

095-25/CNFV/DFV/DNFD
Panamá, 17 de octubre de 2025

Para: PROFESIONALES DE LA SALUD

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

NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

NUEVA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD PARA CLOZAPINA, AZATIOPRINA, BISOPROLOL/ÁCIDO ACETILSALICÍLICO, BISOPROLOL/HIDROCLOROTIAZIDA, BOSENTÁN, CILTACABTAGENE AUTOLEUCEL, IDECABTAGENE VICLEUCEL, DOMPERIDONA, HIDROMORFONA, TAPENTadol, LEVETIRACETAM, PEGZILARGINASA, ROXADUSTAT, VACUNA DE VIRUS VIVO ATENUADO CONTRA LA VARICELA Y VACUNA CONTRA EL SARAPIÓN, PAROTITIS, RUBEOLA Y VARICELA.

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 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (EMPS) publicó el 19 de septiembre de 2025 en su Boletín sobre Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de julio de 2025, nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia con relación a los principios activos: clozapina, azatioprina, bisoprolol/ácido acetilsalicílico, bisoprolol/hidroclorotiazida, bosentán, ciltacabtagene autoleucel, idecabtagene vicleucel, tisagenlecleucel, domperidona, hidromorfona, tapentadol, levetiracetam, pegzilarginasa, roxadustat, vacuna de virus vivo atenuado contra la varicela y vacuna contra el sarampión, parotiditis, rubeola y varicela (Tabla N°1).

Nueva información de seguridad para clozapina, azatioprina, bisoprolol/ácido acetilsalicílico, bisoprolol/hidroclorotiazida, bosentán, ciltacabtagene autoleucel, idecabtagene vicleucel, tisagenlecleucel, domperidona, hidromorfona, tapentadol, pegzilarginasa, roxadustat, vacuna de virus vivo atenuado contra la varicela y vacuna contra el sarampión, parotiditis, rubeola y varicela

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha revisado la evidencia científica disponible sobre el riesgo de neutropenia y agranulocitosis asociado al tratamiento con clozapina, concluyendo que:

- La aparición de neutropenia es más frecuente durante el primer año de tratamiento y, en pacientes sin episodios previos, se reduce progresivamente tras dos años.
- En pacientes sin neutropenia, la frecuencia de los controles hematológicos debe reducirse tras el primer año a cada 12 semanas hasta los 24 meses, y a una vez al año a partir de ese momento.
- Se recomienda que los análisis se basen en el recuento absoluto de neutrófilos y se elimina el requisito de realizar el recuento leucocitario.

recomendaciones de los controles hematológicos

La ficha técnica y el prospecto de los medicamentos que contienen clozapina se actualizarán para reflejar esta nueva información además de las siguientes medidas:

- Se limita el uso a pacientes con recuentos absolutos de neutrófilos (RAN) $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/l$) en la población general y $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/l$) en pacientes con neutropenia étnica benigna confirmada.
- Si durante el tratamiento, el RAN disminuye entre 1500 - 1000/ mm^3 se realizarán controles hematológicos al menos 2 veces por semana hasta que se normalice dentro de ese mismo rango.
- Si se produce neutropenia leve que posteriormente se estabiliza o resuelve, los controles RAN deberán realizarse mensualmente durante todo el tratamiento.
- Los controles de RAN deben realizarse inmediatamente si aparecen signos o síntomas de infección y considerarse en pacientes de edad



	<p>avanzada y tras la adición de ácido valproico a la clozapina, especialmente durante el período inicial.</p> <ul style="list-style-type: none"> Si el RAN es menor de 1000/mm³, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento.
Azatioprina: SERP, interacción con allopurinol, colestasis del embarazo, pelagra y otros	<ul style="list-style-type: none"> Se han notificado casos de síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP) en pacientes tratados con azatioprina. Se deberá realizar un estudio de diagnóstico por imagen a aquellos pacientes que presenten síntomas indicativos de SERP tales como cefalea, alteración del estado mental, convulsiones, hipertensión y alteraciones visuales. En caso de diagnosticar SERP, se recomienda un control adecuado de la presión arterial y de las convulsiones, así como la interrupción inmediata del tratamiento con azatioprina. La mayoría de los casos notificados se resolvieron tras la interrupción del tratamiento y la instauración de la terapia adecuada. Se han notificado casos con desenlace mortal en pacientes tratados de forma concomitante con azatioprina y allopurinol. Ocasionalmente se han notificado casos de colestasis del embarazo asociados al tratamiento con azatioprina. Un diagnóstico precoz y la interrupción del tratamiento con azatioprina pueden minimizar el impacto en el feto. En caso de confirmarse la colestasis del embarazo, hay que realizar una evaluación del beneficio materno y del impacto en el feto. Los fármacos análogos de las purinas, como azatioprina y mercaptopurina, pueden interferir con la vía de metabolización de la niacina, occasionando un déficit de ácido nicotínico conocido como pelagra. Se han notificado casos de pelagra con el uso de azatioprina, especialmente en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal crónica. En pacientes que presenten erupción pigmentada localizada, gastroenteritis y déficits neurológicos extensos, incluido el deterioro cognitivo, hay que considerar el diagnóstico de pelagra. Se debe iniciar un tratamiento con suplementos de niacina/nicotinamida, y considerar la reducción de la dosis o la interrupción de la azatioprina. Se incluye pelagra como reacción adversa. Se añade disfunción cardíaca entre los síntomas de manifestaciones idiosincrásicas de hipersensibilidad, y se identifican el temblor y la sialoadenitis como reacciones adversas.
Bisoprolol/ácido acetilsalicílico, bisoprolol/hidroclorotiazida: hipoglucemia	<p>Los betabloqueantes pueden incrementar aún más el riesgo de hipoglucemia grave cuando se utilizan concomitantemente con sulfonilureas. Es importante advertir a los pacientes diabéticos que controlen cuidadosamente sus niveles de glucosa en sangre.</p>
Bosentán: hepatitis autoinmune	<p>Se han notificado casos de hepatitis autoinmune cuya frecuencia de aparición se considera rara, pudiendo afectar hasta a 1 de cada 1000 personas. La latencia puede variar de unos meses a años.</p>
Ciltacabtagene autoleucel, idecabtagene vicleucel, tisagenlecleucel: leucoencefalopatía multifocal progresiva	<p>Se han notificado casos de reactivación del virus de John Cunningham, que provoca leucoencefalopatía multifocal progresiva, en pacientes tratados con ciltacabtagene autoleucel, idecabtagene vicleucel o tisagenlecleucel y que también habían recibido tratamiento previo con otros medicamentos inmunosupresores. Algunos de los casos con ciltacabtagene autoleucel y tisagenlecleucel tuvieron un desenlace mortal.</p>
Domperidona: feocromocitoma	<p>Se añade como contraindicación la confirmación o sospecha de feocromocitoma debido al riesgo de episodios graves de hipertensión.</p> <p>La administración repetida de opioides puede provocar el desarrollo de tolerancia y dependencia física o psicológica, incluso cuando se emplean dosis terapéuticas, pudiendo provocar un trastorno por consumo de opioide (TCO).</p>
Hidromorfona, tapentadol: trastorno por consumo de opioides	<p>El riesgo de desarrollar dependencia varía en función de los factores de riesgo individuales del paciente, la dosis administrada y la duración del tratamiento. Una dosis más elevada y una mayor duración del tratamiento con opioides pueden incrementar la probabilidad de desarrollar TCO.</p> <p>Antes de iniciar el tratamiento con hidromorfona o tapentadol, se debe acordar con el paciente una estrategia que contemple la duración y los objetivos del tratamiento, así como un plan para la finalización de este. Esta planificación se debe alinear con las pautas de la terapia para control del dolor incluyendo información al paciente sobre los riesgos asociados y los signos del TCO. Durante el tratamiento, el médico y el paciente deben mantener un contacto frecuente para evaluar la necesidad de continuar el tratamiento y considerar la interrupción o ajustar la dosis si es necesario. En caso de que el paciente ya no requiera tratamiento con hidromorfona o tapentadol, se aconseja una reducción gradual de la dosis para prevenir la aparición de síntomas de abstinencia. En ausencia de un control adecuado del dolor, se</p>

debe considerar la posibilidad de hiperalgesia, tolerancia o progresión de la enfermedad subyacente.

El tratamiento con hidromorfona o tapentadol no debe prolongarse más tiempo del necesario.

El abuso o el uso indebido intencional de hidromorfona puede conllevar consecuencias graves como sobredosis o muerte. El riesgo de desarrollar TCO aumenta en pacientes con antecedentes personales o familiares (padres o hermanos) de trastornos por consumo de sustancias, incluido el alcohol, en fumadores o en personas con antecedentes de otros trastornos de salud mental, tales como depresión mayor, ansiedad o trastornos de la personalidad.

La administración concomitante de tapentadol con medicamentos anticolinérgicos o con actividad anticolinérgica (p. ej., antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, antipsicóticos, relajantes musculares, medicamentos contra el Parkinson) puede provocar un aumento de los efectos adversos anticolinérgicos.

Los síntomas de sobredosis con tapentadol incluyen desde la depresión respiratoria hasta la parada respiratoria que puede ser mortal.

La evidencia disponible sobre el desarrollo neurológico de niños expuestos en el útero a monoterapia con levetiracetam es limitada. No obstante, los datos de dos estudios observacionales basados en registros poblacionales realizados en gran parte sobre el mismo conjunto de datos de países nórdicos y que incluyen a más de 1000 niños nacidos de mujeres con epilepsia expuestos prenatalmente a monoterapia con levetiracetam no sugieren un aumento del riesgo de trastornos del espectro autista ni de discapacidad intelectual en comparación con los niños nacidos de mujeres con epilepsia no expuestos a un fármaco antiepileptico durante la gestación. El tiempo medio de seguimiento de los niños del grupo de levetiracetam fue inferior al del grupo no expuesto a fármacos antiepilepticos.

No obstante, la información del producto debe actualizarse para modificar la información existente sobre el riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños expuestos prenatalmente a levetiracetam. Por lo tanto, deben modificarse los términos actuales de la autorización de comercialización.

Tras la comercialización se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluso en pacientes tratados con administración subcutánea que habían recibido previamente un tratamiento antihistamínico. Las reacciones se produjeron generalmente con las primeras dosis, pero también pueden aparecer más adelante durante el tratamiento. En casos graves, puede ser necesario suspender la administración y realizar tratamiento con adrenalina.

Asimismo, se incluye disnea como uno de los síntomas de las reacciones de hipersensibilidad. Se ha observado un aumento rápido en los valores de hemoglobina en algunos casos de accidentes cerebrovasculares.

En pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) que no reciben diálisis, el grupo de roxadustat presentó una incidencia global de acontecimientos de enfermedades vasculares isquémicas del sistema nervioso central (SNC) superior al de placebo (3,9 % vs 2,4%), así como una tasa de incidencia ajustada en el seguimiento también superior (2,3 vs 1,8). El infarto cerebral mostró una incidencia superior en el grupo de roxadustat, en comparación con placebo (0,6 % frente a 0,4 %).

Roxadustat: infarto cerebral

En pacientes con ERC sometidos a diálisis, la incidencia global de acontecimientos de enfermedades vasculares isquémicas del SNC fue comparable entre el grupo de tratamiento con roxadustat (4,8 %) y el grupo de control activo (4,2 %) y la tasa de incidencia por cada 100 paciente-años de exposición fue de 2,8 frente a 2,2, respectivamente. El accidente cerebrovascular isquémico mostró una incidencia un 0,2 % superior en el grupo de roxadustat, en comparación con el comparador activo (0,8 % frente a 0,6 %).

El infarto cerebral se incluye como reacción adversa para roxadustat.

Vacuna de virus vivo atenuado contra la varicela (Varilix, Varivax) o contra sarampión, parotiditis,



rubeola y varicela (Priorix Tetra): aspecto nuevo sobre el riesgo conocido de encefalitis	padres o cuidadores que busquen atención médica ante la aparición de síntomas compatibles con encefalitis, como pérdida o reducción de los niveles de conciencia, convulsiones o ataxia, acompañados de fiebre y cefalea.
Enfortumab Nicotina (formulaciones orales y oromucosas)	Se incluye "trombocitopenia" y "neumonía" (ambas en monoterapia o en combinación con pembrolizumab) como nueva reacción adversa. Se incluye "fibrilación auricular" como nueva reacción adversa.

Fuente: Boletín sobre Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de Julio de 2025. Publicado: 19 de septiembre de 2025. Consultado: 17 de octubre de 2025.

Situación en Panamá:

De acuerdo con la base de datos para la consulta de Registros Sanitarios de Medicamentos y Productos Similares de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, en Panamá se encuentran registrados diferentes productos comerciales que contienen: clozapina, azatioprina, bisoprolol/hidroclorotiazida, bosentán, domperidona, enfortumab, levetiracetam, tapentadol y vacuna de virus vivo attenuado contra la varicela. Estos se describen en la Tabla N°2.

Tabla N°2

Productos registrados en Panamá que contienen los principios activos clozapina, azatioprina, bisoprolol/hidroclorotiazida, bosentán, domperidona, enfortumab, levetiracetam, tapentadol y vacuna de virus vivo attenuado contra la varicela

Nombre del producto	Principio activo	Laboratorio fabricante	Registro Sanitario	
Imunen 50 mg Tabletas Recubiertas	Azatioprina	Cristália Productos Químicos	104226	
Imuran 50 mg Tabletas Recubiertas	Azatioprina	Farmacéuticos LTDA	74062	
Ziac 2.5 mg/6.25 mg Tabletas Recubiertas	Bisoprolol	Excella GmbH & Co. KG	51484	
Ziac 5.0 mg/6.25 mg Tabletas Recubiertas	Fumarato/Hidroclorotiazida	Altea Farmacéutica, S.A.	51485	
Ziac 10 mg/6.25 mg Tabletas Recubiertas	Bisoprolol	Altea Farmacéutica, S.A.	52048	
Bisobloc H 10 mg/6.25 mg Tabletas Recubiertas	Fumarato/Hidroclorotiazida	Global Farma S.A.	103586	
Bisobloc H 5 mg/6.25 mg Tabletas Recubiertas	Bisoprolol	Global Farma S.A.	103513	
Bisobloc H 2.5 mg/6.25 mg Tabletas Recubiertas	Bisoprolol	Global Farma S.A.	103587	
Concor Plus 10 mg/25 mg Comprimidos Recubiertos	Bisoprolol	Merck Healthcare KGaA	104917	
Concor Plus 5 mg/12.5 mg Comprimidos Recubiertos	Bisoprolol	Fumarato/Hidroclorotiazida	104916	
Buntrexil 125 mg Tabletas Recubiertas	Fumarato/Hidroclorotiazida	Merck Healthcare KGaA	200028	
Hasub Comprimidos Recubiertos	Bosentán	Bosentán Monohidrato	Colompack, S.A.	200403
Tabosen 125 mg Tabletas Recubiertas	Bosentán	Bosentán	Lafedar, S.A.	207157
Buntrexil 62.5 mg Tabletas Recubiertas	Bosentán	Bosentán Monohidrato	Colompack, S.A.	201407
PMS Bosentan 62.5 mg Tabletas Recubiertas	Bosentán	Bosentán	Genvion Corporation	100080
Canabosen 125 mg Tabletas Recubiertas	Bosentán	Bosentán	Genvion Corporation	100081
Bosentas 125 mg Tabletas Recubiertas	Bosentán	Cipla LTD	102497	
Leponex 25 mg Tabletas	Clozapina	Madaus GmbH	209109	
Leponex 100 mg Tabletas	Clozapina	Madaus GmbH	207093	
Clozapina 100 mg Tabletas	Clozapina	Synthpon Hispania S.L.	104605	
Moperid 10 mg Tabletas	Domperidona	Laboratorios Siegfried S.A.S	200440	
Idon 10 mg Cápsulas	Domperidona	Laboratorios Saval S.A.	61662	
Gastroflux 10 mg Comprimidos	Domperidona	Eurofarma Guatemala S.A.	86084	
Andilium Suspensión Oral	Domperidona	Laboratorios Andifar	206302	

Gastroflux 10 mg Tabletas	Domperidona	Eurofarma Colombia S.A.S	209787
Padcev (Enfortumab Vedotina) 20 mg/vial Polvo Liofilizado para Solución Inyectable	Enfortumab Vedotina	Baxter Oncology GmbH	203617
Padcev (Enfortumab Vedotina) 30 mg/vial Polvo Liofilizado para Solución Inyectable	Enfortumab Vedotina	Baxter Oncology GmbH	203618
Kepra 500 mg Tabletas Recubiertas	Levetiracetam	UCB Pharma S.A.	68512
Kepra 1000 mg Tabletas Recubiertas	Levetiracetam	UCB Pharma S.A.	68513
Levetiracetam 250 mg Comprimidos Recubiertos	Levetiracetam	Eurofarma Laboratorios S.A.	201514
Levetiracetam 750 mg Comprimidos Recubiertos	Levetiracetam	Eurofarma Laboratorios S.A.	201466
Kepra 500 mg/15 mL Solución Inyectable Intravenosa	Levetiracetam	Patheon Italia S.p.A	80831
Ceumid 1000 mg Comprimidos Recubiertos	Levetiracetam	Mega Labs S.A.	101185
Ceumid 500 mg Comprimidos Recubiertos	Levetiracetam	Mega Labs S.A.	101599
Ceumid 100 mg/mL Solución Oral	Levetiracetam	Mega Labs Uruguay, S.A.	83028
Kapodex 100 mg/mL Solución Oral	Levetiracetam	Laboratorio Franco Colombiano, Lafrancol, S.A.S.	101219
Letram (Levetiracetam Solución Oral 100 mg/mL)	Levetiracetam	Hetero Labs Limited	204200
Keppra 100 mg/mL Solución Oral Levetiracetam Inyección USP 100 mg/mL	Levetiracetam	Next Pharma S.A.S.	71991
Daxon Solución Oral	Levetiracetam	Renuis Pharmaceuticals LTD	208108
Levetiracetam 500 mg Comprimidos Recubiertos con Película	Levetiracetam	Roemmers, S.A.I.C.F.	208054
Levetiracetam 1000 mg/mL Recubiertos con Película	Levetiracetam	Laboratorios Normon, S.A.	104182
Levetiracetam Richet 100 mg/mL Solución Inyectable I.V.	Levetiracetam	Laboratorios Richet S.A.	105490
Tamlet-S- 100 mg/mL Solución Oral	Levetiracetam	Neopharma S.A. DE C.V.	104331
Palexis 50 mg Comprimidos Recubiertos	Tapentadol	Farmaceutici Formenti S.p.A.	200077
Palexis Retard 25 mg Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada	Tapentadol (HCl)	Farmaceutici Formenti S.p.A.	102159
Palexis Retard 50 mg Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada	Tapentadol (HCl)	Farmaceutici Formenti S.p.A.	102160
Palexis Retard 100 mg Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada	Tapentadol (HCl)	Farmaceutici Formenti S.p.A.	102161
Palexis Retard 100 mg Comprimidos Recubiertos	Tapentadol	Farmaceutici Formenti S.p.A.	207354
Varivax (Vacuna contra la Varicela) Polvo para Suspensión Inyectable S.C., I.M. + Diluyente	Virus vivo attenuado de Varicela (Cepa OKA),.. 1350 UFP mínimo por dosis de 0.5 mL	Merck Sharp & Dohme LLC.	99096
Varivax Vacuna contra la Varicela de Vírus Vícos Atenuados	Virus vivo atenuado de Varicela (Cepa OKA)	Merck Sharp & Dohme LLC.	102170

Fuente: Base de datos para la consulta de Registros Sanitarios de Medicamentos. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Consultada: 17 de octubre de 2025.

En Panamá no se encuentran registrados productos que contengan los principios activos: bisoprolol + ácido acetilsalicílico, cítacabtagene autoleucel, idecabtagene vicleucel, tisagenlecleucel, hidromorfona, pegzilarginasa, roxadustat y vacuna contra sarampión, parotitis, rubeola y varicela.

Desde noviembre de 2014 a la fecha, el Centro Nacional de Farmacovigilancia ha recibido:

- ❖ Un reporte de sospechas de reacciones adversas asociado a clozapina, que describe hipotensión y un accidente cerebrovascular isquémico.
- ❖ Seis reportes de sospechas de reacciones adversas asociadas a levetiracetam, que incluye: debilidad, dolores musculares, falta de apetito y comportamiento suicida.
- ❖ Cinco reportes de sospechas de reacciones adversas asociadas a tapentadol, que incluyen: vómitos, presión arterial aumentada, insomnio, somnolencia y letargia.

La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, con la finalidad de salvaguardar la salud de la población, recomendamos lo siguiente:

A los profesionales de la salud:

- ❖ Tomar en consideración esta información de seguridad al momento de prescribir los medicamentos incluidos en esta nota de seguridad.

A la Industria Farmacéutica:

Solicitamos a los laboratorios fabricantes, la actualización de monografías e insertos con la información de seguridad correspondiente.

Ante las sospechas de reacciones adversas a medicamentos y fallas terapéuticas, les recomendamos notificarlas al Centro Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud (MINSA), a través de los formularios correspondientes. Para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos está disponible el portal de notificaciones en línea (www.notificacentroamerica.net).

Si desea recibir información sobre farmacovigilancia puede suscribirse a nuestra base de contactos del Centro Nacional de Farmacovigilancia en el siguiente enlace: <https://uat2-minsa.panamadigital.gob.pa:8082/registro>

Para finalizar, le solicitamos tomar en consideración la información enunciada en esta nota de seguridad de medicamentos y hágala extensiva a otros profesionales de la salud y pacientes.

Fuentes de Información:

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). En línea. Boletín sobre Seguridad de Medicamentos de Uso Humano. Edición: julio de 2025. Publicado el 19 de septiembre de 2025. Consultado: 17 de septiembre de 2025.
2. Base de datos para la consulta de Registros Sanitarios de Medicamentos y Productos Similares. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Consultada: 17 de septiembre de 2025.
3. Base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Consultada: 17 de septiembre de 2025.

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 de referencia en materia de Farmacovigilancia. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá la información contenida en el texto de origen.

Última línea.....

ED/MID/AB