GOBIERNO NACIONAL
★ CON PASO FIRME ★

salud
Ministerio de Salud
Panamá

041-25/CNFV/DFV/DNFD

22 de mayo de 2025.

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De: **MGTER. URIEL B. PÉREZ M.**
Director Nacional de Farmacia y Drogas

REPÚBLICA DE PANAMÁ
DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

BOLETÍN SOBRE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO EMITIDO POR LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS) PARA IBUPROFENO (FORMULACIÓN SISTÉMICA O TÓPICA), FLUOROQUINOLONAS DE ADMINISTRACIÓN SISTÉMICA O INHALADA, APALUTAMIDA, CILTACABTAGÉN AUTOLEUCEL, DAPAGLIFOZINA, ÉSTERES ETÍLICOS DE ÁCIDOS DE OMEGA 3, ETOPÓSIDO, IVACAFTOR, LEVOSALBUTAMOL, SALBUTAMOL, LOMUSTINA, PREGABALINA, ROTIGOTINA, TECLISTIMAB, UPADACITINIB, ETANERCEPT Y BETA-ALANINA.

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 LAS AUTORIDADES REGULADORAS INTERNACIONALES DE REFERENCIAS EN MATERIA DE FARMACOVIGILANCIA CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

La **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)** emitió boletín sobre la seguridad de medicamentos de uso humano el cual incluye la nueva información de seguridad derivada de la evaluación de los datos de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano comercializados en España.

Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia:

Se resumen los temas sobre posibles riesgos asociados a medicamentos que han sido objeto de comunicación a profesionales sanitarios por su relevancia en la práctica clínica.

La información de seguridad indicada a continuación, en algunos casos ya se ha implementado y en otros casos se incorporará próximamente a las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos que contienen los principios activos mencionados.

- **Fluoroquinolonas de administración sistémica o inhalada: recordatorio sobre las restricciones de uso.**

  Las fluoroquinolonas sistémicas e inhaladas se asocian a reacciones adversas que, aunque se presentan muy raramente, son graves, incapacitantes, de duración prolongada y potencialmente irreversibles. Algunos datos de estudios recientes sugieren que las fluoroquinolonas se podrían seguir prescribiendo fuera de las indicaciones. No obstante, dadas las limitaciones del estudio, los resultados no son concluyentes.

  Por esta razón, recientemente la AEMPS, en colaboración con el Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN), ha realizado una encuesta para evaluar el conocimiento en relación con las restricciones de uso de fluoroquinolonas de administración sistémica o inhalada entre profesionales sanitarios cuyos resultados muestran, sin embargo, un alto grado de conocimiento.

Se recuerda a los profesionales sanitarios que estos medicamentos solo deben prescribirse para las indicaciones autorizadas y tras realizar una cuidadosa evaluación de los beneficios y riesgos en cada paciente.

- **Apalutamida: enfermedad pulmonar intersticial y síndrome de piernas inquietas.**

  Se han observado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) en informes postcomercialización de pacientes tratados con apalutamida, incluidos casos mortales. En caso de aparición y/o empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares, es importante que se interrumpa el tratamiento con apalutamida y se inicie una investigación de los síntomas.

  Si se diagnostica EPI, es necesario suspender el tratamiento con apalutamida e iniciar el tratamiento adecuado. Se incluye síndrome de piernas inquietas como reacción adversa poco frecuente.

- **Ciltacabtagén autoleucel: linfoma e inspección de la bolsa de perfusión.**

  Se ha notificado un caso de linfoma de células T CAR positivas en un estudio en curso. Por otro lado, se recuerda que hay que inspeccionar la bolsa de perfusión de ciltacabtagén autoleucel antes y después de la descongelación, para comprobar que no haya ningún daño en la integridad del envase, tales como roturas o grietas.

- **Dapagliflozina; dapagliflozina, metformina; dapagliflozina, saxagliptina: fimosis adquirida y fimosis.**

  Se han notificado casos de fimosis/fimosis adquirida concurrentes con infecciones genitales siendo en algunos casos, necesaria la circuncisión.

- **Ésteres etílicos de ácidos omega 3: riesgo de fibrilación auricular dependiente de la dosis.**

  Las revisiones sistemáticas y los metanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados destacaron un aumento del riesgo de fibrilación auricular en pacientes con enfermedades cardiovasculares establecidas o factores de riesgo cardiovascular tratados con ésteres etílicos ácidos omega-3 en comparación con placebo. El riesgo observado es dependiente de la dosis, siendo mayor con una dosis de 4 g/día. Si se desarrolla fibrilación auricular, hay que suspender el tratamiento permanentemente. Se incluye fibrilación auricular como reacción adversa de aparición frecuente.

- **Etopósido: mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad si se utiliza un filtro en línea para la administración.**

  Se observó un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la infusión cuando se utilizaron filtros en línea durante la administración de etopósido. Por tanto, no hay que utilizar filtros en línea para su administración. Se incluyen como reacción adversa las infecciones oportunistas como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

- **Ibuprofeno (formulación tópica): contraindicación en el tercer trimestre del embarazo y recomendaciones en el primer y segundo trimestre de embarazo.**

  Durante el tercer trimestre del embarazo, el uso sistémico de inhibidores de la prostaglandina sintasa, incluido ibuprofeno, puede inducir toxicidad cardiopulmonar y renal en el feto. Al final del embarazo puede producirse una hemorragia prolongada tanto en la madre como en el feto, y el parto puede retrasarse. Por lo

tanto, el uso de ibuprofeno tópico está contraindicado durante el último trimestre del embarazo.

En cuanto al uso durante el primer y el segundo trimestre, no existen datos clínicos del uso de formas tópicas de ibuprofeno. Se desconoce si la exposición sistémica a ibuprofeno alcanzada tras la administración tópica puede ser perjudicial para un embrión/feto. Durante el primer y segundo trimestre del embarazo, ibuprofeno no debe utilizarse a menos que sea claramente necesario.

Si se utiliza, la dosis debe mantenerse tan baja y la duración del tratamiento tan corta como sea posible.

- **Ibuprofeno (formulación sistémica): Síndrome de Kounis.**

  Se han notificado casos de Síndrome de Kounis en pacientes tratados con ibuprofeno. El Síndrome de Kounis se ha definido como los síntomas cardiovasculares secundarios a una reacción alérgica o de hipersensibilidad asociada a la constricción de las arterias coronarias y que puede desembocar en un infarto de miocardio.

  Se incluye síndrome de Kounis como reacción adversa con frecuencia desconocida.

- **Ibuprofeno (formulación tópica y sistémica): reacciones cutáneas adversas graves.**

  Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, en relación con el uso de ibuprofeno, incluidas la dermatitis exfoliativa, el eritema polimorfo, el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS) y la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), que pueden poner en peligro la vida o ser mortales. La mayoría de estas reacciones se produjeron durante el primer mes de tratamiento. Si aparecen signos y síntomas indicativos de estas reacciones es necesario retirar inmediatamente el ibuprofeno y considerar un tratamiento alternativo (según proceda).

  Se incorporan reacción adversa cutánea grave (incluido el eritema poliforme, la dermatitis exfoliativa, el SSJ y la NET) como reacciones adversas asociadas a ibuprofeno con frecuencia muy rara. Y el Síndrome DRESS y la PEGA con frecuencia desconocida.

- **Ivacaftor, ivacaftor y tezacaftor, ivacaftor, tezacaftor y elexacaftor: depresión y excreción en leche materna.**

  Se ha notificado depresión (incluidas la ideación y el intento de suicidio) en pacientes tratados con ivacaftor, principalmente en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor o ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, que suele aparecer en los tres meses siguientes al inicio del tratamiento y en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos. En algunos casos, se notificó una mejoría de los síntomas tras la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. Es importante avisar a los pacientes (y a los cuidadores) acerca de la necesidad de vigilar la aparición de un estado de ánimo deprimido, ideas de suicidio o cambios inusuales de comportamiento y acudir al médico de inmediato si estos síntomas aparecen.

  Los datos limitados muestran que ivacaftor se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos o niños. Se incluye depresión como reacción adversa de frecuencia no conocida.

- **Levosalbutamol y salbutamol: el uso excesivo de medicación de rescate se asocia con un empeoramiento en el control del asma y con riesgo de exacerbaciones potencialmente mortales.**

  La utilización creciente de broncodilatadores de acción corta, particularmente de agonistas beta-2 para aliviar los síntomas, indica un empeoramiento del control del asma, y hay que advertir a los pacientes que busquen atención médica lo antes posible. Bajo estas condiciones, es necesario reevaluar el tratamiento del paciente.

  El uso excesivo de agonistas beta de acción corta puede enmascarar la progresión de la enfermedad subyacente y contribuir al empeoramiento del control del asma, provocando un mayor riesgo de exacerbaciones graves del asma y de la mortalidad.

  Los pacientes que tomen salbutamol más de dos veces a la semana "a demanda", sin contar el uso profiláctico antes del ejercicio, deben ser reevaluados (es decir, síntomas diurnos, despertares nocturnos y limitaciones de la actividad debida al asma) para ajustar adecuadamente el tratamiento, ya que estos pacientes corren el riesgo de un uso excesivo de salbutamol.

  Se debe aconsejar a los pacientes a los que se les prescribe una terapia antiinflamatoria regular (por ejemplo: corticosteroides inhalados) que continúen tomando su medicación antiinflamatoria incluso cuando disminuyen los síntomas y no necesiten el medicamento.

- **Lomustina: advertencias de uso para evitar sobredosis.**

  Se debe indicar estrictamente a los pacientes que no usen dosis de lomustina superiores a la recomendada por un médico y que la dosis no se debe repetir durante al menos 6 semanas.

- **Pregabalina: pensamiento suicida tras interrupción del tratamiento.**

  Se incluye pensamiento suicida entre los síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina, tanto a corto como a largo plazo.

- **Rotigotina: reacciones distónicas.**

  Ocasionalmente se han notificado reacciones distónicas que incluyen distonía, posturas anormales, tortícolis y pleurostótonos (Síndrome de Pisa) en pacientes con enfermedad de Parkinson tras el inicio o el aumento gradual de la dosis de rotigotina. Aunque las reacciones distónicas pueden ser un síntoma de la enfermedad de Parkinson, los síntomas de algunos de estos pacientes han mejorado tras la reducción o retirada del tratamiento con rotigotina. Si se produce una reacción distónica, se debe revisar el régimen de medicación dopaminérgica y considerar un ajuste de la dosis de rotigotina.

- **Teclistimab: síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras.**

  En los ensayos clínicos y durante la experiencia postcomercialización se notificaron casos de síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras (ICANS por sus siglas en inglés), incluyendo ICANS de grado 3 y superior. Las manifestaciones clínicas más frecuentes del ICANS fueron estado confusional, nivel de consciencia disminuido, desorientación, disgrafía, afasia, apraxia y somnolencia. El inicio de la toxicidad neurológica puede ser simultáneo

con el síndrome de liberación de citoquinas (SLC), o aparecer después de la resolución de SLC o en su ausencia. El tiempo observado hasta la aparición del ICANS osciló de 0 a 21 días después de la administración de la dosis más reciente.

- **Upadacitinib: hipoglucemia en pacientes que están recibiendo tratamiento para la diabetes**

  Se han notificado casos de hipoglucemia tras el inicio del tratamiento con inhibidores de JAK, como upadacitinib, en pacientes que reciben medicación para la diabetes. Puede ser necesario ajustar la dosis del tratamiento antidiabético en caso de que se produzca hipoglucemia.

- **Otras reacciones adversas identificadas después de la evaluación de los datos de farmacovigilancia**

Principio activo	Nuevas reacciones adversas
Etanercept	Glomerulonefritis
Beta-alanina	Reacción anafiláctica

Situación en Panamá:

En la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, de acuerdo con la Base de datos de Registros Sanitarios se encuentran registrados los siguientes principios activos de esta nota de seguridad de medicamentos: fluoroquinolonas, apalutamida, dapaglifozina, ésteres etílicos de ácidos omega 3, etopósido, ibuprofeno (formulación tópica y sistémica), ivacaftor, levosalbutamol, salbutamol, pregabalina, teclistamab, upadacitinib, etanercept.

De los siguientes principios activos, no se encuentran productos comerciales registrados: ciltacabtagén autoleucel, lomustina, rotigotina, beta-alanina.

A la fecha en el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) se han recibido reportes de sospecha de reacción adversa a medicamentos (RAM) asociadas a los siguientes principios activos que se menciona en esta nota de seguridad: fluoroquinolonas, apalutamida, dapaglifozina, etopósido, ibuprofeno, salbutamol, teclistamab, upadacitinib, etanercept y pregabalina; sin embargo, ninguna de ellas está relacionada a la información publicada en esta nota de seguridad.

En la página web del del Ministerio de Salud (MINSA) en el enlace de "Notas de Seguridad de Medicamentos" http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/alertas-y-comunicados hay publicadas otras notas de seguridad relacionadas con los principios activos mencionados de esta nota de seguridad.

Ante las sospechas de reacciones adversas, y fallas terapéuticas, les recomendamos a los profesionales sanitarios notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (MINSA). Para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos se recuerda que está disponible el portal de notificaciones en línea (https://www.notificacentroamerica.net).

Le solicitamos hacer extensiva esta información a los profesionales sanitarios. Se exhorta a los Profesionales de Salud y a los pacientes a tomar en consideración la información enunciada en esta nota informativa.

Fuentes Bibliográficas:

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), España [en línea] <https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-mensual-de-seguridad-de-la-aemps-sobre-medicamentos-de-uso-humano-del-mes-de-octubre-de-2023/> [Consultado: 21/05/2025].

2. Base de Datos sobre Notificaciones de Reacciones Adveras de Medicamentos (RAMS) de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultado: 21/05/2025].

3. Base de Datos de Registro Sanitario de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultado: 21/05/2025].

SL/ED ----------última línea----------