

SANTA FE, 21 DE FEBRERO DE 2025

PROGRAMA PROVINCIAL DE FARMACOVIGILANCIA

BOLETÍN INFORMATIVO 03/25

NOVEDADES NACIONALES E INTERNACIONALES DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTO

NOVEDADES INTERNACIONALES DE AGENCIAS REGULATORIAS

AZATIOPRINA / ATC: L04AX01 Inmunosupresor

-Hipertensión portal no cirrótica/enfermedad vascular portosinusoidal (EMA; 07/01/2025)

El PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee / Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia) de la EMA (European Medicines Agency / Agencia Europea de Medicamentos) ha considerado la evidencia disponible en EudraVigilance, en la literatura científica y la revisión acumulada remitida por los TARC (Titulares de Autorización de Registro y Comercialización) y ha acordado en modificar la información del producto como se describe a continuación.

(El comité refiere que en caso que la información del producto ya incluya un texto similar o más estricto en relación con la lesión hepática, las recomendaciones similares o más estrictas seguirán siendo válidas y deberán mantenerse. Si la información contiene declaraciones en las que se indica que la lesión hepática se describe principalmente en pacientes trasplantados, estas declaraciones deben suprimirse).

Advertencias especiales y precauciones de uso

Debe modificarse/añadirse una advertencia en los siguientes términos:

Monitoreo

[...]

La azatioprina es hepatotóxica, por lo que es preciso vigilar las pruebas de función hepática de forma rutinaria durante el tratamiento. Puede ser aconsejable realizar un seguimiento más frecuente en el caso de las personas que padezcan una enfermedad hepática preexistente o reciban otro tratamiento potencialmente hepatotóxico. **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. Se debe informar al paciente acerca de los síntomas de lesión hepática y aconsejarle que, si éstos aparecen, se ponga en contacto con su médico inmediatamente.**

Reacciones adversas

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia desconocida: **Hipertensión portal no cirrótica, enfermedad vascular portosinusoidal**

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos hepatobiliares

[...]

Se han descrito casos raros de lesiones hepáticas graves, potencialmente mortales, asociadas a la administración crónica de azatioprina. Entre los datos histológicos se incluyen dilatación sinusoidal, peliosis hepática, enfermedad veno-oclusiva e hiperplasia regenerativa nodular. En algunos casos, el retiro de azatioprina ha dado lugar a una mejoría temporal o permanente de la histología hepática y de los síntomas.

https://www.ema.europa.eu/es/documents/prac-recommendation/newproduct-information-wording-extracts-prac-recommendations-signalsadopted-25-28-november-2024-prac_es.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/pracrecommendations-signals-adopted-25-28-november-2024-pracmeeting_en.pdf

BILASTINA / ATC: R06AX29 Antihistamínico **-Prolongación del intervalo QT (EMA; 07/01/2025)**

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del PRAC de la EMA sobre los IPAS (Informes Periódicos de Actualización de Seguridad) para bilastina, las conclusiones científicas son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre los riesgos de la prolongación del intervalo QT / Torsade de pointes procedentes de ensayos clínicos y de casos espontáneos, el PRAC considera que la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma no está suficientemente reconocida como un riesgo asociado al uso de bilastina oral y que el tratamiento con este medicamento podría no gestionarse adecuadamente en determinadas categorías de pacientes en situación de riesgo. Por lo tanto, el comité concluyó que, para las formulaciones de bilastina oral, debería añadirse una advertencia sobre la prolongación del intervalo QT / Torsade de pointes y los factores de riesgo asociados. Además, recomendó que se indicara que también se han notificado casos de prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma después de la comercialización.

El PRAC ha concluido en que, por consecuencia, debería modificarse la información de los medicamentos que contienen bilastina.

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto:

Advertencias especiales y precauciones de uso

Debería añadirse la siguiente advertencia:

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma de pacientes que toman bilastina. Se sospecha que los medicamentos que causan prolongación del intervalo QT/QTc aumentan el riesgo de Torsade de pointes.

Por lo tanto, se recomienda precaución al administrar bilastina a pacientes que tienen un mayor riesgo de sufrir una prolongación del intervalo QT/QTc. Esto incluye a pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas; pacientes con hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia; pacientes con prolongación conocida del intervalo QT o bradicardia significativa; pacientes con administración concomitante de otros medicamentos asociados con la prolongación del intervalo QT/QTc.

Reacciones adversas

Se añade una nota al pie de página (*):

(*) También se han notificado prolongaciones del intervalo QT en el electrocardiograma después de la comercialización.

https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/bilastine-cmdh-scientificconclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetableimplementation-psusa-00003163-202403_es.pdf

CARBOXIMALTOSA FÉRRICA / ATC: B03A Antianémico – preparación con hierro
-Hipofosfatemia sintomática (FDA; 03/01/2025)

El CDER (Center for Drug Evaluation and Research / Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos) de la FDA (Food and Drug Administration / Administración de Alimentos y Medicamentos) de los Estados Unidos de América ha aprobado modificaciones en la información de seguridad del prospecto de medicamentos que contienen carboximaltosa férrica.

Entre otros datos añadidos y/o revisados:

Advertencias y Precauciones

Hipofosfatemia sintomática

... Los posibles factores de riesgo para hipofosfatemia incluyen el antecedente de trastornos gastrointestinales asociados a una malabsorción de vitaminas liposolubles o fosfato, enfermedad inflamatoria intestinal, uso simultáneo o previo de medicamentos que afecten la función del túbulo proximal renal, hiperparatiroidismo, déficit de vitamina D, **desnutrición, y telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT o enfermedad de Rendu-Osler-Weber)**. En la mayor parte de los casos, la hipofosfatemia se resolvió dentro de los tres meses.

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&Drug-NameID=1435>

METFORMINA / ATC: A10BA02 Hipoglucemiante
-Riesgo de exacerbación de la acidosis láctica y de complicaciones neurológicas en enfermedades mitocondriales (EMA; 17/01/2025)

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del PRAC de la EMA sobre los IPAS para metformina, las conclusiones científicas son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre el agravamiento del síndrome de MELAS (encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios similares a accidentes cerebrovasculares) y de la MIDD (diabetes de herencia materna y sordera) en los pacientes con enfermedades mitocondriales conocidas tratados con metformina, notificados en publicaciones médicas y comunicaciones espontáneas, y en vista de la existencia de un mecanismo de acción biológico plausible, el PRAC considera que está justificada la inclusión de una advertencia sobre el agravamiento del síndrome de MELAS y de la MIDD en los pacientes con enfermedades mitocondriales conocidas tratados con metformina.

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto:

Advertencias especiales y precauciones de uso

Acidosis láctica

Adición de:

Pacientes con enfermedades mitocondriales conocidas o con sospecha de enfermedades mitocondriales:

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 provocar un empeoramiento de la enfermedad.

En caso de signos y síntomas indicativos de síndrome de MELAS o de MIDD tras la toma de metformina, se debe retirar inmediatamente el tratamiento con este medicamento y realizar una rápida evaluación diagnóstica.

https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/metformin-cmdhscientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-informationtimetable-implementation-psusa-00002001-202404_es.p

NEBIVOLOL / ATC: C07AB12 Agente beta bloqueante
-Interacción con sulfonilureas: riesgo de hipoglucemia grave (EMA; 23/01/2025)

En vista de los datos disponibles en la literatura científica sobre el riesgo de hipoglucemia ante el uso concomitante con sulfonilureas, teniendo en cuenta un mecanismo de acción plausible, y en línea con la decisión del PRAC tras la evaluación del PSUSA (evaluación única sobre el PSUR) acerca de hidroclorotiazida / nebivolol (PSUSA/00001658/202311), de incluir la información de seguridad de Dimakos y col. en todos los productos de nebivolol, el comité considera que una relación causal entre el aumento del riesgo de hipoglucemia y el uso concomitante de betabloqueantes y sulfonilureas es al menos una posibilidad razonable.

El PRAC concluyó que la información de los productos que contienen nebivolol, en consecuencia, debe modificarse. El CMDh acuerda con las conclusiones realizadas por el PRAC.

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto:

Advertencias especiales y precauciones de uso

Nebivolol

Metabólico/Endocrinológico:

El nebivolol no afecta a los niveles de glucosa en pacientes diabéticos. Sin embargo, debe tenerse cuidado en los pacientes diabéticos, ya que el este medicamento puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (taquicardia, palpitaciones). **Los betabloqueantes podrían aumentar aún más el riesgo de hipoglucemia grave cuando se utilizan simultáneamente con sulfonilureas. Se debe aconsejar a los pacientes diabéticos que controlen cuidadosamente las concentraciones de glucosa en sangre.**

Interacciones

La información existente sobre la interacción con los antidiabéticos debe modificarse como sigue:

Nebivolol

Insulina y antidiabéticos orales: aunque nebivolol no afecta al nivel de glucosa, el uso concomitante puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (palpitaciones, taquicardia). **El uso concomitante de betabloqueantes con sulfonilureas podría aumentar el riesgo de hipoglucemia grave.**

https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/nebivolol-cmdh-scientificconclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetableimplementation-psusa-00002129-202403_es.pdf

ÓXIDO NÍTRICO / ATC: R07AX01 Producto para el sistema respiratorio
-Edema pulmonar en pacientes con enfermedad veno-oclusiva
(EMA; 07/01/2025)

El PRAC de la EMA ha considerado los datos disponibles en EudraVigilance, en la literatura científica y en la revisión acumulada remitida por los TARC y ha acordado en modificar la información del producto como se describe a continuación:

Advertencias especiales y precauciones de uso

Enfermedad veno-oclusiva pulmonar

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.

https://www.ema.europa.eu/es/documents/prac-recommendation/newproduct-information-wording-extracts-prac-recommendations-signalsadopted-25-28-november-2024-prac_es.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/pracrecommendations-signals-adopted-25-28-november-2024-pracmeeting_en.pdf 11

PANITUMUMAB / ATC: L01FE02 Antineoplásico

-Actualización de datos en: toxicidad dermatológica, hipomagnesemia, insuficiencia renal aguda (FDA; 16/01/2025)

El CDER de la FDA en los Estados Unidos de América ha aprobado modificaciones en la información de seguridad del prospecto de medicamentos que contienen panitumumab ("Vectibix"). Entre otros datos añadidos y/o revisados:

Advertencias y Precauciones

Toxicidad dermatológica y de tejidos blandos

Adiciones y/o revisiones subrayadas:

Panitumumab puede ocasionar toxicidad dermatológica, la que podría ser grave. Las manifestaciones clínicas incluyen, pero no se limitan a: dermatitis acneiforme, prurito, eritema, erupción en piel, exfoliación cutánea, paroniquia, piel seca y fisuras cutáneas.

Entre 229 pacientes que recibieron panitumumab como monoterapia, ocurrió toxicidad dermatológica en el 90 %, incluido el grado 3 (15 %). Entre 585 pacientes que recibieron panitumumab en combinación con FOLFOX, se produjo toxicidad dermatológica en el 96 %, incluido el grado 4 (1 %) y el grado 3 (32 %).

De 126 pacientes que recibieron panitumumab en combinación con sotorasib durante los ensayos clínicos, se produjeron toxicidades dermatológicas en el 94 %, incluido el grado 3 (16 %).

Depleción de electrolitos / Monitoreo

Panitumumab puede ocasionar disminución progresiva de las concentraciones séricas de magnesio, llevando a una hipomagnesemia grave (grado 3 ó 4).

Entre 229 pacientes que recibieron panitumumab como monoterapia, se produjo una disminución de magnesio en el 38 %, incluidos el grado 4 (1,3 %) y el grado 3 (2,6 %). Entre 585 pacientes que recibieron panitumumab en combinación con FOLFOX, se produjo una disminución de magnesio en el 51 %, incluidos el grado 4 (5 %) y el grado 3 (6 %). De 126 pacientes que recibieron panitumumab en combinación con sotorasib en los ensayos clínicos, se produjo una disminución de magnesio en el 69 %, incluidos el grado 4 (2,4 %) y el grado 3 (14 %).

Se debe monitorear a los pacientes para detectar hipomagnesemia e hipocalcemia antes de iniciar el tratamiento con panitumumab, periódicamente durante el tratamiento con el medicamento y hasta 8 semanas después de completar la terapia. También se han observado otras alteraciones electrolíticas, incluida la hipokalemia. Se deben aportar magnesio y otros electrolitos según sea apropiado.

Insuficiencia renal aguda

En pacientes tratados con panitumumab, se han observado diarrea grave y deshidratación, que conducen a insuficiencia renal aguda y otras complicaciones.

Entre los 229 pacientes que recibieron panitumumab como monoterapia, se produjo insuficiencia renal aguda en el 2%, incluido el grado 3 ó 4 (2%). Entre los 585 pacientes que recibieron panitumumab en combinación con FOLFOX, se produjo insuficiencia renal aguda en el 2%, incluido el grado 3 ó 4 (2%). En 126 pacientes que recibieron panitumumab en combinación con sotorasib durante los ensayos clínicos, se produjo insuficiencia renal aguda en el 3,2%, incluido el grado 3 (0,8%). Se debe monitorear a los pacientes para detectar diarrea y deshidratación, proporcionar los cuidados de sostén (incluido el tratamiento antiemético o antidiarreico) según necesidad y suspender este medicamento si fuera necesario.

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&Drug-NameID=1123>

PROMETAZINA / ATC: R06AD02 Antihistamínico

- Prolongación del intervalo QT, torsade de pointes
- Síndrome neuroléptico maligno, hiperactividad psicomotora
- Alucinaciones, agresividad
- Trombocitopenia (EMA: 27/01/2025)

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del PRAC de la EMA sobre los IPAS para prometazina, las conclusiones científicas son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre los riesgos procedentes de la bibliografía, las notificaciones espontáneas que incluyen en algunos casos una relación temporal estrecha, y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que la relación causal entre la prometazina y las reacciones adversas psiquiátricas y neurológicas, el síndrome neuroléptico maligno, la prolongación del intervalo QT (incluidas las torsade de pointes), la trombocitopenia (para los medicamentos que aún no incluyen un término más amplio, como las discrasias sanguíneas) y el potencial de daño tisular asociado a la administración intravenosa es, al menos, una posibilidad razonable.

El PRAC ha concluido en que, por consecuencia, debería modificarse la información de los medicamentos que contienen prometazina, para la administración sistémica (formulaciones orales y formulaciones parenterales). El CMDh acuerda con las conclusiones realizadas por el PRAC.

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto:

Formulaciones orales:

Advertencias especiales y precauciones de uso

Se debe añadir una advertencia en los siguientes términos:

Intervalo QT

Dado que las fenotiazinas pueden prolongar el intervalo QT, se recomienda precaución en los pacientes tratados con bradicardia pronunciada, enfermedad cardiovascular, con una forma hereditaria de prolongación del intervalo QT y uso concomitante con otros medicamentos que den lugar a una prolongación del intervalo QT.

Interacciones

Se requiere especial cautela cuando la prometazina se utiliza simultáneamente con otros medicamentos que dan lugar a una prolongación del intervalo QT, incluidos medicamentos como los antipsicóticos, es decir, algunas fenotiazinas (clorpromazina, levomepromazina), benzamidas (sulfuro, amisulfuro, tiaprida), pimozida, haloperidol, droperidol, citalopram, halofantrina, metadona, pentamidina y moxifloxacina.

Reacciones adversas

Debe añadirse las siguientes reacciones adversas en los SOC* correspondientes

«Trastornos cardíacos»:

Frecuencia desconocida: **Prolongación del intervalo QT, torsade de pointes**

«Trastornos del sistema nervioso»:

Frecuencia desconocida: **síndrome neuroléptico maligno, hiperactividad psicomotora**

«Trastornos psiquiátricos»:

Frecuencia desconocida: **alucinaciones, agresividad**

«Trastornos de la sangre y del sistema linfático»:

Frecuencia desconocida: **trombocitopenia**

Sobredosis

Las recomendaciones relativas a los signos y síntomas de sobredosis deben modificarse como sigue:

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

Formulaciones parenterales:

Advertencias especiales y precauciones de uso

Se debe añadir una advertencia en los siguientes términos:

Lesión de los tejidos, incluida la gangrena

La inyección intravenosa debe realizarse con sumo cuidado para evitar la extravasación o la inyección intraarterial accidental, que podría provocar necrosis y gangrena periférica. Si un paciente se queja de dolor durante la inyección intravenosa, suspenda la inyección inmediatamente, ya que esto puede ser un signo de extravasación o de

inyección intraarterial inadvertida. La inyección intramuscular también debe realizarse cuidadosamente para evitar la inyección subcutánea inadvertida, que podría dar lugar a necrosis local.

Intervalo QT

Dado que las fenotiazinas pueden prolongar el intervalo QT, se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con bradicardia pronunciada, enfermedad cardiovascular, con una forma hereditaria de prolongación del intervalo QT y uso concomitante con otros medicamentos que den lugar a una prolongación del intervalo QT.

Interacciones

Se requiere una cautela especial cuando la prometazina se utiliza simultáneamente con otros productos que dan lugar a una prolongación del intervalo QT, incluidos medicamentos como los antipsicóticos, es decir, algunas fenotiazinas (clorpromazina, levomepromazina), benzamidas (sulfuro, amisulfuro, tiaprida), pimozida, haloperidol, droperidol, citalopram, halofantrina, metadona, pentamidina y moxifloxacina.

Reacciones adversas

Deben añadirse las siguientes reacciones adversas en los SOC correspondientes

«Trastornos cardíacos»:

Frecuencia desconocida: **Prolongación del intervalo QT, torsade de pointes**

«Trastornos del sistema nervioso»:

Frecuencia desconocida: **síndrome neuroléptico maligno, hiperactividad psicomotora**

«Trastornos psiquiátricos»:

Frecuencia desconocida: **alucinaciones, agresividad**

«Trastornos de la sangre y del sistema linfático»:

Frecuencia desconocida: **trombocitopenia**

Sobredosis

Las recomendaciones relativas a los signos y síntomas de sobredosis deben modificarse como sigue:

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

*SOC: Sistema Órgano Clase

https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/promethazine-cmdhscientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-informationtimetable-implementation-psusa-00002545-202404_es.pdf

ACTUALIZACIÓN DE PROSPECTOS E INFORMACIÓN PROFESIONALES DE LA SALUD

Se informa a los TARC (Titulares de Autorización de Registro y Comercialización), que de acuerdo a las obligaciones previstas según la Disposición ANMAT N° 5358/2012 (Buenas Prácticas de Farmacovigilancia), deberán proceder a la revisión y actualización de los datos de seguridad que se han referido en el ítem de Novedades Internacionales de enero, adecuando la información para los prospectos de los medicamentos que contienen los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA):

-AZATIOPRINA;

-BILASTINA;

-CARBOXIMALTOSA FÉRRICA;

-METFORMINA;

-NEBIVOLOL;

**-ÓXIDO NÍTRICO;
-PANITUMUMAB;
-PROMETAZINA**

Deberá realizarse la presentación de las actualizaciones arriba mencionadas dentro del plazo perentorio de 60 días, utilizando el trámite previsto en la Disposición ANMAT N° 3855/98 de modificación de prospectos por temas de seguridad.

Se informa asimismo a los TARC que deberán monitorear regularmente las páginas de información de seguridad de ANMAT, actualizando los prospectos con cualquier otro dato de seguridad que se considere de relevancia. Las modificaciones deberán ser informadas en el correspondiente Informe Periódico de Actualización de Seguridad.

Fuente: Novedades internacionales y nacionales en Seguridad del Medicamento. Enero de 2025. Dpto Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo / INAME/ ANMAT https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/novedades_enero_2025.pdf

PARA NOTIFICAR AL PROGRAMA DE FARMACOVIGILANCIA

EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS AL USO DE MEDICAMENTOS: *ONLINE*

<https://www.santafe.gob.ar/farmavigilancia/>

EVENTOS ASOCIADOS A VACUNAS: *ON LINE*

<https://www.santafe.gob.ar/farmavigilancia/?section=cargaDenunciaEsavi>

EVENTOS RELACIONADOS CON ERRORES:

<https://www.santafe.gov.ar/index.php/content/download/127648/631452/file/Notificacion>

<https://www.santafe.gov.ar/index.php/content/download/199703/968317/file/NOTIFICACI%C3%93N+>

EVENTOS RELACIONADOS CON EL USO DE MEDICAMENTOS HERBARIOS:

<https://www.santafe.gov.ar/index.php/content/download/188854/917222/file/Ficha>