

**PROGRAMA PROVINCIAL DE FARMACOVIGILANCIA**

**BOLETÍN INFORMATIVO: N° 08/2020**

**NOVEDADES NACIONALES E INTERNACIONALES EN SEGURIDAD  
DE MEDICAMENTOS**

**NOVEDADES INTERNACIONALES DE AGENCIAS REGULADORAS**

**BARICITINIB / ATC: L04AA37 Inmunosupresor. Se advierte acerca del reporte de diverticulitis y perforación intestinal (EMA)**

El PRAC de la EMA, (Comité de Seguridad de la Agencia Europea de Medicamentos), luego de considerar la evidencia disponible ha acordado con los TARC (Titulares de Registro de Autorización y Comercialización) en **actualizar la información** de acuerdo a lo siguiente:

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

**Diverticulitis** Se han reportado eventos de diverticulitis y perforación gastrointestinal en ensayos clínicos y desde fuentes de post comercialización. Baricitinib debería ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedad diverticular y especialmente en pacientes crónicamente tratados con medicamentos concomitantes asociados a un incremento de riesgo de diverticulitis: antiinflamatorios no esteroides, corticoides, opioides. Los pacientes que se presenten con inicio de signos y síntomas abdominales deberían ser evaluados inmediatamente para una identificación precoz de diverticulitis o perforación gastrointestinal.

**Efectos indeseables:** Trastornos gastrointestinales: Frecuencia "raros": **diverticulitis**

**BUPRENORFINA/ ATC: N02AE01 Analgésico opioide - Interacción con medicamentos serotoninérgicos, originando síndrome serotoninérgico (EMA)**

El PRAC de la EMA, luego de revisar las respuestas de los TARC sobre el riesgo de síndrome serotoninérgico asociado a la interacción entre Buprenorfina y otros medicamentos serotoninérgicos, han acordado en actualizar la información de acuerdo a lo siguiente:

**Advertencias especiales y precauciones de uso: Síndrome serotoninérgico:** La administración concomitante de Buprenorfina y otros agentes serotoninérgicos, como inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos pueden resultar en un síndrome serotoninérgico, una condición con potencial riesgo de vida. En caso que se justifique el tratamiento concomitante con otros agentes serotoninérgicos, se recomienda una observación cuidadosa del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y ante un incremento de dosis. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir alteración del estatus mental, inestabilidad autonómica, anormalidades neuromusculares (Nota: por ejemplo hiperreflexia, clonus) y/o síntomas gastrointestinales. Si se sospecha un síndrome serotoninérgico, debería

considerarse una reducción de la dosis o discontinuación del tratamiento, dependiendo de la severidad de los síntomas.

**Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: Buprenorfina debería utilizarse con precaución cuando se co-administre con:** agentes serotoninérgicos, como inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos debido al aumento del riesgo de un síndrome serotoninérgico, una condición con potencial riesgo de vida.

**TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL (TRH)/ ATC: G03F Estrógenos, Progestágenos - Enmienda para la actualización de información sobre el riesgo de cáncer de mama (EMA)**

El PRAC de la EMA, basado en los resultados de un largo meta análisis publicado en The Lancet, considera que el estudio provee información relevante en lo que respecta al conocido riesgo de cáncer de mama, que justifica una revisión de la información de los medicamentos que se utilizan en la terapia de reemplazo hormonal (TRH). Se deberá actualizar información:

**Enmiendas propuestas en la información de los medicamentos que contienen sólo estrógeno y una combinación de estrógenos más progestágenos para la TRH**

**Advertencias especiales y precauciones de uso**

**Cáncer de mama:** La evidencia general muestra un incremento de cáncer de mama en mujeres que reciben estrógenos más progestágenos combinados o solamente estrógenos para TRH, que es dependiente de la duración de la TRH.

**Tratamiento combinado de estrógenos-progestágenos:** El ensayo clínico randomizado y controlado con placebo (Women's Health Initiative study –WHI-) y un meta análisis de estudios epidemiológicos prospectivos son consistentes en el hallazgo del incremento de riesgo de cáncer de mama en mujeres que reciben una combinación de estrógenos-progestágenos para TRH, que se vuelve evidente alrededor de los 3 (1 a 4) años.

**Tratamiento con sólo estrógenos:** El ensayo clínico WHI no encontró un incremento en el riesgo de cáncer de mama en mujeres histerectomizadas utilizando sólo estrógenos para TRH. Estudios observacionales han reportado en su mayoría un pequeño incremento en el riesgo de cáncer de mama diagnosticado que es menor que el hallado en usuarias de combinaciones de estrógenos-progestágenos. **Los resultados de un largo meta análisis mostró que luego de discontinuar el tratamiento, el exceso de riesgo va a disminuir con el tiempo y que el tiempo necesario para regresar a la línea de base depende de la duración del uso previo para TRH. Cuando la TRH se realizó por más de 5 años, el riesgo puede persistir por 10 años o más.** La TRH, especialmente el tratamiento combinado estrógeno-progestágeno, incrementa la densidad de las imágenes mamográficas, lo que puede afectar adversamente la detección radiológica del cáncer de mama.

**Efectos indeseables:**

**Riesgo de cáncer de mama**

-Se ha reportado un incremento en 2 veces del riesgo de padecer cáncer de mama diagnosticado recibiendo terapia combinada de estrógeno-progestágeno por más de 5 años.

- El incremento de riesgo en usuarias de terapia con solamente estrógenos es menor que el observado en usuarias de combinaciones de estrógeno-progestágeno.
- El nivel de riesgo depende de la duración del uso.
- Se presentan las estimaciones de riesgo absoluto basados en resultados del más largo ensayo clínico randomizado y controlado con placebo (WHI-study) y el más largo meta análisis de estudios epidemiológicos prospectivos.

#### Meta análisis más largo de estudios epidemiológicos prospectivos.

#### Riesgo adicional estimado de cáncer de mama en mujeres con un Índice de Masa Corporal (Body Mass Index –BMI-) de 27 (Kg/m<sup>2</sup>) luego de 5 años de uso

Edad al comienzo de la TRH (años)	Incidencia por 1000 nunca usuarias de TRH durante un período de 5 años (50-54 años)*	Riesgo relativo	Casos adicionales por 1000 usuarias de TRH luego de 5 años
<b>TRH con sólo estrógeno</b>			
50	13.3	1.2	2.7
<b>Combinación de estrógeno-progestágeno</b>			
50	13.3	1.6	8.0

\*Tomado de las tasas de incidencia basales en Inglaterra en 2015 en mujeres con un Índice de Masa Corporal (Body Mass Index –BMI-) de 27 (Kg/m<sup>2</sup>)

Nota: En vista de que el antecedente de incidencia de cáncer de mama difiere según el país de la Unión Europea, el número de casos adicionales de cáncer de mama también cambiará proporcionalmente

#### Riesgo adicional estimado de cáncer de mama en mujeres con un Índice de Masa Corporal (Body Mass Index –BMI-) de 27 (Kg/m<sup>2</sup>) luego de 10 años de uso

Edad al comienzo de la TRH (años)	Incidencia por 1000 nunca usuarias de TRH durante un período de 10 años (50-59 años)*	Riesgo relativo	Casos adicionales por 1000 usuarias de TRH luego de 10 años
<b>TRH con sólo estrógeno</b>			
50	26.6	1.3	7.1
<b>Combinación de estrógeno-progestágeno</b>			
50	26.6	1.8	20.8

\*Tomado de las tasas de incidencia basales en Inglaterra en 2015 en mujeres con un Índice de Masa Corporal (Body Mass Index –BMI-) de 27 (Kg/m<sup>2</sup>).

Nota: En vista de que el antecedente de incidencia de cáncer de mama difiere según el país de la Unión Europea, el número de casos adicionales de cáncer de mama también cambiará proporcionalmente.

**Estudios WHI en Estados Unidos –riesgo adicional de cáncer de mama luego de 5 años de uso**

Rango de edad (años)	Incidencia por 1000 mujeres en la rama placebo durante 5 años	Riesgo relativo e IC 95%	Casos adicionales por 1000 usuarias de TRH luego de 5 años (IC 95%)
<b>EEC (Estrógeno equino conjugado) sólo estrógeno</b>			
50 - 79	21	0.8 (0.7-1.0)	- 4 (-6 – 0)**
<b>EEC + MPA (medroxiprogesterona) estrógeno-progestágeno #</b>			
50 - 79	17	1.2 (1.0 – 1.5)	+ 4 (0 – 9)

\*Estudio WHI en mujeres sin útero, quienes no mostraron un incremento en el riesgo de cáncer de mama

#Cuando el análisis se restringió a mujeres que no habían usado TRH previamente al estudio no hubo incremento del riesgo durante los primeros 5 años de tratamiento: luego de 5 años el riesgo fue mayor que en las no usuarias.

### **Enmiendas propuestas en la información de los medicamentos para la TRH que contienen estrógenos para aplicación vaginal de los que la exposición sistémica permanece dentro del rango postmenopáusico**

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso.**

Los siguientes riesgos han sido asociados con TRH sistémica y se aplican en menor extensión para los medicamentos con estrógenos para aplicación vaginal de los que la exposición sistémica a los estrógenos permanece dentro del rango normal postmenopáusico. Sin embargo, deberían ser considerados en caso de un uso de largo plazo o repetido del medicamento.

#### **Cáncer de mama**

La evidencia epidemiológica de un largo meta análisis sugiere que no hay incremento del riesgo de cáncer de mama en mujeres sin antecedente de cáncer de mama que reciben estrógenos en bajas dosis para aplicación vaginal. Se desconoce si los estrógenos en bajas dosis para aplicación vaginal estimula la recurrencia del cáncer de mama.

### **Enmiendas propuestas en la información de los medicamentos para la TRH que contienen Tibolona**

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso**

Debería determinarse cuidadosamente en cada mujer los riesgos de accidente cerebrovascular, cáncer de mama y, en mujeres con útero intacto, cáncer de endometrio, a la luz de sus factores de riesgo individuales y teniendo en cuenta la frecuencia y características de ambos, cáncer y accidente cerebrovascular, en términos de sus respuestas al tratamiento, morbilidad y mortalidad.

#### **Cáncer de mama**

Un meta análisis de estudios epidemiológicos, incluyendo el estudio “Million Women Study (MWS), mostró un incremento significativo en el riesgo de cáncer de mama en asociación con el uso de

dosis de 2,5 mg. El riesgo se hizo aparente dentro de los 3 años de uso y se incrementó con la duración de la ingesta. Luego de discontinuar el tratamiento, el incremento del riesgo disminuirá con el tiempo y el tiempo necesario para regresar a la línea de base depende de la duración del uso previo de la TRH. Cuando la TRH se realizó por más de 5 años, el riesgo puede persistir por 10 años o más. No hay datos disponibles en cuanto a la persistencia del riesgo luego de discontinuar la Tibolona, pero no se puede descartar un patrón similar.

### Efectos indeseables

#### Riesgo de cáncer de mama

- Se ha reportado un incremento del riesgo de hasta 2 veces más de cáncer de mama diagnosticado en mujeres que recibían tratamiento combinado de estrógeno-progestágeno por más de 5 años.
- El incremento del riesgo en usuarias de terapia con sólo estrógenos y Tibolona es menor que el observado en usuarias de combinaciones estrógeno-progestágeno.
- El nivel de riesgo depende de la duración de uso.
- Se presentan los resultados del más largo estudio epidemiológico (MWS).

#### “Million Women Study” Incremento del riesgo estimado de cáncer de mama luego de 5 años de uso

Rango de edad (años)	Casos adicionales por 1000 nunca usuarias de TRH durante un período de 5 años*	Riesgo relativo e IC 95% #	Casos adicionales por 1000 usuarias de TRH durante 5 años (IC 95%)
<b>TRH con sólo estrógeno</b>			
50 - 65	9-12	1.2	1- 2 (0-3)
<b>Combinación de estrógeno-progestágeno</b>			
50 - 65	9-12	1.7	6 (5-7)
<b>Tibolona</b>			
50 - 65	9 - 12	1.3	3 (0 – 6)

\*Con referencia a la línea basal de incidencia en países desarrollados.

#Riesgo relativo general. El riesgo relativo no es constante pero se incrementará con el incremento de la duración de uso.

#### MIRTAZAPINA / ATC: N06AX11 Antidepresivo-Amnesia (EMA)

El PRAC de la EMA, basado en los datos disponibles, ha concluido en que existe una relación causal entre el riesgo de amnesia y el uso de medicamentos que contienen Mirtazapina. Por lo tanto, los TARC actualizarán la información de acuerdo a lo siguiente:

**Efectos indeseables:** Trastornos del sistema nervioso: Frecuencia ocasional (“common”): **Amnesia\***

\*En la mayoría de los casos, los pacientes se recuperaron luego de la discontinuación.

#### MIRTAZAPINA / ATC: N06AX11 Antidepresivo- Eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)(EMA)

El PRAC de la EMA, basado en los datos disponibles, ha concluido en que **existe una relación causal entre el riesgo de reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y el uso de medicamentos que contienen Mirtazapina**. Por lo tanto, los TARC actualizarán la información de acuerdo a lo siguiente:

**Advertencias especiales y precauciones de uso: Reacciones adversas cutáneas severas:** Se han reportado reacciones adversas cutáneas severas, incluyendo el síndrome de Stevens Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), epidermolisis bullosa y eritema multiforme, que pueden ser de riesgo de vida o fatales, en asociación con el tratamiento.

Si aparecen signos y síntomas sugestivos de estas reacciones, deberá discontinuarse inmediatamente.

Si el paciente ha desarrollado una de estas reacciones con el uso del medicamento, no debe reiniciarse el tratamiento con el paciente en ningún momento.

**Efectos indeseables:** Se han reportado reacciones adversas cutáneas severas, incluyendo el síndrome de Stevens Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), epidermolisis bullosa y eritema multiforme, en asociación con el tratamiento.

-Trastornos de piel y tejido subcutáneo:

Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) Frecuencia: desconocida.

#### **SERTRALINA / ATC: Antidepresivo; Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina-Colitis microscópica (EMA)**

Luego de considerar la evidencia disponible en la base de datos Eudravigilance y los trabajos publicados en la literatura científica, el PRAC de la EMA ha acordado en que los TARC que comercializan medicamentos conteniendo Sertralina, modifiquen la información de los mismos, para agregar lo que se describe a continuación:

**Reacciones adversas: Trastornos gastrointestinales**

**Frecuencia desconocida: Colitis microscópica (Nota: diarrea crónica acuosa)**

## **NOVEDADES NACIONALES**

#### **APALUTAMIDA / ATC: L02BB05 Agente antineoplásico: anti-andrógeno**

JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. ha comunicado que luego de una revisión de los datos del estudio ARN-509-003 (también conocido como SPARTAN) en la población de cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (nmCRPC), **se ha identificado el trastorno isquémico cerebrovascular (ICVD) como un nuevo riesgo potencial**. El Equipo de gestión de seguridad de la compañía decidió incluir ICVD como una nueva **reacción adversa medicamentosa (RAM)** y **presentarán una actualización de la información del prospecto**.

### CAPECITABINA/ ATC: L01BC06 Antineoplásico

GLENMARK GENERICS S.A. ha comunicado, que luego de la recomendación del PRAC de la EMA, emitirán una carta de comunicación directa a los profesionales de la salud en cuanto a la necesidad de realizar pruebas para **detectar pacientes con déficit parcial o completo de la enzima dihidropirimidinadehidrogenasa (DPD) antes de iniciar el tratamiento con 5-Fluorouracilo y medicamentos relacionados, Capecitabina y Tegafur debido al riesgo incrementado de toxicidad severa.** Además comunica que va a actualizar la información del prospecto para Capecitabina Glenmark (Ver: Novedades de ANMAT de marzo y junio 2019; marzo y mayo 2020)

El Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo (DFGR) inició el expediente N° EX -2020-

### RECOMENDACIONES NACIONALES

#### RECOMENDACIONES A LOS TARC:

De acuerdo a las obligaciones previstas según Disposición ANMAT N° 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 Junio, **adecuando la información para los prospectos de los medicamentos que contienen los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA): BARICITINIB, BUPRENORFINA, TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL (TRH), MIRTAZAPINA Y SERTRALINA.**

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. N° 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.

### OTROS ÍTEMS DE INTERÉS

#### **N-NITROSODIMETILAMINA (NDMA) - La FDA advierte a los pacientes y a los profesionales de la salud sobre el hallazgo de la impureza N-Nitrosamina en ciertos medicamentos de liberación prolongada que contienen Metformina (FDA, 28/05/2020)**

La FDA (Food and Drug Administration) de los Estados Unidos ha anunciado que las pruebas de laboratorio de la agencia revelaron que varios lotes de medicamentos conteniendo Metformina en la forma farmacéutica de liberación prolongada presentaron concentraciones de la impureza N-nitrosodimetilamina (NDMA) por encima del límite aceptable de ingesta. La Metformina es un medicamento de prescripción para controlar la hiperglucemia en diabetes tipo 2. La FDA se encuentra en contacto con los cinco TARC a fin de recomendar el retiro voluntario de sus productos. También recomienda a los pacientes que continúen recibiendo el medicamento

conteniendo Metformina incluso luego de que se realice el retiro, hasta que consulten con su médico quien podrá prescribirle un reemplazo. Los pacientes con diabetes tipo 2 podrían enfrentar riesgos graves a su salud si discontinúan (por su cuenta) la medicación con Metformina que venían recibiendo previamente. La FDA recomienda a los profesionales de la salud continuar la prescripción de Metformina si fuese clínicamente apropiado; el testeado realizado por la agencia no ha demostrado NDMA en medicamentos conteniendo Metformina de liberación inmediata (que es el tipo de forma farmacéutica que más comúnmente se prescribe allí). La agencia se encuentra trabajando con los fabricantes de los comprimidos de liberación prolongada retirados para identificar el origen de la impureza NDMA; hasta el momento, las concentraciones elevadas de NDMA se hallaron en algunos comprimidos de liberación prolongada como producto ya acabado pero no se ha detectado NDMA en muestras del ingrediente farmacéutico activo (IFA) Metformina.

**Información adicional:** La NDMA es un contaminante común que se halla en el agua y algunos alimentos. Según la FDA y la comunidad científica internacional no sería esperable que ocasione daño cuando se ingiere en baja cantidad. El límite de ingesta aceptable para la FDA es de 96 nanogramos diarios; la agencia no espera que ocasione daño por debajo de esa cantidad diaria de ingesta, incluso por un período de tiempo prolongado. Las nitrosaminas podrían incrementar el riesgo de cáncer si las personas se exponen a cantidades por encima de los límites aceptables y por un período prolongado de tiempo, pero la agencia no puede prever si la exposición por encima de los límites aceptables en un menor período de tiempo puede llevar a un incremento del riesgo de cáncer.

Existen múltiples razones para la presencia de NDMA en medicamentos. La FDA ha observado previamente que la fuente de NDMA puede estar relacionada al proceso de manufactura del medicamento, a su estructura química o incluso a las condiciones en que se almacena o empaqueta. En vista que los alimentos y medicamentos son metabolizados en el organismo, pueden formarse nitrosaminas incluyendo la NDMA. La FDA está adoptando un enfoque sistemático para identificar medicamentos con nitrosaminas por encima del límite de ingesta aceptable y eliminarlos del mercado. La tecnología mejorada permite la detección de incluso trazas de impurezas en los productos farmacéuticos y puede ser la razón del hallazgo que más productos presenten bajas concentraciones de NDMA. ***En la ANMAT actualmente se está evaluando esta información. La Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo es el área responsable del seguimiento y gestión de este tema. A tal fin ha mantenido reuniones con los TARC involucrados. Se recomienda a la población en general que requiera información sobre este grupo de medicamentos comunicarse en forma telefónica, formulario web o por mail a ANMAT-RESPONDE <https://www.argentina.gob.ar/anmat/responde>***

#### **REMDESIVIR E HIDROXICLOROQUINA SULFATO O CLOROQUINA FOSFATO - Potencial interacción entre Remdesivir e Hidroxicloroquina sulfato o Cloroquina fosfato (FDA)**

La FDA advierte a los profesionales de la salud que **no se recomienda la coadministración de Remdesivir junto con hidroxicloroquina sulfato o cloroquina sulfato**, ya que puede resultar en

una **reducción de la actividad antiviral de Remdesivir**. La agencia no se encuentra informada acerca de casos en que haya ocurrido dicha reducción de actividad en el marco de la clínica, pero continúa evaluando todos los datos relacionados a Remdesivir.

**Fuentes:** Novedades internacionales y nacionales de Seguridad de medicamento. Departamento Farmacovigilancia, ANMAT [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/novedades\\_fvg\\_junio\\_2020.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/novedades_fvg_junio_2020.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>