



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud
DIRECCIÓN PROVINCIAL RED DE MEDICAMENTOS
Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Santa Fe, 10 de enero de 2020

PROGRAMA PROVINCIAL DE FARMACOVIGILANCIA

BOLETÍN INFORMATIVO: N° 01/2020

NOVEDADES NACIONALES E INTERNACIONALES EN SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

NOVEDADES INTERNACIONALES DE AGENCIAS REGULADORAS

ESTRADIOL / ATC: G03CA03 Estrógenos – Recomendación de limitar a 4 semanas el uso de cremas que contienen estradiol en altas concentraciones (EMA)

El Comité de seguridad (PRAC) de la Agencia europea de medicamentos (EMA) ha recomendado limitar el uso de cremas con alta concentración de estradiol, conteniendo 100 microgramos/gramo (0,01%), a un único período de tratamiento de hasta 4 semanas. Esta medida se encuentra destinada a minimizar el riesgo de efectos adversos como coágulos sanguíneos, accidentes cerebrovasculares y ciertos tipos de cáncer ocasionados por el estradiol absorbido hacia el flujo sanguíneo desde las cremas aplicadas dentro de la vagina para tratar los síntomas de atrofia vaginal en mujeres que han alcanzado la menopausia. Datos mostraron que en mujeres post menopáusicas que han utilizado estas cremas, las concentraciones de estradiol en sangre fueron mayores que las concentraciones en post menopáusicas normales.

La información de prescripción para estas cremas será actualizada con las nuevas recomendaciones:

Advertencia de un tratamiento único, por un período de hasta 4 semanas y un tamaño de envase limitado a 25 g, para prevenir el uso por más tiempo que el recomendado.

<https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlightspharmacovigilance-risk-assessmentcommittee-prac-30-september-3-october-2019>

INGENOL MEBUTATO (Gel) / ATC: D06BX02 Agente quimioterápico para uso dermatológico – Incremento en la incidencia de tumores de piel (MHRA, Reino Unido)

La MHRA ha emitido una información acerca de un incremento en la incidencia de tumores de piel, observada en algunos estudios clínicos. Los pacientes deben estar alertas en cuanto a nuevas lesiones en el área de tratamiento e inmediatamente avisar a su médico si aparecen “parches” rojos escamosos, llagas abiertas, o crecimientos elevados o verrugosos.

Recomendación para los profesionales de la salud:

- **Varios estudios clínicos han mostrado un incremento en la incidencia de tumores de piel benignos y malignos en pacientes que utilizaron Ingenol mebutato (gel) cuando se comparó con aquéllos que utilizaron sólo un vehículo o un tratamiento alternativo.**
- **Se debe recomendar a los pacientes tratados con Ingenol mebutato (gel) el estar atentos ante nuevas lesiones de piel dentro del área de tratamiento y en caso que ocurra buscar inmediatamente el consejo del médico**



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud
DIRECCIÓN PROVINCIAL RED DE MEDICAMENTOS
Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Santa Fe, 10 de enero de 2020

- **Utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de cáncer de piel.**
- **Reportar cualquier sospecha de reacción adversa medicamentosa (farmacovigilancia)**
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/840565/Oct-2019-PDF.pdf

LITIO / ATC: N05AN01 Antipsicótico –Reacción liquenoide inducida por fármaco (EMA)

El PRAC de la EMA, luego de considerar la evidencia disponible, ha solicitado agregar información.

El nuevo texto se encuentra subrayado:

Resumen de las características del producto:

Efectos indeseables:

Trastornos en piel y tejido subcutáneo

Frecuencia desconocida: Reacción liquenoide por fármaco

Prospecto (Información para el paciente)

Posibles efectos adversos:

Frecuencia desconocida: erupción de la piel o membranas mucosas (reacción liquenoide por fármaco)

https://www.ema.europa.eu/en/documents/pracrecommendation/prac-recommendations-signals-adopted-30-september-3-october-2019-prac-meeting_en.pdf

NIVOLUMAB/ ATC: L01XC17 Agente antineoplásico – Reportes de infecciones gastrointestinales por citomegalovirus (CMV) o su reactivación (MHRA)

La diarrea es una reacción adversa medicamentosa asociada a nivolumab muy común. En los ensayos clínicos con nivolumab como monoterapia, el 13 % de los pacientes tuvo diarrea, colitis, o movimientos intestinales frecuentes. La mayoría de los casos fueron leves a moderados, pero se reportaron casos severos en el 21 % de estos pacientes. No hubo casos fatales en estos ensayos clínicos. La mediana de tiempo de comienzo de diarrea fue de 1,8 meses (rango 0 – 26,6 meses). La MHRA ha emitido una información acerca de que en los pacientes tratados con Nivolumab que presenten diarrea u otros síntomas de colitis y en aquéllos que no responden a tratamiento esteroide para colitis relacionada a trastorno inmunitario, debería investigarse y excluir otras causas incluyendo infecciones como citomegalovirus (CMV).

Recomendación a los profesionales de la salud:

- **Se conoce que la colitis ocurre comúnmente en pacientes tratados con nivolumab; advertir a los pacientes contactarse inmediatamente con su médico al comienzo de síntomas de colitis (incluyendo diarrea, sangre en materia fecal o dolor abdominal).**
- **Si los pacientes en tratamiento con nivolumab presentan diarrea o colitis, investigar las posibles causas, incluyendo infecciones; realizar prueba diagnóstica de infección en materia fecal y screening para citomegalovirus (CMV).**
- **Para pacientes con colitis relacionada a trastorno inmunitario que sea refractario a corticoides, el uso de un agente inmunosupresor adicional debería sólo ser considerado si se han excluido otras causas utilizando test de laboratorio apropiados y exámenes adicionales**



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud
DIRECCIÓN PROVINCIAL RED DE MEDICAMENTOS
Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Santa Fe, 10 de enero de 2020

(incluyendo screening para CMV) utilizando PCR viral sobre biopsia y para otras causas virales, bacterianas y parasitarias.

- Reportar cualquier sospecha de reacción adversa medicamentosa asociada con nivolumab (farmacovigilancia)

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/840565/Oct-2019-PDF.pdf

PARACETAMOL Y AINE / ATC: N02BE01 y M01A - Fortalecer el rol del consejo farmacéutico para el buen uso (ANSM, Francia)

La ANSM quiere reforzar el rol del consejo farmacéutico para el uso de medicamentos* que contienen paracetamol y ciertos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (ibuprofeno y aspirina).

En caso de dolor y/o fiebre, especialmente en un contexto de infección común como angina o tos, la ANSM recuerda a los pacientes y profesionales de la salud privilegiar la utilización de paracetamol siguiendo las reglas de buen uso:

- Tomar la dosis más baja por el menor tiempo posible. Respetar la dosis máxima por dosis, la dosis diaria máxima, el intervalo mínimo entre dosis y la duración máxima recomendada del tratamiento (3 días en caso de fiebre, 5 días en caso de dolor, en ausencia de prescripción).
- Verificar la presencia de paracetamol en otros medicamentos (utilizados para el dolor, fiebre, alergias, síntomas de resfrío o estado gripal).
- Alertar a las poblaciones especiales (<50kg, insuficiencia hepática leve a moderada, insuficiencia renal severa, alcoholismo crónico...).

En caso de utilización de un AINE:

- Usar los AINE a la dosis mínima eficaz, durante el tiempo más corto.
- Suspender el tratamiento tan pronto como desaparezcan los síntomas.
- Evitar los AINE en caso de varicela.
- No prolongar el tratamiento por más de 3 días en caso de fiebre.
- No prolongar el tratamiento por más de 5 días en caso de dolor.
- No tomar dos medicamentos con AINE al mismo tiempo.

La ANSM recuerda que todos los AINE están contraindicados a partir del comienzo del sexto mes de embarazo.

*Ciertas especialidades en base a paracetamol solo o en asociación y ciertas especialidades en base a ibuprofeno o ácido acetilsalicílico.

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Bon-usage-du-paracetamol-et-des-anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-l-ANSM-veut-renforcer-le-role-de-conseil-du-pharmacien-Point-d-Information>

ALEMTUZUMAB / ATC: L04AA34 Inmunosupresores selectivos – Recomendaciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)

En Abril de 2019 la ANMAT informó acerca de que la EMA había iniciado una revisión del medicamento para la esclerosis múltiple Lemtrada® (Alemtuzumab) luego de **reportes de**



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud
DIRECCIÓN PROVINCIAL RED DE MEDICAMENTOS
Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Santa Fe, 10 de enero de 2020

trastornos inmuno-mediados y problemas cardíacos y vasculares con el medicamento, incluyendo casos fatales. La AEMPS ha referido que luego del inicio de la revisión del balance beneficio-riesgo de alemtuzumab (Lemtrada) por el PRAC, así como las medidas provisionales adoptadas mientras esta se llevaba a cabo, una vez finalizada dicha evaluación las principales conclusiones alcanzadas han sido las siguientes:

- Las reacciones adversas notificadas de isquemia e infarto de miocardio; accidente cerebrovascular hemorrágico; disección de las arterias cervicocefálicas; hemorragia alveolopulmonar y trombocitopenia pueden ocurrir inmediatamente o al poco tiempo de la administración de alemtuzumab.
- Las reacciones inmunomediadas (hepatitis autoinmune, hemofilia A y linfocitosis hemagofagocítica) pueden llegar a desarrollarse meses e incluso años después de que el paciente haya recibido la última dosis de alemtuzumab.
- Se deberán realizar estudios para caracterizar más detalladamente estos riesgos e identificar posibles factores que contribuyan a su aparición.

En base a dichas conclusiones, la AEMPS establece las siguientes recomendaciones dirigidas a los profesionales sanitarios que deberán ser confirmadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA.

<https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/alemtuzumab-lemtrada-nuevasrestricciones-de-uso/>

**HIERRO SACAROSA; HIERRO CARBOXIMALTOSA; HIERRO DEXTRANO; HIERRO ISOMALTÓSIDO; COMPLEJO FÉRRICO SÓDICO GLUCONATO / ATC: B03AC
Preparados antianémicos –Arteriospasm coronario (EMA)**

El comité PRAC ha coincidido en que la fortaleza de la relación causal del **síndrome de Kounis** con el uso de productos medicinales que contienen hierro para la administración intravenosa es lo bastante suficiente como para agregar una advertencia a la información de los productos con hierro sacarosa, hierro carboximaltosa, hierro isomaltósido, hierro dextrano y complejo férrico sódico gluconato.

La Información nueva es la que se encuentra en el siguiente párrafo:

Advertencias y Precauciones: Reacciones de hipersensibilidad: Las preparaciones con hierro administradas parenteralmente pueden ocasionar reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/ anafilactoides severas y potencialmente fatales. Las reacciones de hipersensibilidad también se han reportado luego del antecedente de dosis previas con complejos de hierro parenteral sin eventos adversos. Existen reportes de reacciones de hipersensibilidad que progresan al síndrome de Kounis (arteriospasm coronario alérgico agudo que puede resultar en infarto de miocardio)

Efectos adversos: Trastornos cardíacos: Frecuencia desconocida: síndrome de Kounis

Contacte a su médico inmediatamente si usted experimenta cualquiera de los siguientes signos y síntomas que podrían señalar una reacción alérgica ... y dolor de pecho que puede ser un signo de una reacción alérgica potencialmente severa, llamada síndrome de Kounis.



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud
DIRECCIÓN PROVINCIAL RED DE MEDICAMENTOS
Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Santa Fe, 10 de enero de 2020

https://www.ema.europa.eu/en/documents/pracrecommendation/prac-recommendations-signals-adopted-28-31-october-2019-prac-meeting_en.pdf

TOFACITINIB / ATC: L04AA29 Inmunosupresores - Estudio de seguridad revela el riesgo de tromboembolismo pulmonar y muerte con una dosis más alta en pacientes con artritis reumatoidea (AR) (AEMPS)

El PRAC ha finalizado una revisión, en la que se han evaluado los resultados intermedios del estudio y de otros previos realizados. Los resultados finales del estudio se esperan para mediados del año 2022. Las conclusiones de esta revisión han sido las siguientes:

- En pacientes con factores de riesgo, el uso de tofacitinib se asocia a un incremento de riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), tanto de trombosis venosa profunda como de embolismo pulmonar (EP). Se han observado casos de EP con desenlace mortal.
- Este incremento de riesgo es dependiente de la dosis.
- Aunque los datos referentes a pacientes tratados con tofacitinib para colitis ulcerosa (CU) y artritis psoriásica (AP) son limitados, los resultados del estudio en AR son relevantes para cualquier indicación terapéutica. **Los resultados intermedios del estudio sugieren un aumento de mortalidad asociado al uso de tofacitinib, fundamentalmente a expensas de infecciones graves. El riesgo de infecciones graves y mortales fue mayor en pacientes de 65 años o más.**

En base a las propuestas del PRAC, la AEMPS recomienda:

- **Tofacitinib debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo para TEV, independiente de la indicación terapéutica.**
- **En pacientes de 65 años o mayores, el tratamiento con tofacitinib (cualquier dosis) debe emplearse únicamente cuando no haya otra alternativa terapéutica.**
- **En pacientes con colitis ulcerosa:**
 - ✓ **La dosis de mantenimiento recomendada es de 5 mg dos veces al día.**
 - ✓ **La dosis de mantenimiento de 10 mg dos veces al día:**
 - **No se recomienda en pacientes con factores de riesgo para TEV, excepto que no haya otra alternativa terapéutica posible.**
 - **En pacientes sin factores de riesgo para TEV podría considerarse si el paciente sufre un empeoramiento o reducción de la respuesta con dosis de mantenimiento de 5 mg dos veces al día y no ha respondido a otras alternativas terapéuticas.**
 - **En caso de utilizarse la dosis de 10mg, dos veces al día, se recomienda que su uso se restrinja al menor tiempo posible.**
- **Se recuerda que en AR y AP no debe excederse la dosis 5 mg dos veces al día.**
- **Es importante informar a los pacientes antes de iniciar el tratamiento sobre los signos y síntomas de TEV, advirtiéndoles de que busquen atención médica inmediata en caso de aparición.**
- **Valorar la presencia de TEV durante el seguimiento del paciente, y en caso de aparición suspender el tratamiento.**

<https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/tofacitinib-xeljanz-nuevas-restricciones-de-uso/>



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud
DIRECCIÓN PROVINCIAL RED DE MEDICAMENTOS
Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Santa Fe, 10 de enero de 2020

NOVEDADES NACIONALES

ALEMTUZUMAB (LEMTRADA) / ATC: L04AA34

Genzyme de Argentina S.A. presentó una comunicación acerca de que la Comisión Europea activó el procedimiento para la revisión del perfil beneficio /riesgo del medicamento conteniendo Alemtuzumab en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) en relación con los nuevos hallazgos posterior a la comercialización.

Indicación revisada:

Alemtuzumab (Lemtrada) “está indicado como un único tratamiento modificador de la enfermedad en adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) altamente activa para los siguientes grupos de pacientes:

- **Pacientes con enfermedad altamente activa a pesar de un ciclo completo y adecuado de tratamiento con al menos un tratamiento modificador de la enfermedad (TME) o**
- **Pacientes con esclerosis múltiple recurrente severa rápidamente evolutiva definida por 2 ó más recidivas discapacitantes en un año y con 1 o más lesiones realizadas con gadolinio en la RMN cerebral o un aumento significativo de la carga de lesiones en T2 en comparación con una RMN reciente”**

Contraindicaciones adicionales:

- **Pacientes con infecciones activas graves hasta la resolución completa**
- **Pacientes con hipertensión no controlada**
- **Pacientes con antecedente de disección arterial de las arterias cervicocefálicas**
- **Pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular**
- **Pacientes con antecedentes de angina de pecho o infarto de miocardio**
- **Pacientes con coagulopatía conocida, en tratamiento con antiagregantes plaquetarios o anticoagulante.**
- **Pacientes con otras enfermedades autoinmunes concomitantes (aparte de la EM)**

El tratamiento con Alemtuzumab (Lemtrada) sólo debe iniciarse y supervisarse con un neurólogo con experiencia en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple en un hospital con acceso cercano a cuidados intensivos. Se debe disponer de especialistas y equipos necesarios para el diagnóstico oportuno y el tratamiento de reacciones adversas, especialmente isquemia miocárdica e infarto de miocardio, reacciones adversas cerebrovasculares, enfermedades autoinmunes e infecciones.

CARFILZOMIB (KYPROLIS) / ATC: L01XX45

Amgen Biotecnología de Argentina SRL presentó una carta de información que distribuirán a los médicos oncólogos que prescriben Carfilzomib (Kyprolis), con referencia a una nueva información de seguridad que será incluida en el prospecto:



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud
DIRECCIÓN PROVINCIAL RED DE MEDICAMENTOS
Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Santa Fe, 10 de enero de 2020

- **Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML):** riesgo identificado importante a ser incluido dentro de la sección de Precauciones y Advertencias.
- **Reactivación de Hepatitis B:** riesgo potencial a ser incluido dentro de la sección de Precauciones y Advertencias.

Resumen de las recomendaciones para los profesionales de la salud:

Se recomienda a los profesionales de la salud monitorear a los pacientes para detectar cualquier signo y síntoma neurológico, cognitivo o conductual nuevo, o el empeoramiento de los mismos, que pueda sugerir PML como parte del diagnóstico diferencial de trastornos del SNC. Si se sospecha PML, se debe suspender la administración del producto hasta que un especialista descarte la sospecha con un análisis diagnóstico apropiado. Si se confirma la sospecha de PML, el medicamento debe ser discontinuado.

DOLUTEGRAVIR (TIVICAY y TRIUMEQ) / ATC: J05AX12 y J05AR13

GlaxoSmithKline Argentina S.A. presentó una comunicación acerca de una carta de información que distribuirán a los profesionales de la salud, con referencia a una nueva información de seguridad que será incluida en el prospecto:

- **Las mujeres en edad fértil (MEF) deben realizar un test de embarazo antes de iniciar Dolutegravir.**
- **A aquellas MEF que estén tomando Dolutegravir, que no estén planeando un embarazo deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante todo el tratamiento.**
- **En MEF que buscan activamente quedar embarazadas o se confirma el embarazo dentro del primer trimestre mientras toman Dolutegravir, se deben evaluar los riesgos y beneficios de continuar Dolutegravir versus cambiar a otro régimen y se debe considerar un tratamiento alternativo.**
- **Dolutegravir debe usarse durante el embarazo sólo si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el feto.**

PIRFENIDONA (ESBRIET) / ATC: L04AX05

PRODUCTOS ROCHE SAQeI presentó una comunicación acerca de que distribuirán una carta de información a los profesionales de la salud, con referencia a una nueva información de seguridad que será incluida en el prospecto:

Información actual del producto para la prescripción:

- **Las elevaciones de las enzimas hepáticas > 3 veces el límite superior de lo normal, rara vez se ha asociado a aumentos concomitantes de bilirrubina; son riesgos conocidos del medicamento y por lo tanto se describen en la sección de Precauciones y Advertencias y Reacciones adversas de la información del producto utilizada para prescripción**

Nueva información de seguridad:



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud
**DIRECCIÓN PROVINCIAL RED DE MEDICAMENTOS
Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA**

Santa Fe, 10 de enero de 2020

- **Recientemente se han reportado manifestaciones clínicas de lesión hepática inducida por fármacos (LHIF), incluidos casos con resultados fatales, posiblemente causados por reacciones idiosincráticas a la pirfenidona, en pacientes individuales. En base a estos hallazgos, la información se actualizará para describir adecuadamente el riesgo de LHIF clínicamente relevante y recomendar un monitoreo adicional de la función hepática en presencia de signos o síntomas clínicos que sugieran una lesión hepática.**

Fuentes: Novedades internacionales y nacionales de Seguridad de medicamento. Dpto Farmacovigilancia, ANMAT. file:///D:/Descargas/anmat_novedades_farmacovigilancia_octubre-2019.pdf
file:///D:/Descargas/anmat_novedades_farmacovigilancia_noviembre-2019.pdf

SE RECUERDA LA IMPORTANCIA DE NOTIFICAR LAS SOSPECHAS DE EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON EL USO DE UN MEDICAMENTO PUEDE HACERLO *ON LINE*, EN LA SIGUIENTE DIRECCIÓN:

<https://salud.santafe.gov.ar/farmacovigilancia/>

PARA EL CASO DE REPORTES DE EVENTOS ASOCIADOS A VACUNAS:

<https://salud.santafe.gov.ar/farmacovigilancia/index.php?section=cargaDenunciaEsavi>