

Nota N° 017-CNFV-DFV-DNFD-2025  
Panamá, 28 de febrero de 2025

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

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



### NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

**BOLETÍN SOBRE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO DE DICIEMBRE DE 2024 EMITIDO POR LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS) PARA METAMIZOL, FEZOLINETANT, AZATIOPRINA, BROMURO DE ACLIDINIO, CLORHEXIDINA/ALCOHOL ISOPROPÍLICO, EMPAGLIFLOZINA, EMPAGLIFLOZINA/METFORMINA, METFORMINA, NEBIVOLOL, OXALIPLATINO, ÓXIDO NÍTRICO, PROMETAZINA, TACROLIMUS.**

**EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD COMUNICADA POR AGENCIAS REGULADORAS DE REFERENCIA, EN MATERIA DE FARMACOVIGILANCIA, CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), emitió boletín en el mes de diciembre del 2024, sobre la seguridad de medicamentos de uso humano que incluye nueva información de seguridad basada en la evaluación de los datos de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano comercializados en España, así como otras publicaciones de la página web de la Agencia.

#### **Comunicaciones sobre seguridad de medicamentos**

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

- **Medicamentos que contienen metamizol: medidas importantes para minimizar los desenlaces graves del riesgo conocido de agranulocitosis.**  
Los pacientes tratados con medicamentos que contienen metamizol deben ser informados de lo siguiente:

- ✓ Los síntomas tempranos que sugieren agranulocitosis, como fiebre, escalofríos, dolor de garganta y cambios dolorosos en las mucosas, especialmente en la boca, nariz y garganta, o en la zona genital o anal.
- ✓ La necesidad de estar atento a estos síntomas, ya que la agranulocitosis puede aparecer en cualquier momento durante el tratamiento, e incluso poco después de su finalización.
- ✓ La necesidad de suspender el tratamiento y buscar atención médica inmediata si presentan algunos de estos síntomas.

Si se toma metamizol para la fiebre. Algunos síntomas de la agranulocitosis pueden pasar desapercibidos. De manera similar, los síntomas pueden estar enmascarados si los pacientes están recibiendo tratamiento con antibiótico.

Si los signos y síntomas sugieren agranulocitosis, debe realizarse un recuento sanguíneo completo de inmediato (incluyendo la fórmula leucocitaria), y se debe suspender el tratamiento mientras se espera los resultados. Si se confirma la agranulocitosis, el tratamiento no se debe reiniciar.

Se elimina la recomendación de realizar recuentos sanguíneos rutinarios en pacientes tratados con medicamentos que contienen metamizol.

La administración de metamizol está contraindicada en pacientes que hayan experimentado previamente agranulocitosis inducida por metamizol (u otras pirazonas o pirazolidinas), alteraciones de la función de la médula ósea o enfermedades del sistema hematopoyético.

- **Fezolinetant (Veoza): nuevas recomendaciones para prevenir el daño hepático.** Se han notificado casos de daño hepático con fezolinetant, medicamento indicado para el tratamiento de los sofocos y sudores nocturnos moderados a graves asociados a la menopausia.

Tras revisar toda la evidencia disponible, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC, por sus siglas en inglés) ha establecido nuevas recomendaciones para el control de la función hepática:

- ✓ Realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento.
- ✓ Realizar pruebas mensuales de función hepática durante los tres primeros meses de tratamiento y, posteriormente, según criterio clínico. También deben realizarse si hay síntomas que sugieran que puede haber daño hepático.
- ✓ En caso de alteración de la función hepática, repetir las pruebas hasta que los parámetros se hayan normalizado.
- ✓ Suspender el tratamiento en ciertos casos de elevación de transaminasas y bilirrubina o cuando elevación de las transaminasas se acompañe de signos o síntomas que sugieran daño hepático.

#### **Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia**

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

- **Azatioprina: hipertensión portal no cirrótica/ enfermedad vascular portosinusoidal**

Se han notificado casos de hipertensión portal no cirrótica/enfermedad vascular portosinusoidal con azatioprina. Los signos clínicos tempranos incluyen alteraciones en las enzimas hepáticas, ictericia leve, trombocitopenia y esplenomegalia. Hay que informar a los pacientes sobre los síntomas de daño hepático e indicarles que busquen atención médica inmediata si aparecen.

Se añade la hipertensión portal no cirrótica/enfermedad vascular portosinusoidal como una reacción adversa de frecuencia no conocida.

- **Bromuro de aclidino: arritmias cardíacas**

Se han observado arritmias cardíacas, incluidas fibrilación auricular y taquicardia paroxística, tras la administración de bromuro de aclidinio. Por lo tanto, hay que utilizarlo con precaución en pacientes con arritmias cardíacas, antecedentes de estas o con factores de riesgo asociados.

Se añaden las arritmias cardíacas, incluidas fibrilación auricular y taquicardia paroxística como reacciones adversas de este medicamento.

- **Clorhexidina/alcohol isopropílico: riesgo de incendio en el quirófano.**

Se han notificado casos de incendio en el quirófano que dieron lugar a quemaduras graves en el paciente con el uso de medicamentos que contienen la combinación clorhexidina/alcohol isopropílico. Se han actualizado las advertencias y precauciones especiales de empleo, conservación y eliminación.

○ **Empagliflozina, empagliflozina/metformina: cetoacidosis, aumento del hematocrito, fimosis.**

Se ha observado cetoacidosis prolongada y glucosuria persistente con empagliflozina. Tras la interrupción del tratamiento con empagliflozina, la cetoacidosis puede durar más de lo previsto de acuerdo con la semivida plasmática. En estos periodos prolongados de cetoacidosis podrían intervenir factores independientes de empagliflozina, como la deficiencia de insulina.

También se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con empagliflozina. Hay que vigilar a los pacientes con elevaciones pronunciadas del hematocrito e investigar una posible enfermedad hematológica subyacente.

Además, se han notificado casos de fimosis o fimosis adquirida junto con infecciones genitales, siendo necesaria la circuncisión en algunos casos.

○ **Fezolinetant: lesión hepática inducida por fármacos (DILI, por sus siglas en inglés).**

Se han notificado casos de elevaciones de al menos 3 veces el límite superior normal (LSN) de alanina aminotransferasa (ALT) y de aspartato aminotransferasa (AST) en mujeres tratadas con fezolinetant, incluyendo casos graves con aumento de bilirrubina total y síntomas indicativos de daño hepática. En general, los valores elevados en las pruebas de función hepática (PFH) y los síntomas indicativos de daño hepático fueron reversibles al suspender el tratamiento. Hay que realizar PFH antes de iniciar el tratamiento con fezolinetant (no se debe iniciar si ALT o AST es  $\geq 2$  x LSN o si la bilirrubina total es elevada, por ejemplo,  $\geq 2$  x LSN), mensualmente durante los primeros tres meses de tratamiento y posteriormente según el criterio clínico, así como cuando aparezcan síntomas indicativos de daño hepático.

El tratamiento se debe suspender en los siguientes casos:

- ✓ Las elevaciones de las transaminasas son  $\geq 3$  x LSN con: bilirrubina total  $> 2$  x LSN o síntomas de daño hepático.
- ✓ Las elevaciones de las transaminasas son  $> 5$  x LSN.

Hay que mantener la monitorización de la función hepática hasta que se haya normalizado.

Además, hay que informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de daño hepático, así como recomendarles que se pongan en contacto con su médico de inmediato cuando aparezcan.

○ **Metformina: advertencia en pacientes con enfermedades mitocondriales conocidas o sospechadas.**

En los pacientes con enfermedades mitocondriales conocidas, como el síndrome de encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios similares a ictus (MELAS) y la diabetes de herencia materna y sordera (MIDD), no se recomienda el uso de metformina debido al riesgo de exacerbación de la acidosis láctica y de complicaciones neurológicas que pueden empeorar la enfermedad.

Si aparecen signos y síntomas indicativos de síndrome MELAS o de MIDD tras la toma de metformina, hay que retirar inmediatamente el tratamiento y realizar una rápida evaluación diagnóstica.

○ **Nebivolol: interacción**

El uso concomitante de betabloqueantes con sulfonilureas podría aumentar el riesgo de hipoglucemia grave. Hay que aconsejar a los pacientes diabéticos que controlen cuidadosamente los niveles de glucosa en sangre.

- **Oxaliplatino: esplenomegalia, anemia hemolítica Coombs positiva.**  
Existen datos procedentes de casos clínicos y la literatura que indican que puede aparecer esplenomegalia como consecuencia de reacciones adversas al oxaliplatino ya conocidas, como el síndrome de obstrucción sinusoidal y la hipertensión portal. Por lo tanto, en caso de aparecer esplenomegalia, deben considerarse trastornos vasculares hepáticos inducidos por el fármaco.

Además de la ya conocida anemia hemolítica microangiopática que se produce en el contexto de síndrome urémico hemolítico, se añade la anemia hemolítica Coombs positiva como reacción adversa al oxaliplatino.

- **Óxido nítrico: edema pulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar venooclusiva.**  
Se han notificado casos potencialmente mortales de edema pulmonar con óxido nítrico en pacientes con enfermedad pulmonar venooclusiva. Por tanto, hay que evaluar cuidadosamente la posibilidad de una enfermedad venooclusiva si aparecen signos de edema pulmonar tras la administración de óxido nítrico a pacientes con hipertensión pulmonar. Si se confirma, hay que suspender el tratamiento.
- **Prometazina: prolongación del intervalo QT.**  
Dado que las fenotiazinas pueden prolongar el intervalo QT, se recomienda precaución en pacientes tratados con bradicardia pronunciada, enfermedad cardiovascular o con una forma hereditaria de prolongación del intervalo QT.

Se requiere especial precaución cuando la prometazina se utiliza simultáneamente con otras sustancias o medicamentos que dan lugar a una prolongación del intervalo QT, como algunas fenotiazinas (clorpromazina, levomepromazina), tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol, citalopram, metadona, pentamidina y moxifloxacino.

En casos de sobredosis de fenotiazinas se han descrito prolongaciones del intervalo QT y arritmias graves con desenlace mortal.

Se añaden como reacciones adversas de frecuencia no conocida la prolongación del intervalo QT, torsade de pointes, síndrome neuroléptico maligno, hiperactividad psicomotora, alucinaciones, agresividad y trombocitopenia.

- **Tacrólimus: neoplasias malignas.**  
Se han notificado casos de sarcoma de Kaposi, incluyendo formas agresivas de la enfermedad y desenlaces mortales, en pacientes tratados con tacrólimus. En algunos casos, se ha observado regresión de sarcoma de Kaposi tras reducir la intensidad de inmunosupresión.
- **Otras reacciones adversas identificadas después de la evaluación de los datos de farmacovigilancia.**

Principio activo	Nuevas reacciones adversas
Dimenhidrinato (Biodramina chicles medicamentosos)	Hipoestesia oral.
Durvalumab	Polimialgia reumática, mielitis transversa.
Furoato de fluticasona	Disgeusia, ageusia, anosmia, disfonía, afonía.
Tirzepatida	Disestesia, retraso en el vaciado gástrico.
Tremelimumab	Mielitis transversa, rabdomiólisis.
Vacuna (RSVPREF) de subunidad F estabilizada en perfusión frente al virus respiratorio sincitial.	Necrosis en el lugar de la inyección.

### **Situación en Panamá**

Actualmente la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, mantiene registrados productos comerciales para algunos de los principios activos mencionados en esta nota de seguridad de medicamento, debido a esto procedemos a presentar un resumen de la nueva información de seguridad de medicamentos comunicada por la AEMPS para los diferentes principios activos.

<b>Principio activo</b>	<b>Nueva información de seguridad</b>
Azatioprina	Se añade la hipertensión portal no cirrótica/enfermedad vascular portosinusoidal como una reacción adversa de frecuencia no conocida.
Bromuro de aclidinio	Se añaden las arritmias cardíacas, incluidas fibrilación auricular y taquicardia paroxística como reacciones adversas de este medicamento.
Clorhexidina/ alcohol isopropílico	Riesgo de incendio en el quirófano. Se han actualizado las advertencias y precauciones especiales de empleo, conservación y eliminación.
Empagliflozina, empagliflozina/metformina	Se ha observado cetoacidosis prolongada y glucosuria persistente con empagliflozina.  También se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con empagliflozina.  Se han notificado casos de fimosis o fimosis adquirida junto con infecciones genitales, siendo necesaria la circuncisión en algunos casos.
Fezolinetant	Se han notificado casos de elevaciones de al menos 3 veces el límite superior normal (LSN) de alanina aminotransferasa (ALT) y de aspartato aminotransferasa (AST) en mujeres tratadas con fezolinetant, incluyendo casos graves con aumento de bilirrubina total y síntomas indicativos de daño hepático.
Metformina	En los pacientes con enfermedades mitocondriales conocidas, como el síndrome de encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios similares a ictus (MELAS) y la diabetes de herencia materna y sordera (MIDD), no se recomienda el uso de metformina debido al riesgo de exacerbación de la acidosis láctica y de complicaciones neurológicas que pueden empeorar la enfermedad.
Nebivolol	Interacción El uso concomitante de betabloqueantes con sulfonilureas podría aumentar el riesgo de hipoglucemia grave. Hay que aconsejar a los pacientes diabéticos que controlen cuidadosamente los niveles de glucosa en sangre.
Oxaliplatino	Existen datos procedentes de casos clínicos y la literatura que indican que puede aparecer esplenomegalia como consecuencia de reacciones adversas al oxaliplatino ya conocidas, como el síndrome de obstrucción sinusoidal y la hipertensión portal. Por lo tanto, en caso de aparecer esplenomegalia, deben considerarse trastornos vasculares hepáticos inducidos por el fármaco.  Además de la ya conocida anemia hemolítica microangiopática que se produce en el contexto de síndrome urémico hemolítico, se añade la anemia hemolítica Coombs positiva como reacción adversa al oxaliplatino.

Principio activo	Nueva información de seguridad
Óxido nítrico	Se han notificado casos potencialmente mortales de edema pulmonar con óxido nítrico en pacientes con enfermedad pulmonar venooclusiva.
Prometazina	Se añaden como reacciones adversas de frecuencia no conocida la prolongación del intervalo QT, torsade de pointes, síndrome neuroléptico maligno, hiperactividad psicomotora, alucinaciones, agresividad y trombocitopenia.
Tacrólimus	Se han notificado casos de sarcoma de Kaposi, incluyendo formas agresivas de la enfermedad y desenlaces mortales, en pacientes tratados con tacrólimus. En algunos casos, se ha observado regresión de sarcoma de Kaposi tras reducir la intensidad de la inmunosupresión.

El Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) recomienda a todos los profesionales de salud tomar en cuenta la nueva información de seguridad antes detallada.

Se solicita a los laboratorios fabricantes de productos comerciales que contienen como principio activo algunos de los indicados en la tabla anterior, incluir la información de seguridad descrita en esta nota de seguridad en la ficha técnica o monografía del producto y en el prospecto o inserto de paciente.

La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas comunicará esta nueva información de seguridad a través de la sección de notas de seguridad de medicamentos del Ministerio de Salud (<http://www.minsa.gob.pa/información-salud/alertas-u-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 sistemas de notificación en línea correspondientes. Se les recuerda que está disponible el portal de notificaciones en línea ([www.notificacentroamerica.net](http://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 y pacientes.

**Fuentes de Información:**

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, (AEMPS), España [en línea]  
< <https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-sobre-seguridad-de-medicamentos-de-uso-humano-diciembre-de-2024/>> [Consultada: 28/02/25]
- Base de Datos de Registro Sanitario de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 28/02/25]

**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-----