

Nota N° 006-CNFV-DFV-DNFD-2025
Panamá, 29 de enero de 2025

Para: PROFESIONALES DE LA SALUD




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

NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

CONCLUSIONES DE LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS (EMA) SOBRE LA MODIFICACIÓN DE LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE LOS PRODUCTOS QUE CONTIENEN AZATIOPRINA, ÓXIDO NÍTRICO Y RISPERIDONA.

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, DANDO LE 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 Europea de Medicamentos (EMA) ha emitido las conclusiones científicas dispuestas en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre las señales de seguridad detectadas en productos que contienen azatioprina, óxido nítrico y risperidona.

La azatioprina es un inmunodepresor y citotóxico, análogo de la purina, que en el organismo se convierte en 6-mercaptopurina. Inhibe la síntesis de ADN por disminución de las reservas de nucleótidos en los linfocitos T y B. Se utiliza sola o en combinación con otros agentes (normalmente corticosteroides), en procesos en los que sea preciso modificar la respuesta inmunitaria. Su acción terapéutica provoca un efecto ahorrador de esteroides, reduciendo la toxicidad asociada a altas dosis y al uso prolongado de los mismo ^[1].

El óxido nítrico es un vasodilatador selectivo pulmonar que actúa disminuyendo la presión arterial pulmonar y mejorando la relación ventilación-perfusión. Activa la guanilciclasa uniéndose a su componente hem y produciendo GMP cíclico, con la consecuente relajación del músculo liso vascular pulmonar. Al ser inhalado, desde el alveolo se difunde al músculo liso vascular y en el torrente circulatorio se inactiva rápidamente, convirtiéndose en metahemoglobina y nitratos ^[2].

La risperidona es un tipo de medicamento antipsicótico que trata afecciones mentales como la esquizofrenia, el trastorno bipolar y algunos síntomas del autismo. Actúa equilibrando los niveles de dopamina y serotonina en el cerebro, sustancias que ayudan a regular el estado de ánimo, las conductas y los pensamientos ^[3].

Azatioprina – Hipertensión portal no cirrótica/ enfermedad vascular portosinusoidal

El PRAC ha evaluado la evidencia disponible y concluyó que los productos que contienen azatioprina deben actualizar su información de seguridad para advertir sobre el riesgo de hipertensión portal no cirrótica y enfermedad vascular portosinusoidal. Se recomienda la monitorización hepática rutinaria durante el tratamiento y la suspensión inmediata ante signos de disfunción hepática grave.

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado tachado atravesado con barra)

A. Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto>

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto. Ver Sección	Reacción Adversa
Sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso	<u>Se han notificado casos de hipertensión portal no cirrótica/enfermedad vascular portosinusoidal. Entre los signos clínicos tempranos se incluyen anomalías de las enzimas hepáticas, ictericia leve, trombocitopenia y esplenomegalia (ver sección 4.8). Se debe informar al paciente de los síntomas de lesión hepática y aconsejarle que se ponga en contacto con su médico inmediatamente si estos aparecen, indicándole que interrumpa inmediatamente el tratamiento con azatioprina si se manifiesta ictericia.</u>
Sección 4.8 Reacciones adversas	<u>Hipertensión portal no cirrótica, enfermedad vascular portosinusoidal</u>

B. Prospecto

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto. Ver sección	Reacción Adversa
Sección 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar <Azatioprina>	<u>Lesión hepática</u> <u>El tratamiento con Inombre del medicamento] puede afectar al hígado y su médico vigilará periódicamente su función hepática. Informe a su médico si experimenta síntomas de lesión hepática (ver sección 4 <<Posibles efectos adversos>>).</u>
Sección 4. Posibles efectos adversos	<u>Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)</u> <u>Daño hepático grave que puede ser potencialmente mortal, especialmente en pacientes trasplantados que reciben tratamiento a largo plazo (como lesión hepática, hipertensión portal no cirrótica o enfermedad vascular portosinusoidal). Informe a su médico si experimenta alguno de los siguientes síntomas: coloración amarillenta de la piel y del blanco de los ojos ictericia) aparición fácil de hematomas, molestias abdominales, pérdida de apetito, fatiga, náuseas o vómitos.</u>

Página 3
Nota N° 006-CNFV-DFV-DNFD-2025
Fecha: 29 de enero de 2025

Óxido nítrico – Edema pulmonar en pacientes con enfermedad veno-oclusiva

Se ha identificado que la administración de óxido nítrico puede inducir edema pulmonar en pacientes con enfermedad veno-oclusiva pulmonar. En estos casos, se recomienda interrumpir el tratamiento y evaluar la posibilidad de esta afección si el paciente presenta dificultad respiratoria o signos de insuficiencia pulmonar.

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo subrayado y en **negrita**, texto eliminado tachado-atrasado-con barra)

A. Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto >

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto. Ver sección	Reacción Adversa
Sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso	<u>Enfermedad veno-oclusiva pulmonar</u> <u>Se han notificado casos de edema pulmonar potencialmente mortal con óxido nítrico cuando se utiliza en pacientes con enfermedad veno-oclusiva pulmonar. Por tanto, se debe evaluar cuidadosamente la posibilidad de una enfermedad veno-oclusiva si aparecen signos de edema pulmonar tras la administración de óxido nítrico a pacientes con hipertensión pulmonar. Si se confirma esta información se suspenderá el tratamiento.</u>

B. Prospecto

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto. Ver sección	Reacción Adversa
Sección 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar [nombre del medicamento]	<u>Se han notificado casos de retención de líquidos en los pulmones con óxido nítrico en paciente que padecen una enfermedad causada por una vena bloqueada o estrecha en los pulmones. Si usted (como paciente) o su hijo (como paciente) presenta falta de aliento o dificultad para respirar, póngase en contacto con su médico inmediatamente.</u>

Risperidona – Errores de medicación asociados a sobredosis accidentales en niños y adolescentes tratados con risperidona 1 mg/ml solución oral

Se han reportado casos de sobredosis accidentales en niños y adolescentes debido a errores en la administración de la solución oral de risperidona. Para reducir este riesgo, el PRAC recomienda mejorar la claridad del sistema de dosificación mediante dispositivos medidores de fácil interpretación y guías ilustradas para los cuidadores.

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo subrayado y en **negrita**, texto eliminado tachado-atrasado-con barra)

Página 4
Nota N° 006-CNFV-DFV-DNFD-2025
Fecha: 29 de enero de 2025

A. Prospecto

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto. Ver sección	Reacción Adversa
<p>Sección 3. Cómo tomar [nombre del medicamento]</p>	<p>La solución viene con un <dispositivo dosificador, esto es, pipeta o jeringa>. <u>Utilice solo el <dispositivo dosificador> suministrado con este medicamento para medir la dosis prescrita por el médico.</u> Debe utilizarse para ayudarle a medir la cantidad <u>dosis</u> exacta del medicamento que necesita. <u>Preste atención al medir una dosis pequeña, por ejemplo, para 0,25 mg es preciso medir 0,25 ml (un cuarto de mililitro); para 0,5 mg es preciso medir 0,5 ml (medio mililitro).</u></p> <p>Siga estos pasos:</p> <p>[...]</p> <p>7. Enjuague el <dispositivo dosificador, esto es, pipeta o jeringa> con agua y <u>deje secar al aire.</u></p>

Situación en Panamá

Actualmente en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, se encuentran registrados los siguientes productos comerciales que contienen como principio activo azatioprina, óxido nítrico y risperidona.

AZATIOPRINA

Nombre del Producto	Registro Sanitario	Fabricante
IMUPRIN 50 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA	108824	REMEDICA LTD.
IMURAN 50 MG TABLETAS RECUBIERTAS.	74062	EXCELLA GMBH
IMUNEN 50MG TABLETAS RECUBIERTAS	104226	CRISTALIA PRODUCTOS QUÍMICOS FARMACEUTICOS LTDA.
AZATIOPRINA 50 MG TABLETAS RECUBIERTAS	100845	DOUGLAS MANUFACTURING LTD

ÓXIDO NÍTRICO

Nombre del Producto	Registro Sanitario	Fabricante
AIRE PARA USO HUMANO EN ESTADO GASEOSO PARA INHALACION	74709	ACETI-OXIGENO, S.A.

RISPERIDONA

Nombre del Producto	Registro Sanitario	Fabricante
SPIRON 1 MG/ML SOLUCIÓN ORAL PARA GOTAS	60669	LABORATORIOS ANDROMACO S.A.
SPIRON 1 MG/ML SOLUCIÓN ORAL PARA GOTAS	115045	TECNANDINA S.A.
RISDON 1 MG TABLETAS	73595	GUTIS LTDA.
RESKIZOF 1MG/ML SOLUCIÓN ORAL	104333	LABORATORIOS PISA, S.A. DE C.V.
RISPERIDONA 3 MG MK TABLETA RECUBIERTA	87851	TECNOQUÍMICAS, S.A.
PSICODOL 1 MG TABLETAS	104403	LABORATORIOS LAMFER
PSICODOL 2 MG TABLETAS	104404	LABORATORIOS LAMFER
PSICODOL 1 MG/ML SOLUCIÓN ORAL	104405	LABORATORIOS LAMFER
RISPERIDONA 1MG MK TABLETA RECUBIERTA	87849	TECNOQUÍMICA S.A.

Página 5
Nota N° 006-CNFV-DFV-DNFD-2025
Fecha: 29 de enero de 2025

RISPERDAL CONSTA 25MG/MIAL /POLVO PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN PROLONGADA I.M. + DILUYENTE	59374	ALKERMES, INC.
RISPERDAL 1MG/ML SOLUCION ORAL	48818	JANSSEN CILAG, S.A. DE C.V.
RISPERIDONA 1MG TABLETAS RECUBIERTAS	77037	CHEMPRO PHARMA PVT. LTD.
SPIRON 2 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	56220	LABORATORIOS ANDROMACO S.A.
SPIRON 1MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.	56219	LABORATORIOS ANDROMACO S.A.
RISPERDAL 1MG TABLETAS	45791	JANSSEN CILAG, S.A. DE C.V.
RISPOLUX 2MG TABLETAS RECUBIERTAS CON PELÍCULA	86538	SANDOZ DO BRASIL INDUSTRIA FARMACÉUTICA LTDA.
RISPOLUX 1MG TABLETAS RECUBIERTAS CON PELÍCULA	86537	SANDOZ DO BRASIL INDUSTRIA FARMACÉUTICA LTDA.
RISDON 3 (3MG) TABLETAS	80920	GUTIS, LTDA

Fuente: Base de Datos de Registro Sanitario de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas

A la fecha en el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) se han recibido reportes de sospechas de reacción adversa a medicamentos (RAM) asociadas al principio activo azatioprina y risperidona; sin embargo, no están relacionadas a la información publicada en esta nota de seguridad.

La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, a través del CNFV emitió las siguientes notas de seguridad de medicamentos relacionada con el uso de azatioprina y risperidona, las mismas se encuentran publicadas en la página web del Ministerio de Salud, procedemos a detallar las mismas:

AZATIOPRINA

- 📌 Nota 1297/CNFV/DFV/DNFD del 16 de febrero de 2014. Titulada: "Azatioprina y Mercaptopurina se asocian con linfoma hepatoesplénico de células T."
- 📌 Nota 008/CNFV/DFV/DNFD del 14 de enero de 2015. Titulada: "Azatioprina se asocia a reactivación de citomegalovirus."
- 📌 Nota 019/CNFV/DFV/DNFD del 12 de febrero de 2015. Titulada: "Revisión de seguridad de azatioprina por el riesgo de desarrollar leucoencefalopatía multifocal progresiva."

RISPERIDONA

- 📌 Nota 0082/CNFV/DFV/DNFD del 28 de enero de 2014. Titulada: "Risperidona y Paliperidona: riesgo del síndrome del iris flácido intraoperatorio en pacientes sometidos a cirugía de cataratas."
- 📌 Nota 0058/CNFV/DFV/DNFD del 28 de mayo de 2015. Titulada: "RISPERIDONA: Restricción de la indicación en demencia."
- 📌 Nota 132/CNFV/DFV/DNFD del 12 de octubre de 2015. Titulada: "Información para prescribir de Risperidona (Risperdal) y Paliperidona (Invega) en Panamá."
- 📌 Nota 0100/CNFV/DFV/DNFD del 11 de septiembre de 2017. Titulada: "Antipsicóticos atípicos – Evaluación del riesgo potencial de la apnea del sueño."
- 📌 Nota 044/CNFV/DFV/DNFD del 19 de junio de 2018. Titulada: "Riesgo potencial de reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) con el uso de antipsicóticos atípicos."

La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas comunicará esta información a través de la sección de notas de seguridad de medicamentos del Ministerio de Salud (<http://www.minsa.gob.pa/información-salud/alertas-y-comunicados>).

Página 6

Nota N° 006-CNFV-DFV-DNFD-2025

Fecha: 29 de enero de 2025

El Centro Nacional de Farmacovigilancia recomienda a los profesionales de salud tomar en consideración la nueva información de seguridad enunciada.

Se solicita a los laboratorios fabricantes incluir la información de seguridad enunciada en esta nota de seguridad en la ficha técnica o monografía y en el inserto o prospecto de sus productos comerciales registrados.

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 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.

Fuentes de Información:

1. Azatioprina | Asociación Española de Pediatría, [En línea] <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/azatioprina> [Consultada: 27/01/2025]
2. Óxido nítrico inhalado | Asociación Española de Pediatría, [En línea] <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/oxido-nitrico-inhalado> [Consultada: 27/01/2025]
3. Risperidona | Cleveland Clinic, [En línea] <https://my.clevelandclinic.org/health/drugs/20391-risperidone-tablets> [Consultada: 27/01/2025]
4. Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Europa, [en línea] https://www.ema.europa.eu/es/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-25-28-november-2024-prac_es.pdf [Consultada: 27/01/2025]
5. Base de Datos de Registro Sanitario de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 27/01/2025]
6. Base de Datos sobre Notificaciones de Reacciones Adversas de Medicamentos (RAMs) de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 27/01/2025]
7. Base de Datos de Notas de Seguridad de Medicamentos de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 27/01/2025]

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/mfc -----última línea-----