

PROGRAMA PROVINCIAL DE FARMACOVIGILANCIA**BOLETÍN INFORMATIVO: N° 06/2020****NOVEDADES NACIONALES E INTERNACIONALES EN SEGURIDAD
DE MEDICAMENTOS****NOVEDADES INTERNACIONALES DE AGENCIAS REGULADORAS****ABIRATERONA / ATC: L02BX03 Antineoplásico: antagonista hormonal – Hipoglucemia por interacción con Sulfonilureas (EMA)**

La EMA ha acordado modificar la información de las especialidades medicinales que contengan Abiraterona. Se agrega en Advertencias especiales y Precauciones de uso: **Hipoglucemia: Se han reportado casos de hipoglucemia cuando Abiraterona se administró a pacientes con diabetes pre existente que recibían Pioglitazona y Repaglinida; por lo tanto, en los pacientes con diabetes deberían realizarse determinaciones de glucemia frecuentemente.** Y en Interacciones con otras especialidades medicinales y otras formas de interacción Interacciones con otras especialidades medicinales. Potencial de afectar las exposiciones a otras especialidades medicinales: En un ensayo clínico sobre interacciones medicamentosas en sujetos sanos mediante la acción en CYP2C8, cuando Pioglitazona se administró junto con una dosis única de 1.000 mg de Abiraterona acetato, se incrementó el Área bajo la curva de Pioglitazona en un 46 % y disminuyó el área bajo la curva de sus metabolitos activos (M-III y M-IV) en un 10 %, los pacientes deberían ser monitoreados para la detección de signos de toxicidad relacionada a sustratos de la CYP2C8 con estrecho índice terapéutico si se utilizan en forma concomitante. **Ejemplos de especialidades medicinales metabolizadas por CYP2C8 incluyen la Pioglitazona y Repaglinida.**

ALEMTUZUMAB / ATC: L04AA34 Inmunosupresor selectivo - Información sobre la finalización del proceso de revisión por reportes de trastornos inmunomediados, problemas cardíacos y vasculares (MHRA)

Reino Unido publica la actualización de las restricciones en la indicación, las contraindicaciones adicionales y el incremento en los requerimientos de monitoreo antes, durante y luego del tratamiento. Entre otras cuestiones refiere que la revisión efectuada en Europa concluyó en que las **reacciones cardiovasculares serias pueden ocurrir raramente dentro de 1 a 3 días de las infusiones de Alemtuzumab en personas sin ningún factor de riesgo identificable.** Las reacciones incluyeron **isquemia miocárdica, hemorragia cerebral, disección de arterias cérvico cefálicas, hemorragia alveolar pulmonar y trombocitopenia no inmunitaria.** Dicha revisión también encontró **reacciones inmunomediadas potencialmente fatales e impredecibles que pueden ocurrir dentro de unos meses y hasta por lo menos 4 años luego del tratamiento con Alemtuzumab.** Las reacciones incluyeron **hepatitis autoinmune, linfocitosis hemofagocítica y hemofilia A adquirida.** La revisión también identificó **casos serios de reactivación del virus Epstein Barr luego del tratamiento, incluyendo hepatitis.** Algunos pacientes desarrollaron más de un trastorno autoinmune luego del tratamiento. Frecuencia de las reacciones reportadas: La frecuencia de trombocitopenia (incluyendo casos inmunitarios y agudos no inmunitarios) es común

(afección de hasta 1 en 10 pacientes). La frecuencia de infarto de miocardio, hemorragia alveolar pulmonar y disección arterial es desconocida debido a que estas reacciones sólo se observaron durante el uso post comercialización. Sin embargo, la estimación de la tasa de eventos en los reportes post comercialización indica que dentro de una semana de tratamiento fue de 2 casos por 10.000 pacientes para infarto de miocardio; 3,6 por 10.000 para hemorragia cerebral, 1,6 por 10.000 para disección arterial y 4,3 por 10.000 para hemorragia alveolar pulmonar. La frecuencia de la hemofilia A adquirida es poco común (hasta 1 en 100 pacientes) y la frecuencia de la linfocitosis hemofagocítica es rara (hasta 1 en 1.000 pacientes). La frecuencia de hepatitis autoinmune es desconocida debido a que esta reacción sólo se observó durante el uso post comercialización. La estimación de la tasa de hepatitis autoinmune en los reportes post comercialización fue de 10,7 casos por 10.000 pacientes.

ANIDULAFUNGINA / ATC: J02AX06 Antimicótico para uso sistémico -Advertencia sobre la solución reconstituida para infusión: No debe ser congelada (ANSM)

La ANMS (Agencia Nacional de Seguridad del Medicamento y de Productos de la Salud) de Francia informa que se ha emitido una carta a los profesionales farmacéuticos de hospitales acerca de que Pfizer, en concordancia con dicha agencia y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) modifican, en resumen, lo siguiente: **Contrariamente a lo que indica la información vigente del producto, la solución para perfusión (reconstituida) no debe ser conservada en un sitio frío (heladera). La solución para perfusión puede ser conservada a 25°C (a temperatura ambiente) durante 48 h.** Un estudio reciente realizado por el fabricante ha puesto en evidencia la necesidad de rever esta condición de conservación. La baja temperatura del producto puede conducir a la formación de partículas visibles en razón de una falta de solubilidad de la sustancia activa dentro de la solución para perfusión luego de la conservación en heladera y posterior descongelación. La siguiente mención del Resumen de las Características del Producto continúa en vigencia: **“La solución debe ser inspeccionada visualmente antes de la administración para verificar la ausencia de partículas y de una coloración anormal. En presencia de partículas o una coloración anormal, la solución no debe ser utilizada.”** La información del producto próximamente será actualizada a fin de incluir estas instrucciones.

CIPROTERONA ACETATO / ATC: G03HA01 Antiandrógenos –Riesgo de meningioma (AEMPS, España, 18/02/2020 EMA)

El PRAC de la EMA emitió recomendaciones luego de una revisión del riesgo de meningioma con el uso de Ciproterona. La EMA recomienda enviar una carta con la información a los profesionales de la salud que prescriben, dispensan o administran el medicamento de un modo previsto. Además, será publicado en la página dedicada a este tema en el sitio web de la agencia europea.

Información a los profesionales de la salud:

- Se ha reportado la ocurrencia de meningiomas (único y múltiple) en asociación con el uso de Ciproterona acetato, principalmente en dosis de 25 mg/día y mayores.
- **El riesgo se incrementa con el aumento de las dosis acumulativas de Ciproterona acetato. La mayoría de los casos han sido reportados luego de una exposición prolongada (varios años) a dosis altas de Ciproterona (25 mg/día y más).**

- Los medicamentos que contienen 10 mg o más de Ciproterona deberían utilizarse solamente para hirsutismo, alopecia androgénica, acné y seborrealuego de fallar otras opciones terapéuticas, incluyendo el tratamiento con dosis menores. Una vez que la posología más elevada haya comenzado a tener efecto, la dosis debería reducirse gradualmente a la menor que sea efectiva.
- En la atenuación del impulso de las desviaciones sexuales en el hombre debería utilizarse sólo cuando otras opciones de tratamiento no sean adecuadas.
- Los médicos deberían monitorear a los pacientes para detectar síntomas de meningioma en línea con su práctica clínica. **Los síntomas pueden ser inespecíficos e incluyen cambios en la visión, pérdida de audición o acúfenos, pérdida del olfato, cefaleas que empeoran con el tiempo, pérdida de memoria, convulsiones o debilidad en miembros superiores e inferiores.**
- **En caso que se diagnostique meningioma en un paciente, debe suspenderse la Ciproterona de forma permanente.**
- La Ciproterona acetato (1 y 2 mg) en combinación con Etinilestradiol o Estradiol valerato serán contraindicados en pacientes con un meningioma o antecedente de meningioma. Las dosis más altas ya tenían dicha contraindicación.
- No hay modificación en el uso de medicamentos con Ciproterona para el cáncer de próstata. Estos medicamentos son utilizados como tratamiento antiandrogénico en cáncer de próstata inoperable, incluida la exacerbación inicial del tratamiento con agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante.
- La asociación de Ciproterona acetato con el meningioma fue primeramente agregada en 2009 a la información de los medicamentos conteniendo Ciproterona en dosis diaria de 10 mg o más, con una contraindicación en las personas con antecedente de meningioma.

DOMPERIDONA / ATC: A03FA03 Propulsivo –Supresión de la indicación en pediatría y recordatorio de las contraindicaciones en adultos y adolescentes (AEMPS)

En base a los resultados desfavorables de un ensayo clínico en niños menores de 12 años, se ha suprimido la indicación pediátrica de la domperidona en la Unión Europea (UE). Ahora domperidona sólo está autorizada para su uso en adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores y con al menos 35 kg de peso corporal. Se recomienda a los profesionales sanitarios respetar las condiciones de uso autorizadas para la domperidona, establecidas en la ficha técnica. En particular las contraindicaciones de uso y las precauciones relacionadas con el riesgo cardiovascular.

GOLIMUMAB / ATC: L04AB06 Inmunosupresor - Reacción adversa medicamentosa: miopatía inflamatoria: dermatomiositis (EMA)

El PRAC de la EMA ha solicitado actualizar la información del producto que contiene Golimumab a fin de reflejar el **riesgo de empeoramiento de síntomas de dermatomiositis**. Resumen de las características del producto: Reacciones adversas: Trastornos de piel y tejido subcutáneo: Frecuencia desconocida: Empeoramiento de síntomas de dermatomiositis.

MONTELUKAST / ATC: R03DC03 Medicamento para enfermedades obstructivas de la vía aérea -Riesgo de aparición de reacciones adversas neuropsiquiátricas (ANSM) y (FDA)

La ANSM de Francia emitió en un recordatorio:

Las reacciones adversas neuropsiquiátricas son conocidas y ya mencionadas en la información de las especialidades medicinales que contienen Montelukast. Estos efectos indeseables en general desaparecen al suspender el tratamiento. Sin embargo, se han reportado casos en los que los efectos neuropsiquiátricos no fueron identificados rápidamente como secundarios al uso de Montelukast. Esto llevó a un retraso significativo en la evaluación acerca de continuar o no el tratamiento con el fármaco.

Se debe advertir a los pacientes y/o padres/cuidadores acerca del riesgo de efectos indeseables neuropsiquiátricos durante el tratamiento con Montelukast y de la **necesidad de informar al médico en caso de: cambios en el comportamiento y del humor, principalmente sueños anómalos, pesadillas, insomnio, sonambulismo, ansiedad, agitación incluyendo agresión o comportamiento hostil, depresión, hiperactividad psicomotriz (incluyendo irritabilidad, estado febril, temblores), o menos frecuentemente: trastornos de la atención, trastornos de la memoria, tics, alucinaciones, desorientación, ideas suicidas y tentativas de suicidio, síntomas obsesivo compulsivos y disfemia (dificultad para expresarse con fluidez).**

En caso que aparezcan estos trastornos los médicos que lo prescribieron deben evaluar cuidadosamente los riesgos y los beneficios de continuar el tratamiento con Montelukast e instituir el seguimiento correspondiente.

La FDA de EEUU exige un recuadro de advertencia acerca de los efectos secundarios graves para la salud mental; advierte restringir el uso en la rinitis alérgica. La información de prescripción ya contiene advertencias acerca de los efectos secundarios sobre la salud mental, lo que incluye pensamientos o acciones suicidas; sin embargo, muchos profesionales de atención médica y pacientes/cuidadores no tienen conocimiento de los mismos. La FDA **ha decidido colocar una advertencia más enfática** luego de la revisión y de convocar a un panel de expertos externos, además de agregar un recuadro de advertencia. En vista de lo referido, es posible que los beneficios de Montelukast no superen los riesgos en algunos pacientes, en particular cuando los síntomas de la enfermedad pueden ser leves y tratados en forma adecuada con otros medicamentos.

TOFACITINIB / ATC: L04AA29 Inmunosupresor selectivo - Aumento del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa y de infecciones severas y fatales (ANSM)

La ANSM de Francia ha emitido una advertencia a los profesionales: **Solicitan a los médicos que utilicen con prudencia el medicamento en los pacientes que presenten factores de riesgo conocidos de trombosis, sea cual fuere la indicación y la posología.** Los pacientes con riesgo elevado de trombosis son aquellos con antecedentes de infarto, insuficiencia cardíaca, cáncer, trastorno hereditario de la coagulación, trombosis, así como pacientes tratadas con anticonceptivos hormonales combinados, terapia de reemplazo hormonal, los pacientes con antecedente de una intervención quirúrgica mayor o los pacientes inmovilizados. **También solicitan tener en cuenta otros factores de aumento del riesgo de trombosis, tales como la edad, la obesidad, la diabetes, la hipertensión arterial y el tabaquismo.** La carta a profesionales de la salud, informa entre otros puntos:

- En pacientes que reciben Tofacitinib se ha observado un aumento del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) grave dosis dependiente y comprende desde casos de embolia pulmonar (EP), donde ciertos casos han sido fatales y de trombosis venosa profunda (TVP).

- El Tofacitinib se debe utilizar con prudencia en los pacientes que presenten factores de riesgo conocidos de ETV, cualquiera sea la indicación y la posología.
- Para el tratamiento de la artritis reumatoidea y de la artritis psoriásica, no debe sobrepasarse la dosis recomendada de 5 mg dos veces al día.
- Se debe informar a los pacientes acerca de los signos y síntomas de la ETV antes de comenzar un tratamiento con Tofacitinib y aconsejar que consulten rápidamente a un médico en caso que aparezca dicha sintomatología durante la terapéutica
- Los pacientes mayores de 65 años de edad se encuentran en un riesgo incrementado de infecciones graves y de mortalidad debido a las mismas.

Por consecuencia, no debe planearse el tratamiento con Tofacitinib en estos pacientes a menos que no exista ninguna alternativa apropiada.

VALPROATO; ÁCIDO VALPROICO / ATC: N03AG Antiepiléptico - Actualización en el programa de prevención de embarazo (MHRA)

La ANMAT en las Novedades de Abril de 2019 hace referencia a una publicación de la ANSM de Francia acerca de análisis de los datos disponibles sobre el **riesgo de malformaciones y trastornos del desarrollo neurológico en niños expuestos durante el embarazo para todos los antiepilépticos comercializados en Francia, además del ya realizado para el Valproato**. Convoca a un comité de expertos independientes y considera además del Valproato a otras cinco sustancias que presentan un alto riesgo de malformación en comparación con la frecuencia observada en la población general: **Topiramato, Fenobarbital, Primidona, Carbamazepina y (fos) Fenitoína. Exige también vigilancia sobre el uso de Pregabalina debido al riesgo malformativo potencial y su importante prescripción en Francia.** (Ver Novedades Abril 2019) La MHRA de Reino Unido ha realizado una actualización en varias acciones llevadas a cabo:

Programa de prevención del embarazo para Valproato:

El Valproato se encuentra contraindicado en adolescentes y mujeres con potencial de concebir, a menos que se cumplan los requisitos del programa de prevención del embarazo.

Recomendación para los profesionales de la salud:

- El Valproato se encuentra contraindicado en adolescentes y mujeres con potencial de concebir, a menos que se cumplan los requisitos del programa de prevención del embarazo.
- Utilizar los materiales educativos actualizados para apoyar el Programa de prevención del embarazo (con fecha de Noviembre 2019): Tarjeta para la paciente o libreta para la paciente. Libreta para el profesional de la salud. Formulario anual de confirmación de lectura del riesgo.

Recordatorio de requerimientos:

Los niños expuestos intraútero al Valproato se encuentran en un serio riesgo de trastornos del desarrollo (en 30 – 40% de los casos) y de malformaciones congénitas (en aproximadamente el 10 % de los casos). No existe una dosis segura de Valproato que pueda ser utilizada durante el embarazo.

Modificaciones realizadas a los materiales:

En Enero de 2020, se envió una carta y materiales educativos actualizados a los profesionales de la salud pertinentes, por correo o por cajas (para farmacias).

Libreta para los profesionales de la salud

Se realizaron actualizaciones al contenido de la libreta para los profesionales de la salud siguiendo las observaciones realizadas por la MHRA y las partes interesadas, incluyendo los profesionales de la salud y los grupos de pacientes.

Tarjeta para la paciente, etiquetas adhesivas de advertencia para la farmacia y póster para el lugar de dispensación Las recomendaciones en los materiales de la farmacia para apoyar el Programa de prevención del embarazo no se han modificado.

FLUOROURACILO Y SUSTANCIAS RELACIONADAS ATC: L01BC02; L01BC06; L01BC03; J02AX01 Antineoplásicos y Antimicótico sistémico - Recomendaciones acerca del testeo de la enzima Dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), previo al tratamiento (EMA)

El PRAC de la EMA actualmente **recomienda realizar un testeo a los pacientes a fin de detectar el déficit de la enzima DPD previamente a comenzar un tratamiento con medicamentos que contienen Fluorouracilo administrado como inyección o infusión por goteo, así como también con los medicamentos relacionados Capecitabina y Tegafur, los que se convierten en Fluorouracilo en el organismo.** En cuanto a la Flucitosina, debido a que no debería retrasarse la administración para las infecciones fúngicas severas, no se requiere el testeo para detectar el déficit de enzima DPD. No se necesita testear este déficit antes del tratamiento con Fluorouracilo tópico **La falta de la enzima DPD, necesaria para degradar el Fluorouracilo, puede llevar a efectos adversos severos y de riesgo de vida incluyendo neutropenia, neurotoxicidad, diarrea severa y estomatitis.**

En la página de Alertas y Novedades de ANMAT, marzo de 2019, se informó acerca del inicio de revisión por parte del PRAC de la EMA de los medicamentos que contienen Fluorouracilo (5-fluorouracilo, 5-FU) y los fármacos relacionados Capecitabina, Tegafur y Flucitosina, los que se pueden convertir en Fluorouracilo en el organismo. En las Novedades de ANMAT de junio de 2019, se menciona que la ANSM en Francia emitió una información dirigida a los pacientes acerca del déficit de la enzima y las reacciones adversas a veces graves durante la administración de estos fármacos, sugiriendo la realización de un dosaje de concentración de uracilo en sangre antes de la administración de los mismos.

FOSFOMICINA / ATC: J01XX01 Antibiótico - La EMA emite recomendaciones de restricción del uso del antibiótico Fosfomicina (EMA)

La EMA ha recomendado que los medicamentos con Fosfomicina que se administran en infusión intravenosa (goteo) sólo se utilicen para tratar infecciones severas cuando otros tratamientos no sean adecuados. Los medicamentos con Fosfomicina administrados por vía oral pueden continuar siendo utilizados en el tratamiento de infecciones vesicales no complicadas en mujeres y adolescentes. También pueden utilizarse para prevenir infecciones en hombres que se someten al procedimiento por el cual se toma una muestra de próstata (biopsia). **La EMA además refiere que los medicamentos con Fosfomicina que se administran por vía oral en niños (menores de 12 años) y las formulaciones intramusculares no deberían ser utilizados debido a que existen insuficientes datos disponibles para confirmar el beneficio en estos pacientes.** La Fosfomicina se hizo disponible en la década de 1960, pero su uso rápidamente disminuyó en favor de otros antibióticos con menor potencial de efectos adversos. Debido en parte a su uso limitado, los

antibióticos con Fosfomicina todavía son activos contra un número de bacterias que se han vuelto resistentes a antibióticos comúnmente utilizados. En años recientes, esto ha llevado a un incremento en el uso de Fosfomicina en pacientes con pocas otras opciones terapéuticas.

La EMA ha elaborado recomendaciones para el uso de diferentes formulaciones de Fosfomicina:

- **Fosfomicina para uso intravenoso:** Deberá actualmente ser utilizada sólo para el tratamiento de los siguientes cuadros infecciosos serios cuando otros tratamientos antibióticos no sean adecuados: Infecciones del tracto urinario complicadas; endocarditis infecciosa; infecciones óseas y articulares; neumonía adquirida intrahospitalaria incluyendo neumonía asociada a ventilación mecánica; infecciones de piel y tejidos blandos complicadas; meningitis bacteriana; infecciones intraabdominales complicadas; bacteriemia posiblemente asociada con cualquiera de las condiciones enumeradas previamente.
- **Fosfomicina para uso oral:** Los granulados de 3 g para suspensión oral (Fosfomicina trometanol) y las cápsulas orales (Fosfomicina cálcica) pueden continuar siendo utilizadas para cistitis aguda, no complicada en mujeres y adolescentes. Con el objetivo que las preparaciones de Fosfomicina cálcica permanezcan autorizadas, la EMA ha solicitado información más extensa sobre los beneficios y riesgos a fin de mejorar la base de evidencia detrás de su uso. La Fosfomicina trometanol también puede continuar siendo utilizada profilácticamente en hombres en donde se realice una biopsia de próstata transrectal. La EMA ha solicitado ampliar la información para sustentar la recomendación de dosis para este uso. La Fosfomicina no se encuentra más indicada en infecciones del tracto urinario en niños por lo que la formulación pediátrica (granulado de 2 g) será suspendido de la comercialización en Europa.
- **La Fosfomicina para uso intramuscular: Como la evidencia para sustentar el uso de Fosfomicina intramuscular no es suficiente, estos productos serán suspendidos.**

IFOSFAMIDA / ATC: L01AA06 Antineoplásico - La EMA comienza una revisión de ciertos medicamentos para el cáncer que contienen Ifosfamida (EMA, 13/03/2020)

La EMA ha comenzado una revisión **para examinar si existe un riesgo mayor de encefalopatía con las soluciones preparadas o concentradas para solución en comparación con la forma farmacéutica en polvo.** El riesgo de encefalopatía ya se conocía. En 2016, una investigación en Francia sugirió una incidencia de encefalopatía 3 a 4 veces mayor con la solución preparada en comparación con el polvo. Los análisis llevados a cabo en ese momento concluyeron en que el riesgo podía estar ligado a la degradación de la sustancia activa y desarrollo de impurezas en la solución con el paso del tiempo. Como resultado, redujeron la fecha de vencimiento en Francia. Sin embargo, dos estudios recientes sugirieron que el riesgo de encefalopatía con la solución continúa siendo mayor en comparación con la forma farmacéutica de polvo y se consideró la necesidad de una revisión rigurosa.

INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2 (SGLT-2): Agentes hipoglucemiantes Recomendaciones y advertencia acerca de la asociación entre los inhibidores SGLT-2 y cetocidosis diabética en pacientes quirúrgicos (MHRA, Reino Unido)

En marzo 2020 la MHRA de Reino Unido refiere nuevas recomendaciones con respecto al monitoreo de cetonas: menciona la revisión europea de 2019 que evaluó los reportes de **cetoacidosis peri operatoria en pacientes que recibían inhibidores SGLT-2** (canaglifozina; canaglifozina+metformina; dapaglifozina; dapaglifozina+metformina; empaglifozina; empaglifozina+metformina; empaglifozina+linagliptina; ertuglifozina+metformina; ertuglifozina+sitagliptina; saxagliptina+dapaglifozina) En Novedades de ANMAT de septiembre 2019, se detalla la recomendación de la EMA en cuanto a actualizar la información incluida en Advertencias y Precauciones: **El tratamiento debería interrumpirse en pacientes que se encuentren hospitalizados para procedimientos de cirugía mayor o una enfermedad aguda severa. Se recomienda el monitoreo de cetonas en estos pacientes y es preferible la determinación en sangre antes que en orina. El tratamiento con estos medicamentos puede restablecerse una vez que los valores de cetonas sean normales y la condición del paciente se encuentre estabilizada**

INMUNOSUPRESORES SELECTIVOS: TOFACITINIB / ATC: L04AA29 BARICITINIB / ATC: L04AA37 UPADACITINIB - Recordatorio sobre la advertencia del riesgo de tromboembolismo (MHRA, Reino Unido)

Tofacitinib: La MHRA de Reino Unido comunica medidas para minimizar el riesgo de tromboembolismo venoso, como también el mayor riesgo de infecciones en los mayores de 65 años.

Baricitinib: La MHRA recuerda discontinuar el tratamiento con Baricitinib de forma permanente si se presentan características clínicas de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Se recomienda a los prescriptores que tengan precaución si utilizan Baricitinib en pacientes con factores de riesgo de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar además de la artritis reumatoide.

Upadacitinib: La MHRA recuerda que se han reportado eventos de tromboembolismo pulmonar y que al igual que Tofacitinib y Baricitinib, debería tenerse precaución en pacientes con alto riesgo de tromboembolismo venoso

La ANMAT ha comunicado el aumento de riesgo de tromboembolismo, con el detalle de las recomendaciones de la AEMPS de España. Se agregan la carta a los profesionales de la salud de la ANSM de Francia en acuerdo con Pfizer luego de la revisión de la EMA, en donde además refieren que **los pacientes mayores de 65 años de edad se encuentran en un riesgo incrementado de infecciones graves y de muerte debido a estas infecciones; por consecuencia, no debe planearse el tratamiento con Tofacitinib en estos pacientes a menos que no exista ninguna alternativa apropiada.**

NIVOLUMAB / ATC:L01XC17 Antineoplásico - Recomendaciones para actualizar la información del medicamento: Linfocitosis hemofagocítica (EMA)

El PRAC de la EMA ha considerado la evidencia disponible en EudraVigilance y en la literatura y ha acordado con el TARC de "Opdivo" (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG) en modificar la información del producto como se describe a continuación:

Advertencias especiales y precauciones de uso: Se ha observado linfocitosis hemofagocítica (LHH) con Nivolumab en monoterapia como también en combinación con Ipilimumab.

Deberá tenerse precaución cuando se administre, sea como monoterapia o en combinación con Ipilumab. En caso que se confirme una LHH, deberá discontinuarse el Nivolumab solo o en combinación e iniciar el tratamiento para la LHH.

Efectos indeseables Reacciones adversas con Nivolumab (como monoterapia o en combinación con Ipilumab): Linfocitosis hemofagocítica (LHH) (Frecuencia desconocida)

Esta información es complementaria a la publicada por el Departamento en las Novedades nacionales de ANMAT, diciembre 2019.

OPIOIDES Y BENZODIACEPINAS / ATC:N02A ; N05B Analgésicos opioides y Ansiolíticos Recordatorio acerca del riesgo de depresión respiratoria potencialmente mortal (MHRA, Reino Unido)

La MHRA de Reino Unido emite un recordatorio a los profesionales acerca de que **la co-administración de benzodiazepinas junto con opioides puede ocasionar depresión respiratoria, la que puede ser fatal si no se reconoce a tiempo.**

Recomendaciones a los profesionales de la salud:

- Las benzodiazepinas y los opioides pueden ocasionar depresión respiratoria; cuando se co-administran se puede incrementar el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte.
- Sólo se debería prescribir una benzodiazepina y opioide juntos si no se encuentra otra alternativa.
- Si se decide la co-prescripción, utilizar las dosis más bajas posibles por la duración más corta de tiempo y monitorear cuidadosamente a los pacientes para detectar signos de depresión respiratoria.
- Si se prescribe Metadona junto con una benzodiazepina, monitorear de cerca al paciente para detectar depresión respiratoria durante por lo menos las 2 semanas siguientes al inicio de los cambios en la prescripción debido a que el efecto de la depresión respiratoria por Metadona se puede retrasar
- Advertir a los pacientes acerca de los síntomas de depresión respiratoria y en caso que ocurra, la necesidad de una inmediata atención médica.
- Reportar cualquier sospecha de evento adverso

ULIPRISTAL ACETATO / ATC: G03XB02 Modulador selectivo del receptor de progesterona: Suspensión de Ulipristal acetato para fibromas uterinos durante el período de revisión del riesgo de daño hepático (EMA) (AEMPS, España)

El PRAC, responsable en cuanto a la determinación y monitoreo del riesgo de los medicamentos de uso humano, **ha recomendado a las mujeres que suspendan la medicación que contiene Ulipristal acetato para los fibromas uterinos mientras se realice la revisión en lo que respecta a su seguridad.** La EMA comenzó la misma a solicitud de la Comisión Europea, luego de un caso reciente de daño hepático, que requirió trasplante. Una revisión previa de la EMA en 2018 concluyó que existía un riesgo raro pero serio de daño hepático con los medicamentos conteniendo Ulipristal acetato utilizado en el tratamiento de fibromas uterinos y se implementaron medidas para la minimización del riesgo.

NOVEDADES NACIONALES

CANAGLIFOZINA ; CANAGLIFOZINA + METFORMINA / ATC: A10BX Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) Actualización de prospecto.

JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A. ha notificado una actualización de prospecto para los medicamentos que contienen Canaglifozina (“Invokana”) y Canaglifozina + Metformina (“Vokanamet”) con respecto al **riesgo potencial de desarrollar cetoacidosis diabética peri / post operatoria** en base a casos reportados posteriores a la comercialización.

CARFILZOMIB (“KYPROLIS”)/ ATC: L01XX45 Antineoplásico. Actualización de prospecto

AMGEN Inc comunica por la iniciación del trámite para actualización de prospecto e información para el paciente, que incluye los **riesgos de leucoencefalopatía multifocal progresiva y reactivación de hepatitis B**. Previamente se había distribuido una carta de información a los profesionales.

FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO HUMANO RECOMBINANTE/ ATC: D03AX Cicatrizante. Discontinuidad de comercialización.

El Laboratorio ELEA PHOENIX S.A. informa acerca de la **discontinuidad de comercialización del producto importado de la República de Cuba, “Heberprot P” (Factor de crecimiento epidérmico humano recombinante) por falta de abastecimiento**. Se considera la emisión de una carta a profesionales de la salud.

IBRUTINIB (“IMBRUVICA”) /ATC: L01XE27 Antineoplásico. Actualización de prospecto.

JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A. hace referencia a la recomendación del PRAC de la EMA para extender las advertencias existentes en cuanto al **riesgo de reactivación de hepatitis B e insuficiencia hepática**, con la aclaración de que “incluye eventos fatales”. Informa que posteriormente someterán la actualización del prospecto a esta autoridad sanitaria.

ONDANSETRÓN / ATC: A04AA01 Antiemético. Actualización de prospecto y cara de comunicación a los profesionales.

NOVARTIS ARGENTINA S.A. ha comunicado que enviaría una carta de comunicación a los profesionales y realizaría la modificación de la información del prospecto en cuanto a los estudios epidemiológicos que evaluaron el **riesgo de defectos congénitos**.

RISPERIDONA / ATC: N05AX08 Antipsicótico. Cambio de dosificadores.

Gador S.A. comunica una falta temporal del dosificador que acompaña a “Risperin” (Risperidona) solución oral y para evitar afectar la disponibilidad del producto, en determinados lotes (38469 y 38798), incluyeron dosificadores diferentes a los habituales.

TOFACITINIB / ATC: L04AA29 Inmunosupresor. Comunicación a investigadores.

GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. informa que presentará una comunicación escrita a los investigadores acerca del **riesgo de mayor mortalidad y embolia pulmonar con dosis de 10 mg 2 veces/día en comparación con 5 mg 2 veces/día**, en vista de 2 ensayos clínicos en curso: Carta a los investigadores, Se actualizarán los formularios de Consentimiento Informado, Se actualizarán los protocolos por enmienda de acuerdo a la guía definitiva de la EMA.

ULIPRISTAL ACETATO / ATC: G03XB02 Modulador selectivo del receptor de progesterona

El Departamento de Farmacovigilancia informa a todos los TARC que comercializan medicamentos conteniendo Ulipristal acetato, acerca de la última comunicación de la EMA. La agencia ha comenzado una revisión sobre el beneficio/riesgo de los comprimidos de 5 mg de ESMYA en Europa. Además se solicita mayor información a nivel local para evaluar el riesgo de daño hepático. La ANMAT está evaluando las acciones a tomar.

NOVEDADES DE VACUNAS

Vacuna contra la Rabia, de virus entero inactivado (VERORAB): Comunicación a los profesionales de la salud sobre las instrucciones para la administración intramuscular de la vacuna

SANOPI PASTEUR S.A. emitió una carta a los profesionales de la salud con el fin de aclarar las instrucciones para la correcta administración intramuscular de la vacuna contra la rabia inactivada BERORAB. Entre las recomendaciones, refiere que el estuche contiene un vial de vacuna liofilizada y una jeringa prellenada con 0,5 ml de diluyente y una aguja fina de 16 mm de longitud. **La aguja suministrada junto con la jeringa prellenada debe usarse exclusivamente para la reconstitución de la vacuna. Una vez que la vacuna se reconstituye, se debe usar una nueva jeringa y aguja estériles (no incluidas en el estuche).** La longitud de la aguja para la administración intramuscular debe adaptarse a la edad y al peso del paciente. El laboratorio informa que se presentará la correspondiente actualización de rótulos y prospectos.

OTROS ÍTEMS DE INTERÉS

MEDIOS DE CONTRASTE / ATC: V08 - Riesgos de reacciones de hipersensibilidad inmediata (ANSM, Francia)

La ANSM informa sobre el reporte constante a la agencia en cuanto a la **aparición de reacciones de hipersensibilidad inmediata con los medios de contraste utilizados para diagnóstico**. Estas reacciones, aunque raras, pueden comprometer el pronóstico vital y a veces ser fatal. A fin de reducir el riesgo de reacciones de hipersensibilidad inmediatas, la ANSM le recuerda a los profesionales de la salud que llevan a cabo los estudios por imagen con medios de contraste, observar las precauciones y procedimientos a seguir. Los pacientes deben ser informados sobre estos riesgos, particularmente aquéllos que son asmáticos y los alérgicos en general.

Precauciones generales a tener en cuenta por el equipo médico antes de la administración de un medio de contraste:

- Toda inyección de un medio de contraste debe estar justificada y validada por el radiólogo, luego de la evaluación del beneficio / riesgo para cada paciente.
- Una anamnesis permitirá identificar a los pacientes con mayor riesgo de presentar una reacción de hipersensibilidad inmediata por administración de un medio de contraste.
- Asegurarse de informar a los pacientes acerca del riesgo de aparición de este tipo de reacción
- La pre medicación no previene la manifestación de reacciones graves
- Se debe establecer un control médico de los pacientes durante y después de la administración del medio de contraste (30 minutos) y deben encontrarse inmediatamente disponibles los medios necesarios para la reanimación de emergencia, en caso de reacciones alérgicas graves.

Las reacciones de hipersensibilidad inmediatas son impredecibles y pueden ocurrir en pacientes que nunca hayan recibido un medio de contraste así como en aquéllos que no han sufrido ningún evento previamente. Pueden ser pacientes alérgicos o no alérgicos.

Perfil de los pacientes en riesgo de una reacción de hipersensibilidad inmediata:

- Pacientes que han sufrido una reacción de hipersensibilidad inmediata durante la administración previa de un medio de contraste: presentan mayor riesgo de una nueva reacción en caso de volver a administrar el mismo, o eventualmente otro medio de contraste. El riesgo existe independientemente de la vía de administración y la dosis administrada del medio de contraste.
- Pacientes con asma: se recomienda controlar el asma previamente a inyectar un medio de contraste. Se requiere especial atención en caso de una crisis de asma dentro de los 8 días posteriores al examen o en asma severa debido a un mayor riesgo de desarrollar broncoespasmo. Por lo tanto, se requerirá la opinión de un neumonólogo.
- Pacientes atópicos: el terreno atópico puede favorecer la liberación de histamina. Estas reacciones cutáneas (eritema, urticaria localizada) y generalmente graves, pueden prevenirse mediante la administración previa de un antihistamínico tipo H1.

Fuentes: Novedades internacionales y nacionales de Seguridad de medicamento. Departamento Farmacovigilancia, ANMAT.

[file:///D:/Respaldar/COMPARTIR/Alertas/Alerta%202020/anmat_farmaco_novedades_febrero-2020%20\(1\).pdf](file:///D:/Respaldar/COMPARTIR/Alertas/Alerta%202020/anmat_farmaco_novedades_febrero-2020%20(1).pdf)

file:///D:/Respaldar/COMPARTIR/Alertas/Alerta%202020/novedades_fvg_marzo_2020.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>