, así como de síntomas e indicios de carácter sistémico, en pacientes tratados con medicamentos que contienen olanzapina. Los pacientes pueden presentar una fiebre acompañada de sarpullido y adenopatías. El perfil del síndrome DRESS también puede incluir hepatitis, miocarditis, pericarditis, nefritis, pancreatitis y neumonitis.
- Al prescribir olanzapina, informe a los pacientes del riesgo de padecer el síndrome DRESS, una reacción cutánea grave que puede presentarse con el tratamiento.
- Explique a los pacientes cuáles son los síntomas e indicios del síndrome DRESS, e indíqueles cuándo deben procurar atención médica inmediata en caso de presentarse.
- El síndrome DRESS consiste en la manifestación de tres o más de los siguientes síntomas como: reacción cutánea (tal como sarpullido o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre y adenopatías. Una o más complicaciones sistémicas, tales como hepatitis, miocarditis, pericarditis, pancreatitis, nefritis y neumonitis.
- Si se sospecha la presencia del síndrome DRESS, el tratamiento con olanzapina debe suspenderse de inmediato.
- El síndrome DRESS es una reacción potencialmente fatal a un medicamento, con un índice de mortalidad de hasta el 10%. La patogénesis del síndrome DRESS es incierta; sin embargo, se cree que es consecuencia de una combinación de factores genéticos e inmunitarios, tales como defectos de desintoxicación en la vía metabólica que sigue el fármaco, resultando en la formación de metabolitos tóxicos y una respuesta inmunitaria. La reactivación de infecciones virales (el virus del herpes [VHH-6 o VHH-7]) o del virus de Epstein-Barr (VEB) también puede influir, al inducir o amplificar la reacción inmunitaria.
- Actualmente no existe ningún tratamiento específico para el síndrome DRESS. Las maneras importantes de controlar esta afección son la detección oportuna del síndrome, la interrupción del agente irritante lo antes posible y los cuidados paliativos. En los casos en los que muchos órganos se vean afectados debe considerarse la opción de recurrir a un tratamiento con corticoides sistémicos.

Ante la sospecha de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y/o terapéuticas, recomendamos notificarlas al Centro Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud (MINSa). Teléfono: 512-9404 o al correo electrónico [fvigilancia@minsa.gob.pa](mailto:fvigilancia@minsa.gob.pa).

Para finalizar, le agradecemos el cumplimiento de las recomendaciones emitidas en esta nota de seguridad y le solicitamos haga extensiva esta información a otros profesionales sanitarios y pacientes.

#### **Fuentes Bibliográficas:**

1. Food and Drug Administration (FDA), Estados Unidos [en línea] < <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM501405.pdf>
2. Base de Datos de Registro Sanitario de la Dirección Nacional de Farmacias y Drogas, Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada:14/07/2016]

***El objetivo de esta nota informativa es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.***

-----última línea-----FN

**“SISTEMA DE SALUD HUMANO, CON EQUIDAD Y CALIDAD, UN DERECHO DE TODOS”**

APARTADO POSTAL 06812; PANAMÁ 0618, PANAMÁ

Teléfonos: (507) 512-9404/ 9162 y Facsímil: 512-9196 - Correo electrónico: [fvigilancia@minsa.gob.pa](mailto:fvigilancia@minsa.gob.pa)