



PROGRAMA PROVINCIAL DE FARMACOVIGILANCIA

BOLETÍN INFORMATIVO: N° 07/2022

NOVEDADES INTERNACIONALES Y NACIONALES EN SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

NOVEDADES INTERNACIONALES DE AGENCIAS REGULATORIAS

AMOXICILINA + ÁCIDO CLAVULÁNICO / ATC: J01CR02 Antibacterianos de uso sistémico. Actualización de datos de seguridad: reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (FDA, 25/08/2022)

El CDER (Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos) de la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) de Estados Unidos ha aprobado modificaciones en la información de seguridad del prospecto de medicamentos que contienen Amoxicilina+Ácido clavulánico. Entre otros datos añadidos y/o revisados:

Advertencias y Precauciones

Reacciones adversas cutáneas severas (Se agrega en este ítem) que puede causar reacciones adversas cutáneas severas como síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA). En caso que los pacientes desarrollen una erupción en piel, deberían ser monitoreados en forma estrecha y si las lesiones progresan suspender la medicación.

Reacciones adversas

Piel y anexos: erupción, prurito, urticaria, eritema multiforme, SSJ, NET, reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), dermatitis exfoliativa.

DEXKETOPROFENO / ATC: M01AE17 Antiinflamatorio. A partir de las 20 semanas de embarazo puede ocasionar disfunción renal fetal, oligohidramnios y alteración de la función renal neonatal (EMA, 1/08/2022)

Tomando en cuenta el reporte de evaluación del PRAC (Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia) de la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) sobre el PSUR (Informe Periódico de Actualización de Seguridad) para Dexketoprofeno, las conclusiones científicas son las siguientes: **El uso del medicamento luego de las 20 semanas de embarazo puede ocasionar disfunción renal fetal, oligohidramnios y alteración de la función renal neonatal.**

En vista de los datos disponibles sobre el uso de AINE (antiinflamatorios no esteroides) luego de la semana 20 de embarazo y el riesgo de disfunción renal, oligohidramnios y disfunción renal neonatal desde la literatura científica y reportes espontáneos que incluyen en algunos casos una relación temporal estrecha, una respuesta a la supresión del medicamento (retirada o “dechallenge”) positiva y en vista de un mecanismo de acción plausible, el comité considera como una posibilidad razonable la relación causal. El PRAC refiere que la información de los medicamentos que contienen Dexketoprofeno debe ser



modificada, en caso que aún no haya sido incluido este dato de seguridad. La información para ser actualizada es la siguiente:

Advertencias y Precauciones

Desde la semana 20 de embarazo en adelante, el uso de Dexketoprofeno puede ocasionar oligohidramnios como resultado de una disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco tiempo después del inicio del tratamiento y es usualmente reversible luego de suspenderlo. Durante el primer y segundo trimestre del embarazo, (nombre del medicamento) no debería administrarse a menos que sea claramente necesario. En caso que una mujer utilice Dexketoprofeno e intente concebir o se encuentre en el primer o segundo trimestre del embarazo, la dosis debe mantenerse lo más baja posible y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Se debe considerar el control prenatal para oligohidramnios luego de una exposición a (nombre del medicamento) durante varios días desde la semana 20 de gestación en adelante. Debería discontinuarse si se encuentra oligohidramnios.

Durante el tercer trimestre de embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:

- toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar);
- disfunción renal;

pueden exponer a la madre y el neonato, al final del embarazo, a:

- posible prolongación del tiempo de sangrado, un efecto antiagregante que puede ocurrir incluso a muy bajas dosis;
- inhibición de las contracciones uterinas, resultando en un trabajo de parto retrasado o prolongado

En consecuencia, (nombre del medicamento) se contraindica durante el tercer trimestre de embarazo.

En las Novedades Internacionales de ANMAT, octubre de 2020, se hizo mención a la advertencia de la FDA sobre el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) alrededor de las 20 semanas de gestación o posteriormente durante la misma, ya que puede ocasionar disfunción renal que lleve a oligohidramnios y, en algunos casos, daño renal neonatal. En Argentina, como antiinflamatorios no esteroideos contamos con: Aspirina; Celecoxib; Clonixinato de lisina; Dexibuprofeno; Dexketoprofeno; Diclofenac; Etoricoxib; Flurbiprofeno; Ibuprofeno; Indometacina; Ketorolac; Lornoxicam; Mefenámico ácido; Meloxicam; Naproxeno; Niflúmico ácido; Piroxicam; Tolfenámico ácido (Vademecum Nacional de Medicamentos).

BELATACEPT / ATC: L04AA28 Inmunosupresor selectivo. Europa: riesgo de errores de medicación debido a una modificación en la dosis de mantenimiento desde 5 mg/Kg a 6 mg/Kg (EMA, 12/09/2022)

Bristol Myers Squibb de conformidad junto con la EMA, han emitido el siguiente escrito como **Carta a los Profesionales de la Salud**: Resumen:

- Con la implementación de un nuevo proceso de fabricación, la dosis de mantenimiento para "Nulojix" (Belatacept) será modificada a 6 mg/kg cada 4 semanas.
- Ambas formulaciones de "Nulojix" (fabricadas mediante el proceso antiguo y el nuevo) coexistirán en el mercado europeo durante uno o dos meses.
- Los profesionales de la salud deberán revisar cuidadosamente la dosis de mantenimiento del producto específico a administrar a cada paciente, a fin de realizar los ajustes apropiados para el cálculo de la dosis en función del peso del paciente.



- La dosis de 10 mg/kg durante la fase de inducción (los primeros cuatro meses luego del trasplante), permanece sin cambios.

El Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo a la fecha no ha recibido información relacionada con una modificación de dosis en Argentina.

BEVACIZUMAB / ATC: L01FG01 Antineoplásico. Reacciones anafilactoides/ anafilácticas (FDA, 18/09/2022)

El CDER de la FDA ha aprobado modificaciones en la información de seguridad del prospecto del medicamento que contiene Bevacizumab:

Advertencias y Precauciones

Reacciones relacionadas a la infusión (Se agrega en este ítem) Reacciones anafilactoides / anafilácticas

TERLIPRESINA / ATC: H01BA04 Análogo de Vasopresina. Nuevas recomendaciones en el tratamiento del síndrome hepatorenal (EMA 09/2022)

El PRAC de la EMA recomendó nuevas medidas para reducir el riesgo de insuficiencia respiratoria (dificultades respiratorias severas que pueden ser de riesgo de vida) y sepsis cuando se utilicen medicamentos que contienen Terlipresina en personas con síndrome hepatorenal tipo 1 (SHR-1).

Las nuevas medidas incluyen **agregar una advertencia a la información del producto** en cuanto a evitar este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática aguda sobre crónica (enfermedad hepática que súbitamente empeora) o insuficiencia renal avanzada. Los pacientes con trastornos respiratorios deberían recibir tratamiento para el manejo de su condición antes de iniciar Terlipresina. Durante y luego del tratamiento, los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de insuficiencia respiratoria e infección.

Además, los profesionales de la salud pueden considerar administrar este medicamento como una infusión intravenosa continua (por goteo) como una alternativa a la inyección en bolo, ya que esto puede reducir el riesgo de efectos adversos severos. Las recomendaciones siguen a la revisión del PRAC sobre los datos disponibles, incluyendo los resultados de un ensayo clínico que involucró pacientes con SHR-1 en donde los pacientes tratados con Terlipresina tuvieron más probabilidad de experimentar y morir a causa de trastornos respiratorios dentro de los 90 días posteriores a la primera dosis que aquéllos que recibieron placebo. Aunque la insuficiencia respiratoria es un efecto conocido de la Terlipresina, la frecuencia observada en el estudio fue mayor (11 %) que la reportada previamente en la información del producto. Además, el estudio reportó sepsis en el 7 % de los pacientes en la rama con Terlipresina comparado con ninguno en el grupo placebo. Hubo limitaciones en los datos, como diferencias en cuanto a cómo se usó Terlipresina en los ensayos clínicos comparado a la práctica clínica. Luego de considerar estas limitaciones junto con otros datos disponibles y la consulta con un grupo de expertos compuesto por profesionales de la salud con experiencia en el campo del síndrome hepatorenal, el comité concluyó que **se necesitan nuevas medidas para garantizar que los beneficios de los medicamentos que contienen Terlipresina continúen superando los riesgos.**

Información para los profesionales de la salud:

- Se ha notificado un mayor riesgo de insuficiencia respiratoria que el previamente conocido cuando se utilizan medicamentos que contienen Terlipresina para el



tratamiento del síndrome hepatorenal tipo 1 (SHR-1). Además, se ha identificado un nuevo riesgo de sepsis con el uso de estos medicamentos para SHR-1.

- Los medicamentos que contienen Terlipresina deberían evitarse en pacientes con insuficiencia renal avanzada (creatinina sérica $\geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5,0 mg/dl)) y en pacientes con insuficiencia hepática aguda sobre crónica de grado 3 y/o sistema de puntuación para enfermedad hepática terminal (MELD) ≥ 39 , a menos que los beneficios superen los riesgos.
- Los pacientes con una nueva aparición de dificultad respiratoria o empeoramiento de enfermedad respiratoria existente deberían estabilizarse antes del tratamiento con Terlipresina y también ser monitoreados de cerca durante dicho tratamiento. En caso que los pacientes desarrollen síntomas respiratorios, se debe considerar una reducción de la dosis de albúmina humana, si corresponde. Ante síntomas graves o que no se resuelven, se debe suspender la Terlipresina.
- Se debe monitorear de cerca a los pacientes a fin de detectar síntomas de infección.
- Además, los profesionales de la salud pueden considerar la administración de Terlipresina por medio de una infusión intravenosa continua como alternativa a la inyección en bolo, ya que la infusión continua puede reducir el riesgo de eventos adversos graves en comparación con la inyección en bolo.
- En Europa se enviará oportunamente una Comunicación a los profesionales de la salud que prescriban, dispensen o administren el medicamento, con publicación en el sitio web de la EMA.

NOVEDADES NACIONALES

METFORMINA / ATC: A10BA02 Hipoglucemiante

JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A. ha comunicado mediante expediente al Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo que tras la finalización de una reciente evaluación de seguridad de la Unión Europea para “Glucophage” (Metformina clorhidrato), se requirieron actualizaciones de la información del producto para todos los medicamentos que contienen Metformina con respecto a la evidencia actual sobre el riesgo de la reacción adversa conocida de **disminución de los niveles de vitamina B12 o deficiencia de vitamina B12**, asociada con terapia con Metformina. El titular del registro sanitario de “Glucophage” acordó que la información del producto debe actualizarse. La evidencia revisada de la literatura y la experiencia posterior a la comercialización sobre la reacción adversa al medicamento de disminución de vitamina B12 o deficiencia de vitamina B12 en asociación con el tratamiento con Metformina concluyó que:

- El riesgo de desarrollar niveles reducidos/bajos de vitamina B12 o deficiencia de vitamina B12 aumenta con dosis más altas de Metformina o mayor duración del tratamiento y en pacientes con factores de riesgo que se sabe que causan deficiencia de vitamina B12;
- Se estimó que la reacción adversa al fármaco de disminución/deficiencia de vitamina B12 era más frecuente de lo que se había determinado anteriormente y se modificó la frecuencia de reacciones adversas de “muy raras ($< 1/10.000$)” a frecuentes ($<= 1/100$ a $< 1/10$)”

Por lo tanto, la información del producto se ha actualizado para reflejar los hallazgos anteriores e incluir nuevos consejos para los profesionales de la salud, de la siguiente manera:



- Los niveles de vitamina B12 deben controlarse en pacientes con sospecha de deficiencia de vitamina B12, como aquellos con síntomas de anemia o neuropatía y debe considerarse el control periódico de vitamina B12 en pacientes con factores de riesgo de deficiencia de vitamina B12.
- La terapia con Metformina debe continuarse mientras sea tolerada y no esté contraindicada, con el tratamiento correctivo apropiado para la deficiencia de vitamina B12 de acuerdo con las guías clínicas actuales.

TOPIRAMATO / ATC: N03AX11 Antiepiléptico

JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A. ha informado mediante expediente al Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo, que la ANSM (Agencia Nacional para la Seguridad de Medicamentos y Productos Sanitarios) de Francia ha revisado un artículo, publicado en JAMA Neurology el 31 de mayo de 2022, sobre los resultados de un estudio epidemiológico sobre el **riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños expuestos a antiepilépticos durante el embarazo**. El estudio demuestra que el riesgo de trastornos del espectro autista se multiplica por 2,77 y por 3,47 de discapacidad intelectual con el uso de Topiramato frente a un embarazo de una madre epiléptica sin exposición a fármacos antiepilépticos.

La ANSM considera que se trata de una nueva información de seguridad importante y, por lo tanto, ha solicitado que estos datos y sus posibles consecuencias sobre el uso de topiramato se evalúen a nivel de la EMA. La ANSM pide a los profesionales de la salud y a los pacientes que tengan en cuenta el riesgo cuando el producto se prescribe a una mujer en edad fértil, así como durante el embarazo.

NIRAPARIB / ATC: L01XK02 - Antineoplásico

GlaxoSmithKline Argentina ha informado mediante expediente al Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo en junio de 2022 sobre una acción que ha tenido lugar con la FDA de los Estados Unidos de América con respecto a Niraparib, acordando con el laboratorio una Carta para los profesionales de la salud de ese país, a fin de informar sobre los datos actualizados de supervivencia general (SG) del estudio NOVA, revisado por la FDA.

En la Argentina el laboratorio no planea distribuir esta carta a los profesionales de la salud debido a que no habría impacto en la información para prescribir el medicamento.

RECOMENDACIONES NACIONALES A LOS TARC (Titulares de Autorización de Registro y Comercialización):

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 septiembre, adecuando la información para los prospectos de los medicamentos que contienen los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA):

- AMOXICILINA + ÁCIDO CLAVULÁNICO;
- DEXKETOPROFENO
- METFORMINA Y COMBINACIONES



- BEVACIZUMAB;
- VACUNA ANTINEUMOCÓCICA POLISACÁRIDA (23 SEROTIPOS)

NOVEDADES EN VACUNA

VACUNA ANTINEUMOCÓCICA POLISACÁRIDA (23 SEROTIPOS) (PPSV23) / ATC: J07AL02 Vacuna bacteriana. Inflamación extensa del miembro donde se aplicó la vacuna (EMA, 26/09/2022)

El PRAC de la EMA ha considerado la evidencia disponible en EudraVigilance y en la literatura científica, luego de lo cual ha consensuado con el TARC de la vacuna antineumocócica polisacárida que contiene 23 serotipos, actualizar la información de acuerdo a lo siguiente (nuevo texto subrayado; texto a retirar ~~tachado~~):

Reacciones adversas

b. Lista en tabla de reacciones adversas (...)

Clasificación Sistema Órgano Clase (SOC)

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración (...)

Frecuencia rara:

Celulitis en el sitio de inyección. Inflamación extensa del miembro donde se aplicó la vacuna. (...) *con un tiempo de inicio corto desde la administración de la vacuna; definido por la revisión clínica de los casos que reportan como términos preferidos la inflamación extensa del miembro donde se aplicó la vacuna, celulitis en el sitio de inyección y celulitis; todos ellos describieron reacciones similares a celulitis.

OTROS ÍTEMS DE INTERÉS

RUCAPARIB / ATC: L01XK03 Agente antineoplásico. Restricción de la indicación (ANSM, 8/8/2022); (BfArM, 8/8/2022); (AEMPS, 22/7/2022)

La AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) refiere que el pasado 29 de abril de 2022 emitió una nota informativa sobre los datos preliminares del estudio ARIEL4 que comparaba Rucaparib con respecto a quimioterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario que hubieran recaído tras al menos dos líneas previas de tratamiento y que no fueran candidatas a recibir más quimioterapia (indicación de “tratamiento”).

De acuerdo con estos datos, las pacientes tratadas con quimioterapia obtenían mejores resultados en términos de supervivencia global (SG) que las tratadas con Rucaparib, lo que llevó al inicio de un procedimiento de arbitraje, mediante el cual la Comisión Europea (CE) solicitó al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) que evaluase la evidencia disponible y tomase una decisión en relación con el balance beneficio/riesgo de un medicamento autorizado por procedimiento centralizado. Durante esta evaluación, el laboratorio ha enviado los resultados del análisis final de este estudio, que confirman los resultados obtenidos en el anterior análisis: las pacientes tratadas con Rucaparib tienen peores resultados en términos de supervivencia global que aquellas que recibieron quimioterapia. De acuerdo con estos resultados, el CHMP considera que no se ha podido confirmar que el beneficio/riesgo de Rucaparib continúe siendo positivo en la indicación de “tratamiento”: “Como monoterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, con mutación BRCA (germinal y/o somática), sensible



al platino, en recaída o progresión, que hayan sido tratadas con dos o más líneas previas de quimioterapia con platino y que no son capaces de tolerar más quimioterapia basada en platino". Por tanto, en el contexto de una aprobación condicional, el CHMP ha recomendado la retirada de esta indicación terapéutica para Rucaparib.

En consecuencia, los médicos no deben iniciar ningún tratamiento con Rucaparib en tercera línea. Las pacientes en tratamiento actual deberán ser informadas y su médico considerará otras alternativas de tratamiento.

Información para los profesionales de la salud:

- La EMA recomienda que Rucaparib deje de estar autorizado para el tratamiento en monoterapia de pacientes con cáncer de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, con mutación BRCA (germinal y/o somática), sensible al platino, en recaída o progresión, que hayan sido tratadas con dos o más líneas previas de quimioterapia con platino y que no son capaces de tolerar más quimioterapia basada en platino.
- Esta recomendación se basa en el análisis final de los resultados del estudio fase 3 ARIEL4, que comparaba el tratamiento con Rucaparib frente a quimioterapia en pacientes con este tipo de tumores.
- En este estudio se observó una diferencia a favor de Rucaparib para la variable principal de eficacia, supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador (mediana de 7,4 meses en el grupo de Rucaparib comparada con 5,7 meses para el grupo de quimioterapia, HR=0,639; p=0,0010).
- Sin embargo, la supervivencia global fue menor con Rucaparib comparada con la observada con quimioterapia (19,4 meses frente a 25,4 meses, respectivamente, con un HR de 1,31 (IC 95%: 1,00, 1,73).
- De acuerdo con estos datos el beneficio de Rucaparib, cuando se usa en la indicación arriba indicada, no se considera confirmado. Teniendo en cuenta que el tratamiento con Rucaparib podría estar asociado con un aumento del riesgo de muerte, la relación beneficio/riesgo de este medicamento en la indicación de "tratamiento" se considera negativa. Los tratamientos en marcha deberán ser revisados y las pacientes informadas de estos datos y recomendaciones.
- Esta recomendación no afecta al uso de Rucaparib como tratamiento de mantenimiento tras quimioterapia.
- Se procederá al envío de una carta a todos los profesionales sanitarios para informar de esta decisión.

Fuente: Novedades internacionales y nacionales de seguridad del medicamento. Depto. Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo. ANMAT/ INAME. Agosto y Septiembre 2022 https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/novedades_agosto-revisado-2-2022.pdf
https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/novedades_septiembre-2022-corregido.pdf