

# **Novedades Internacionales y Nacionales en Seguridad de Medicamentos**

**Agosto de 2022**

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

## Índice

### Novedades Internacionales de Agencias Regulatorias

#### **AMOXICILINA + ÁCIDO CLAVULÁNICO / ATC: J01CR02**

Antibacterianos de uso sistémico

-FDA

Actualización de datos de seguridad: reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) ..... pág. 4

#### **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 ..... pág. 5

### Novedades Nacionales

#### **METFORMINA / ATC: A10BA02**

Hipoglucemiante ..... pág. 7

#### **TOPIRAMATO / ATC: N03AX11**

Antiepiléptico ..... pág. 8

### Recomendaciones Nacionales

**Recomendaciones a los TARC** ..... pág. 8

## Novedades en Vacunas

### **Campaña Nacional de Vacunación contra Covid-19:**

Recordatorio sobre informes de seguridad en Vacunas ..... pág. 9

## Otros ítems de interés

### **RUCAPARIB / ATC: L01XK03**

Agente antineoplásico

-Restricción de la indicación ..... pág. 10

***WHO Pharmaceuticals Newsletter***..... pág.12

**AMOXICILINA + ÁCIDO CLAVULÁNICO / ATC: J01CR02**

**Antibacterianos de uso sistémico**

**-FDA**

**Actualización de datos de seguridad: reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)**

---

**(FDA, 25/08/2022)**

El CDER (Center for Drug Evaluation and Research / Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos) de la FDA (Food and Drug Administration / Administración de Alimentos y Medicamentos) de los Estados Unidos de América 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)

Amoxicilina + Ácido clavulánico 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**

(se subrayan los siguientes)

**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.

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2661>

***En 2018, Health Canada (10/09/2018) realizó una revisión sobre antibióticos betalactámicos y un potencial problema de seguridad (Potential Safety Issue) como es el de las reacciones adversas cutáneas severas (en inglés: SCAR - Severe cutaneous adverse reaction). En ese momento la agencia había recibido 26 reportes que***

**encontraban el criterio para la revisión; de ellos, se halló que con respecto a una relación de causalidad se presentaba como posible en 16, como improbable en 4 y se observó falta de información en 3. También se tomaron en cuenta los reportes de la base de datos de la OMS (Organización Mundial de la Salud) y la literatura científica. La conclusión fue que en esta revisión se había hallado una posible relación causal entre el uso de betalactámicos y reacciones adversas cutáneas severas, solicitando informar de ello a los profesionales de la salud y a los pacientes.**

<https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/summary-safety-review-detail.php?lang=en&linkID=SSR00209>

---

#### **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 (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee / Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia) de la EMA (European Medicines Agency / Agencia Europea de Medicamentos) sobre el PSUR (Periodic Safety Update Report / 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 (nuevo texto **subrayado y en negrita**):

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. (Nombre del medicamento) 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

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/dexketoprofen-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing-authorisations-psusa/00000997/202110\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/dexketoprofen-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing-authorisations-psusa/00000997/202110_en.pdf)

***En las Novedades Internacionales de ANMAT, octubre de 2020, se hizo mención a la advertencia de la FDA sobre el uso de antiinflamatorios no esteroides (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 esteroides 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)***

[https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/novedades\\_octubre-2020\\_farmacovigilancia.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/novedades_octubre-2020_farmacovigilancia.pdf)

### **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 ( $\geq 1/100$  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.

El artículo de JAMA puede ser consultado en:

<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2793003>

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 Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Mientras se esperan las conclusiones de esta evaluación, el 29-Jun-2022 la ANSM ha publicado un resumen de la información en su sitio web:

<https://ansm.sante.fr/actualites/topiramate-risque-de-troubles-neurodeveloppementaux-chez-les-enfants-exposes-in-utero-et-rappel-des-regles-dutilisation-chez-les-femmes>

En la publicación, 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.

La recomendación del PRAC se espera para el 1 de septiembre de 2022.

---

## **Recomendaciones Nacionales**

### **Recomendaciones 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 y Nacionales de agosto, adecuando la información para los prospectos de los medicamentos que contienen los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA):



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

Se recomienda a los TARC monitorear regularmente las páginas de información de seguridad de ANMAT, actualizando los prospectos con cualquier otro dato de seguridad que se considere de relevancia. Podrá utilizarse el trámite previsto en la Disposición A.N.M.A.T. Nº 3855/98 de modificación de prospectos por temas de seguridad. Se solicita informar al Departamento de Farmacovigilancia y Gestión del Riesgo cualquier cambio de información en los prospectos mediante expediente o el correspondiente Informe Periódico de Actualización de Seguridad.

---

## **Novedades en Vacunas**

### **Campaña Nacional de Vacunación contra Covid-19: Recordatorio sobre informes de seguridad en Vacunas**

Se recuerda que según consta en los "Lineamientos técnicos para la Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19", los ESAVI (Eventos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización) continúan informándose por la plataforma del SIISA (Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentina).

El tutorial para el envío de ESAVI se encuentra en el sitio web:

<https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/vacuna/equipos-salud/seguridad>

Los informes de seguridad en vacunas contra COVID-19, a partir del 31/12/2020 se encuentran en el sitio web:

<https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/vacuna/equipos-salud/informes-seguridad>

**Ver "Lineamientos técnicos para la Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19" de diciembre 2020 en Novedades ANMAT en Vacunas de enero de 2021 y "Actualización de los Lineamientos técnicos. Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19", 26 de marzo de 2021**

## 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 aquéllas 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.

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/cancer-epithelial-de-lovaire-des-trompes-et-du-peritoine-primitif-rucaparib-rubrica-ne-doit-plus-etre-utilise-en-3-ligne>

<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/EN/RHB/2022/rhb-rubrica2.html?nn=702260>

<https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/2022-muh/la-aemps-actualiza-la-informacion-sobre-el-uso-de->

[rucaparib-rubraca-como-tratamiento-oncologico-en-tercera-linea-o-posterior-recomendacion-de-retirada-de-la-indicacion/](#)

***En las Novedades Internacionales de ANMAT, julio de 2022, se hizo mención a que el CHMP de la EMA recomendó restringir la indicación de Rucaparib camsilato, esto es, que no se autorice por más tiempo 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 a base de platino y que no son capaces de tolerar más quimioterapia a base de platino. Esta recomendación no afecta el uso de Rucaparib camsilato como tratamiento de mantenimiento luego de la quimioterapia.***

---

Para ampliar las novedades internacionales, se sugiere la lectura del **WHO Pharmaceuticals Newsletter**, disponible en:

<https://www.who.int/publications/i>

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240053083>

---

**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>**

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

**<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 N° 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.).**
- **Evaluar 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 y Gestión de Riesgo  
Instituto Nacional de Medicamentos

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.snfvig@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.