

Nota N° 025-CNFV-DFV-DNFD-2025
Panamá, 15 de abril de 2025

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

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



NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

FLUOROPIRIMIDINAS SISTÉMICAS Y LA TOXICIDAD GRAVE EN PACIENTES CON DEFICIENCIA DE DIHIDROPIRIMIDINA DESHIDROGENASA

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 Autoridad Reguladora de Medicamentos de Canadá, Health Canada, comunica sobre nueva información relacionada a la revisión de seguridad sobre el uso de fluoropirimidinas sistémicas y la toxicidad grave en pacientes con deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa.

Las fluoropirimidinas sistémicas son una clase de medicamentos recetados que incluyen las tabletas de capecitabina y las inyecciones de fluorouracilo (5-fluorouracilo). En Canadá están autorizados para tratar varios tipos de cáncer solos o en combinación con otros medicamentos. Las tabletas de capecitabina y la inyección de fluorouracilo son medicamentos potentes y solo deben ser recetados por médicos con experiencia en medicamentos quimioterapéuticos.

Las reacciones adversas graves, potencialmente mortales o mortales (por ejemplo, estomatitis, diarrea, neutropenia y neurotoxicidad) asociadas a las fluoropirimidinas se han atribuido a una deficiencia de la actividad de la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD). La DPD es una enzima que participa en el metabolismo de la capecitabina y el fluorouracilo, y está codificada por el gen de la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPYD). Los pacientes con ciertas mutaciones en el gen DPYD que causan una ausencia completa o casi completa de la actividad de la DPD (deficiencia de DPD tiene el mayor riesgo de sufrir reacciones adversas graves, potencialmente mortales o mortales, mientras que se ha demostrado que aquellos con ciertas variantes de la DPYD que causan una deficiencia parcial de DPD tienen un mayor riesgo de toxicidad grave. El uso de tabletas de capecitabina o inyección de fluorouracilo está contraindicado en pacientes con ausencia completa conocida de actividad de la DPD (deficiencia completa de DPD), ya que ninguna dosis se ha considerado segura para estos pacientes.

Health Canada recomienda que se considere la realización de pruebas para la deficiencia de DPD antes del tratamiento con capecitabina o fluorouracilo. La prueba de genotipo es un enfoque común para detectar la deficiencia de DPD. Si bien existen 4 variantes principales de DPYD asociadas con una ausencia parcial o completa de actividad de DPD (c.1905+1G>A, c.2486A>T, c.1679T>G y c.1236G>A [variante sinónima c.1129-59230 G]), la evidencia de estas variantes se ha establecido en gran medida a partir de pacientes de ascendencia europea. La utilidad predictiva de estas variantes puede ser limitada en otras poblaciones étnicas o raciales, donde otras variantes asociadas con un mayor riesgo pueden ser prevalentes (por ejemplo, c.557A>G en pacientes de ascendencia africana). Las opciones de prueba para el genotipo DPYD pueden variar desde el análisis dirigido de variantes específicas hasta la secuenciación de toda la región codificante. Algunos pacientes, como los de la ascendencia no europea, pueden ser portadores de otras variantes de riesgo que no se incluyen comúnmente en las pruebas genéticas dirigidas.

Entre el 1 de enero de 2019 al 5 de febrero de 2025, Health Canada recibió 10 reportes de reacciones adversas que implicaban toxicidad grave asociada con fluoropirimidinas sistémicas (6 relacionadas con capecitabina y 4 con fluorouracilo) en pacientes con deficiencia de DPD. De los 10 casos, 6 tuvieron un desenlace mortal. De los 6 casos mortales, uno involucró una prueba prospectiva del genotipo DPYD que no logró identificar la deficiencia DPD del paciente. Las variaciones en el gen DPYD se confirmaron posteriormente mediante la secuenciación completa del gen. En los otros 5 casos mortales, no se pudo confirmar si las pruebas de genotipo de DPYD no identificaron la deficiencia del DPD del paciente debido a la limitada información disponible.

Información para los profesionales de la salud:

- Los profesionales de la salud deben ser conscientes de los riesgos asociados con la deficiencia de DPD e informar a los pacientes antes del tratamiento sobre la posibilidad de reacciones adversas graves o potencialmente mortales. Se debe aconsejar a los pacientes que deben tomar la capecitabina y buscar atención médica inmediata si experimentan alguna reacción adversa grave o potencialmente mortal, como estomatitis, diarrea, neutropenia y neurotoxicidad. La terapia de fluorouracilo debe suspenderse si el paciente muestra algún signo de estas reacciones adversas graves o potencialmente mortales.
- Se debe considerar la realización de pruebas para detectar la deficiencia de DPD antes iniciar tratamiento con capecitabina o fluorouracilo, según la disponibilidad local.
- Es importante comprender las limitaciones de cualquier método de prueba. La mayoría de las pruebas de genotipo para la deficiencia de DPD utilizan ensayos específicos para detectar variantes específicas. Algunos pacientes, como los de ascendencia no europea, pueden ser portadores de variantes DPYD que no se incluyen comúnmente en las pruebas genéticas específicas.
- En pacientes con deficiencia de DPD no reconocida, así como en pacientes que dan negativo en las pruebas para variaciones específicas de DPYD, pueden producirse toxicidades potencialmente mortales que se manifiestan como una sobredosis aguda. En caso de toxicidad aguda de grado 2 a 4, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente. Se debe considerar la suspensión permanente según la evaluación clínica del inicio, la duración y la gravedad de las toxicidades observadas.

Situación en Panamá

Actualmente en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, se encuentran registrados productos que contienen como principio activo capecitabina y fluorouracilo.

A la fecha en el Centro Nacional de Farmacovigilancia no se ha recibido reportes de sospecha de reacción adversa a medicamentos (RAM) relacionada a toxicidad grave en pacientes con deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa asociada al uso de capecitabina ó fluorouracilo.

Acciones del Centro Nacional de Farmacovigilancia

El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha emitido las siguientes notas de seguridad de medicamento relacionada a los principios activo capecitabina y fluorouracilo, las mismas se encuentran publicadas en la página web del Ministerio de Salud, procedemos a detallarla las mismas:

Capecitabina

- Nota de Seguridad de Medicamentos 021-23/CNFV/DFV/DNFD del 18 de marzo de 2025, titulada: "Nueva información de seguridad para aciclovir, afatinib, apixaban, atezolizumab, capecitabina, dabrafenib, efgartigimodalfa, entrectinib, fenfluramina, iobitridol, latanoprost/netarsudil, lenvatinib, onasemnogén, abeparvovec, roxadustat, subcitrate de bismuto, metronidazol y clorhidrato de tetraciclina, tislelizumab, tolvaptán, trastuzumab, deruxtecán, ublituximab, vedolizumab, vacuna frente al sarampión, parotiditis y rubéola".
https://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/021-25-nsm-boletin_de_informacion_de_seguridad_aemps_enero_2025.pdf

- Nota de Seguridad de Medicamentos 025-20/CNFV/DFV/DNFD del 23 de junio de 2020, titulada: "Agencia Europea de Medicamentos recomienda realizar pruebas de actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) previo al tratamiento con fluorouracilo, capecitabina y tegafur".
https://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/025-20_nota_de_seguridad_sobre_fluoruracilo_capecitabina_y_tegapur.pdf
- Nota de Seguridad de Medicamentos 016/CNFV/DFV/DNFD del 04 de febrero de 2019, titulada: "Actualización de seguridad- información importante para prescribir Xeloda® (Capecitabina)".
https://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/016_nota_de_seguridad.pdf
- Nota de Seguridad de Medicamentos 096/CNFV/DFV/DNFD del 4 de agosto de 2015, titulada: "Ácido fólico puede aumentar el riesgo de toxicidad por capecitabina".
https://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/acido_folico_capecitabina.pdf
- Nota de Seguridad de Medicamentos 1530/CNFV/DFV/DNFD del 19 de noviembre de 2014, titulada: "Información para los profesionales de la salud: informe del Laboratorio Roche sobre caso confirmado de falsificación en Honduras del producto Xeloda® (capecitabina) comprimidos de 500mg".
https://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/alerta_de_xeloda.pdf
- Nota de Seguridad de Medicamentos 0092/CNFV/DFV/DNFD del 30 de enero de 2014, titulada: "Reacciones adversas cutáneas graves presentadas durante el tratamiento con capecitabina".
https://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/nota_informativa_capecitabina_sin_circular.pdf

Fluorouracilo

- Nota de Seguridad de Medicamentos 075-24/CNFV/DFV/DNFD del 17 de diciembre de 2024, titulada: "Medicamentos que contienen 5-fluorouracilo (IV): en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, la fenotipificación de la deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) mediante la medición de los niveles de uracilo en sangre debe interpretarse con precaución".
https://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/alerta_de_5-fu_firmada.pdf
- Nota de Seguridad de Medicamentos 068-24/CNFV/DFV/DNFD del 6 de diciembre de 2024, titulada: "Nueva información de seguridad para medroxiprogesterona, 5-fluorouracilo, cabotegravir, cladribina, epcoritamab, mesalazina, premetrexes, esketamina y rivastigmina".
https://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/068-24-nueva_informacion_de_seguridad-boletin_de_la_aemps-octubre_2024.pdf
- Nota de Seguridad de Medicamentos 063-24/CNFV/DFV/DNFD del 13 de noviembre de 2024, titulada: "Boletín sobre seguridad de medicamentos de uso humano de septiembre de 2024 emitido por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para metamizol, 5-fluorouracilo, medroxiprogesterona, alopurinol, amantadina, amiodarona, amitriptilina, brivaracetam, dapagliflozina/metformina, macrogol 3350, nomegestrol/estradiol, odeixibat, osilodrostat, secukinumab, valproato".
https://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/nota_de_seguridad_063-24.pdf
- Solicitar a los laboratorios fabricantes de productos con levetiracetam, incluir en la monografía e inserto información de seguridad relacionada al síndrome de reacción a medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), anafilaxia y angioedema, comportamientos anómalos y agresivos, convulsiones durante el embarazo y eritema multiforme.
- Comunicar esta información de seguridad a través de la sección de notas de seguridad de medicamentos de la página web de del Ministerio de Salud
<https://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/alertas-y-comunicados>

Ante las sospechas de reacciones adversas y fallas terapéuticas, les recomendamos a los profesionales sanitarios notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (MINSa), a través de los formularios correspondientes. Se les recuerda que está disponible el portal de notificaciones en línea (www.notificacentroamerica.net) para las sospechas de reacciones adversas y (<https://faddi-minsa.panamadigital.gob.pa/login>) para las sospechas de fallas terapéuticas.

Página 4
Nota N° 025-CNFV-DFV-DNFD-2025
Panamá, 15 de abril de 2025

Para finalizar, le agradecemos tomar en consideración la información comunicada en esta nota de seguridad y le solicitamos haga extensiva esta información a otros profesionales de la salud y pacientes.

Fuentes de Información:

- Autoridad Reguladora de Medicamentos en Canadá (Health Canada), [en línea] [Consultada: 14/04/25]
< <https://health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/march-2025.html#a2.1.1>>
- Base de Datos de Notas de Seguridad de Medicamentos de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 14/04/25]
- Base de Datos de Registro Sanitario de Medicamentos y Productos Similares de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 14/04/25]

P.D.: 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. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.

ED/ia-----última línea-----

