

Novedades Internacionales y Nacionales en Seguridad de Medicamentos

Julio de 2019

**Departamento de Farmacovigilancia
Administración Nacional de Medicamentos,
Alimentos y Tecnología Médica**

Índice

Novedades Internacionales de Agencias Regulatorias

FINGOLIMOD / ATC: L04AA27

Inmunosupresores selectivos

-Actualización de restricciones: este medicamento utilizado en esclerosis múltiple no debe administrarse durante el embarazo pág. 3

LOPERAMIDA / ATC: A07DA03

Antipropulsivo

-Enmascaramiento del síndrome de Brugada por sobredosis pág. 5

PROPILTIOURACILO / ATC: H03BA02

Antitiroideos

-Riesgo de anomalías congénitas págs. 6

RIVAROXABAN / ATC: B01AF01

Antitrombótico

-Finalización anticipada del estudio GALILEO en pacientes que habían recibido una válvula cardíaca artificial a través de un reemplazo valvular aórtico transcatéter págs. 6

SECUKINUMAB / ATC: L04AC10

Inmunosupresor

-Dermatitis exfoliativa generalizada págs. 8

SULFASALAZINA / ATC: A07EC01

Antiinflamatorio intestinal

-Interferencia con tests de laboratorio: reacciones nicotinamida adenina dinucleótido / nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADH/NADP) págs. 8

TACROLIMUS / ATC: L04AD02

Inmunosupresor

-Riesgo de rechazo del injerto debido a errores de medicación: reemplazo inadvertido entre formulaciones orales diferentes págs. 9

TEMOZOLOMIDA / ATC: L01AX03

Antineoplásico

-Síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) págs. 10

TOPIRAMATO / ATC: N03AX11

Antiepiléptico

-Uveítis págs. 11

Novedades Nacionales

FINGOLIMOD / ATC: L04AA27

Inmunosupresores selectivos – Actualización de Prospectos pág. 11

Otros ítems de interés

WHO Pharmaceuticals Newsletter pág. 12

Novedades Internacionales de Agencias Regulatorias

FINGOLIMOD / ATC: L04AA27

Inmunosupresores selectivos

–Actualización de restricciones: este medicamento utilizado en esclerosis múltiple no debe administrarse durante el embarazo

(EMA, 26/07/2019)

La EMA ha recomendado que Fingolimod no sea administrado en mujeres embarazadas ni en mujeres con posibilidad de concebir que no utilicen medidas efectivas de anticoncepción.

En caso de embarazo, debe suspenderse el medicamento y el embarazo tener un estrecho seguimiento.

Recientemente, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha evaluado los datos disponibles sobre exposición durante el embarazo y sus efectos, identificándose lo siguiente:

- La exposición intrauterina a fingolimod duplica el riesgo de aparición de malformaciones congénitas mayores en el feto con respecto a este riesgo en la población general (prevalencia estimada del 2-3%).

- Las malformaciones congénitas notificadas con mayor frecuencia han sido: malformaciones cardíacas como defectos en el septo auricular y ventricular y tetralogía de Fallot; anomalías renales y anomalías musculoesqueléticas.

Estos nuevos datos confirman que es necesario evitar el embarazo con medidas anticonceptivas eficaces en las mujeres con capacidad reproductiva. Por ello, se han establecido medidas para la prevenir el embarazo en mujeres candidatas al tratamiento con fingolimod.

Las medidas adoptadas han sido las siguientes:

- El uso de fingolimod queda contraindicado en mujeres embarazadas, así como en aquellas con capacidad de gestación que no adopten medidas anticonceptivas eficaces.
- Dichas medidas anticonceptivas deben adoptarse desde el inicio del tratamiento y hasta dos meses después de haber finalizado el mismo, ya que fingolimod tarda alrededor de dos meses en eliminarse del organismo.
- Antes de iniciar tratamiento con fingolimod en mujeres se deberá disponer de un test de embarazo con resultado negativo. Asimismo, se informará a las pacientes acerca del riesgo teratogénico y de la necesidad de medidas anticonceptivas eficaces.
- En caso de que una paciente quedase embarazada durante el tratamiento con fingolimod se suspenderá inmediatamente su administración y se realizará un estrecho seguimiento de la gestación.

<https://www.ema.europa.eu/en/news/updated-restrictions-gilenya-multiple-sclerosis-medicine-not-be-used-pregnancy>

https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/NI_MUH_FV-13-2019-fingolimod.htm

PRAC/ EMA, 08/07/2019

***Recomendaciones del PRAC / EMA, adoptadas en la reunión del 11-14 de junio de 2019 (luego de la discusión de las señales) en cuanto a agregar información: la misma se encuentra resaltada (subrayada) para cada IFA**

***LOPERAMIDA / ATC: A07DA03**

Antipropulsivo

-Enmascaramiento del síndrome de Brugada por sobredosis

(PRAC / EMA, 08/07/2019)

Advertencias y precauciones:

Se han reportado eventos cardíacos que incluyen la prolongación del intervalo QT y el complejo QRS y torsade des points en asociación con una sobredosis. Algunos casos han resultado en fatalidades.

La sobredosis puede enmascarar un síndrome de Brugada existente.

Los pacientes no deberían exceder la dosis recomendada y/o la duración del tratamiento.

Sobredosis:

En individuos que han ingerido sobredosis de loperamida, se ha observado eventos cardíacos como prolongación del intervalo QT y el complejo QRS y torsade des points, otras arritmias ventriculares severas, paro cardíaco y síncope. También se han reportado casos fatales. La sobredosis puede enmascarar un síndrome de Brugada existente

https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-11-14-june-2019-prac-meeting_en.pdf

***PROPILTIOURACILO / ATC: H03BA02**
Antitiroideos
-Riesgo de anomalías congénitas

(PRAC / EMA, 08/07/2019)

Habiendo considerado la evidencia disponible en EudraVigilancia y en los estudios en animales y epidemiológicos, el PRAC ha consensuado en agregar la siguiente información:

Fertilidad, embarazo y lactancia / Mujeres en edad fértil:

Las mujeres en edad fértil deberían ser tratadas en forma adecuada a fin de prevenir complicaciones maternas y fetales severas.

El propiltiouracilo es capaz de cruzar la placenta. Los estudios en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad reproductiva.

Los estudios epidemiológicos proveen resultados conflictivos con respecto al riesgo de malformaciones congénitas.

Es necesaria una evaluación del beneficio/riesgo antes del tratamiento con propiltiouracilo durante el embarazo.

El propiltiouracilo en caso de administrarse durante el embarazo debería ser a la menor dosis efectiva sin administración adicional de hormonas tiroideas, recomendándose un monitoreo materno, fetal y neonatal.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-11-14-june-2019-prac-meeting_en.pdf

***RIVAROXABAN / ATC: B01AF01**
Antitrombótico
-Finalización anticipada del estudio GALILEO en pacientes que habían recibido una válvula cardíaca artificial a través de un reemplazo valvular aórtico transcatéter.

(PRAC / EMA, 08/07/2019)

Advertencias y Precauciones

Pacientes con válvulas cardíacas protésicas

Rivaroxaban no debería utilizarse en la tromboprofilaxis de pacientes que han sido sometidos recientemente a un reemplazo de válvula aórtica transcatéter.

La seguridad y eficacia del rivaroxaban no ha sido estudiada en pacientes con válvulas cardíacas protésicas; por lo tanto, no existen datos que sustenten que provee una adecuada anticoagulación en esta población de pacientes.

Como antecedente, en el Reino Unido, el MHRA (11/10/2019) refiere lo siguiente:

- El análisis preliminar de un ensayo clínico de fase 3 muestra que los riesgos de muerte por todas las causas y sangrado post-reemplazo de válvula aórtica transcatéter (TAVR) fueron aproximadamente el doble en los pacientes asignados a una estrategia de anticoagulación basada en Rivaroxaban en comparación con aquéllos asignados a recibir una estrategia basada en antiplaquetarios (Clopidogrel y Aspirina).
- Rivaroxaban no está autorizado para la tromboprofilaxis en pacientes con válvulas cardíacas protésicas, incluidos los pacientes que se han sometido a TAVR y no debe utilizarse en dichos pacientes.
- El tratamiento con Rivaroxaban en pacientes sometidos a TAVR debe interrumpirse y cambiarse por el standard de cuidado.
- Los anticoagulantes orales de acción directa Apixaban y Edoxaban no se han estudiado en pacientes con válvulas cardíacas protésicas y tampoco se recomienda su uso en estos pacientes; el uso de Dabigatran está contraindicado en pacientes con válvulas cardíacas protésicas que requieren tratamiento anticoagulante.

El Estudio 17938 (GALILEO) es un ensayo randomizado, abierto, multicéntrico, controlado con activo, de fase 3 que tuvo como objetivo evaluar los resultados clínicos después de un TAVR exitoso en pacientes asignados al azar para recibir una estrategia de anticoagulación basada en Rivaroxaban o una estrategia basada en antiplaquetarios.

El ensayo se detuvo en agosto de 2018, por recomendación del *Data Safety Monitoring Board* (DSMB) independiente, luego de un análisis preliminar de los datos disponibles. Los hallazgos del ensayo sugirieron un desequilibrio entre los dos grupos de estudio en mortalidad por todas las causas, eventos tromboembólicos y hemorragias.

Estos resultados fueron preliminares y se basaron en una recopilación de datos incompleta. Los datos finales del estudio serían posteriormente por las autoridades regulatorias tan pronto como estuvieran disponibles, incluida una evaluación de cualquier implicancia para las indicaciones aprobadas.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-11-14-june-2019-prac-meeting_en.pdf

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/rivaroxaban-xarelto-after-transcatheter-aortic-valve-replacement-increase-in-all-cause-mortality-thromboembolic-and-bleeding-events-in-a-clinical-trial>

***SECUKINUMAB / ATC: L04AC10**
Inmunosupresor
-Dermatitis exfoliativa generalizada

(PRAC / EMA, 08/07/2019)

Habiendo considerado la evidencia existente en EudraVigilancia, la literatura y la revisión acumulada por Novartis, el PRAC ha consensuado en agregar información:

Reacciones adversas

Piel y tejido subcutáneo

Raro: Dermatitis exfoliativa; los casos fueron reportados en pacientes con diagnóstico de psoriasis.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-11-14-june-2019-prac-meeting_en.pdf

***SULFASALAZINA / ATC: A07EC01**

Antiinflamatorio intestinal

-Interferencia con tests de laboratorio: reacciones nicotinamida adenina dinucleótido / nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADH/NADP)

(PRAC / EMA, 08/07/2019)

Existen varios reportes de observación de una posible interferencia con mediciones de normetanefrina urinaria, por cromatografía líquida, ocasionando resultados de tests falsos positivos en pacientes expuestos a sulfasalazina o sus metabolitos, mesalamina/mesalazina.

La sulfasalazina o sus metabolitos pueden interferir con la absorbancia ultravioleta, particularmente a 340 nm, y puede causar interferencia con algunos estudios de laboratorio que utilizan NAD(H) o NADP(H) para medir la absorbancia ultravioleta alrededor de una longitud de onda. Ejemplos de dichos estudios pueden incluir: Urea, amonio, LDH, alfa hidroxibutirato deshidrogenasa y glucosa. Es posible también que la sulfasalazina administrada en dosis altas pueda mostrar interferencia con la alanina aminotransferasa (ALT, ó GPT), la aspartato aminotransferasa (AST, ó GOAT).

creatina kinasa muscular/cerebral (CK-MB), glutamato deshidrogenasa (GDH) o con tiroxina.

Consulte con el laboratorio de análisis clínicos acerca de la metodología que utiliza. Debe tenerse precaución en la interpretación de estos resultados de laboratorio en los pacientes que reciben sulfasalazina; los resultados deberían interpretarse junto con los hallazgos clínicos.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-11-14-june-2019-prac-meeting_en.pdf

TACROLIMUS / ATC: L04AD02

Inmunosupresor

–Riesgo de rechazo del injerto debido a errores de medicación: reemplazo inadvertido entre formulaciones orales diferentes

(Health Canada, 22/07/2019)

Tacrolimus es un inmunosupresor administrado por vía oral para prevenir o tratar el rechazo de transplante de órgano. Tacrolimus tiene un índice terapéutico estrecho e incluso pequeñas diferencias en la concentración sanguínea pueden ocasionar rechazo del injerto y otras reacciones adversas. En Canadá se encuentran autorizadas tres formulaciones diferentes, que no son intercambiables y que podrían incrementar el riesgo potencial de reemplazar inadvertidamente un producto llevando a error de dosificación.

Internacionalmente se han reportado casos de rechazo de injerto por sub exposición y otras reacciones adversas como una disminución en la función renal resultante de una sobre exposición como consecuencia de la confusión entre diferentes formulaciones. Health Canada ha recibido 9 de estos reportes de errores de medicación por el cambio no intencional. Ninguno de estos últimos resultó en rechazo del injerto; dos describieron efectos renales.

En caso que un prescriptor desee cambiar una formulación por otra, se requerirá supervisión médica cuidadosa y monitoreo terapéutico. Puede ser necesario un ajuste de dosis para asegurar que las concentraciones sanguíneas permanecen en el rango terapéutico.

Información para los profesionales de la Salud:

- Agregue descriptores prominentes para las diferentes formulaciones (por ejemplo, "liberación INMEDIATA", "liberación EXTENDIDA" o "liberación PROLONGADA") donde aparezcan estos nombres, incluso en órdenes escritas y, en sistemas informatizados, en las pantallas de selección de medicamentos de prescripción y dispensación y en lugares de almacenamiento.

- Cuando se prescriba: utilizar los nombres de la marca registrada y el principio activo; cuando se dispense: previamente confirme la formulación específica de Tacrolimus que se planea para el paciente.
- Considerar el alerta automatizado para la prescripción computarizada y en el ingreso de la orden de farmacia que incluya una advertencia de que estas formulaciones no son intercambiables, así como la frecuencia de dosificación.
- Recuerde al paciente que comente al profesional de la salud si advierte algún cambio en la apariencia, dosis, marca registrada o envase del medicamento.

Health Canada ha trabajado juntamente con los Laboratorios titulares de Registro de Autorización y Comercialización (TARC) para implementar la denominación del producto y las estrategias de prospectos a fin de resaltar la formulación del producto.

<https://healthcanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/70511a-eng.php>

En Argentina, actualmente se encuentran comercializadas las siguientes especialidades medicinales que contienen el IFA Tacrolimus para administración por vía oral, con los siguientes nombres comerciales y formas farmacéuticas:

- “**PROGRAF**”: cápsulas duras de 0,5 mg; 1 mg; 5 mg
- “**PROGRAF XL**”: cápsulas de liberación prolongada de 0,5 mg; 1 mg; 3 mg; 5 mg
- “**Tacrolimus Sandoz**”: cápsulas duras de 0,5 mg; 0,75 mg; 1 mg; 2 mg; 5 mg

***TEMOZOLOMIDA / ATC: L01AX03**

Antineoplásico

–Síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

(PRAC / EMA, 08/07/2019)

Habiendo considerado la evidencia existente en EudraVigilancia, la literatura y la asociación conocida entre temozolomida y reacciones adversas severas en piel, el pRAC ha consensuado en la siguiente información:

Reacciones adversas
Piel y tejido subcutáneo

Frecuencia desconocida

Síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-11-14-june-2019-prac-meeting_en.pdf

***TOPIRAMATO / ATC: N03AX11**

Antiepileptico

-Uveítis

(PRAC / EMA, 08/07/2019)

Habiendo considerado la evidencia disponible (incluyendo la revisión acumulada del MAH), reportando el desarrollo de uveítis bilateral en un período de tiempo corto luego del inicio del tratamiento con topiramato en unos pocos pacientes, sin enfermedad como confusor y de resolución de la uveítis en forma relativamente rápida, el PRAC ha concluido en que existe una asociación causal entre el topiramato y los eventos de uveítis.

Reacciones adversas

Trastornos oculares

Frecuencia desconocida: uveítis

https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-11-14-june-2019-prac-meeting_en.pdf

Novedades Nacionales

FINGOLIMOD / ATC: L04AA27

Inmunosupresores selectivos – Actualización de prospectos

(ANMAT, Julio 2019)

A través del expediente EX2019-68124764-APN-DERM#ANMAT, el Departamento de Farmacovigilancia solicitó la actualización de los prospectos de productos que contienen como IFA Fingolimod.

Otros ítems de interés

Para ampliar las novedades internacionales, se sugiere la lectura del **WHO Pharmaceuticals Newsletter**, disponible en:
<http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/>

Se recuerda que para enviar una notificación de sospecha de reacción adversa a medicamentos, puede ingresar en el siguiente enlace:

[https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventos adversos](https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventos_adversos)

Para enviar notificaciones de sospechas de ESAVIS (eventos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización), ingresar en el siguiente enlace:

[https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventos adversos-esavi](https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventos_adversos-esavi)

Se recuerda a los Titulares de Autorización de Registro y Comercialización (TARC) que se encuentran vigentes las obligaciones previstas según Disposición ANMAT Nº 5358/2012 (Buenas Prácticas de Farmacovigilancia), entre ellas:

- **Realizar una evaluación continua de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que tengan autorizados en Argentina y comunicar inmediatamente a la ANMAT toda aquella nueva información que pueda influir en la evaluación global de la relación beneficio-riesgo (ítem 1.1.j.).**
- **Evaluuar en forma permanente la relación beneficio-riesgo durante el periodo de post-autorización, y comunicar inmediatamente a las autoridades competentes cualquier información que pudiera suponer un cambio en dicha relación (ítem 1.2.e.).**

- **Establecer criterios de identificación y de valoración de la gravedad de las señales de alerta (ítem 1.2.g.).**
- **Disponer de los procedimientos operativos estandarizados para los puntos:**
 - **Seguimiento de la literatura científica en todo el mundo (ítem 1.4.4.b.1.13.).**
 - **Gestión de las restricciones de seguridad urgentes (ítem 1.4.4.b.1.16.).**
 - **Actualización de información de seguridad y de prospectos (ítem 1.4.4.b.1.17.).**
 - **Detección de señales (ítem 1.4.4.b.1.18.).**

Departamento de Farmacovigilancia

Administración Nacional de Medicamentos,
Alimentos y Tecnología Médica

Alsina 671, piso 1(Entrepiso)
C1087AAI - Ciudad Autónoma de Buenos Aires
República Argentina
Tel. (+54-11) 4340-0866
depto.snfvg@anmat.gob.ar
<https://www.argentina.gob.ar/anmat>



Se agradecerá la divulgación de la información contenida en el presente informe con mención de la fuente.