

Novedades Internacionales y Nacionales en Seguridad de Medicamentos

Noviembre de 2024

**Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo
Instituto Nacional de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos,
Alimentos y Tecnología Médica**

Índice

Novedades Internacionales de Agencias Regulatorias

ÁCIDO ZOLEDRÓNICO / ATC: M05BA08

Bifosfonato

-Nefritis tubulointersticial pág. 4

AMIODARONA / ATC: C01BD01

Antiarrítmico

-Disfunción primaria del injerto postrasplante cardíaco pág. 5

BLOQUEADORES DE RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II: AZILSARTÁN; CANDESARTÁN; EPROSARTÁN; IRBESARTÁN; LOSARTÁN; OLMESARTÁN; TELMISARTÁN; VALSARTÁN (IFA - ingrediente farmacéutico activo- único o combinaciones de dosis fijas) / ATC: C09CA

Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina

-Angioedema intestinal pág. 6

FLUOROURACILO / ATC: L01BC02

Antineoplásico

-Diagnóstico erróneo de deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) ante deterioro de la función renal

-Hipertrigliceridemia

-Deficiencia de vitamina B1

-Encefalopatía de Wernicke

-Enterocolitis

-Colitis (incluida colitis necrotizante)

-Reacción local causada por extravasación (dolor, hinchazón, eritema) pág. 7

LEVONORGESTREL + ETINILESTRADIOL; ETINILESTRADIOL / ATC: G03

Progestágenos; estrógenos

-Transaminasas elevadas pág. 10

LIOTIRONINA / ATC: H03AA02

Hormona tiroidea

-Interferencia de pruebas de laboratorio por Biotina pág. 11

LIXISENATIDA / ATC: A10

Medicamento utilizado en diabetes

-Aspiración pulmonar durante la anestesia general o la sedación profunda pág. 12

MESALAZINA / ATC: A07EC02

Agente antiinflamatorio intestinal

-Hipertensión intracraneal idiopática pág. 13

PARACETAMOL (como único IFA y en combinaciones de dosis fijas) / ATC: N02

Analgésico

-Acidosis metabólica con anión gap aumentado, debida a acidosis piroglutámica pág. 14

ZOFENOPRIL / ATC: C09AA15

Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

-Palpitaciones

-Hipotensión, síncope

-Prurito, urticaria

-Hiperpotasemia pág. 15

Novedades Nacionales

ETONOGESTREL + ETINILESTRADIOL / ATC: G03

Progestágenos; estrógenos pág. 16

Actualización de prospectos e información para los profesionales de la salud

-Información de seguridad en los prospectos pág. 17

Otros ítems de interés

WHO Pharmaceuticals Newsletter..... pág. 18

ÁCIDO ZOLEDRÓNICO / ATC: M05BA08 **Bifosfonato** **-Nefritis tubulointersticial**

(EMA; 07/11/2024)

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee / Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia) de la EMA (European Medicines Agency / Agencia Europea de Medicamentos) sobre los IPAS (Informes Periódicos de Actualización de Seguridad) (PSUR - Periodic Safety Update Report) para ácido zoledrónico, las conclusiones científicas son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre la nefritis tubulointersticial obtenidos de las publicaciones, las notificaciones espontáneas que, en algunos casos, incluyen una estrecha relación temporal y el retiro (dechallenge) positivo, y ante un mecanismo de acción plausible, el comité refiere que una relación causal entre el ácido zoledrónico y la nefritis tubulointersticial es, cuando menos, una posibilidad razonable. El PRAC ha concluido en que, por consecuencia, la información los medicamentos que contienen ácido zoledrónico (indicado para cáncer y fracturas) debería ser modificada.

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 (texto nuevo **subrayado y en negrita**):

Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas deben añadirse bajo el SOC* "Trastornos renales y urinarios"

Frecuencia desconocida: **nefritis tubulointersticial**

*SOC: Clasificación Sistema Órgano Clase

https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/zoledronic-acid-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-psusa-00003149-202308_es.pdf

AMIODARONA / ATC: C01BD01

Antiarrítmico

-Disfunción primaria del injerto postrasplante cardíaco

(EMA; 21/11/2024)

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

En vista de los datos disponibles sobre la disfunción primaria del injerto postrasplante cardíaco en la literatura científica, el PRAC considera que una relación causal entre amiodarona y la disfunción primaria del injerto postrasplante cardíaco es al menos una posibilidad razonable. El comité concluyó en que, por consecuencia, se debe modificar la información de los medicamentos que contienen amiodarona.

El CMDh acuerda con las conclusiones realizadas por el PRAC.

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo **subrayado y en negrita**):

Advertencias especiales y Precauciones de uso

Debe añadirse la siguiente advertencia

Disfunción primaria del injerto postrasplante cardíaco

En estudios retrospectivos, el uso de amiodarona en el receptor del trasplante antes del trasplante de corazón se ha asociado a un mayor riesgo de disfunción primaria del injerto (DPI).

La DPI es una complicación amenazante para la vida del trasplante de corazón que se presenta como una disfunción ventricular izquierda, disfunción ventricular derecha o disfunción biventricular, que ocurre dentro de las primeras 24 horas de la cirugía de trasplante para la cual no existe una causa secundaria identificable. La DPI grave puede ser irreversible.

Para los pacientes que están en lista de espera de trasplante de corazón, se debe considerar el uso de un medicamento antiarrítmico alternativo con la máxima antelación antes del trasplante.

Reacciones adversas

Se debe añadir la siguiente reacción adversa bajo el SOC "Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos":

Frecuencia desconocida: **Disfunción primaria del injerto postrasplante cardíaco**

BLOQUEADORES DE RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II: AZILSARTÁN; CANDESARTÁN; EPROSARTÁN; IRBESARTÁN; LOSARTÁN; OLMESARTÁN; TELMISARTÁN; VALSARTÁN (IFA - ingrediente farmacéutico activo- único o combinaciones de dosis fijas) / ATC: C09CA

Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina -Angioedema intestinal

(EMA; 25/11/2024)

El PRAC de la EMA, luego de considerar la evidencia disponible en EudraVigilance para los bloqueadores de receptores de angiotensina II, incluidas las revisiones acumuladas remitidas por los TARC (Titulares de Autorización de Registro y Comercialización) de los medicamentos que contienen los IFA (ingredientes farmacéuticos activos): azilsartán; candesartán; eprosartán; irbesartán; losartán; olmesartán; telmisartán; valsartán (IFA único o combinaciones de dosis fijas), ha acordado la modificación de la información (nuevo texto subrayado):

Advertencias especiales y precauciones de uso

Para olmesartán, irbesartán, valsartán, losartán y candesartán:

Angioedema intestinal

Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, incluyendo (IFA). Estos pacientes presentaban dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas se resolvieron tras la interrupción de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Si se diagnostica angioedema intestinal, se debe interrumpir el tratamiento con (IFA) e iniciar un seguimiento adecuado hasta que se haya producido la resolución completa de los síntomas.

Para azilsartán, eprosartán y telmisartán:

Angioedema intestinal

Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Estos pacientes presentaban dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas se resolvieron tras la interrupción de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Si se diagnostica angioedema intestinal, se debe interrumpir

el tratamiento con (IFA) e iniciar un seguimiento adecuado hasta que se haya producido la resolución completa de los síntomas.

Reacciones adversas

SOC Trastornos gastrointestinales - Adición dentro de la tabla de reacciones adversas

En el caso de losartán, olmesartán e irbesartán:

Frecuencia $\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$: angioedema intestinal

En el caso de valsartán y candesartán:

Frecuencia $< 1/10,000$: angioedema intestinal

Para azilsartán, eprosartán y telmisartán:

Descripción de algunas reacciones adversas:

Se han notificado casos de angioedema intestinal después del uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II

https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-28-31-october-2024-prac-meeting_en.pdf

https://www.ema.europa.eu/es/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-28-31-october-2024-prac_es.pdf

FLUOROURACILO / ATC: L01BC02

Antineoplásico

-Diagnóstico erróneo de deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) ante deterioro de la función renal

-Hipertrigliceridemia

-Deficiencia de vitamina B1

-Encefalopatía de Wernicke

-Enterocolitis

-Colitis (incluida colitis necrotizante)

-Reacción local causada por extravasación (dolor, hinchazón, eritema)

(EMA: 05/11/2024)

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del PRAC de la EMA sobre los IPAS para 5-fluorouracilo, las conclusiones científicas son las siguientes:

En vista de los datos disponibles en la literatura científica sobre hipertrigliceridemia, extravasación, colitis, enterocolitis, deficiencia de vitamina B1, encefalopatía de Wernicke y diagnóstico erróneo de deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), notificaciones espontáneas que incluyen, en algunos casos, una estrecha relación temporal, un resultado positivo en la retirada y/o en la re exposición y debido a un mecanismo de acción plausible; el comité considera que existe al menos una posibilidad razonable de una relación causal entre el uso intravenoso de 5-fluorouracilo y las reacciones adversas antes mencionadas. El PRAC concluyó en que, por consecuencia, se debe modificar la información para los medicamentos que contienen 5-fluorouracilo (para uso intravenoso).

El CMDh acuerda con las conclusiones realizadas por el PRAC.

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto a retirar ~~tachado~~):

Advertencias especiales y precauciones de uso

Se debe modificar la siguiente advertencia:

Pruebas de deficiencia de DPD

Se recomienda realizar pruebas de fenotipo o genotipo antes de iniciar el tratamiento con 5-fluorouracilo, a pesar de las incertidumbres sobre las metodologías óptimas de las pruebas previas al tratamiento. Se deben tener en cuenta las directrices clínicas aplicables

El deterioro de la función renal puede dar lugar a un aumento de las concentraciones de uracilo en sangre, lo que aumenta el riesgo de diagnóstico erróneo en pacientes con deficiencia de DPD con insuficiencia renal moderada o grave.

[...]

Caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD

Para la caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD, se recomienda la medición de las concentraciones sanguíneas del sustrato endógeno DPD uracilo (U) en plasma, antes del tratamiento. Las concentraciones elevadas de uracilo previo al tratamiento se asocian a un mayor riesgo de toxicidad. A pesar de las incertidumbres sobre los umbrales de uracilo que definen la deficiencia completa y parcial de DPD, una concentración de uracilo en sangre ≥ 16 ng/ml y < 150 ng/ml se debe considerar indicativa de deficiencia parcial de DPD y se asocia a un mayor riesgo de toxicidad por fluoropirimidinas. Una concentración de uracilo en sangre ≥ 150 ng/ml se debe considerar indicativa de una deficiencia completa de DPD y se asocia con un riesgo de toxicidad por fluoropirimidinas mortal o potencialmente mortal. **Las concentraciones de uracilo en sangre se deben interpretar con precaución en pacientes con deterioro de la función renal (ver más arriba "Pruebas de deficiencia de DPD").**

Encefalopatía

Se han notificado casos de encefalopatías (incluyendo encefalopatía hiperamonémica, leucoencefalopatía, síndrome de encefalopatía posterior reversible [PRES], **encefalopatía de Wernicke**) asociadas al tratamiento

con 5-fluorouracilo a partir de fuentes posteriores a la comercialización. Los signos o síntomas de la encefalopatía son alteración del estado mental, confusión, desorientación, coma o ataxia. Si un paciente presenta alguno de estos síntomas, suspenda el tratamiento y verifique inmediatamente las concentraciones séricas de amonio **y vitamina B1**. En caso de concentraciones elevadas de amonio sérico **o deficiencia de vitamina B1**, iniciar el tratamiento **adecuado** para reducir el amoníaco. La encefalopatía hiperamonémica suele ir acompañada de acidosis láctica.

Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se deben añadir al SOC "Trastornos del metabolismo y de la nutrición"

Frecuencia desconocida:

-Hipertrigliceridemia

-Deficiencia de vitamina B1

La siguiente reacción adversa se debe añadir al SOC "Trastornos del sistema nervioso" Frecuencia desconocida:

-Encefalopatía de Wernicke

Las siguientes reacciones adversas se deben añadir al SOC "Trastornos gastrointestinales"

Frecuencia desconocida:

-Enterocolitis

-Colitis (incluida colitis necrotizante)

La siguiente reacción adversa se debe añadir al SOC "Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración"

Frecuencia desconocida:

-Reacción local causada por extravasación (dolor, hinchazón, eritema)

https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/5-fluorouracil-iv-use-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00000007-202312_es.pdf

**LEVONORGESTREL + ETINILESTRADIOL; ETINILESTRADIOL / ATC:
G03
Progestágenos; estrógenos
-Transaminasas elevadas**

(EMA; 13/11/2024)

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del PRAC de la EMA sobre los IPAS para levonorgestrel + etinilestradiol; etinilestradiol (envase combinado), las conclusiones científicas son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre daño hepático inducido por fármacos (especialmente la elevación de transaminasas) procedentes de la literatura científica y los informes espontáneos, que incluyen en algunos casos una relación temporal estrecha, una interrupción de la exposición al fármaco y una re exposición positivas y de acuerdo a un mecanismo de acción plausible, el comité considera que una relación causal entre levonorgestrel + etinilestradiol, etinilestradiol y la elevación de enzimas hepáticas es, al menos, una posibilidad razonable. El PRAC concluyó en que, por consecuencia, debe modificarse la información de los productos que contienen levonorgestrel + etinilestradiol; etinilestradiol (envase combinado).

El CMDh acuerda con las conclusiones realizadas por el PRAC.

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo **subrayado y en negrita**):

Reacciones adversas

La siguiente reacción adversa se debe añadir bajo el SOC "Trastornos hepatobiliares"

Frecuencia desconocida: **-Transaminasas elevadas**

https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/levonorgestrel-ethinylestradiol-ethinylestradiol-combination-pack-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00010442-202401_es.pdf

LIOTIRONINA / ATC: H03AA02

Hormona tiroidea

-Interferencia de pruebas de laboratorio por Biotina

(EMA; 12/11/2024)

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

En vista de los datos disponibles sobre la interferencia de la biotina con las pruebas de la función tiroidea procedentes de referencias bibliográficas y de notificaciones espontáneas, el Estado miembro de referencia considera que una interferencia entre la biotina y las pruebas de la función tiroidea basada en una interacción entre la biotina y la estreptavidina es al menos una posibilidad razonable. Dado el uso cada vez más frecuente de suplementos de biotina, existe un potencial significativo de mala gestión clínica de los pacientes con hipotiroidismo al basarse en resultados falsos de los estudios de laboratorio. Cabe señalar que recientemente se ha incluido una advertencia sobre la interferencia de la biotina en la información sobre el producto de los medicamentos que contienen levotiroxina. Se recomienda incluir la misma advertencia en la información del producto que contiene liotironina. El Estado miembro de referencia ha llegado a la conclusión de que, en consecuencia, debe modificarse la información de los medicamentos que contienen liotironina.

El CMDh acuerda con las conclusiones realizadas por el PRAC.

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo **subrayado y en negrita**):

Advertencias especiales y precauciones de uso

Interferencias con las pruebas de laboratorio:

La biotina puede interferir con los inmunoanálisis tiroideos basados en una interacción entre la biotina y la estreptavidina, lo que puede dar lugar a unos resultados falsamente reducidos o falsamente elevados. El riesgo de interferencia aumenta con dosis más altas de biotina.

Al interpretar los resultados de las pruebas de laboratorio, debe tenerse en cuenta la posible interferencia con la biotina, especialmente si se observa falta de coherencia con las manifestaciones clínicas.

Si un paciente toma productos con biotina, se debe informar al personal de laboratorio cuando se solicite una prueba de la función tiroidea de ese paciente. En ese caso deberán utilizarse pruebas

alternativas que no sean sensibles a la interferencia con biotina, si se dispone de ellas.

Interacciones

Interferencias con las pruebas de laboratorio:
La biotina puede interferir con los inmunoanálisis tiroideos basados en una interacción entre la biotina y la estreptavidina, lo que puede dar lugar a unos resultados falsamente reducidos o falsamente elevados

https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/liothyronine-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00001890-202401_es.pdf

LIXISENATIDA / ATC: A10

Medicamento utilizado en diabetes

-Aspiración pulmonar durante la anestesia general o la sedación profunda

(FDA; 01/11/2024)

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 lixisenatida.

Entre otros datos añadidos y/o revisados:

Advertencias y Precauciones

Aspiración pulmonar durante la anestesia general o la sedación profunda
Lixisenatida retrasa el vaciamiento gástrico. Han existido post comercialización reportes poco frecuentes de aspiración pulmonar en pacientes que recibieron agonistas del receptor de GLP-1, quienes se sometieron a cirugías electivas o a procedimientos que requerían anestesia general o una sedación profunda y que tenían contenido gástrico residual a pesar de una adherencia a las recomendaciones del ayuno preoperatorio.

Los datos disponibles son insuficientes en cuanto a informar recomendaciones para mitigar el riesgo de aspiración pulmonar durante la anestesia general o la sedación profunda en pacientes que reciben lixisenatida, incluido si la modificación de las recomendaciones de ayuno preoperatorio o la interrupción temporal del medicamento pudieran reducir la incidencia de un contenido gástrico retenido.

Debe instruirse a los pacientes acerca de informar a los profesionales de la salud que están recibiendo lixisenatida antes de cualquier cirugía o procedimiento planificado.

Reacciones adversas

Aspiración pulmonar durante la anestesia general o la sedación profunda

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2517>

MESALAZINA / ATC: A07EC02
Agente antiinflamatorio intestinal
-Hipertensión intracraneal idiopática

(EMA; 22/11/2024)

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

En vista de los datos disponibles sobre hipertensión intracraneal benigna procedentes de la bibliografía y de informes espontáneos, incluida en algunos casos una estrecha relación temporal, una retirada y/o re exposición positivas, el comité considera que una relación causal entre la mesalazina y la hipertensión intracraneal benigna es al menos una posibilidad razonable. El PRAC ha llegado a la conclusión de que, en consecuencia, debe modificarse la información de los productos que contienen mesalazina. Esta recomendación sólo es válida para los Titulares de Autorización de comercialización que no dispongan ya de información similar o más estricta incluida en la información del producto.

El CMDh acuerda con las conclusiones realizadas por el PRAC.

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo **subrayado y en negrita**):

Advertencias especiales y precauciones de uso
Debe añadirse una advertencia como sigue

Hipertensión intracraneal idiopática
Se ha notificado hipertensión intracraneal idiopática (pseudotumor cerebral) en pacientes que reciben mesalazina. Debe advertirse a los pacientes de los signos y síntomas de hipertensión intracraneal idiopática, incluyendo dolor de cabeza intenso o recurrente,

alteraciones visuales o acúfenos. Si se produce hipertensión intracraneal idiopática, debe considerarse la interrupción del tratamiento con mesalazina.

Reacciones adversas

La siguiente reacción adversa debe añadirse bajo el SOC "Trastornos del sistema nervioso"

Frecuencia desconocida: **Hipertensión intracraneal idiopática**

https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/mesalazine-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00001990-202402_es.pdf

PARACETAMOL (como único IFA y en combinaciones de dosis fijas) / ATC: N02

Analgésico

-Acidosis metabólica con anión gap aumentado, debida a acidosis piroglutámica

(EMA; 25/11/2024)

El PRAC de la EMA, luego de considerar toda la evidencia disponible, incluidos los datos en EudraVigilance y la literatura científica, ha acordado la modificación de la información para los medicamentos que contienen paracetamol (como único IFA y en combinaciones de dosis fijas) a fin de clarificar en cuanto al riesgo de acidosis metabólica con anión gap aumentado, debida a acidosis piroglutámica

Nuevo texto subrayado, texto a retirar ~~tachado~~:

Advertencias especiales y precauciones de uso

Se han notificado casos de acidosis metabólica con anión gap aumentado debida a acidosis piroglutámica ~~Se recomienda precaución si el paracetamol se administra de forma concomitante con flucloxacilina debido al mayor riesgo de acidosis metabólica con desequilibrio aniónico alto (AMDAA), especialmente en pacientes con enfermedad grave como la insuficiencia renal grave y la sepsis, o en pacientes con malnutrición u otras fuentes de deficiencia de glutatión (p. ej., alcoholismo crónico) que hayan sido tratados con paracetamol a dosis terapéuticas durante un periodo prolongado o una combinación de paracetamol y flucloxacilina. así como los que utilizan dosis diarias máximas de paracetamol. Si se sospecha acidosis metabólica con anión gap aumentado debida a acidosis piroglutámica, se recomienda la interrupción inmediata del paracetamol y una estrecha vigilancia, incluida la medición de 5-oxoprolina urinaria. La medición de la 5-oxoprolina urinaria puede ser útil para identificar la acidosis piroglutámica como causa~~

subyacente de acidosis metabólica con anión gap aumentado en pacientes con múltiples factores de riesgo.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se debe tener precaución cuando se utilice paracetamol de forma concomitante con flucloxacilina, ya que la ingesta concomitante se ha asociado a acidosis metabólica con anión gap aumentado debida a acidosis piroglutámica, especialmente en pacientes con factores de riesgo

Reacciones adversas

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuencia desconocida: Acidosis metabólica con anión gap aumentado

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acidosis metabólica con anión gap aumentado

Se han observado casos de acidosis metabólica con alto desfase aniónico debida a acidosis piroglutámica en pacientes con factores de riesgo que utilizan paracetamol. Puede producirse acidosis piroglutámica como consecuencia de los bajos niveles de glutatión en estos pacientes.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-28-31-october-2024-prac-meeting_en.pdf

https://www.ema.europa.eu/es/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-28-31-october-2024-prac_es.pdf

ZOFENOPRIL / ATC: C09AA15

Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

-Palpitaciones

-Hipotensión, síncope

-Prurito, urticaria

-Hiperpotasemia

(EMA; 22/11/2024)

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

En vista de los datos disponibles sobre palpitaciones, hipotensión, síncope, prurito, urticaria e hiperpotasemia procedentes de notificaciones

espontáneas, incluidos en algunos casos una retirada positiva, y teniendo en cuenta un mecanismo de acción plausible, el comité considera que una relación causal entre el zofenopril y palpitaciones, hipotensión, síncope, prurito, urticaria e hiperpotasemia es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó en que, por consecuencia, debe modificarse la información de los medicamentos que contienen zofenopril.

El CMDh acuerda con las conclusiones realizadas por el PRAC.

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo **subrayado y en negrita**):

Reacciones adversas

Deben añadirse las siguientes reacciones adversas:

SOC "Trastornos cardíacos"

Frecuencia $\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$: **Palpitaciones**

SOC "Trastornos vasculares"

Frecuencia $\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$: **Hipotensión, síncope**

SOC "Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo"

Frecuencia $\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$: **Prurito, urticaria**

SOC "Trastornos del metabolismo y la nutrición"

Frecuencia $\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$: **Hiperpotasemia**

https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/zofenopril-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00003147-202401_es.pdf

Novidades Nacionales

ETONOGESTREL + ETINILESTRADIOL / ATC: G03 Progestágenos; estrógenos

ORGANÓN ARGENTINA S.R.L., ha comunicado mediante expediente al Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo información de seguridad en cuanto al medicamento Nuvaring (etonogestrel + etinilestradiol). Entre otros datos, recuerda la contraindicación del uso de Nuvaring concomitantemente con sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir.

**De acuerdo a informes de la EMA, en cuanto a etinilestradiol:
Se encuentra contraindicado el uso concomitante de medicamentos
que contengan ombitasvir + paritaprevir + ritonavir; dasabuvir;
glecaprevir + pibrentasvir; y sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir**

https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/levonorgestrel-ethinylestradiol-ethinylestradiol-combination-pack-cmdh-scientific-conclusions-and-grounds-variation-amendments-product-information-and-timetable-implementation-psusa-00010442-202001_en.pdf

Por otra parte, con respecto al medicamento que contiene sofosbuvir, velpatasvir y voxilaprevir, la información aprobada por la EMA refiere entre las Contraindicaciones:

Uso concomitante con medicamentos que contienen etinilestradiol, como los anticonceptivos orales combinados o los anillos vaginales anticonceptivos o los parches transdérmicos

https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/vosevi-epar-product-information_es.pdf

Actualización de prospectos e información para 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 Nº 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 y Nacionales de noviembre, adecuando la información para los prospectos de los medicamentos que contienen los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA):

- ÁCIDO ZOLEDRÓNICO;**
- AMIODARONA;**
- BLOQUEADORES DE RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II:
AZILSARTÁN; CANDESARTÁN; EPROSARTÁN; IRBESARTÁN;
LOSARTÁN; OLMESARTÁN; TELMISARTÁN; VALSARTÁN;**
- FLUOROURACILO;**
- LEVONORGESTREL + ETINILESTRADIOL;**
- ETINILESTRADIOL;**
- LIXISENATIDA**
- MESALAZINA;**
- PARACETAMOL;**
- ZOFENOPRIL**

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 ítems de Interés

Para ampliar las novedades internacionales, se sugiere la lectura del **WHO Pharmaceuticals Newsletter**, disponible en:

<https://www.who.int/publications/i>

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240101555>

Se recuerda que, para enviar una notificación de sospecha de reacción adversa a medicamentos, puede ingresar en el siguiente enlace:

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventos-adversos>

Para enviar notificaciones de sospechas de ESAVI (eventos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización), ingresar en el siguiente enlace:

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/regulados/sistema-nacional-de-farmacovigilancia/notificacion-traves-de-formulario-de-reporte-1>

Se recuerda a los Titulares de Autorización de Registro y Comercialización (TARC) que se encuentran vigentes las obligaciones previstas según Disposición ANMAT N° 5358/2012 (Buenas Prácticas de Farmacovigilancia), entre ellas:

- **Realizar una evaluación continua de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que tengan autorizados en Argentina y comunicar inmediatamente a la ANMAT toda aquella nueva información que pueda influir en la evaluación global de la relación beneficio-riesgo (ítem 1.1.j.).**
- **Evaluar en forma permanente la relación beneficio-riesgo durante el periodo de post-autorización, y comunicar inmediatamente a las autoridades competentes cualquier información que pudiera suponer un cambio en dicha relación (ítem 1.2.e.).**
- **Establecer criterios de identificación y de valoración de la gravedad de las señales de alerta (ítem 1.2.g.).**
- **Disponer de los procedimientos operativos estandarizados para los puntos:**
 - **Seguimiento de la literatura científica en todo el mundo (ítem 1.4.4. b. 1.13.).**
 - **Gestión de las restricciones de seguridad urgentes (ítem 1.4.4. b. 1.16.).**
 - **Actualización de información de seguridad y de prospectos (ítem 1.4.4. b. 1.17.).**
 - **Detección de señales (ítem 1.4.4. b. 1.18.).**

Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo
Instituto Nacional de Medicamentos

Administración Nacional de Medicamentos,
Alimentos y Tecnología Médica

Alsina 671, piso 1 (Entrepiso)
C1087AAI - Ciudad Autónoma de Buenos Aires
República Argentina
Tel. (+54-11) 4340-0866
depto.snfv@anmat.gob.ar
<https://www.argentina.gob.ar/anmat>



Se agradecerá la divulgación de la información contenida en el presente informe con mención de la fuente.