

SANTA FE, 14 DE ABRIL DE 2025

PROGRAMA PROVINCIAL DE FARMACOVIGILANCIA

BOLETÍN INFORMATIVO 04/25

NOVEDADES NACIONALES E INTERNACIONALES DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTO

NOVEDADES INTERNACIONALES DE AGENCIAS REGULATORIAS

AFATINIB / ATC: L01EB03

Antineoplásico

-Potencial daño ocular por crecimiento aberrante de las pestañas
(EMA; 10/02/2025)

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:

Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas deben ser agregadas bajo el SOC* Trastornos oculares Frecuencia $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$: **Crecimiento aberrante de las pestañas (incluido el crecimiento mal orientado que puede causar daños en la superficie ocular)**

*SOC: Clasificación Sistema Órgano Clase

https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-13-16-january-2025-prac-meeting_en.pdf

https://www.ema.europa.eu/es/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-13-16-january-2025-prac_es.pdf

ISONIAZIDA / ATC: J04AC01

Antimicobacteriano

-Síndrome cerebeloso
(FDA; 05/02/2025)

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 isoniazida.

Entre otros datos añadidos y/o revisados:

Advertencias y Precauciones

Síndrome cerebeloso

Con el uso post comercialización de isoniazida se han reportado casos que pueden incluir trastorno de la coordinación motora, presentándose como ataxia de la marcha,

de tronco y de las extremidades, disimetría y adiadococinecia, temblor intencional, disartria o nistagmus.

La mayoría de los casos de síndrome cerebeloso involucraron pacientes con enfermedad renal crónica; sin embargo, también se notificó el síndrome en pacientes sin enfermedad renal crónica. Se debe suspender el tratamiento con isoniazida si aparecen síntomas o signos de síndrome cerebeloso.

...

Reacciones adversas

...

Se han reportado casos de síndrome cerebeloso post comercialización, que puede incluir un trastorno de la coordinación motora manifestada como ataxia de la marcha, de tronco y de las extremidades, disimetría y adiadococinecia, temblor intencional, disartria o nistagmus.

...

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&Drug-NameID=304>

ITRACONAZOL / ATC: J02AC02

Antimicótico para uso sistémico

-Pseudoaldosteronismo

(FDA; 25/10/2024)

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 itraconazol.

Entre otros datos añadidos y/o revisados:

Advertencias

...

Pseudoaldosteronismo

Se ha reportado pseudoaldosteronismo con el uso de itraconazol en el contexto de post comercialización, manifestado por el comienzo o empeoramiento de hipertensión arterial y el hallazgo de resultados de laboratorio alterados (hipokalemia, concentración baja de renina y aldosterona séricas, y elevación del 11-desoxicortisol). Se debe monitorear la presión arterial y la concentración de potasio y realizar el manejo necesario. El tratamiento del pseudoaldosteronismo puede incluir la discontinuación del medicamento, la sustitución por un fármaco antifúngico apropiado que no se encuentre asociado con pseudoaldosteronismo o el uso de antagonistas del receptor de aldosterona.

Reacciones adversas

Experiencia post comercialización

...

Trastornos endocrinos: Pseudoaldosteronismo

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&Drug-NameID=914>

LENVATINIB MESILATO / ATC: L01EX08

Antineoplásico

-Síndrome de lisis tumoral

(EMA; 10/02/2025)

El PRAC de la EMA ha considerado la evidencia disponible en EudraVigilance, en la literatura científica y 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

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Lenvatinib puede provocar SLT, que puede ser mortal. Los factores de riesgo de SLT incluyen, entre otros, la elevada carga tumoral, el deterioro renal preexistente y la deshidratación. Se deberá vigilar estrechamente a estos pacientes y tratarlos según las indicaciones clínicas, y evaluar la necesidad de realizar una hidratación profiláctica.
Reacciones adversas

Reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con lenvatinib			
Clasificación por órganos y sistemas (Terminología del MedDRA)	Lenvatinib en monoterapia	En combinación con everolimus	En combinación con pembrolizumab
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
≥1/10,000 a <1/1,000	Síndrome de lisis tumoral†	Síndrome de lisis tumoral†	Síndrome de lisis tumoral†

†: Incluye casos con un desenlace mortal.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-13-16-january-2025-prac-meeting_en.pdf

https://www.ema.europa.eu/es/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-13-16-january-2025-prac_es.pdf

OXALIPLATINO / ATC: L01XA03

Antineoplásico

-Anemia hemolítica

(EMA; 05/02/2025)

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del PRAC de la EMA sobre los IPAS (Informes Periódicos de Actualización de Seguridad) (PSUR - Periodic Safety Update Report) para oxaliplatino, las conclusiones científicas son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre anemia hemolítica con prueba de Coombs positivas procedentes de casos espontáneos y la literatura científica, incluidos en algunos casos el complejo de anticuerpo IgG-oxaliplatino confirmado usando pruebas de antiglobulina directa (DAT), el PRAC considera que una relación causal entre oxaliplatino y la anemia hemolítica Coombs positiva es al menos una posibilidad razonable. El comité concluyó que, en consecuencia, la información de los productos que contienen oxaliplatino debe ser modificada. Esta reacción adversa del fármaco se debe distinguir de la anemia hemolítica microangiopática que se produce en el contexto de síndrome urémico hemolítico.

Teniendo en cuenta los datos disponibles sobre esplenomegalia procedentes de casos clínicos y la literatura científica que señalaban que la esplenomegalia es la consecuencia clínica de reacciones adversas al medicamento ya conocidas (síndrome de obstrucción sinusoidal/ hipertensión

portal), el PRAC concluyó que, debido a ello, la información de los productos que contienen oxaliplatino deben ser modificados para incluir la esplenomegalia en las advertencias actuales sobre trastornos hepáticos.

El CMDh (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human / Grupo de Coordinación de los Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados- Medicamentos Humanos) 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

Se debe modificar una advertencia como se indica a continuación:

Trastornos hepáticos

En caso de resultados de la prueba de la función hepática anómala, **esplenomegalia** o hipertensión portal que no resulta evidentemente de la metástasis hepática, deberían considerarse casos muy raros de trastornos vasculares hepáticos inducidos por el fármaco.

Reacciones adversas

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia hemolítica***[rara]

*****Anemia hemolítica microangiopática asociada con síndrome urémico hemolítico (SUH) o anemia hemolítica Coombs positiva**

https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/oxaliplatin-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00002229-202404_en.pdf

https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/oxaliplatin-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00002229-202404_es.pdf

ROMIPLOSTIM / ATC: B02BX04

Hemostático sistémico

-Eventos trombóticos / tromboembólicos: actualización
(FDA; 21/02/2024)

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 romiplostim.

Advertencias y Precauciones

Complicaciones trombóticas / tromboembólicas

Se han producido complicaciones trombóticas / tromboembólicas **como resultado** de un incremento del recuento de plaquetas con el uso de romiplostim, secundarias a una trombocitosis inducida por el medicamento, independientemente de la enfermedad subyacente. **Se han observado eventos trombóticos / tromboembólicos incluyendo trombosis venosa profunda (1.4 %), embolismo pulmonar (1,2 %) e infarto de miocardio (0.8 %) con el uso de este fármaco en la población con trombocitopenia inmune. Se han reportado otros eventos trombóticos incluido el accidente cerebrovascular (ACV) isquémico transitorio (ataque cerebral isquémico transitorio). Estos eventos han ocurrido independientemente del recuento plaquetario.** Se ha notificado trombosis venosa portal en pacientes que recibían romiplostim, con **y sin** enfermedad hepática crónica.

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&Drug-NameID=200>

ROSUVASTATINA / ATC: C10AA07

Agente modificador de lípidos

-Interacción con ticagrelor: incremento del riesgo de miopatía
(FDA; 12/02/2024)

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 rosuvastatina.

Entre otros datos añadidos y/o revisados:

Interacciones con medicamentos

Interacciones con medicamentos que incrementan el riesgo de miopatía y rabdomiólisis con rosuvastatina

...

Ticagrelor

Impacto clínico: El uso concomitante de rosuvastatina y ticagrelor ha mostrado incrementar las concentraciones de rosuvastatina, lo que puede resultar en un incremento del riesgo de miopatía. Se han reportado casos de miopatía y rabdomiólisis en pacientes que utilizaban ambos productos de forma concomitante. Los casos ocurrieron más frecuentemente en pacientes que recibían 40 mg de rosuvastatina.

Intervención: Se debe monitorear a los pacientes que tomen ticagrelor de forma concomitante, especialmente aquéllos con factores de riesgo para miopatía y rabdomiólisis y particularmente durante el inicio del tratamiento y durante el ajuste de un aumento de dosis de rosuvastatina, para detectar signos y síntomas de miopatía.

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&Drug-NameID=2338>

ACTUALIZACIÓN DE PROSPECTOS E INFORMACIÓN PROFESIONALES DE LA SALUD

Se informa a los TARC, 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 febrero, adecuando la información para los prospectos de los medicamentos que contienen los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA):

- **AFATINIB;**
- **ISONIAZIDA;**
- **ITRACONAZOL;**
- **LENVATINIB MESILATO;**
- **OXALIPLATINO;**
- **ROMIPLOSTIM;**
- **ROSUVASTATINA;**

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.

OTROS ÍTEMES DE INTERÉS

EMA

-Guía ICH M12 sobre estudios de interacción medicamentosa (“Drug Interaction Studies”): estrategia de implementación en la Unión Europea (EMA; 02/12/2024)

La EMA ha publicado la estrategia de implementación de la Guía ICH M12 en la Unión Europea. La Guía ICH M12 provee recomendaciones hacia una aproximación consistente en lo que respecta al diseño, conducción e interpretación de los estudios de interacciones entre medicamentos, durante el desarrollo de un producto terapéutico. En general, estos aspectos aplican al desarrollo de moléculas químicas pequeñas. La evaluación de interacciones con medicamentos biológicos sólo es cubierta brevemente, haciendo foco en anticuerpos monoclonales y en conjugados anticuerpo-fármacos. La guía trata acerca de cómo investigar interacciones por inhibición o inducción de enzimas o transportadores, ambos *in vitro* e *in vivo*, y cómo trasladar los resultados a recomendaciones para que los tratamientos sean apropiados.

https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_M12_Step4_Guideline_2024_0521_0.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/implementation-strategy-ich-guideline-m12-drug-interaction-studies_en.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m12-guideline-drug-interaction-studies-step-5_en.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/question-answers-ich-m12-guideline-drug-interaction-studies_en.pdf

Fuente: Novedades internacionales y nacionales en Seguridad del Medicamento. Febrero de 2025. Dpto. Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo / INAME/ ANMAT https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/novedades_febrero_2025-1-.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>