

Novedades Internacionales y Nacionales en Seguridad de Medicamentos

Enero 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

APROTIMINA / ATC: B02AB01

Antifibrinolítico

- Actualización de la información de seguridad
- Reacción alérgica anafiláctica / reacción anafilactoide; accidente cerebrovascular embólico; embolismo pulmonar; injuria renal aguda; incremento de creatinina pág. 5

DABRAFENIB; TRAMETINIB / ATC: L01EC02; L01EE01

Antineoplásicos

- Neuropatía periférica (sensitiva y motora) pág. 10

ETOPÓSIDO / ATC: L01CB01

Antineoplásico

- Reacciones de hipersensibilidad cuando se utilizan filtros en línea pág. 11

NORTRIPTILINA / ATC: N06AA10

Antidepresivo

- Síndrome de Brugada
- Hiponatremia pág. 12

PIRFENIDONA / ATC: L04AX05

Inmunosupresor

- Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS) pág. 14

PIROXICAM (uso tópico) / ATC: M01AC01

Antiinflamatorio no esteroide

- Riesgos por exposición intrauterina pág. 15

PRAVASTATINA / ATC: C10AA03

Hipolipemiente

- Ruptura muscular pág. 16

PSEUDOEFEDRINA / ATC: R01BA02

Descongestivo nasal; simpaticomimético

-Síndrome de encefalopatía posterior reversible;

-Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible:

La EMA confirma medidas para minimizar estos riesgos pág. 17

VENLAFAXINA / ATC: N06AX16

Antidepresivo

-Hipoglucemia ante una sobredosis pág. 18

Recomendaciones Nacionales

Recomendaciones a los TARC:

-Información en los prospectos

-Carta a los profesionales de la salud pág. 19

Otros ítems de interés

EMA

-Nitrosaminas:

Actualización del documento de preguntas y respuestas pág. 20

***WHO Pharmaceuticals Newsletter*..... pág. 20**

APROTININA / ATC: B02AB01

Antifibrinolítico

-Actualización de la información de seguridad

-Reacción alérgica anafiláctica / reacción anafilactoide; accidente cerebrovascular embólico; embolismo pulmonar; injuria renal aguda; incremento de creatinina

(EMA, 25/01/2024)

El PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee / Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia) de la EMA (European Medicines Agency / Agencia Europea de Medicamentos), luego de considerar el informe final de los PASS (Post-authorisation safety studies / estudios de seguridad post-autorización) no intervencionistas impuestos para los medicamentos que contienen el IFA (ingrediente farmacéutico activo) aprotinina intravenosa; preocupado por dicho informe, ha elaborado un reporte de evaluación con conclusiones científicas.

Las correcciones en la información del medicamento son las siguientes (nuevo texto **subrayado y en negrita**; texto a retirar tachado):

Posología y método de administración

Posología:

Se puede considerar la realización de una prueba adecuada de determinación de anticuerpos IgG específicos para la aprotinina, **si está disponible**, antes de la administración de aprotinina.

...

Advertencias especiales y precauciones de uso

Monitorización analítica de la anticoagulación durante el bypass cardiopulmonar

La aprotinina no es un agente ahorrador de heparina y es importante mantener una adecuada anticoagulación con heparina durante la terapia con aprotinina. ~~Es de prever que se produzcan elevaciones del tiempo parcial de tromboplastina (TPT) y del tiempo de coagulación activado con celite (TCA-celite) en los pacientes tratados con aprotinina durante la cirugía y las horas posteriores a la misma. Por lo tanto, no debe usarse el tiempo parcial de tromboplastina (TPT) para mantener una adecuada anticoagulación con heparina. En los pacientes sometidos a bypass cardiopulmonar y tratados con aprotinina se recomienda uno de los tres siguientes métodos para mantener~~

una anticoagulación adecuada: tiempo de coagulación activado (TCA), dosificación fija de heparina o titulación de heparina (ver abajo). Si se usa el tiempo de coagulación activado (TCA) para mantener una anticoagulación adecuada en presencia de aprotinina se recomienda un TCA celite mínimo de 750 segundos, o bien un TCA caolín mínimo de 480 segundos, independientemente de los efectos de la hemodilución y la hipotermia.

Nota adicional sobre la utilización con circulación extracorpórea

Para mantener una anticoagulación adecuada en los pacientes sometidos a bypass cardiopulmonar y tratados con aprotinina se recomienda seguir uno de los métodos siguientes:

*Tiempo de coagulación activado (TCA)

El TCA no es un test de la coagulación estandarizado y sus diferentes variantes se ven influenciadas de forma diferente por la presencia de aprotinina. Además, el test se ve afectado también por los efectos variables de la dilución y por la temperatura experimentada durante el bypass cardiopulmonar. Con la aprotinina, se ha observado que los TCAs determinados utilizando caolín no aumentan en la misma proporción que los TCAs determinados con tierra de diatomeas (celite). Aunque los protocolos varían, en presencia de aprotinina se recomienda un TCA celite mínimo de 750 segundos, o bien un TCA caolín mínimo de 480 segundos, independientemente de los efectos de la hemodilución y la hipotermia. Se debe consultar con el fabricante del test del TCA cómo interpretar el ensayo en presencia de aprotinina.

*Dosificación fija de heparina

La dosis de carga estándar de heparina, administrada antes de la canulación cardíaca, más la cantidad de heparina añadida al volumen de cebado del circuito de bypass cardiopulmonar, debe ser por lo menos de 350 UI/kg en total. Se debería administrar heparina adicional a dosis fija en función del peso del paciente y de la duración del bypass cardiopulmonar.

*Determinación de los niveles de heparina

Para determinar los niveles de heparina puede utilizarse el método de la titulación con protamina, ya que la aprotinina no interfiere con este método. Antes de administrar la aprotinina, se debe realizar una prueba de dosis-respuesta de heparina mediante titulación con protamina para determinar la dosis de carga de heparina. Se debe administrar la heparina adicional en función de los niveles de heparina determinados mediante titulación con protamina. Los niveles de heparina durante el bypass no deben caer por debajo de 2,7 U/ml (2,0 mg/kg) o por debajo del nivel indicado por la prueba dosis respuesta de heparina, realizada antes de la administración de aprotinina.

El tiempo parcial de tromboplastina (TPT) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) son similares y se vuelven inmensurables con altas dosis de heparina. Por lo tanto, la TTPa y TPT no deberían usarse para monitorizar la anticoagulación con heparina en pacientes sometidos a cirugía de bypass cardiopulmonar.

En los pacientes sometidos a cirugía de bypass cardiopulmonar y tratados con aprotinina, se recomienda uno de los siguientes métodos para mantener una anticoagulación adecuada:

1. Se debe considerar el tratamiento individualizado con heparina y protamina para reducir las anomalías de coagulación postoperatorias

y las complicaciones de sangrado en la cirugía cardíaca con bypass cardiopulmonar. La dosificación fija o titulación de heparina se basa en sistemas computarizados de dosificación de heparina, mediciones de anti-Xa o mediciones de heparina en sangre además del Tiempo de Coagulación Activado (TCA). La medición de anti-Xa y las mediciones de heparina en sangre no se ven afectadas por la aprotinina y deben llevarse a cabo siguiendo las indicaciones del fabricante del test.

2. En ausencia de herramientas de dosificación individualizada de heparina, se recomienda que las pruebas de TCA se realicen a intervalos regulares según los protocolos institucionales y que las dosis de heparina se administren en consecuencia. El objetivo requerido de TCA depende del tipo de activador y del equipo utilizado. Se esperan elevaciones del TCA de caolín y celite en pacientes tratados con aprotinina durante la cirugía, y las horas posteriores a la misma. En los pacientes sometidos a bypass cardiopulmonar y tratados con aprotinina, se recomienda un TCA-celite mínimo de 750 segundos, o bien un TCA de 480 segundos para mantener la anticoagulación, independientemente de los efectos de la hemodilución y la hipotermia. Las pruebas de TCA utilizando una mezcla de activadores deben llevarse a cabo siguiendo las indicaciones del fabricante del test.

Manejo de la protamina

Como la prueba de protamina no se ve afectada por la aprotinina en los pacientes tratados con aprotinina, la neutralización de la heparina por protamina después de la finalización del bypass cardiopulmonar se debe basar en una relación establecida según la cantidad de heparina administrada o se controlará mediante un método de titulación con protamina **llevar a cabo siguiendo las instrucciones del fabricante del test.**

Importante: la aprotinina no es un agente ahorrador de heparina.

Insuficiencia renal

Los resultados de estudios observacionales recientes **previos** indican que la aprotinina puede desencadenar una insuficiencia renal, especialmente en pacientes que presentan una insuficiencia renal previa. El análisis del conjunto de todos los estudios controlados con placebo en pacientes sometidos a cirugía de derivación coronaria (CABG) mostró un aumento de los valores de la creatinina sérica > 0,5 mg/dl respecto al valor inicial en los pacientes tratados con aprotinina

Por ello, se recomienda una cuidadosa consideración del balance beneficio/riesgo antes de administrar aprotinina a pacientes con un deterioro preexistente de la función renal o que presentan factores de riesgo (como tratamiento simultáneo con aminoglucósidos).

En una comparación con controles históricos apareados por edad, se ha observado un aumento de la insuficiencia renal y de la mortalidad en pacientes tratados con aprotinina y sometidos a bypass cardiopulmonar con paro circulatorio por hipotermia profunda durante una intervención de la

aorta torácica. Deberá ~~garantizarse una anticoagulación adecuada con heparina (ver también arriba).~~

Por lo tanto, se recomienda considerar cuidadosamente el equilibrio entre riesgos y beneficios antes de administrar aprotinina a pacientes con insuficiencia renal preexistente o a aquellos con factores de riesgo (como el tratamiento concomitante con aminoglucósidos).

Mortalidad

En otra sección se incluye información sobre la mortalidad observada en los ensayos clínicos aleatorizados.

En una publicación de 2008, Fergusson y cols. analizaron los datos del ensayo controlado y aleatorizado BART (Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial / conservación de la sangre usando antifibrinolíticos en un ensayo aleatorizado) y comunicaron una mayor tasa de mortalidad en los pacientes tratados con aprotinina que en los tratados con ácido tranexámico o ácido aminocaproico.

...

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La aprotinina presenta un efecto inhibitor dosis-dependiente sobre la acción de los agentes trombolíticos, p. ej., estreptoquinasa, uroquinasa y alteplasa (r-tPA). **Se debe prestar especial atención a la coagulación en pacientes que reciben agentes trombolíticos activos conocidos por ser objetivos de la aprotinina.**

La aprotinina podría inducir una insuficiencia renal, especialmente en pacientes con insuficiencia renal previa. **Los fármacos con un potente perfil nefrotóxico (como los aminoglucosidos y los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona)** son un factor de riesgo de insuficiencia renal. **Se debe prestar especial atención a la protección renal cuando los pacientes se exponen tanto a aprotinina como a otros fármacos que podrían desencadenar una disfunción renal.**

...

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de la aprotinina se ha evaluado en más de cuarenta y cinco estudios de fase II y fase III que incluyeron más de 3.800 pacientes expuestos a aprotinina. En total, aproximadamente un 11% de los pacientes tratados con aprotinina experimentaron reacciones adversas. La reacción adversa más grave fue infarto de miocardio. **La seguridad de la aprotinina se ha monitorizado en el NAPaR (Registro Nórdico de Pacientes tratados con aprotinina -NAPaR, por sus siglas en inglés-), entre febrero de 2016 y noviembre de 2020. La tasa de reacciones adversas fue del 1,1% entre el total de 6.682 pacientes ingresados.** Las reacciones adversas deben interpretarse en el entorno quirúrgico.

Resumen tabulado de las reacciones adversas

Las reacciones adversas basadas en todos los estudios clínicos de aprotinina controlados con placebo clasificadas según las categorías de frecuencia

CIOMS III (aprotinina n=3.817 y placebo n=2.682, a fecha abril de 2005) **y en el NAPaR** se listan en la siguiente tabla:

(Las que tienen frecuencia desconocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

MedDRA Clasificación estándar por SOC: Sistema Órgano Clase	$\geq 1/100$ a $< 1/10$	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	$< 1/10.000$
Trastornos del Sistema inmune		<u>Reacción alérgica anafiláctica</u> / <u>reacción anafilactoide</u>	Reacción alérgica anafiláctica /reacción anafilactoide	Shock anafilático (con potencial riesgo de vida)
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático				Coagulación intravascular diseminada y coagulopatía
Trastornos cardíacos		Isquemia miocárdica Oclusión/ trombosis coronaria Infarto de miocardio Derrame pericárdico		
Trastornos vasculares		Trombosis, <u>accidente cerebrovascular embólico</u>	Trombosis arterial (y sus manifestaciones específicas de órgano que podrían ocurrir en órganos vitales como riñón, pulmón o cerebro), <u>Embolismo pulmonar</u>	<u>Embolismo pulmonar</u>

Trastornos renales y urinarios		Oliguria, injuria renal aguda Falla renal aguda, necrosis tubular renal		
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración				Reacciones en el sitio de inyección o infusión (Trombo) flebitis en el sitio de infusión
Exploraciones complementarias	Incremento de creatinina sanguínea			

* Las reacciones adversas en cursiva y negrita se recogieron en estudios post-comercialización

...

Propiedades farmacodinámicas

...

El NAPaR (Registro Nórdico de Pacientes tratados con aprotinina), un estudio multicéntrico no intervencionista de vigilancia activa posterior a la autorización, tenía como objetivo, entre otros, medir la incidencia de los resultados de seguridad. Un subgrupo de 1.384 pacientes que se sometieron a una cirugía de derivación coronaria aislada (iCABG) fue tratado con aprotinina. La mortalidad hospitalaria fue del 1,3% (IC 95%: 0,73%, 1,96%). Las incidencias de infarto de miocardio y eventos tromboembólicos (ETE) fueron del 0,9% (IC 95%: 0,39%, 1,39%) y 2,5% (IC 95%: 1,63%, 3,28%), respectivamente. Se observó disfunción renal (aumento postoperatorio del nivel de creatinina >0,5 mg/dL) y fallo renal (aumento postoperatorio del nivel de creatinina en suero >2,0 mg/dL) con incidencias del 2,7% (IC 95%: 1,82%, 3,55%) y 0,15% (IC 95%: 0,02%, 0,54%), respectivamente. Dentro de las 24 horas siguientes al procedimiento, el 1,3% (IC 95%: 0,73%, 1,96%) de los pacientes se sometieron a reexploración por sangrado. Al comparar con un control histórico de la literatura, los hallazgos del NAPaR estuvieron esencialmente en concordancia con el perfil de seguridad conocido de la aprotinina en la indicación aprobada.

www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/aprotinin-cmdh-scientific-conclusions-and-grounds-variation-amendments-product-information-and-timetable-implementation-emea-h-n-psr-s-0030_en.pdf

<https://cima.aemps.es/cima/psusa.do?metodo=verDoc&id=3157>

DABRAFENIB; TRAMETINIB / ATC: L01EC02; L01EE01
Antineoplásicos
-Neuropatía periférica (sensitiva y motora)

(EMA, 05/01/2024)

El PRAC de la EMA, luego de considerar la evidencia disponible, incluyendo la revisión acumulada para dabrafenib y trametinib remitida por Novartis Europharm Limited, ha acordado con el TARC (Titular de Autorización de Registro y Comercialización) la modificación de la información (nuevo texto subrayado):

Dabrafenib

Reacciones adversas

Listas tabuladas de reacciones adversas

Tabla con dabrafenib como monoterapia y tabla con dabrafenib en combinación con trametinib

Trastornos del sistema nervioso

≥ 1/100 a < 1/10: Neuropatía periférica (incluyendo neuropatía sensitiva y motora)

Trametinib

Reacciones adversas

Listas tabuladas de reacciones adversas

Tabla con trametinib como monoterapia y tabla con trametinib en combinación con dabrafenib

Trastornos del sistema nervioso

≥ 1/100 a < 1/10: Neuropatía periférica (incluyendo neuropatía sensitiva y motora)

https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-27-30-november-2023-prac-meeting_en.pdf

ETOPÓSIDO / ATC: L01CB01

Antineoplásico

-Reacciones de hipersensibilidad cuando se utilizan filtros en línea

(AEMPS, 30/01/2024)

La AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) ha publicado una Carta a los profesionales de la salud, en acuerdo con la EMA y con los TARC de medicamentos que contienen etopósido (no fosfato de etopósido) para perfusión:

Resumen

- Se ha observado un aumento del riesgo de reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la perfusión de medicamentos que contienen etopósido cuando se utilizan filtros en línea durante la administración.
- Actualmente se desconoce si el aumento del riesgo se produce con todos los tipos de filtros en línea o sólo con filtros en línea fabricados con determinados materiales.
- Los filtros en línea no deben utilizarse durante la administración de medicamentos que contienen etopósido.
- Las recomendaciones anteriores son aplicables a medicamentos que contienen etopósido pero no a medicamentos que contienen fosfato de etopósido. Para los medicamentos que contienen fosfato de etopósido, se seguirán las recomendaciones sobre el uso de filtros en línea especificadas en la información del medicamento.

Antecedentes sobre este asunto de seguridad

Etopósido está indicado para el tratamiento de diversos tipos de cáncer. De acuerdo con la información de medicamentos, algunos medicamentos citostáticos requieren el uso de filtros en línea durante su administración. Estos sistemas de filtrado constan de varios componentes y su función principal es retener partículas (1). Algunas directrices recomiendan el uso de filtros en línea para la perfusión continua o intermitente de etopósido (2). En la información de medicamentos que contienen etopósido (a diferencia de la ficha técnica de fosfato de etopósido) no se menciona el uso de filtros en línea. No se recomienda ni se prohíbe. Por lo tanto, es posible que se utilicen filtros en línea según la práctica médica local.

Se han publicado estudios que muestran un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la perfusión cuando se utilizan filtros en línea durante la administración (3-4). Se desconoce el mecanismo exacto, pero se sospecha que los solubilizantes utilizados en la formulación de medicamentos que contienen etopósido puedan interactuar con el filtro o el sistema de perfusión, y que sus componentes (por ejemplo, los plastificantes) pasen a la solución.

Basándose en los datos disponibles en la literatura, el PRAC de la EMA considera que es al menos posible que exista una relación causal entre la administración de medicamentos con etopósido (no fosfato de etopósido) con un filtro en línea y el aumento del riesgo de reacciones de hipersensibilidad. El PRAC concluyó que la información de producto de los medicamentos que contienen etopósido (no fosfato de etopósido) para administración intravenosa debe modificarse en consecuencia.

Por tanto, la información de seguridad para los medicamentos que contienen etopósido (no fosfato de etopósido) para administración intravenosa se actualizará para reflejar estas recomendaciones:

Advertencias especiales y precauciones de uso

Se ha observado un aumento del riesgo de reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la perfusión cuando se utilizan filtros en línea durante la administración de etopósido. Los filtros en línea no deben utilizarse.

https://docswebaemps.aemps.es/PDF/DHPC_Etoposido_01_2024.pdf

NORTRIPTILINA / ATC: N06AA10

Antidepresivo

-Síndrome de Brugada

-Hiponatremia

(EMA, 19/01/2024)

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 nortriptilina, las conclusiones científicas son las siguientes:

Considerando los datos disponibles sobre el síndrome de Brugada, tanto en la bibliografía como en los informes espontáneos, que incluyen una estrecha relación temporal, una prueba de retirada positiva y puesto que existe un mecanismo de acción plausible, el comité considera que hay al menos una posibilidad razonable de que exista una relación causal entre nortriptilina y el síndrome de Brugada.

Con respecto a los datos disponibles en la bibliografía sobre la hiponatremia y puesto que existe un mecanismo de acción plausible, el comité considera que hay al menos una posibilidad razonable de que exista una relación causal entre nortriptilina e hiponatremia.

El PRAC concluyó que debe modificarse en consecuencia la información del producto de aquellos productos medicamentosos que contengan nortriptilina.

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**)

Advertencias especiales y precauciones de uso

Se debe añadir la siguiente advertencia:

Con dosis altas es probable que se produzcan arritmias cardíacas. También pueden aparecer en pacientes con cardiopatías preexistentes que tomen dosis normales.

Se han notificado casos de desenmascaramiento del síndrome de Brugada en pacientes tratados con nortriptilina. El síndrome de Brugada es una enfermedad hereditaria rara del canal de sodio cardíaco con alteraciones características del ECG (elevación del segmento ST y anomalías de la onda T en las derivaciones precordiales derechas) que pueden provocar un paro cardíaco y la muerte súbita. Por lo general, debe evitarse el uso de nortriptilina en pacientes con síndrome de Brugada o con sospecha de padecerlo. Se recomienda tener precaución en pacientes con factores de riesgo, como antecedentes familiares de paro cardíaco o muerte súbita

Reacciones adversas

En la clasificación por órganos y sistemas «Trastornos cardiacos» debe añadirse la siguiente reacción adversa

Frecuencia desconocida: Síndrome de Brugada (desenmascaramiento)

En la clasificación por órganos y sistemas «Trastornos del metabolismo y de la nutrición» debe añadirse la siguiente reacción adversa

Frecuencia desconocida: Hiponatremia

Sobredosis

Las recomendaciones para los síntomas de sobredosis deben añadirse de la siguiente manera:

Se han notificado casos de síndrome de Brugada (desenmascaramiento) y patrón del ECG de Brugada (BEP) asociados a sobredosis de nortriptilina durante la supervisión posterior a la comercialización.

www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/nortriptyline-cmdh-scientific-conclusions-and-grounds-variation-amendments-product-information-and-timetable-implementation-psusa-00002192-202303_es.pdf

PIRFENIDONA / ATC: L04AX05

Inmunosupresor

Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS)

(EMA, 05/01/2024)

El PRAC de la EMA, luego de considerar la asociación conocida de pirfenidona con reacciones adversas cutáneas graves y la nueva evidencia disponible sobre la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS), incluyendo la revisión acumulada remitida por el TARC de Esbriet (Roche Registration GmbH), ha acordado con los TARC de medicamentos que contienen pirfenidona la siguiente actualización (nuevo texto subrayado):

Advertencias especiales y precauciones de uso
Reacciones adversas cutáneas graves

Se ha notificado post comercialización al síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS), que pueden poner en peligro la vida o ser mortales, en asociación con el tratamiento de pirfenidona. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de estas reacciones se debe retirar inmediatamente el medicamento. En caso que el paciente haya desarrollado SSJ, NET o DRESS con el uso del fármaco, no debe reinstalarse el tratamiento y ser discontinuado en forma permanente.

Reacciones adversas
Trastornos de piel y tejido subcutáneo

Frecuencia desconocida: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (1), necrólisis epidérmica tóxica (NET) (1); reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS) (1)

(1) Identificados a través de la vigilancia post comercialización

https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-27-30-november-2023-prac-meeting_en.pdf

PIROXICAM (uso tópico) / ATC: M01AC01
Antiinflamatorio no esteroide
-Riesgos por exposición intrauterina

(EMA, 24/01/2024)

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

En vista de los datos disponibles y de la recomendación sobre el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE, incluido el piroxicam) sistémicos durante el embarazo y en ausencia de datos clínicos para el uso de formulaciones tópicas de piroxicam durante el embarazo (en concreto, la falta de un umbral del nivel plasmático conocido por debajo del cual la exposición a AINE durante el embarazo no produce efectos adversos para el feto), el PRAC concluyó que se debe actualizar la información de los medicamentos tópicos que contienen piroxicam. Esto incluye resaltar la contraindicación de uso durante el último trimestre, así como la recomendación de evitar su uso durante el primer y segundo trimestre de embarazo, a menos que sea claramente necesario. Si su uso está justificado durante el embarazo, se debe aplicar la dosis más baja posible durante el menor tiempo posible de tratamiento.

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**)

Contraindicaciones

Se debe añadir la contraindicación de la siguiente manera:

Tercer trimestre de embarazo

Fertilidad, embarazo y lactancia

Se deben modificar las recomendaciones de uso durante el embarazo de la siguiente manera:

Embarazo

No existen datos clínicos relativos al uso de [nombre del producto] durante el embarazo. Incluso si la exposición sistémica es menor en comparación con la administración oral, se desconoce si la exposición sistémica a [nombre del producto] alcanzada después de la administración tópica puede ser perjudicial para el embrión/feto. Durante el primer y segundo trimestre de embarazo, no se debe utilizar [nombre del producto] a menos que sea estrictamente necesario. Si se utiliza, la dosis se debe mantener lo más baja posible y el tratamiento debe ser lo más corto posible.

Durante el tercer trimestre de embarazo, el uso sistémico de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, incluido [nombre del producto], puede inducir a toxicidad cardiopulmonar y renal en el feto. Al final del embarazo se puede producir una prolongación del tiempo de sangrado tanto en la madre como en el niño y el parto puede retrasarse. Por lo tanto, [nombre del producto] está contraindicado durante el último trimestre de embarazo.

https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/piroxicam-cmdh-scientific-conclusions-and-grounds-variation-amendments-product-information-and-timetable-implementation-psusa-00002438-202304_es.pdf

PRAVASTATINA / ATC: C10AA03
Hipolipemiente
-Ruptura muscular

(EMA, 23/01/2024)

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

En vista de los datos disponibles sobre ruptura muscular procedentes de la bibliografía y de informes espontáneos que incluyen 62 casos con una estrecha relación temporal, una retirada del fármaco sospechoso positiva (14 casos) o una nueva exposición al fármaco (2 casos), y con vistas a determinar un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que la existencia de una relación causal entre pravastatina y la ruptura muscular es al menos una posibilidad razonable. Por ello, el comité concluye que la información sobre los productos que contienen pravastatina debe modificarse en consonancia.

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo [...];

Frecuencia desconocida: Ruptura muscular

www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/pravastatin-cmdh-scientific-conclusions-and-grounds-variation-amendments-product-information-and-timetable-implementation-psusa-00002500-202303_en.pdf

PSEUDOEFEDRINA / ATC: R01BA02**Descongestivo nasal; simpaticomimético****-Síndrome de encefalopatía posterior reversible;****-Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible:****La EMA confirma medidas para minimizar estos riesgos**

(EMA, 26/01/2024)

La EMA confirma medidas para minimizar los riesgos del síndrome de encefalopatía posterior reversible y del síndrome de vasoconstricción cerebral reversible, para los medicamentos que contienen pseudoefedrina.

Información para los profesionales de la salud:

- Una revisión de la EMA halló que los medicamentos que contienen pseudoefedrina se encuentran asociados con riesgos de síndrome de encefalopatía posterior reversible y síndrome de vasoconstricción cerebral reversible, condiciones graves que afectan a los vasos sanguíneos cerebrales. Esto sigue a una evaluación de todos los datos disponibles, incluidos algunos pocos casos reportados de estas afecciones.
- No se informaron casos mortales para estas dos condiciones y la mayoría de los casos se resolvieron luego de discontinuar el medicamento y con un tratamiento apropiado.
- Los medicamentos que contienen pseudoefedrina no deben usarse en pacientes con hipertensión grave o no controlada o en enfermedad renal aguda o crónica grave o insuficiencia renal, ya que éstos son factores de riesgo para desarrollar estas afecciones.
- Se debe advertir a los pacientes que suspendan el tratamiento y busquen asistencia médica inmediata si desarrollan síntomas como dolor de cabeza intenso y repentino o dolor de cabeza en trueno, náuseas, vómitos, confusión, convulsiones y/o trastornos visuales.
- Los riesgos de síndrome de encefalopatía posterior reversible y síndrome de vasoconstricción cerebral reversible deben considerarse junto con otros riesgos asociados con los medicamentos que contienen pseudoefedrina, incluidos los eventos cardiovasculares o isquémicos.

Posteriormente se actualizará la información del medicamento y se enviará una carta a profesionales.

<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-confirms-measures-minimise-risk-serious-side-effects-medicines-containing-pseudoephedrine>

Esta información es complementaria a la publicada por el Departamento en las Novedades Internacionales de ANMAT: febrero de 2023

VENLAFAXINA / ATC: N06AX16
Antidepresivo
-Hipoglucemia ante una sobredosis

(EMA, 24/01/2024)

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

En vista de los datos disponibles en las publicaciones acerca de la sobredosis de venlafaxina, se ha detectado riesgo de hipoglucemia en relación con la misma y debería añadirse a los síntomas de sobredosis para informar al respecto a los profesionales de la salud. El Estado miembro principal del PRAC considera que la información de los productos medicamentosos que contienen venlafaxina debe actualizarse en consecuencia.

El CMDh acuerda con las conclusiones científicas del PRAC.

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

Sobredosis

En la experiencia post comercialización, se comunicaron casos de sobredosis de venlafaxina, en su mayoría en combinación con otros medicamentos y/o alcohol, incluidos casos con desenlace mortal. Los acontecimientos notificados más frecuentemente por sobredosis incluyen taquicardia, cambios en el nivel de consciencia (que oscila desde somnolencia hasta coma), midriasis, convulsiones y vómitos. Otros acontecimientos incluyen alteraciones electrocardiográficas (por ejemplo, prolongación del intervalo QT, bloqueo de rama, prolongación de QRS, taquicardia ventricular, bradicardia, hipotensión, **hipoglucemia**, vértigo y muerte. En adultos, pueden producirse síntomas de intoxicación grave tras la ingesta de aproximadamente 3 g de venlafaxina.

https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/venlafaxine-cmdh-scientific-conclusions-and-grounds-variation-amendments-product-information-and-timetable-implementation-psusa-00003104-202305_es.pdf

Recomendaciones a los TARC (Titulares de Autorización de Registro y Comercialización):

De acuerdo a las obligaciones previstas según Disposición ANMAT Nº 5358/2012 (Buenas Prácticas de Farmacovigilancia), se recomienda la 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):

- APROTININA;**
- DABRAFENIB; TRAMETINIB;**
- ETOPÓSIDO;**
- NORTRIPTILINA;**
- PIRFENIDONA;**
- PIROXICAM (uso tópico);**
- PRAVASTATINA;**
- VENLAFAXINA**

Se recomienda a los TARC monitorear regularmente las páginas de información de seguridad de ANMAT, actualizando los prospectos con cualquier otro dato de seguridad que se considere de relevancia. Podrá utilizarse el trámite previsto en la Disposición A.N.M.A.T. Nº 3855/98 de modificación de prospectos por temas de seguridad. Se solicita informar al Departamento de Farmacovigilancia y Gestión del Riesgo cualquier cambio de información en los prospectos mediante expediente o el correspondiente Informe Periódico de Actualización de Seguridad.

Carta a los Profesionales de la Salud

Se recomienda a los TARC de medicamentos que contienen el siguiente IFA el envío de carta a los profesionales de la salud:

-ETOPÓSIDO

Las cartas a los profesionales de la salud informan de manera más expeditiva los nuevos datos de seguridad de los medicamentos que se encuentran en el mercado, o también pueden considerarse como recordatorio sobre las condiciones necesarias para el buen uso de los fármacos.

Estas cartas se consideran como parte de las medidas para la prevención de riesgos en la salud de los pacientes.

Los TARC deben presentar la propuesta de carta primeramente ante el Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo, a fin de consensuar el contenido informativo.

Otros ítems de Interés

EMA

-Nitrosaminas:

Actualización del documento de preguntas y respuestas

(EMA; 15/01/2024)

El CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use / Comité de Medicamentos de uso Humano) de la EMA ha publicado una actualización del documento con Preguntas y Respuestas:

“Questions and answers for marketing authorisation holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5 (3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products”

El mismo provee una guía general y recomendaciones con el fin de mitigar la presencia de nitrosaminas en medicamentos de uso humano.

www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-answers-marketing-authorisation-holders-applicants-chmp-opinion-article-53-regulation-ec-no-726-2004-referral-nitrosamine-impurities-human-medicinal-products_en.pdf

Esta información es complementaria a la publicada por el Departamento en otros ítems de interés: julio de 2021

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/9789240088825>

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/farmacovigilancia/notificanos/eventos-adversos-esavi>

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.