

013-25/CNFV/DFV/DNFD

17 de febrero de 2025.

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De: **M^{GR} 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 METFORMINA POR EL RIESGO DE ÁCIDOSIS LÁCTICA.

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 REFERENCIA EN MATERIA DE FARMACOVIGILANCIA CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

La **Agencia Europea de Medicamentos (EMA)**, ha emitido las conclusiones científicas y los fundamentos para la variación en los términos de la autorización de comercialización de los productos que contienen metformina. En base a la evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de los Informes Periódicos de Seguridad (IPS) para metformina las conclusiones son las siguientes.

En vista de los datos disponibles sobre el agravamiento del síndrome MELAS (encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios similares a accidentes cerebrovasculares) y MIDD (diabetes hereditaria materna y sordera) en pacientes que toman metformina con enfermedades mitocondriales conocidas, notificados en la literatura, informes espontáneos y en vista de un mecanismo de acción biológico plausible, el PRAC considera que está justificada una advertencia sobre el agravamiento del síndrome MELAS/MIDD en pacientes con enfermedades mitocondriales conocidas que toman metformina. El PRAC concluyó que la información de producto de los productos que contienen metformina debe modificarse en consecuencia.

El **Síndrome de MELAS** es considerado un raro desorden multisistémico neurodegenerativo de muy mal pronóstico, posee una incidencia de 16,3/100 000 casos, este síndrome se manifiesta antes de los 40 años, caracterizado por cuadros convulsivos, alteración del estado de conciencia, acidosis láctica, y accidentes cerebrovasculares, estas manifestaciones suelen ser evidentes en los estadios avanzados, lo que dificulta su diagnóstico; siendo necesario un equipo multidisciplinario, donde los estudios de laboratorio y las técnicas imagenológicas juegan un papel fundamental.

El **Síndrome de MIDD** es una causa infrecuente de hipoacusia neurosensorial de origen genético, causado por mutación en el ADN mitocondrial. Se caracteriza por diabetes mellitus de herencia materna e hipoacusia neurosensorial en relación con distrofia macular, manifestaciones neuromusculares o psiquiátricas, miocardiopatía e insuficiencia renal.

El Grupo de Coordinación de Reconocimiento Mutuo y Procedimientos Descentralizados - humano (CMDh), tras revisar la recomendación del PRAC, está de acuerdo en que el balance beneficio-riesgo de los productos que contienen metformina no se modifica, sujeto a los cambios propuestos en la información del producto. Se recomienda que se varíen las condiciones de la autorización de comercialización para incorporar estas modificaciones.

013-25/CNFV/DFV/DNFD
 17 de febrero de 2025.
 Página 2/4

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes en la monografía o ficha técnica del producto.

A. Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

Sección	Reacción Adversa
Sección 4.4. Advertencias especiales y precauciones de uso	<p>Acidosis láctica</p> <p>Al final del apartado, se debe añadir lo siguiente:</p> <p>Pacientes con enfermedades mitocondriales conocidas o sospechadas:</p> <p>En pacientes con enfermedades mitocondriales tales como el síndrome MELAS (Encefalopatía Mitocondrial con Acidosis Láctica y Episodios similares a accidentes cerebrovasculares) y MIDD (Diabetes hereditaria materna y sordera), la metformina no está recomendada debido al riesgo de exacerbación de la acidosis láctica y complicaciones neurológicas que pueden empeorar la enfermedad.</p> <p>En caso de que se presenten signos y síntomas sugestivos de MELAS o MIDD tras la administración de metformina, se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente y realizar una evaluación diagnóstica urgente.</p>

B. Prospecto

Sección	Reacción Adversa
Sección 2. Qué necesitas saber antes de empezar a tomar	<p>Advertencias y precauciones</p> <p>Riesgo de acidosis láctica</p> <p>Al final del apartado, se debe añadir lo siguiente:</p> <p>Consulte a su médico de inmediato si:</p> <ul style="list-style-type: none"> Se sabe que usted padece una enfermedad hereditaria que afecta a las mitocondrias (los componentes productores de energía dentro de las células) como el Síndrome MELAS (Encefalopatía mitocondrial, miopatía, acidosis láctica y episodios similares a un accidente cerebrovascular) o Síndrome de diabetes de herencia materna y sordera (MIDD). Tiene alguno de estos síntomas después de comenzar a usar metformina: convulsiones, deterioro de las capacidades cognitivas, dificultad con los movimientos corporales, síntomas que indican daño a los nervios (por ejemplo, dolor o entumecimiento), migraña y sordera.

Situación en Panamá:

En la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, actualmente existe una gran variedad de productos registrados que contienen dentro de su formulación el principio activo **Metformina**.

A la fecha en el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) se han recibido cuarenta y cuatro (44) reportes de sospecha de reacciones adversas a medicamentos (RAM) asociados al principio activo **Metformina**.

013-25/CNFV/DFV/DNFD
17 de febrero de 2025.
Página 3/4

Entre las reacciones adversas más reportadas en esta clase de medicamentos están: diarrea, náuseas, vómito, dolor estomacal, cefalea, debilidad, mialgia, escalofrío, síncope, fiebre mareos, hipoglucemia y malestar.

Acciones del Centro Nacional de Farmacovigilancia

El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha publicado varias notas informativas relacionadas a la seguridad del uso de **Metformina**, las cuales se encuentran publicadas en la página web del Ministerio de Salud en el enlace de "Notas de Seguridad de Medicamentos" <http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/alertas-y-comunicados>. Las mismas son las siguientes:

- ✦ Nota 073/CNFV/DFV/DNFD del 3 de junio de 2016, titulada "Revisión de las advertencias de metformina para ciertos pacientes con función renal reducida".
- ✦ Nota 020/CNFV/DFV/DNFD del 9 de junio de 2020, titulada "Retiro voluntario del mercado estadounidense de lotes de metformina de liberación prolongada no comercializados en Panamá".
- ✦ Nota 020/CNFV/DFV/DNFD del 10 de agosto de 2022, titulada "Metformina – Riesgo de disminución de Vitamina B12 o deficiencia de Vitamina B12".
- ✦ Nota 079/CNFV/DFV/DNFD del 6 de diciembre de 2023, titulada "Actualización de la información de seguridad de Dapagliflozina; Dapagliflozina-Metformina; Dapagliflozina-Saxagliptina: Riesgo de fimosis adquirida y fimosis (EPITTY)".
- ✦ Noviembre 2009, titulada "Información sobre seguridad de Sitagliptina y Sitagliptina + Metformina (Januvia y Janumet)

Los laboratorios fabricantes deberán actualizar la información de la monografía e inserto de sus productos que contengan el principio activo de Metformina con la información de seguridad correspondiente.

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.

P.D.: El objetivo de esta nota de seguridad es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales de Medicamentos. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Por cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.

Fuentes de Información:

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS [en línea] https://cima.aemps.es/cima/pdfs/t/73309/FT_73309.pdf [consulta: 13/02/2025].
2. Agencia Europea de Medicamentos, EMA. Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europa, PRAC. [en línea] < https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/metformin-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-01302001-202404_en.pdf > [Consultada: 13/02/2025].

013-25/CNFV/DFV/DNFD
17 de febrero de 2025.
Página 4/4

3. Padin, Carlos Eduardo, Zirulnik, Esteban Raúl, Rita Abraham, Cecilia, & Rojas Salazar, Enrique Gonzalo. (2015). Encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de accidente cerebrovascular, Síndrome de MELAS. Reporte de un caso clínico. *Gaceta Médica Boliviana*, 38(1), 34-37. Recuperado en 13 de febrero de 2025, de http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662015000100009
4. Maseda, Eduardo., Sampetro, Antonio., Alonso, José Ricardo. (2008) Síndrome de diabetes de herencia materna y sordera. El Sevier. Recuperado en 13 de febrero de 2025, de <https://www.elsevier.es/es-revista-acta-otorrinolaringologica-espanola-102-articulo-sindrome-diabetes-herencia-materna-sordera-S0001651908751215>
5. Base de Datos sobre Notificaciones de Reacciones Adversas de Medicamentos (RAMS) de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 13/02/2025].
6. Base de Datos de Registro Sanitario de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 13/02/2025].

ED/SL/mfc-----Última Línea-----