

Novedades
Internacionales y Nacionales
en Seguridad de
Medicamentos

Noviembre 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

CARBOPLATINO / ATC: L01XA02

Antineoplásico

-Síndrome de Kounis pág. 5

CRIZOTINIB / ATC: L01ED01

Antineoplásico

-Trastornos de la visión, incluyendo el riesgo de grave pérdida de visión.
Necesidad de monitorización en pacientes pediátricos..... pág. 7

DORZOLAMIDA / ATC: S01EC03

Oftalmológico; inhibidor de la anhidrasa carbónica

-Reacciones adversas sistémicas: Taquicardia; hipertensión arterial
..... pág. 9

DURVALUMAB / ATC: L01FF03

Antineoplásico

-Mielitis transversa pág. 11

GABAPENTINA / ATC: N03AX12

Antiepiléptico

-Cuadro de dependencia

-Abstinencia neonatal

-Reacciones adversas cutáneas severas pág. 12

IBRUTINIB / ATC: L01EL01

Antineoplásico

-EMA

Incremento de eventos cardíacos graves: nuevas medidas de minimización
del riesgo, incluyendo recomendaciones de modificación de dosis ... pág. 16

INHIBIDORES DE LA JANUS QUINASA: ABROCITINIB; BARICITINIB; FILGOTINIB; TOFACITINIB; UPADACITINIB / ATC: D11AH08; L04AA37; L04AA45; L04AA29; L04AA44

Inmunosupresores

-La EMA confirma las medidas de minimización de riesgo para reacciones
adversas graves asociadas con inhibidores de la janus quinasa (JAK)
..... pág. 18

KETOPROFENO (uso tópico)/ ATC: M02AA10

Antiinflamatorio no esteroide para uso tópico

-Embarazo: contraindicación en último trimestre; no usar durante el primer
y el segundo trimestre a no ser que sea claramente necesario pág. 20

LEVOTIROXINA / ATC: H03AA01

Hormona tiroidea

- Biotina: interferencia con pruebas de función tiroidea
- Inhibidores de la bomba de protones: inhibición de la absorción
- Hypericum perforatum* L.: inducción del metabolismo pág. 21

MESALAZINA / ATC: A07EC02

Agente antiinflamatorio intestinal

- Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) pág. 23

NOMEGESTROL ACETATO Y CLORMADINONA ACETATO / ATC: G03DB04; G03DB06

Progestágenos

- EMA: Carta a los profesionales de la salud. Medidas para minimizar el riesgo de meningioma pág. 25

TERLIPRESINA / ATC: H01BA04

Análogo de Vasopresina

- El CMDh acuerda con el PRAC de la EMA sobre las nuevas recomendaciones en el tratamiento del síndrome hepatorenal pág. 26

Novedades Nacionales

IBRUTINIB / ATC: L01EL01

Antineoplásico pág. 27

Recomendaciones Nacionales

Recomendaciones a los TARC pág.27

Novedades en Vacunas

Campaña Nacional de Vacunación contra Covid-19:

Recordatorio sobre informes de seguridad en Vacunas..... pág. 28

Otros ítems de interés

WHO Pharmaceuticals Newsletter..... pág. 28

CARBOPLATINO / ATC:L01XA02 **Antineoplásico** **-Síndrome de Kounis**

(EMA, 22/11/2022)

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe 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 los IPAS (Informes Periódicos de Actualización de Seguridad) (PSUR - Periodic Safety Update Report) para Carboplatino, las conclusiones científicas son las siguientes:

El síndrome de Kounis se define como cualquier síndrome coronario agudo de origen alérgico, incluida la trombosis del stent como resultado de una anafilaxia, por lo que podría considerarse como un síndrome coronario en el contexto de reacciones alérgicas/anafilácticas. Las manifestaciones clínicas de este síndrome siempre se relacionan con reacciones alérgicas subclínica, clínica, agudas o crónicas además de sintomatología cardíaca.

En conjunto, se seleccionaron 8 de los casos presentados por los TARC (Titulares de Autorización de Registro y Comercialización) en su revisión (también confirmados a partir de una consulta realizada en la base de datos Eudravigilance) y se consideraron compatibles con la relación entre el síndrome de Kounis y Carboplatino.

De los 8 casos, 5 casos de vasoespasmos de arteria coronaria causados por Carboplatino se extrajeron de los casos clínicos documentados en la literatura científica publicada. En particular, dos casos que notificaban el término preferido (TP) de MedDRA "Síndrome de Kounis", un caso con TP "Arterioespasmo coronario" y dos casos con TP "Angina de pecho relacionada con reacción de hipersensibilidad". Entre estos casos publicados, dos (Baroni M, et al. *Journal of Cardiology Cases* 4: e58-e61, No. 1, ago 2011; Tambe V et al. *American Journal of Therapeutics*. /Nov/2020; 27) estaban bien descritos y proporcionaron indicios de una posible relación causal entre el síndrome de Kounis y Carboplatino con ECG indicativo de síndrome coronario agudo. Un caso (Martin R. et al. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2002;50:429-431) se describió como debido al tratamiento con múltiples fármacos y otro (Mark A. et al., *American Journal of Obstetrics and Gynecology*) no presentó datos de ECG. No obstante, ambos casos se consideraron posibles síndromes de Kounis relacionados con Carboplatino debido a la relación temporal y los criterios diagnósticos. En el quinto caso (Shuichi Y et al. *Journal of Japanese Circulation Journal*, 1996, vol 1996, Pgs 185-188), con desenlace mortal, el Etopósido se

notificó como factor de confusión. Sin embargo, los autores describieron una relación temporal entre Carboplatino y los criterios diagnósticos, plausible con el síndrome de Kounis.

Los tres casos restantes se recibieron de profesionales de la salud. Estos tres casos menos documentados tienen un valor contributivo en esta revisión.

En general, en siete casos los pacientes experimentaron síntomas cardíacos en un contexto de hipersensibilidad/anafilaxia con una relación temporal indicativa de un diagnóstico de síndrome de Kounis, lo que también fue corroborado por los hallazgos del ECG (elevación del segmento ST, confirmada en 5 casos). La información sobre los hallazgos de las imágenes de perfusión miocárdica, las enzimas cardíacas y la angiografía coronaria no se notificó de manera sistemática.

En la mayoría de los casos, los acontecimientos remitieron tras el tratamiento con nitroglicerina o corticoesteroides.

Las reacciones alérgicas/hipersensibilidad ya se enumeran como RAM (reacciones adversas medicamentosas) y como un riesgo importante identificado para Carboplatino. Además, los artículos sobre antineoplásicos y cardiotoxicidad dejan constancia de que los agentes derivados del platino, como Cisplatino, Carboplatino y Oxaliplatino, pueden causar el síndrome de Kounis, generalmente la variante de tipo I o de tipo II

Según la revisión de casos espontáneos, la literatura médica y la plausibilidad biológica, se concluye que existen indicios razonables que sugieren una relación causal entre la exposición a Carboplatino y la aparición del síndrome de Kounis. Debido a que se han notificado reacciones de hipersensibilidad relacionadas con el tratamiento con Carboplatino y que los pacientes con una enfermedad coronaria preexistente o con factores de riesgo de enfermedad coronaria tienen un mayor riesgo de padecer síndrome de Kounis más grave con evolución a infarto de miocardio, se considera importante informar a los profesionales de la salud y pacientes sobre los signos y síntomas que necesitan una atención cuidadosa.

El CMDh (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human / Grupo de Coordinación de los Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados-Medicamentos Humanos) acuerda con las conclusiones realizadas por el PRAC.

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo **subrayado y en negrita**):

Advertencias especiales y precauciones

Se debe añadir una advertencia de la siguiente manera:

Reacciones de hipersensibilidad

[...]

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad que evolucionaron a síndrome de Kounis (arterioespasmo coronario alérgico agudo que puede causar un infarto de miocardio).

Reacciones adversas

Trastornos cardíacos:

Frecuencia **desconocida**: **Síndrome de Kounis**

CRIZOTINIB/ ATC:L01ED01

Antineoplásico

-Trastornos de la visión, incluyendo el riesgo de grave pérdida de visión. Necesidad de monitorización en pacientes pediátricos

(AEMPS; 07/11/2022); (AIFA; 04/11/2022); (BfArM; 11/11/2022); (ANSM; 18/11/2022)(EMA, 10/06/2022);

Pfizer Europe MA EEIG, de conformidad junto con la EMA (European Medicines Agency / Agencia Europea de Medicamentos) han emitido el siguiente escrito, como Carta a los Profesionales de la Salud

Resumen

- Los trastornos de la visión son un riesgo conocido de Crizotinib (nombre comercial "Xalkori"), habiéndose notificado en los ensayos clínicos con Crizotinib en el 61% de los pacientes pediátricos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico en recaída o refractario, positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), o con tumor miofibroblástico inflamatorio (TMI) irreseccable recurrente o refractario, positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK).
- Debido a que es posible que los pacientes pediátricos no comuniquen ni noten cambios en la visión de forma espontánea, los profesionales de la salud deben explicar a los pacientes y sus cuidadores los síntomas de los trastornos de la visión y el riesgo de pérdida de visión, así como que se contacten con su médico si se desarrollan síntomas o pérdida visual.
- Se debe monitorizar a los pacientes pediátricos en cuanto a posibles trastornos de la visión. Se debe realizar un primer examen oftalmológico antes de iniciar el tratamiento con Crizotinib y realizar exámenes de seguimiento en el transcurso del primer mes y posteriormente cada 3 meses, así como ante la aparición de cualquier síntoma nuevo de alteración visual.
- Se debe considerar reducir la dosis de Crizotinib en pacientes pediátricos si surgen trastornos oculares de grado 2 y suspender el tratamiento en el caso de presentarse alteraciones visuales de grado 3 ó 4, a menos que se deba a otra causa identificada.

Antecedentes

Crizotinib está autorizado como monoterapia en adultos para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado ALK positivo y en CPNM avanzado positivo para ROS1 desde 2016.

En los ensayos clínicos en pacientes adultos con CPNM avanzado ALK positivo o ROS1 positivo, se notificaron trastornos de la visión en 1084 de los 1722 (63%) pacientes tratados con Crizotinib. Se notificó pérdida de visión de grado 4 en 4 (0,2%) pacientes. La atrofia óptica y el trastorno del nervio óptico se han identificado como causas potenciales de la pérdida de visión.

En la Unión Europea Crizotinib también está indicado en pacientes pediátricos (edad ≥ 6 a < 18 años) como monoterapia para el tratamiento de pacientes con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico en recaída o refractario, positivo para ALK y en pacientes con tumor miofibroblástico inflamatorio (TMI) irreseccable recurrente o refractario, positivo para ALK.

En los ensayos clínicos con pacientes pediátricos (edad ≥ 6 a < 18 años) se notificaron trastornos de la visión en 25 de 41 pacientes (61%) tratados con Crizotinib para estas indicaciones. Los síntomas visuales más frecuentes fueron visión borrosa (24%), alteración de la visión (20%), fotopsia (17%) y miodesopsias (15%). De los 25 pacientes que experimentaron trastornos de la visión, un paciente experimentó un trastorno del nervio óptico de grado 3.

Las alteraciones de la visión son más difíciles de detectar en pacientes pediátricos, ya que es posible que no comuniquen ni noten cambios en la visión sin que se les pregunte de forma específica sobre los síntomas y se les examine.

Por estas razones, **para pacientes pediátricos (edad ≥ 6 a < 18 años) con LACG ALK positivo o TMI ALK positivo se recomienda lo siguiente:**

- Informar a los pacientes y cuidadores sobre los síntomas de trastornos de la visión (p. ej., fogonazos o destellos de luz, visión borrosa, sensibilidad a la luz, moscas volantes) y el riesgo potencial de pérdida visual.
- Hacer un examen oftalmológico inicial en estos pacientes con LACG o TMI antes de iniciar el tratamiento con Crizotinib.
- Realizar exámenes oftalmológicos de seguimiento en el transcurso del primer mes desde el inicio del tratamiento con este medicamento y posteriormente cada 3 meses, así como ante la aparición de cualquier síntoma visual nuevo. La evaluación oftalmológica debe incluir la evaluación de la mejor agudeza visual corregida, retinografías, examen del campo visual, tomografía de coherencia óptica (TCO) y otras evaluaciones según corresponda.
- Considerar una reducción de la dosis de Crizotinib en pacientes que desarrollen trastornos oculares de grado 2.
- Suspender el tratamiento con Crizotinib en espera de la evaluación de cualquier trastorno ocular de grado 3 ó 4 y suspender permanentemente el tratamiento con este fármaco en el caso de trastornos oculares de grado 3 ó 4, a menos que se deban a otra causa identificada.

Refieren que la información del medicamento y los materiales sobre prevención de riesgos para pacientes y cuidadores se están actualizando para incluir instrucciones/recomendaciones en pacientes pediátricos acerca del riesgo de trastornos de la visión, incluida la pérdida de visión grave.

<https://sinaem.aemps.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2022/DHPC-XALKORI-nov2022.pdf>

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/EN_NII_Xalkori_04-11-22.pdf/9047bdef-f693-5392-5706-c3acff99e9a6

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

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/xalkori-crizotinib-troubles-de-la-vision-incluant-un-risque-de-perte-de-vision-severe-et-necessite-de-surveillance-des-patients-pediatriques>

<https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-7-10-june-2022>

DORZOLAMIDA / ATC:S01EC03

Oftalmológico; inhibidor de la anhidrasa carbónica

-Reacciones adversas sistémicas: Taquicardia; hipertensión arterial

(EMA, 25/11/2022)

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del PRAC de la EMA sobre los IPAS para Dorzolamida, las conclusiones científicas son las siguientes:

-Taquicardia: el TARC Santen ha notificado de forma acumulativa 21 RAM, incluidas 3 graves que dieron lugar a hospitalización. También se notificaron 18 RAM, todas ellas no graves, de aumento de la frecuencia cardíaca. Otro TARC notificó 1 RAM no grave de forma acumulativa. En base al análisis de los casos proporcionados por los TARC, se observó que algunos de ellos cuentan con documentación insuficiente y se han notificado factores de confusión, aunque en otros casos se han obtenido elementos indicativos sobre el orden cronológico y el desenlace. Por último, 11 casos se consideraron posiblemente relacionados, con prueba de retirada positiva en 10 casos y reexposición positiva en 3 casos con Dorzolamida en monoterapia.

-Hipertensión: el TARC Santen ha notificado de forma acumulativa 37 RAM, incluidas 3 graves (2 que dieron lugar a hospitalización y 1 potencialmente mortal). También se han notificado 51 RAM de aumento de la presión arterial, incluidas 3 graves (1 hospitalización). Otros TARC notificaron 9 RAM (1 grave y 8 no graves) de forma acumulativa. En base al análisis de los casos proporcionados por los TARC, se observó que algunos de ellos cuentan con documentación insuficiente y se han notificado factores

de confusión, aunque en otros casos se han obtenido elementos indicativos sobre el orden cronológico y el desenlace. Por último, 19 casos se consideraron posiblemente relacionados, con prueba de retirada positiva en 17 casos y reexposición positiva en 4 casos con Dorzolamida en monoterapia.

Teniendo en cuenta el mecanismo farmacológico verosímil, la absorción de Dorzolamida en la circulación sistémica tras su administración local y el evento adverso conocido del colirio de Brinzolamida, otro inhibidor de la anhidrasa carbónica, el PRAC recomienda añadir la taquicardia y la hipertensión a la ficha técnica de la Dorzolamida.

En este contexto, en la sección "Posología y método de administración" de la ficha técnica sigue siendo necesaria la adición de un paso en la administración del colirio, que consiste en presionar el lagrimal durante aproximadamente dos minutos después de la administración para reducir el paso de la Dorzolamida a la circulación sistémica, en consonancia con las recomendaciones del Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia (PhVWP) de junio de 2011 relacionadas con el riesgo de reacciones adversas sistémicas con los betabloqueantes de uso oftálmico. Esta información debe ser introducida por todos los TARC, si no se ha introducido ya un texto similar. El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo **subrayado y en negrita**):

Posología y método de administración

Forma de administración

[...]

Cuando se realiza la oclusión nasolagrimal o se cierran los párpados durante 2 minutos, se reduce la absorción sistémica. Esto puede dar lugar a una disminución en las reacciones adversas sistémicas y a un aumento en la actividad local.

Reacciones adversas

Dentro del SOC* Trastornos cardiacos se debe añadir la siguiente reacción adversa:

-con una **frecuencia desconocida**: **Taquicardia**

Dentro del SOC Trastornos vasculares se debe añadir la siguiente reacción adversa:

-con una **frecuencia desconocida**: **Hipertensión**

*SOC: clasificación Sistema Órgano Clase

https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/dorzolamide-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00003168/202202_es.pdf

DURVALUMAB / ATC:L01FF03
Antineoplásico
-Mielitis transversa

(EMA, 21/11/2022)

El PRAC de la EMA ha evaluado la evidencia disponible, considerando que la relación entre Durvalumab y mielitis transversa es al menos una posibilidad razonable, por lo que ha acordado con el TARC (Astra Zeneca AB) modificar la información del medicamento de acuerdo a lo siguiente (nuevo texto subrayado):

Posología y método de administración

Reacciones adversas	Gravedad	Modificación del tratamiento con Durvalumab	Tratamiento con corticoide, a menos que se especifique de otra manera
<u>Mielitis transversa inmunomediada</u>	<u>Cualquier grado</u>	<u>Discontinuar permanentemente</u>	<u>Iniciar Prednisona 1 a 2 mg/Kg/día o equivalente, luego disminuir</u>

Advertencias especiales y precauciones de uso

Otras reacciones adversas inmunomediadas

Dado el mecanismo de acción de Durvalumab, pueden ocurrir otras posibles reacciones adversas inmunomediadas. Las siguientes reacciones adversas inmunomediadas se han observado en pacientes tratados con Durvalumab en monoterapia: miastenia gravis, mielitis transversa, miositis, polimiositis, meningitis, encefalitis, síndrome de Guillain-Barré, trombocitopenia inmune, cistitis no infecciosa y pancreatitis. Se debe monitorear a los pacientes a fin de detectar signos y síntomas y se deben tratar como se recomienda para otras reacciones adversas inmunomediadas.

Reacciones adversas

La reacción adversa mielitis transversa debería agregarse bajo el SOC Trastornos del sistema nervioso:

Mielitis transversa

Frecuencia: desconocida *

*Eventos reportados desde los datos post comercialización

https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-24-27-october-2022-prac_en.pdf

GABAPENTINA / ATC: N03AX12

Antiepiléptico

-Cuadro de dependencia

-Abstinencia neonatal

-Reacciones adversas cutáneas severas

(EMA, 24/11/2022)

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del PRAC de la EMA sobre los IPAS para Gabapentina, las conclusiones científicas son las siguientes:

En vista de los datos disponibles, incluidos los informes post comercialización y la revisión de publicaciones científicas, existen pruebas suficientes de una relación causal entre la exposición a Gabapentina en el útero y el síndrome de abstinencia neonatal. Además, la exposición concomitante a Gabapentina y a opioides en el útero puede incrementar el riesgo de síndrome de abstinencia neonatal. Por tanto, el PRAC propone actualizar la información del producto.

Luego de evaluar los datos disponibles, incluidos los informes post comercialización, se observó que también puede darse abuso y dependencia de Gabapentina en pacientes sin antecedentes de trastorno por uso de sustancias ilícitas y con dosis terapéuticas del medicamento. Por consiguiente, se considera necesario reforzar la advertencia sobre el abuso y la dependencia. En lo que a este tema respecta, la actualización propuesta de la información sobre la Gabapentina es coherente con las actualizaciones anteriores de la información del producto para la Pregabalina.

En publicaciones recientes, se ha descrito que la abstinencia de gabapentinoides es similar a la de benzodiazepinas y a la del alcohol. Los gabapentinoides pueden provocar una dependencia física considerable (tolerancia y retirada) y signos de dependencia psicológica, como el deseo compulsivo, la pérdida del control sobre el uso y la búsqueda compulsiva del fármaco, todos ellos rasgos propios de la adicción (Evoy et al. 2021, Bonnet et al. 2022). Después de revisar 161 casos en pacientes sin antecedentes de trastornos psiquiátricos o sin uso de sustancias ilícitas, el TARC Pfizer concluyó que los síntomas de abstinencia eran notificados tras la interrupción del tratamiento a corto y largo plazo.

Los síntomas de abstinencia pueden indicar dependencia del fármaco y tienen relevancia clínica. No obstante, el PRAC considera que el etiquetado actual es insuficiente y propone añadir información, en línea con los datos para Pregabalina, para incluir los síntomas de abstinencia adicionales descritos en publicaciones y en notificaciones espontáneas de casos.

En publicaciones y en la base de datos de seguridad del TARC, se han descrito casos de necrólisis epidérmica tóxica en los que no puede descartarse que la Gabapentina haya sido un factor contribuyente. En la información del producto de los medicamentos que contienen Gabapentina, se incluye el síndrome de Stevens-Johnson como una RAM de frecuencia desconocida. El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) son una entidad clínica con transiciones fluctuantes en su expresión; el mecanismo fisiopatológico y las características clínicas son iguales, pero la NET afecta a una superficie corporal mayor (> 30 %). Desde el punto de vista clínico, la diferenciación entre SSJ y NET no se considera razonable, puesto que puede ocurrir una transición a NET durante el curso de la enfermedad. También se ha notificado un caso de solapamiento SSJ-NET con Gabapentina. Por tanto, el PRAC considera que el riesgo de SSJ/NET debe indicarse de manera adecuada en la información del producto y debe ajustarse a la información del producto recientemente actualizada (procedimiento de señales de seguridad) del gabapentinoide Pregabalina.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto a retirar tachado):

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

...

Se ha notificado síndrome de abstinencia neonatal en recién nacidos expuestos a Gabapentina en el útero. La exposición concomitante a Gabapentina y a opioides durante el embarazo puede incrementar el riesgo de síndrome de abstinencia neonatal. Debe supervisarse atentamente a los recién nacidos.

Advertencias especiales y precauciones

**Uso incorrecto, posible abuso y dependencia
Gabapentina puede provocar dependencia del fármaco, lo cual puede suceder a dosis terapéuticas. Se han notificado casos de abuso y uso incorrecto. Los pacientes con antecedentes de abuso de sustancias pueden tener un mayor riesgo de uso incorrecto, abuso y dependencia de Gabapentina, con lo que Gabapentina debe utilizarse con precaución en estos pacientes. Antes de prescribir Gabapentina, debe evaluarse exhaustivamente el riesgo que tiene el paciente para un uso incorrecto, abuso o dependencia.**

Debe supervisarse a los pacientes tratados con Gabapentina para controlar si aparecen síntomas de uso incorrecto, abuso o dependencia de este medicamento, como el desarrollo de tolerancia, el aumento de la dosis y la búsqueda compulsiva del fármaco.

~~Se han notificado casos de abuso y dependencia en la base de datos post-comercialización. Deberá realizarse una evaluación minuciosa de los~~

pacientes para detectar antecedentes de abuso de drogas y observarlos por si presentan posibles signos de abuso de gabapentina, por ejemplo, búsqueda compulsiva del fármaco, aumento de la dosis, aparición de tolerancia.

Reacciones adversas

Debe añadirse la siguiente reacción adversa en el SOC Trastornos psiquiátricos:

Frecuencia desconocida: Dependencia del fármaco

Advertencias especiales y precauciones

Subsección: Abuso y dependencia

Síntomas de abstinencia

Se han observado síntomas de abstinencia tras la interrupción del tratamiento a corto y largo plazo con Gabapentina. Los síntomas de abstinencia pueden aparecer poco después de la interrupción, habitualmente dentro de las primeras 48 horas. Los síntomas notificados con mayor frecuencia son ansiedad, insomnio, náuseas, dolores, sudoración, temblor, cefalea, depresión, sensación anormal, mareo y malestar. La aparición de síntomas de abstinencia tras la interrupción del tratamiento con Gabapentina puede indicar dependencia del fármaco. Debe informarse al paciente de este hecho al principio del tratamiento. Si se debe interrumpir el tratamiento con Gabapentina, se recomienda hacerlo de forma gradual durante un mínimo de 1 semana, independientemente de la indicación.

Reacciones adversas

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

>ó= 1/10 fatiga, fiebre

>ó= 1/100 a < 1/10 edema periférico, marcha anormal, astenia, dolores, malestar, síndrome gripal

>ó= 1/1.000 a < 1/100 edema generalizado

Frecuencia desconocida reacciones por síndrome de retirada*

(principalmente ansiedad, insomnio, náuseas, dolores, sudoración), [...]

Descripción en la tabla de RAM

***Se han observado síntomas de abstinencia tras la interrupción del tratamiento a corto y largo plazo con Gabapentina. Los síntomas de abstinencia pueden aparecer poco después de la interrupción, habitualmente dentro de las primeras 48 horas. Los síntomas notificados con mayor frecuencia son ansiedad, insomnio, náuseas, dolores, sudoración, temblor, cefalea, depresión, sensación anormal, mareo y malestar. La aparición de síntomas de abstinencia tras la interrupción del tratamiento con Gabapentina puede indicar dependencia del fármaco. Debe informarse al paciente de este hecho al principio del tratamiento. Si se debe interrumpir el tratamiento con Gabapentina, se recomienda hacerlo de forma**

gradual durante un mínimo de 1 semana, independientemente de la indicación.

Advertencias especiales y precauciones

Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (Síndrome DRESS)

Se han notificado casos de reacciones sistémicas de hipersensibilidad como erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes que toman medicamentos antiepilépticos como la gabapentina. Es importante señalar que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como fiebre o linfadenopatía, pueden aparecer incluso cuando la erupción no es evidente. Si se presentan tales signos o síntomas, el paciente debe ser evaluado inmediatamente. Debe suspenderse la administración de gabapentina si no puede establecerse una etiología alternativa para los signos y síntomas.

Reacciones adversas cutáneas severas

Se han notificado reacciones adversas cutáneas severas relacionadas con el tratamiento con Gabapentina, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden poner en peligro la vida o resultar mortales. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes acerca de los signos y síntomas de las reacciones cutáneas, que deberán controlarse exhaustivamente. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se debe suspender el tratamiento con Gabapentina inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo (según sea necesario).

Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ, NET o DRESS debida al tratamiento con Gabapentina, no se debe reiniciar el tratamiento del paciente con este medicamento en ningún momento.

Reacciones adversas

Debe añadirse la siguiente reacción adversa en el SOC Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo en el orden modificado, tal y como se indica:

Frecuencia desconocida: síndrome de Stevens-Johnson, **necrólisis epidérmica tóxica**, reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), eritema multiforme, angioedema, alopecia.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/gabapentin-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00001499/202202_es.pdf

IBRUTINIB / ATC:L01EL01

Antineoplásico

-EMA

Incremento de eventos cardíacos graves: nuevas medidas de minimización del riesgo, incluyendo recomendaciones de modificación de dosis

(EMA, 03/11/2022); (AEMPS, 03/11/2022); (ANSM, 03/11/2022); (BfArM, 03/11/2022)

Janssen-Cilag International NV de conformidad junto con la EMA, han emitido el siguiente escrito como Carta a los Profesionales de la Salud:

Resumen

- La administración de Ibrutinib aumenta el riesgo de arritmias cardíacas graves, incluyendo casos con desenlace mortal, e insuficiencia cardíaca.
- Los pacientes de edad avanzada, con un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group ≥ 2 o comorbilidades cardíacas, pueden estar expuestos a mayor riesgo de sufrir eventos cardíacos, incluyendo muerte súbita cardíaca.
- Antes de iniciar el tratamiento con Ibrutinib, se debería realizar una evaluación clínica de los antecedentes y de la función cardíaca.
- En pacientes con factores de riesgo de eventos cardíacos, se deberían evaluar los beneficios y riesgos antes de iniciar tratamiento con Ibrutinib; se puede considerar un tratamiento alternativo.
- Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados durante este tratamiento con Ibrutinib para detectar signos de deterioro de la función cardíaca y, si esto ocurre, se deben adoptar las medidas clínicas necesarias.
- Ibrutinib debe ser suspendido ante una nueva aparición o empeoramiento de insuficiencia cardíaca de grado 2 o arritmia cardíaca de grado 3. El tratamiento puede reanudarse según las nuevas recomendaciones de modificación de dosis (ver el detalle más abajo).

Antecedentes sobre el asunto de seguridad

La evaluación de los datos del conjunto de ensayos clínicos aleatorizados mostró una incidencia cruda casi 5 veces mayor de muerte súbita cardíaca, muerte súbita o muerte cardíaca, en el brazo de Ibrutinib (11 casos; 0,48%) frente al brazo comparador (2 casos; 0,10%). Tras realizar un ajuste por exposición, se observó un aumento de 2 veces en la tasa de incidencia ajustada (calculada como el número de sujetos que presentaron los eventos, dividido por meses-paciente en riesgo) de los eventos anteriormente mencionados en el brazo de Ibrutinib (0,0002/mes-paciente) frente al brazo comparador (0,0001/mes-paciente).

En base a la evaluación de los datos disponibles sobre la cardiotoxicidad de Ibrutinib, se han implementado medidas adicionales para minimizar el riesgo cardíaco.

- El tratamiento con Ibrutinib se debe interrumpir en caso que aparezca o empeore una insuficiencia cardíaca de grado 2 o arritmias cardíacas de grado 3. Cuando hayan remitido los síntomas de toxicidad hasta grado 1 o hasta el grado basal (recuperación), reanudar el tratamiento con Ibrutinib a la dosis recomendada según la siguiente tabla:

Eventos	Episodio de toxicidad	Modificación de la dosis para el LCM después de la recuperación	Modificación de la dosis para la LLC/MW después de la recuperación
Insuficiencia cardíaca de grado 2	Primero	Reiniciar con 420 mg /día	Reiniciar con 280 mg /día
	Segundo	Reiniciar con 280 mg /día	Reiniciar con 140 mg /día
	Tercero	Suspender el tratamiento con Ibrutinib	
Arritmias cardíacas de grado 3	Primero	Reiniciar con 420 mg /día (*)	Reiniciar con 280 mg /día (*)
	Segundo	Suspender el tratamiento con Ibrutinib	
Insuficiencia cardíaca de grado 3 ó 4 Arritmias cardíacas de grado 4	Primero	Suspender el tratamiento con Ibrutinib	

(*) Evaluar el beneficio/riesgo antes de reiniciar el tratamiento.

Las recomendaciones de modificación de dosis para eventos no cardíacos (toxicidad no hematológica de grado ≥ 3 , neutropenia de grado ≥ 3 con infección o fiebre, o toxicidades hematológicas de grado 4) permanecen sin cambios, a excepción de la siguiente nota que se ha añadido al pie de la tabla: «Al reanudar el tratamiento, reiniciar con la misma dosis o una dosis más baja en función de la evaluación beneficio-riesgo. Si la toxicidad reaparece, reducir la dosis diaria a 140 mg».

https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-imbruvica-ibrutinib-new-risk-minimisation-measures_en.pdf

<https://sinaem.aemps.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2022/DHCP-Imbuvica-Nov-22.pdf>

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/imbruvica-ibrutinib-nouvelles-mesures-de-reduction-des-risques-incluant-des-recommandations-de-modifications-de-dose-en-raison-du-risque-accru-devenements-cardiaques-graves>

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

Esta información es complementaria a la publicada por el Departamento en las Novedades Nacionales de ANMAT de Julio de 2022; Internacionales de Mayo de 2022 y Nacionales de Diciembre de 2021

INHIBIDORES DE LA JANUS QUINASA: ABROCITINIB; BARICITINIB; FILGOTINIB; TOFACITINIB; UPADACITINIB / ATC: D11AH08; L04AA37; L04AA45; L04AA29; L04AA44

Inmunosupresores

-La EMA confirma las medidas de minimización de riesgo para reacciones adversas graves asociadas con inhibidores de la janus quinasa (JAK)

(EMA, 11/11/2022)

El CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use / Comité de Medicamentos de uso Humano) ha respaldado la recomendación del PRAC de la EMA sobre las medidas de minimización de riesgo para reacciones adversas graves asociadas con inhibidores de la Janus quinasa. Estas reacciones adversas incluyen trastornos cardiovasculares, coágulos sanguíneos, cáncer e infecciones severas.

(Ver las Novedades de ANMAT de octubre de 2022)

El comité refiere que se actualizará la información de los inhibidores de la Janus quinasa utilizados en el tratamiento de trastornos inflamatorios crónicos, con las nuevas recomendaciones y advertencias y la revisión de material educativo para pacientes y profesionales de la salud

Información para profesionales de la salud

-Una revisión de la EMA halló que los inhibidores de la Janus quinasa, utilizados en trastornos inflamatorios crónicos (artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil, espondiloartritis axial, colitis ulcerosa, dermatitis atópica y alopecia areata) se encuentran relacionados a un aumento del riesgo de trastornos cardiovasculares mayores, cáncer, tromboembolismo venoso (TEV), infecciones graves y muerte por cualquier causa en comparación con los inhibidores del TNF-alfa.

-La revisión incluyó los resultados finales de un ensayo clínico abierto (estudio de Vigilancia ORAL) (1) del inhibidor de la Janus quinasa Tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide y factores de riesgo cardiovasculares,

en donde se observó un mayor riesgo de estos eventos con Tofacitinib que con los inhibidores del TNF-alfa.

-Los hallazgos preliminares de un estudio observacional (B023) que involucró otro inhibidor de la Janus quinasa, Baricitinib, también sugirieron un aumento del riesgo de trastornos cardiovasculares mayores y TEV en pacientes con artritis reumatoide tratados con Baricitinib en comparación con los tratados con inhibidores del TNF-alfa.

-La EMA concluyó que los riesgos identificados se aplican a todos los inhibidores de la Janus quinasa aprobados para el tratamiento de trastornos inflamatorios crónicos.

-Estos medicamentos (Abrocitinib; Baricitinib; Filgotinib; Tofacitinib; Upadacitinib) deberían ser utilizados en los siguientes pacientes solo si no existen alternativas de tratamientos adecuados disponibles: aquéllos con 65 años o mayores, los fumadores o quienes han fumado por mucho tiempo en el pasado, aquéllos con antecedente de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovasculares, o aquéllos con otros factores de riesgo de cáncer. Se recomienda también precaución de uso en pacientes con factores de riesgo conocidos para TEV, distintos al listado previo.

-En caso que se necesite administrar un inhibidor de la Janus quinasa en pacientes con estos factores de riesgo, se puede recomendar una menor dosis, dependiendo del medicamento y el factor de riesgo específico.

-Los profesionales de la salud deberían discutir con sus pacientes los riesgos asociados con los inhibidores de la Janus quinasa.

-Se recomienda que los profesionales de la salud lleven a cabo exámenes periódicos de la piel de los pacientes a fin de detectar cáncer de piel, particularmente en aquéllos con riesgo de cáncer cutáneo.

(1) Ytterberg SR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2022;386(4):316-326. doi: [10.1056/NEJMoa2109927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109927)

<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-confirms-measures-minimise-risk-serious-side-effects-janus-kinase-inhibitors-chronic>

Esta es la confirmación del CHMP posterior a las Novedades de ANMAT en Octubre de 2022 y complementaria a la publicada por el Departamento en las Novedades de ANMAT de Febrero, Marzo y Julio de 2021; Febrero y Marzo de 2020; Febrero, Marzo y Noviembre de 2019

En Argentina, según información disponible a la fecha en el Vademécum Nacional de Medicamentos, se encontrarían comercializados Baricitinib, Tofacitinib y Upadacitinib

KETOPROFENO (uso tópico) / ATC:M02AA10

Antiinflamatorio no esteroide para uso tópico

-Embarazo: contraindicación en último trimestre; no usar durante el primer y el segundo trimestre a no ser que sea claramente necesario

(EMA, 17/11/2022)

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del PRAC de la EMA sobre los IPAS para Ketoprofeno (uso tópico), las conclusiones científicas son las siguientes:

Ante la ausencia de datos clínicos sobre el uso de formulaciones tópicas de Ketoprofeno durante el embarazo y teniendo en cuenta los datos y las recomendaciones sobre el uso de Ketoprofeno sistémico durante el embarazo, el PRAC concluyó que se encuentra justificado actualizar la información sobre los medicamentos que contienen Ketoprofeno tópico. Esto incluye incorporar la contraindicación de su uso durante el último trimestre, así como la recomendación de evitar el uso durante el primer y segundo trimestre del embarazo, a menos que sea claramente necesario, en cuyo caso se recomienda el uso de la dosis más baja y la duración del tratamiento lo más corto posibles. El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo **subrayado y en negrita**):

Contraindicaciones

/.../

- tercer trimestre de embarazo

Fertilidad, embarazo y lactancia

[...]

Embarazo

No existen datos clínicos sobre el uso de formulaciones tópicas de [nombre del producto] durante el embarazo. Aún en el caso que la exposición sistémica sea inferior en comparación con la administración oral, se desconoce si la exposición sistémica de [nombre del producto] alcanzada tras la administración tópica puede ser perjudicial para el embrión/feto. [Nombre del medicamento] no se debe usar durante el primer y el segundo trimestre del embarazo a no ser que sea claramente necesario, en cuyo caso la dosis debe ser lo más baja y la duración del tratamiento lo más corto posible.

Durante el tercer trimestre del embarazo, el uso sistémico de los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, incluido [nombre del producto], puede provocar toxicidad cardiopulmonar y renal en el feto. Al final del embarazo puede producirse un posible tiempo de hemorragia prolongado tanto en la madre como en el recién nacido, y un parto retrasado. En consecuencia, [nombre del producto] está contraindicado durante el último trimestre de embarazo.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/ketoprofen-topical-use-only-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product/00009205/202201_es.pdf

LEVOTIROXINA / ATC:H03AA01

Hormona tiroidea

- Biotina: interferencia con pruebas de función tiroidea**
- Inhibidores de la bomba de protones: inhibición de la absorción**
- Hypericum perforatum* L.: inducción del metabolismo**

(EMA, 30/11/2022)

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del PRAC de la EMA sobre los IPAS para Levotiroxina, las conclusiones científicas son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre la interferencia de la Biotina con las pruebas de la función tiroidea procedentes de notificaciones espontáneas y de las publicaciones, la mayoría de los casos descritos presentan una cronología compatible sin factores de confusión y los resultados de las pruebas de laboratorio volvieron a la normalidad tras la retirada de la Biotina o al usar un método analítico diferente, lo que indica una asociación causal entre la interferencia analítica y la Biotina. Dado el uso cada vez más frecuente de suplementos de Biotina en dosis altas y la prevalencia de hipotiroidismo, que obliga a realizar periódicamente pruebas de la función tiroidea para ajustar la dosis de T4, existe un riesgo importante de mala gestión clínica de estos pacientes debido a los resultados engañosos de las pruebas. La determinación de la ingesta de Biotina sería especialmente importante en situaciones que requieren un ajuste más exacto de la dosis de Levotiroxina, como en mujeres embarazadas, niños, ancianos y pacientes en seguimiento para detectar un cáncer de tiroides residual o recurrente.

Además, de acuerdo con los datos disponibles sobre la interacción farmacológica entre la Levotiroxina y el hipérico procedentes de notificaciones espontáneas y de las publicaciones, incluidos algunos casos que indican una posible relación temporal y una prueba de retirada positiva, y dado que el hipérico se describe como un inductor potente de varias

enzimas metabólicas hepáticas, especialmente CYP3A, con una potencia similar a otros inductores enzimáticos potentes conocidos como la Rifampicina y el Fenobarbital, que ya se mencionan en la información del producto (el ABC de los sustratos de la sonda disminuyó en un 80 %), esta interacción farmacológica con el hipérico debe añadirse a la información del producto de los medicamentos que contienen Levotiroxina.

Por último, los titulares de las autorizaciones de comercialización identificaron varios artículos publicados que describían la interacción entre la Levotiroxina y los inhibidores de la bomba de protones (IBP). Algunos casos se identificaron en sus bases de datos de seguridad, con una cronología compatible y un aumento de la TSH en sangre o hipotiroidismo, lo que indicaba la posible falta de eficacia de la Levotiroxina a consecuencia de la administración concomitante de IBP. Los estudios han demostrado que la acidez gástrica potencia la disolución de los comprimidos de Levotiroxina. Por lo tanto, los IBP, que suprimen la secreción de ácido gástrico, podrían reducir la absorción de la Levotiroxina administrada, especialmente en forma de comprimidos. La toma concomitante de Levotiroxina e IBP podría considerarse relativamente frecuente, dado que el hipotiroidismo y el reflujo gástrico también son enfermedades frecuentes. Al igual que la Levotiroxina, los IBP suelen tomarse en ayunas antes del desayuno, y su efecto dura 48 horas. La reducción de la absorción de la Levotiroxina se asocia a un aumento de los valores de TSH, lo que generalmente lleva a los médicos a aumentar la dosis diaria de Levotiroxina o a cambiar a otras formulaciones con mayor biodisponibilidad.

El PRAC concluyó que la información del producto de los medicamentos que contienen Levotiroxina debe modificarse en consecuencia.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo **subrayado y en negrita**):

Advertencias especiales y precauciones de uso

Interferencias con las pruebas de laboratorio:

La biotina puede interferir con los inmunoanálisis tiroideos basados en una interacción entre la biotina y la estreptavidina, lo que puede dar lugar a unos resultados falsamente reducidos o falsamente elevados. El riesgo de interferencia aumenta con dosis más altas de biotina.

Al interpretar los resultados de las pruebas de laboratorio, debe tenerse en cuenta la posible interferencia con la biotina, especialmente si se observa falta de coherencia con las manifestaciones clínicas.

Si un paciente toma productos con biotina, se debe informar al personal de laboratorio cuando se solicite una prueba de la función tiroidea de ese paciente. En ese caso deberán utilizarse pruebas alternativas que no sean sensibles a la interferencia con biotina, si se dispone de ellas.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

-Interferencias con las pruebas de laboratorio:

La biotina puede interferir con los inmunoanálisis tiroideos basados en una interacción entre la biotina y la estreptavidina, lo que puede

dar lugar a unos resultados falsamente reducidos o falsamente elevados

-Inhibidores de la bomba de protones (IBP): *

La administración conjunta con IBP puede reducir la absorción de las hormonas tiroideas debido al aumento del pH intragástrico causado por los IBP.

Se recomienda vigilar con regularidad la función tiroidea y las manifestaciones clínicas durante el tratamiento concomitante. Puede ser necesario aumentar la dosis de hormonas tiroideas. También debe tenerse precaución cuando finalice el tratamiento con IBP.

***(En Argentina, de acuerdo a Vademecum Nacional, actualmente: Dexlansoprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Omeprazol, Pantoprazol, Rabeprazol)**

-Efectos de los fármacos inductores del citocromo P-450:

Los fármacos inductores enzimáticos **como los productos que contienen hipérico (Hypericum perforatum L.)** pueden aumentar el aclaramiento hepático de la Levotiroxina, dando lugar a una reducción de las concentraciones séricas de hormona tiroidea.

Por lo tanto, los pacientes en tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea pueden precisar un aumento de la dosis de hormona tiroidea si estos productos se administran simultáneamente.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/levothyroxine-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00001860/202201_es.pdf

MESALAZINA / ATC:A07EC02

Agente antiinflamatorio intestinal

-Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

(EMA, 18/11/2022)

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del PRAC de la EMA sobre los IPAS para Mesalazina, las conclusiones científicas son las siguientes:

A la vista de los datos disponibles en las notificaciones espontáneas sobre el cambio de color de la orina y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que existe una posibilidad razonable de relación causal entre la Mesalazina y el cambio de color de la orina tras el contacto con hipoclorito de sodio.

En cuanto a los datos disponibles en las notificaciones espontáneas sobre el síndrome de reacciones al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (por sus siglas en inglés DRESS), el PRAC considera que existe una posibilidad razonable de relación causal entre Mesalazina y DRESS.

El PRAC concluye que la información sobre los medicamentos que contienen mesalazina debe modificarse en consecuencia.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo **subrayado y en negrita**):

Advertencias especiales y precauciones de uso

Se debe añadir una advertencia en los siguientes términos:

La Mesalazina puede producir un cambio de color de la orina de color rojo-marrón tras el contacto con lejía de hipoclorito de sodio (por ejemplo, en los inodoros limpiados con ciertas lejías que contienen hipoclorito de sodio) (Nota: lavandina).

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han observado reacciones adversas cutáneas graves, como **reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)**, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) con el tratamiento de Mesalazina.

La administración de Mesalazina debe suspenderse ante los primeros signos o síntomas de reacciones cutáneas graves, como exantema cutáneo, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Reacciones adversas

Debe añadirse la siguiente reacción adversa en el SOC «Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo», con frecuencia «no conocida»:

Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Resumen del perfil de seguridad:

Se han observado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como **reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)**, el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), asociados a la administración de Mesalazina.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/mesalazine-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00001990/202202_es.pdf

NOMEGESTROL ACETATO Y CLORMADINONA ACETATO / ATC: G03DB04; G03DB06

Progestágenos

-EMA: Carta a los profesionales de la salud. Medidas para minimizar el riesgo de meningioma

(EMA, 08/11/2022); (ANSM, 15/11/2022)

Los TARC de medicamentos que contienen Nomegestrol acetato o Clormadinona acetato, de conformidad junto con la EMA han emitido el siguiente escrito, como Carta a los Profesionales de la Salud

Resumen

- Los medicamentos que contienen Clormadinona acetato (5-10 mg/comprimido) o Nomegestrol acetato (3,75 -5 mg/comprimido) solo están indicados cuando otras intervenciones se consideran inapropiadas. El tratamiento debería restringirse a la dosis efectiva más baja y la duración más corta.
- Existe un mayor riesgo de desarrollar meningioma (único o múltiple) después del uso de Clormadinona acetato o Nomegestrol acetato principalmente en dosis altas durante un tiempo prolongado. El riesgo aumenta con las dosis acumulativas.
- Los productos que contienen Clormadinona acetato o Nomegestrol acetato se encuentran contraindicados en pacientes con meningioma o antecedentes de meningioma.
- Los pacientes deberían ser monitoreados para detectar meningiomas de acuerdo con la práctica clínica.
- Si a un paciente tratado con Clormadinona acetato o Nomegestrol acetato se le diagnostica meningioma, el tratamiento debe interrumpirse de forma permanente.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-nomegestrol-chlormadinone-containing-medicines_en.pdf

<https://ansm.sante.fr/actualites/acetate-de-nomegestrol-et-de-chlormadinone-et-meningiome-des-mesures-dans-lensemble-de-leurope-pour-limiter-le-risque>

En las Novedades de ANMAT de julio de 2022 se hizo referencia a las recomendaciones del PRAC de la EMA

En las Novedades de ANMAT de febrero de 2019 y de septiembre de 2020 se había publicado lo difundido por la ANSM. En Argentina, según información disponible a la fecha en el Vademécum Nacional de Medicamentos, no se encontrarían comercializados

medicamentos con Clormadinona acetato; sí se encuentran comercializados medicamentos con Nomegestrol acetato

TERLIPRESINA / ATC: H01BA04

Análogo de Vasopresina

-El CMDh acuerda con el PRAC de la EMA sobre las nuevas recomendaciones en el tratamiento del síndrome hepatorenal

(EMA, 11/11/2022)

El CMDh acuerda con las conclusiones realizadas por el PRAC de la EMA en cuanto a las nuevas medidas para reducir el riesgo de insuficiencia respiratoria y sepsis cuando se utilicen medicamentos que contienen Terlipresina en personas con síndrome hepatorenal tipo 1 (SHR-1).

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

Además, los profesionales de la salud pueden considerar administrar este medicamento en forma de infusión intravenosa continua (por goteo) como una alternativa a la inyección en bolo, ya que esto puede reducir el riesgo de efectos adversos severos

<https://www.ema.europa.eu/en/news/new-recommendations-terlipressin-containing-medicines-treatment-hepatorenal-syndrome-0>

Esta es la confirmación del CMDh, luego de lo referido por el PRAC de la EMA de acuerdo a lo publicado en las Novedades de ANMAT de septiembre de 2022, donde se puede leer la información destinada a los profesionales de la salud

Novedades Nacionales

IBRUTINIB / ATC: L01EL01

Antineoplásico

JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., ha notificado mediante expediente al Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo una propuesta de envío de Carta a los profesionales de la salud con respecto al dato de seguridad de Modificación de dosis recomendada para eventos adversos.

Recomendaciones Nacionales

Recomendaciones a los TARC (Titulares de Autorización de Registro y Comercialización):

De acuerdo a las obligaciones previstas según Disposición ANMAT Nº 5358/2012 (Buenas Prácticas de Farmacovigilancia), se recomienda la actualización de los datos de seguridad que se han referido en el ítem de Novedades Internacionales de noviembre, adecuando la información para los prospectos de los medicamentos que contienen los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA):

- CARBOPLATINO;**
- DORZOLAMIDA;**
- DURVALUMAB;**
- GABAPENTINA;**
- IBRUTINIB;**
- INHIBIDORES DE LA JANUS QUINASA: BARICITINIB;**
- TOFACITINIB; UPADACITINIB**
- KETOPROFENO (uso tópico);**
- LEVOTIROXINA;**
- MESALAZINA**

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

<https://bancos.salud.gob.ar/recurso/actualizacion-de-los-lineamientos-tecnicos-campana-nacional-de-vacunacion-contra-la-covid>

Otros ítems de Interés

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/9789240062245>

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.snfvfg@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.