

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

Noviembre de 2023

**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

DAPAGLIFLOZINA; DAPAGLIFLOZINA + METFORMINA; DAPAGLIFLOZINA + SAXAGLIPTINA / ATC: A10BK01; A10BD15; A10BD21

Hipoglucemiantes

-Fimosis adquirida / fimosis, simultáneamente con infecciones genitales pág. 4

ÉSTERES ETÍLICOS DE ÁCIDOS OMEGA-3 / ATC: C10AX06

Agentes modificadores de lípidos

-Aumento del riesgo de fibrilación auricular dosis-dependiente en pacientes con enfermedades cardiovasculares establecidas o factores de riesgo cardiovascular pág. 6

ÉSTERES ETÍLICOS DE ÁCIDOS OMEGA-3 / ATC: C10AX06

Agentes modificadores de lípidos

-Modificación de prospecto pág. 8

ETOPÓSIDO / ATC: L01CB01

Antineoplásico

-Reacciones de hipersensibilidad

-Infecciones oportunistas como la neumonía por *Pneumocystis Jirovecii* pág. 9

LOMUSTINA / ATC: L01AD02

Antineoplásico

-Trombocitopenia: frecuencia > ó = 1/10 pág. 11

TOPIRAMATO / ATC: N03AX11

Antiepiléptico

-Prevención de exposición a topiramato durante el embarazo pág. 12

Recomendaciones Nacionales

Recomendaciones a los TARC

-Información en los prospectos

-Carta a los profesionales de la salud

-Materiales sobre prevención de riesgos pág. 15

Otros ítems de interés

AZITROMICINA / ATC: J01FA10

Antibacteriano

-EMA:

Inicia la revisión sobre los usos sistémicos de azitromicina pág. 16

WHO Pharmaceuticals Newsletter..... pág. 17

**DAPAGLIFLOZINA; DAPAGLIFLOZINA + METFORMINA;
DAPAGLIFLOZINA + SAXAGLIPTINA / ATC: A10BK01; A10BD15;
A10BD21**

Hipoglucemiantes

-Fimosis adquirida / fimosis, simultáneamente con infecciones genitales

(EMA, 20/11/2023)

El PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee / Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia) de la EMA (European Medicines Agency / Agencia Europea de Medicamentos) tomó en consideración la evidencia disponible en EudraVigilance, la literatura científica y las respuestas de los TARC (Titulares de Autorización de Registro y Comercialización); han acordado modificar la información (nuevo texto subrayado):

Para dapagliflozina como monodroga

Reacciones adversas

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas

(...)

En el estudio DAPA-CKD, hubo 3 (0.1%) pacientes con eventos adversos graves de infecciones genitales en el grupo con dapagliflozina y ninguno en el grupo placebo. Hubo 3 (0.1%) pacientes con eventos adversos que llevaron a discontinuar el tratamiento con dapagliflozina debido a infecciones genitales y ninguno en el grupo placebo. No se reportaron pacientes con eventos adversos graves de infecciones genitales o que llevaron a discontinuar el tratamiento con dapagliflozina debido a infecciones genitales para ningún paciente sin diabetes.

Se reportaron casos de fimosis / fimosis adquirida simultáneamente con infecciones genitales y en algunos casos se requirió circuncisión.

Para dapagliflozina y metformina combinadas

Reacciones adversas

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas

En una combinación de 13 estudios de seguridad, se reportaron vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas en el 5.5% y 0.6% de sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo

respectivamente. La mayoría de las infecciones fueron leves a moderadas; los sujetos respondieron a un curso inicial de tratamiento estándar y raramente resultó en suspensión del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres (8.4% y 1.2% para dapagliflozina y placebo respectivamente) y fue más probable tener una infección recurrente en los sujetos que tenían antecedentes previos.

En el estudio DECLARE, el número de pacientes con eventos adversos graves de infecciones genitales fueron pocos y balanceado: 2 pacientes en cada grupo de dapagliflozina y placebo.

Se reportaron casos de fimosis / fimosis adquirida con dapagliflozina simultáneamente con infecciones genitales y en algunos casos se requirió circuncisión.

Para dapagliflozina y saxagliptina combinadas

Reacciones adversas

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas

Combinación saxagliptina / dapagliflozina: Los eventos adversos relacionados de vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales, desde el análisis de seguridad combinado, reflejaron el perfil de seguridad de dapagliflozina. Se reportaron eventos adversos de infecciones genitales en 3.0% del grupo de saxagliptina + dapagliflozina + metformina; 0.9% del grupo saxagliptina + metformina y 5.9% del grupo dapagliflozina + metformina. La mayoría de los eventos adversos de infecciones genitales se reportaron en mujeres (84% de los sujetos con una infección genital), fueron leves a moderadas en intensidad, de ocurrencia única y la mayoría de los pacientes continuó bajo tratamiento.

Se reportaron casos de fimosis / fimosis adquirida con dapagliflozina simultáneamente con infecciones genitales y en algunos casos se requirió circuncisión.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/prac-recommendations-signals-update-product-information-adopted-23-26-october-2023-prac_en.pdf

ÉSTERES ETÍLICOS DE ÁCIDOS OMEGA-3 / ATC: C10AX06

Agentes modificadores de lípidos

-Aumento del riesgo de fibrilación auricular dosis-dependiente en pacientes con enfermedades cardiovasculares establecidas o factores de riesgo cardiovascular

(AEMPS, 08/11/2023); (AIFA, 08/11/2023); (EMA, 29/09/2023)

El PRAC de la EMA acordó en agregar la fibrilación atrial como reacción adversa (frecuencia $> \text{ó} = 1/100$ a $< 1/10$) a la información de medicamentos que contienen ésteres etílicos de ácidos omega-3. Estos medicamentos se encuentran indicados para el tratamiento de hipertrigliceridemia cuando la modificación de la dieta y del estilo de vida solos no son suficientes en disminuir las concentraciones de triglicéridos. La hipertrigliceridemia es un factor de riesgo para enfermedad coronaria. Los pacientes bajo esta medicación frecuentemente tienen otras condiciones como enfermedades cardiovasculares y diabetes.

Durante una evaluación de IPAS (Informes Periódicos de Actualización de Seguridad) (PSUR - Periodic Safety Update Report), el comité consideró las revisiones sistemáticas y meta análisis de ensayos clínicos randomizados controlados que resaltaron un incremento del riesgo de fibrilación auricular dosis dependiente en pacientes con enfermedades cardiovasculares establecidas o factores de riesgo cardiovascular tratados con ésteres etílicos de ácidos omega-3 comparado con placebo. El riesgo observado es mayor con una dosis de 4 g/día. En caso que se desarrolle fibrilación auricular, el tratamiento debería ser permanentemente suspendido.

El PRAC acordó en recomendar una actualización de la información del medicamento y proveer una carta a los profesionales de la salud.

AEMPS:

La agencia ha acordado con la EMA y los TARC correspondientes, en la publicación de una carta a los profesionales de la salud:

Resumen

Revisiones sistemáticas y meta análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados destacaron un aumento del riesgo de fibrilación auricular dosis-dependiente en pacientes con enfermedades cardiovasculares establecidas o factores de riesgo cardiovascular tratados con medicamentos de ésteres etílicos de ácidos omega-3 en comparación con placebo.

- El riesgo observado de fibrilación auricular fue mayor con una dosis de 4 g/día.
- Los profesionales de la salud deben aconsejar a los pacientes que busquen atención médica si desarrollan síntomas de fibrilación auricular.
- Si se desarrolla fibrilación auricular, el tratamiento con estos medicamentos debe suspenderse de forma permanente.

Antecedentes sobre este asunto de seguridad

Los ésteres etílicos de los ácidos omega-3 60 y 90 Ph.Eur.(Farmacopea Europea) son ésteres etílicos de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), cuyos principales componentes son el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA).

Los medicamentos que contienen ésteres etílicos de los ácidos omega-3 están indicados para la reducción de los niveles de triglicéridos (hipertrigliceridemia) cuando la respuesta a la dieta y a otras medidas no farmacológicas ha resultado inadecuada.

El PRAC (Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia de la EMA) evaluó los datos de varias revisiones sistemáticas y meta análisis de amplios ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECA), en los que participaron más de 80.000 pacientes en su mayoría con enfermedades cardiovasculares o factores de riesgo cardiovascular, investigándose el tratamiento con ácidos grasos omega-3 relacionados con eventos cardiovasculares en comparación con placebo

Los datos de estos estudios mostraron un aumento del riesgo de fibrilación auricular (FA) dosis-dependiente en pacientes con enfermedades cardiovasculares establecidas o factores de riesgo cardiovascular que fueron tratados con medicamentos de ácidos grasos omega-3 en comparación con los tratados con placebo. El riesgo observado resultó ser mayor con una dosis de 4 g/día.

La evidencia más relevante sobre el aumento del riesgo de FA con ácidos grasos omega-3 procede de tres meta análisis que incluyen:

- Un meta análisis realizado por Lombardi et. al. (1), destacó que la suplementación con ácidos grasos omega-3 estaba asociada con un mayor riesgo de FA incidente en comparación con placebo (RT 1,37; IC 95%: 1,22-1,54; $p < 0,001$).
- Una revisión sistemática y meta análisis realizada por Gencer et al. (2) puso de manifiesto que los suplementos de ácidos grasos omega-3 se asociaban a un mayor riesgo de FA (HR 1,25; IC 95%: 1,07- 1,46; $p=0,013$). El HR fue mayor en los ensayos clínicos con >1 g/día de ácidos grasos omega-3 (HR 1,49; IC 95%: 1,04-2,15; $p=0,042$) en comparación con ≤ 1 g/día (HR 1,12; IC 95%: 1,03-1,22; $p=0,024$; p para la interacción $< 0,001$).
- Un meta análisis realizado por Yan et al. (3), en el que se evaluó el valor clínico de la suplementación con ácidos grasos omega-3, destacó que dicha suplementación se asocia a un mayor riesgo de fibrilación auricular (RR 1,32; IC 95%: 1,11-1,58; $p=0,002$).

En base a la revisión de estos datos, la EMA recomendó que se actualizara la información de producto de los medicamentos de ácidos grasos omega-3 para reflejar los datos relativos al riesgo de fibrilación auricular procedente de estos estudios y también para incluir la fibrilación auricular como una reacción adversa con una frecuencia $> \text{ó} = 1/100$ a $< 1/10$.

Los profesionales de la salud deben aconsejar a los pacientes que acudan al médico en caso que presenten síntomas de FA, como mareos, astenia, palpitaciones o dificultad para respirar. Si se desarrolla FA, el tratamiento debe suspenderse de forma permanente.

1 Lombardi M, Carbone S, Del Buono MG, Chiabrando JG, Vescovo GM, Camilli M, Montone RA, Vergallo R, Abbate A, Biondi-Zoccai G, Dixon DL, Crea F.

Omega-3 fatty acids supplementation and risk of atrial fibrillation: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2021 Jul 23;7(4):e69-e70. doi: 10.1093/ehjcvp/pvab008. PMID: 33910233; PMCID: PMC8302253.

2 Gencer B, Djousse L, Al-Ramady OT, Cook NR, Manson JE, Albert CM. Effect of Long-Term Marine ω -3 Fatty Acids Supplementation on the Risk of Atrial Fibrillation in Randomized Controlled Trials of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Circulation. 2021 Dec 21;144(25):1981-1990. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055654. Epub 2021 Oct 6. PMID: 34612056; PMCID: PMC9109217.

3 J Yan, M Liu, D Yang, Y Zhang, F An, The most important safety risk of fish oil from the latest meta-analysis?, European Journal of Preventive Cardiology, Volume 29, Issue Supplement_1, May 2022, zwac056.186, <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac056.186>

https://sinaem.aemps.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2023/2023-11_DHPC%20Omega-3.pdf

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804929/2023.11.08_NII_omega-3_EN.pdf

<https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-25-28-september-2023>

ÉSTERES ETÍLICOS DE ÁCIDOS OMEGA-3 / ATC: C10AX06

Agentes modificadores de lípidos

-Modificación de prospecto

(EMA, 11/2023)

Tras haber examinado la recomendación del PRAC de la EMA y las informaciones facilitadas por los TARC BASF y SPA, el CMDh está de acuerdo con las conclusiones generales del comité y los motivos de la recomendación.

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

Las revisiones sistemáticas y los meta análisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados destacaron un aumento del riesgo de fibrilación auricular dependiente de la dosis en pacientes con enfermedades cardiovasculares establecidas o factores de riesgo cardiovascular tratados con ésteres etílicos ácidos omega-3 en

comparación con placebo. El riesgo observado es mayor con una dosis de 4 g/día.

Si se desarrolla fibrilación auricular, el tratamiento debe suspenderse permanentemente.

Reacciones adversas

La siguiente reacción adversa debe añadirse bajo el SOC de trastornos cardiacos

. Frecuencia $\geq 1/100$ a $< 1/10$: **Fibrilación auricular**

https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/omega-3-acid-ethyl-esters-cmdh-scientific-conclusions-and-grounds-variation-amendments-product-information-and-timetable-implementation-psusa-00010312-202301_es.pdf

ETOPÓSIDO / ATC: L01CB01

Antineoplásico

-Reacciones de hipersensibilidad

-Infecciones oportunistas como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

(EMA, 29/11/2023)

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del PRAC de la EMA sobre los IPAS (Informes Periódicos de Actualización de Seguridad) (PSUR - Periodic Safety Update Report) para etopósido, las conclusiones científicas son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre infecciones oportunistas procedentes de ensayos clínicos, de la bibliografía, de informes espontáneos que incluyen en algunos casos una estrecha relación temporal y ante un mecanismo de acción verosímil, el PRAC considera que existe una posibilidad como mínimo razonable de que haya una relación causal entre el etopósido y las infecciones oportunistas como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. El comité ha concluido que la información sobre el producto referente a los productos que contienen etopósido debe modificarse en consecuencia.

En cuanto a los datos disponibles en la bibliografía sobre un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad si se utiliza un filtro en línea para la administración, el PRAC considera que existe una posibilidad como mínimo razonable de que haya una relación causal entre el etopósido (no el fosfato de etopósido) administrado con un filtro en línea y ese mayor riesgo. El comité ha concluido que la información sobre el producto referente a los productos que contienen etopósido (no fosfato de etopósido) para administración I.V. debe modificarse en consecuencia.

El CMDh (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human / Grupo de Coordinación de los Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados–Medicamentos Humanos) se encuentra de acuerdo 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 de uso

Debe modificarse una advertencia como sigue (sólo en el caso de productos para inyección/infusión, no para productos que contengan fosfato de etopósido):

Hipersensibilidad

Los médicos deben ser conscientes de la posible aparición de una reacción anafiláctica con y denominaciones asociadas, que se manifiesta con escalofríos, pirexia, taquicardia, broncoespasmo, disnea e hipotensión y que puede ser mortal. El tratamiento es sintomático, y denominaciones asociadas debe interrumpirse de manera inmediata, seguido por la administración de agentes presores, corticosteroides, antihistamínicos o expansores del volumen a criterio del médico. **Se observó un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la infusión cuando se utilizaron filtros en línea durante la administración de etopósido. Los filtros en línea no deben utilizarse.**

Reacciones adversas

La(s) siguiente(s) reacción(es) adversa(s) debe(n) modificarse en todos los productos que contengan etopósido o fosfato de etopósido bajo la categoría de órganos, aparatos o sistemas Infecciones e infestaciones:

- infección *

incluidas las infecciones oportunistas como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii

https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/etoposide-cmdh-scientific-conclusions-and-grounds-variation-amendments-product-information-and-timetable-implementation-psusa-00001333-202302_es.pdf

LOMUSTINA / ATC: L01AD02

Antineoplásico

-Trombocitopenia: frecuencia > ó = 1/10

(EMA, 28/11/2023)

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

En vista de los datos disponibles sobre cuadros de sobredosis en las publicaciones y los informes de notificación espontánea, el comité concluyó que se debe modificar la información del producto de los medicamentos que contienen lomustina.

En cuanto a los datos disponibles sobre trombocitopenia en las publicaciones científicas y en vista de un mecanismo de acción verosímil, el PRAC considera que una relación causal entre lomustina y la trombocitopenia es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que se debe modificar en correspondencia la información del producto de los medicamentos que contienen lomustina.

El CMDh (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human / Grupo de Coordinación de los Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados–Medicamentos Humanos) se encuentra de acuerdo 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 de uso

[...]

Se debe indicar estrictamente a los pacientes que no usen dosis del (nombre del medicamento) superiores a la recomendada por su médico y se les debe indicar que (nombre del medicamento) se toma como dosis oral única (o como dosis dividida durante 3 días) y que la dosis no se debe repetir durante al menos 6 semanas

[...]

Reacciones adversas

Se debe cambiar la frecuencia de la reacción adversa **trombocitopenia**; en lugar de desconocida:

• **Frecuencia: > ó = 1/10**

https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/lomustine-cmdh-scientific-conclusions-and-grounds-variation-amendments-productinformation-and-timetable-implementation-psusa-00001902-202301_es.pdf

TOPIRAMATO / ATC: N03AX11

Antiepiléptico

-Prevención de exposición a topiramato durante el embarazo

(AEMPS, 02/11/2023); (AIFA, 02/11/2023); (ANSM, 06/10/2023); (EMA CMDh, 08/10/2023); (EMA, 21/11/2023)

Varias agencias sanitarias de Europa han enviado una Carta a los profesionales de la salud con respecto a topiramato y las nuevas medidas para prevenir la exposición durante el embarazo. Las mismas se han evaluado en acuerdo con la EMA (el CMDh adhiere a las conclusiones realizadas por el PRAC) y los TARC de los medicamentos que contienen este IFA (ingrediente farmacéutico activo).

Desde el Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo de ANMAT también se considera pertinente el abordaje integral de estas medidas

Carta a los profesionales de la salud

Resumen

- Topiramato puede causar malformaciones congénitas mayores y restricción del crecimiento fetal cuando se utiliza durante el embarazo. Datos recientes también sugieren un posible aumento del riesgo de trastornos del neurodesarrollo, incluidos trastornos del espectro autista, discapacidad intelectual y trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) después del uso de topiramato durante el embarazo.
- Se introducen nuevas contraindicaciones para el tratamiento de la epilepsia:
 - en el embarazo, a menos que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica adecuada;
 - en mujeres con capacidad de gestación que no utilizan un método anticonceptivo altamente eficaz. La única excepción es una mujer para la que no exista una alternativa terapéutica adecuada, pero que planea un embarazo y que está completamente informada sobre los riesgos de tomar topiramato durante el embarazo.
- El topiramato para la profilaxis de la migraña ya está contraindicado durante el embarazo y en mujeres con capacidad de gestación que no utilizan un método anticonceptivo altamente eficaz.
- El tratamiento con topiramato de niñas y mujeres con capacidad de gestación debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la epilepsia o la migraña. La necesidad de tratamiento debe volver a evaluarse al menos una vez al año.
- Debido a una posible interacción, se aconseja a las mujeres que usan anticonceptivos hormonales sistémicos que utilicen también un método de barrera.

- Para las mujeres con capacidad de gestación que actualmente están en tratamiento con topiramato, es preciso reevaluar el tratamiento para confirmar que se cumple con la prevención de embarazo.

Antecedentes sobre este asunto de seguridad

Topiramato está indicado:

- En monoterapia en pacientes con crisis epilépticas parciales y crisis tónico-clónicas generalizadas primarias.
- Como tratamiento complementario en pacientes con crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria o crisis tónico-clónicas generalizadas primarias y para el tratamiento de crisis asociadas con síndrome de Lennox-Gastaut.
- En el tratamiento profiláctico de la migraña. No está indicado para el tratamiento agudo.

Los resultados de dos estudios observacionales basados en registros poblacionales (1,2) realizados en gran medida en el mismo conjunto de datos de los países nórdicos sugieren que puede haber una prevalencia de 2 a 3 veces mayor de trastornos del espectro autista, discapacidad intelectual o trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en casi 300 niños de madres con epilepsia que habían tomado topiramato, en comparación con los niños de madres con epilepsia que no habían recibido un fármaco antiepiléptico (FAE) durante el embarazo.

Un tercer estudio observacional de cohortes (3) realizado en Estados Unidos de América no sugirió un aumento de la incidencia acumulada de estos trastornos a los 8 años de edad en aproximadamente 1.000 niños de madres con epilepsia que tomaron topiramato durante el embarazo, en comparación con los hijos de madres con epilepsia que no habían recibido un FAE.

Es bien sabido que topiramato puede causar malformaciones congénitas mayores y restricción del crecimiento fetal cuando se usa durante el embarazo:

- Los niños de madres expuestas a topiramato en monoterapia durante el embarazo presentan un riesgo aproximadamente 3 veces mayor de sufrir malformaciones congénitas graves, como labio leporino, paladar hendido, hipospadias y anomalías que afectan a varios sistemas corporales en comparación con un grupo de referencia no expuesto a FAE. El riesgo absoluto observado de malformaciones congénitas mayores después de la exposición a topiramato oscila en el rango de 4,3 % (1,4 % en el grupo de referencia) a 9,5 % (3 % en el grupo de referencia) (4).
- Los datos de los registros de embarazo indicaron una mayor prevalencia de bajo peso al nacer (< 2.500 gramos) y de ser pequeño para la edad gestacional (PEG; definido como peso al nacer inferior al percentil 10 corregido para su edad gestacional, estratificado por sexo) para topiramato en monoterapia. En el Registro Norteamericano de Embarazo con Medicamentos Antiepilépticos, el riesgo de PEG en niños de mujeres que recibieron topiramato durante el embarazo fue del 18 %, en comparación con el 5 % en niños de mujeres sin epilepsia que no recibieron un FAE (5).

Para las mujeres con capacidad de gestación que actualmente están en tratamiento con topiramato, el tratamiento debe ser reevaluado para confirmar que se cumple con la prevención de embarazo.

Materiales sobre prevención de riesgos

- guía para los profesionales de la salud que participan en el cuidado de las niñas y mujeres con capacidad de gestación y que reciben tratamiento con topiramato.

- tarjeta de información para la paciente (incluida en el envase), de modo que se proporcione a la paciente cada vez que se dispense el medicamento.

- envase:

Se añadirá una advertencia textual y un pictograma sobre el riesgo teratogénico en el envase exterior de todos los medicamentos que contengan topiramato.

Referencias

1-Bjørk M, Zoega H, Leinonen MK, et al. Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication With Risk of Autism and Intellectual Disability. JAMA Neurol. Published online May 31, 2022. doi:10.1001/jamaneurol.2022.1269.

2-Dreier JW, Bjørk M, Alvestad S, et al. Prenatal Exposure to Antiseizure Medication and Incidence of Childhood- and Adolescence-Onset Psychiatric Disorders. JAMA Neurol. Published online April 17, 2023. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0674. Online ahead of print. PMID: 37067807.

3-Hernández-Diaz S, Straub L, Bateman B, et al. Topiramate During Pregnancy and the Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children. (2022), In: ABSTRACTS of ICPE 2022, the 38th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (ICPE), Copenhagen, Denmark, 26–28 August, 2022. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2022; 31 Suppl 2:3-678, abstract 47.

4-Cohen JM, Alvestad S, Cesta CE, et al. Comparative Safety of Antiseizure Medication Monotherapy for Major Malformations. Ann Neurol. 2023; 93(3):551-562.

5-Hernandez-Diaz S, McElrath TF, Pennell PB et al. Fetal Growth and Premature Delivery in Pregnant Women on Antiepileptic Drugs. North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Ann Neurol. 2017 Sept;82 (3):457-465. doi:10.1002/ana.25031. PMI:28856694.

<https://sinaem.aemps.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2023/DHPC-Topiramato.pdf>

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804926/2023.11.02_NII_Topiramato_EN.pdf

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/medicaments-contenant-du-topiramate-epitomax-et-generiques-modification-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance>

https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/topiramate-article-31-referral-new-measures-avoid-topiramate-exposure-pregnancy_en.pdf

[https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/CMDh_pressreleases/2023/CMDh_press_release - October 2023.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/CMDh_pressreleases/2023/CMDh_press_release_-_October_2023.pdf)

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/topiramate-phentermine>

Esta información es complementaria a la publicada por el Departamento en las Novedades de ANMAT, septiembre de 2023

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):

- DAPAGLIFLOZINA;**
- DAPAGLIFLOZINA + METFORMINA;**
- DAPAGLIFLOZINA + SAXAGLIPTINA;**
- ÉSTERES ETÍLICOS DE ÁCIDOS OMEGA-3;**
- ETOPÓSIDO;**
- LOMUSTINA;**
- TOPIRAMATO**

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 de Riesgo cualquier cambio de información en los prospectos mediante expediente o el correspondiente Informe Periódico de Actualización de Seguridad.

Carta a los Profesionales de la Salud

Se recomienda a los TARC de medicamentos que contienen los siguientes IFA el envío de carta a los profesionales de la salud con los datos de seguridad referidos en estas Novedades:

-ÉSTERES ETÍLICOS DE ÁCIDOS OMEGA-3; -TOPIRAMATO

Las cartas a los profesionales de la salud informan de manera más expeditiva los nuevos datos de seguridad de los medicamentos que se encuentran en el mercado, o también pueden considerarse como recordatorio sobre las condiciones necesarias para el buen uso de los fármacos. Estas cartas se consideran como parte de las medidas para la prevención de riesgos en la salud de los pacientes. Los TARC deben presentar la propuesta de carta primeramente ante el Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo mediante expediente tramitado por GEDO, a fin de consensuar el contenido informativo.

Materiales sobre prevención de riesgos

Con el fin de ayudar a los profesionales de la salud y a las pacientes a evitar la exposición a topiramato durante el embarazo y para proporcionar información sobre los riesgos de tomar topiramato durante el embarazo, se facilitarán unos materiales sobre prevención de riesgos que incluyen:

- guía para los profesionales de la salud que participan en el cuidado de las niñas y mujeres con capacidad de gestación y que reciben tratamiento con topiramato.
- tarjeta de información para la paciente (incluida en el envase), de modo que se proporcione a la paciente cada vez que se dispense el medicamento.
- envase:

Se añadirá una advertencia textual y un pictograma sobre el riesgo teratogénico en el envase exterior de todos los medicamentos que contengan topiramato.

Otros ítems de Interés

AZITROMICINA / ATC: J01FA10

Antibacteriano

-EMA:

Inicia la revisión sobre los usos sistémicos de azitromicina

(EMA, 10/11/2023)

El Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de la EMA ha iniciado una revisión de los medicamentos sistémicos (administrados por vía oral o por inyección) que contienen el antibiótico azitromicina. La resistencia a los

antimicrobianos como la azitromicina se encuentra en aumento en la Unión Europea (UE). Por lo tanto, y en vista del amplio uso de estos fármacos, se considera justificada una reevaluación de los beneficios y riesgos de la azitromicina en sus múltiples usos autorizados a fin de optimizar su uso y minimizar el riesgo de desarrollo de resistencia.

Muchos medicamentos que contienen azitromicina se utilizan desde hace décadas y han sido autorizados mediante procedimientos nacionales en la UE. Esto ha dado lugar a grandes diferencias en la información del producto medicamentoso en cuanto a las indicaciones, las dosis, duración del tratamiento y la información de seguridad relevante. Estas diferencias pueden entrar en conflicto con el uso racional de antibióticos y su administración, lo que puede resultar en un mayor desarrollo de resistencia a la azitromicina.

La EMA revisará toda la información disponible sobre los beneficios y riesgos de la azitromicina y considerará si se requiere realizar alguna modificación en cuanto a los usos aprobados en los Estados miembros de la UE.

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/azithromycin-containing-medicinal-products-systemic-use>

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/9789240082656>

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.