

**RESOLUCION EXENTA:**

INSTRUYE ACTUALIZAR FOLLETOS DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL Y AL PACIENTE, EN LA FORMA QUE INDICA, PARA LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS QUE CONTIENEN CEFUROXIMA EN SU COMPOSICIÓN.

**DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
ID1109453**

VISTOS estos antecedentes; la Orientación Técnica para el uso de antibióticos en infecciones comunitarias de manejo ambulatorio del Ministerio de Salud del año 2021; el artículo "Cefuroxima – Síndrome de Kounis y reacciones adversas cutáneas graves" del Boletín sobre Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, de diciembre de 2022, de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); el documento "Cefuroxime axetil: CMDh scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the product information and timetable for the implementation - PSUSA/00009099/202204" del Grupo de Coordinación para el Reconocimiento Mutuo y los Procedimientos Descentralizados (CMDh) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), de diciembre de 2022; el comunicado de la Autoridad Saudita de Alimentos y Medicamentos (SFDA), "Safety Signal of Cefuroxime and the Risk of Kounis Syndrome", de fecha 27 de junio de 2021; la nota informativa de farmacovigilancia "Cefuroxima: revisión de seguridad arroja nueva información – Síndrome de Kounis y reacciones cutáneas graves" del ISP, publicado el 9 de abril de 2024; el Informe Técnico de Seguridad N°23-066 elaborado por la Sección Información de Medicamentos del Subdepartamento Farmacovigilancia; y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que, el Decreto con Fuerza de Ley N° 1, de 2005, del Ministerio de Salud, que fija el texto refundido, coordinado y sistematizado del Decreto Ley N° 2.763, de 1979, y de las leyes N° 18.933 y N° 18.469, establece, en su artículo 59, que es función de este Instituto ejercer las actividades relativas al control de calidad de medicamentos, alimentos de uso médico y demás productos sujetos a control sanitario.

A su turno, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 96 del Código Sanitario, el Instituto de Salud Pública de Chile es la autoridad encargada en todo el territorio nacional del control sanitario de los productos farmacéuticos, de los establecimientos del área y de fiscalizar el cumplimiento de las disposiciones que sobre esta materia se contienen en el citado Código y sus reglamentos.

SEGUNDO: Que, en particular, el artículo 63 del Decreto Supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud, dispone que "*Por resolución fundada del Instituto, de oficio o a petición del titular, podrán modificarse algunas de las menciones contenidas en la resolución del registro sanitario de una especialidad farmacéutica*".

A su turno, el artículo 64 del mismo reglamento estatuye que "*El Instituto podrá exigir, mediante resolución fundada, realizar o exigir que dentro de un plazo definido se realicen las modificaciones del registro que sean necesarias para garantizar la calidad, seguridad y eficacia en el uso de una o varias especialidades farmacéuticas, cuando mediante antecedentes científicos emanados de la Organización Mundial de la Salud, de organismos o entidades nacionales, internacionales o extranjeras o de su propia investigación, se forme la convicción que alguna de las condiciones de uso autorizadas presenta un riesgo en su seguridad y eficacia*".

Por su parte, el artículo 71 del mismo Decreto dispone -en su parte pertinente- que "*el titular de registro sanitario es el responsable final de la seguridad y eficacia del medicamento. Sin perjuicio de las obligaciones específicas establecidas en atención a la naturaleza de cada especialidad farmacéutica, todo titular de registro sanitario estará obligado a: 5) Mantener actualizado el registro sanitario, con arreglo al estado de la ciencia y la técnica, especialmente en relación con los métodos de control de calidad, así como a la seguridad y la eficacia de la especialidad farmacéutica*".



Este documento ha sido firmado electrónicamente de acuerdo con la ley N° 19.799.

Para verificar la integridad y autenticidad de este documento ingrese al siguiente link:

<https://doc.digital.gob.cl/validador/6H2YTR-918>

TERCERO: Que, la cefuroxima es un antibiótico betalactámico indicado para el tratamiento de infecciones de las vías respiratorias inferiores, vías genitourinarias, de la piel y tejidos blandos, y para tratar la enfermedad de Lyme temprana y la prevención subsiguiente de su etapa tardía en adultos y niños mayores de 12 años de edad.

De acuerdo con la "Orientación Técnica para el uso de antibióticos en infecciones comunitarias de manejo ambulatorio" del Ministerio de Salud, cefuroxima pertenece al grupo vigilancia de la clasificación AWaRe de antimicrobianos, es decir, se considera de primera o segunda línea para un número pequeño de infecciones menos comunes o cuando se requiere como alternativa, siendo fundamental una mayor monitorización en su uso.

CUARTO: Que, la Agencia Española de Medicamentos (AEMPS), en el boletín mensual de seguridad sobre medicamentos de uso humano del mes de diciembre de 2022, incluyó, dentro de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia, información bajo el título "Cefuroxima – Síndrome de Kounis y reacciones adversas cutáneas graves", con el objeto de dar a conocer nueva información de seguridad que se incorporaría a las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos. El documento se basó en la notificación de reacciones de hipersensibilidad asociadas al uso de cefuroxima que progresaron a síndrome de Kounis (arteriospasma coronario alérgico agudo que puede derivar en un infarto de miocardio), y de reacciones adversas cutáneas graves que incluyen: Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), Necrolisis Epidérmica Tóxica (NET) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales.

QUINTO: Que, la revisión realizada por el Grupo de Coordinación para el Reconocimiento Mutuo y los Procedimientos Descentralizados (CMDh) de la Agencia Europea de Medicamentos, en el documento "*Cefuroxime axetil: CMDh scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the product information and timetable for the implementation - PSUSA/00009099/202204*" de diciembre de 2022, declara estar de acuerdo con la conclusión del Comité Europeo de Farmacovigilancia, el cual señala que, en vista de la nueva información proveniente de la literatura y de la notificación de casos espontáneos de DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, por sus siglas en inglés) y Síndrome de Kounis, que la relación temporal es cercana, y que el mecanismo de acción es plausible con cefuroxima, considera que existe una relación causal (al menos una posibilidad razonable) entre cefuroxima axetilo y las reacciones DRESS y síndrome de Kounis y que, en consecuencia, la información sobre los productos que contienen cefuroxima axetilo debe modificarse..

SEXTO: Que, la Autoridad Saudita de Alimentos y Medicamentos (SFDA, *Saudi Food and Drug Authority*), a través del documento de título "*Safety Signal of Cefuroxime and the Risk of Kounis Syndrome*", publicado el 21 de junio de 2021, concluye que las evidencias acumulativas ponderadas identificadas a partir de la evaluación de causalidad de los casos notificados y la literatura, son suficientes para apoyar una asociación causal entre la Cefuroxima y el riesgo de síndrome de Kounis, siendo necesario advertir de este riesgo tanto a las autoridades sanitarias como a los profesionales sanitarios.

SÉPTIMO: Que, el Instituto de Salud Pública (ISP) publicó el 9 de abril de 2024, la Nota Informativa de Farmacovigilancia "Cefuroxima: revisión de seguridad arroja nueva información – síndrome de Kounis y reacciones cutáneas graves", en la cual se entregaron recomendaciones para los profesionales de la salud, pacientes y cuidadores, en relación con los riesgos de reacciones de hipersensibilidad y síndrome de Kounis, y reacciones de hipersensibilidad grave, como SSJ, NET o DRESS, señalando, además, que en la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) del ISP, durante el período comprendido entre el 01 de enero de 2013 al 15 de marzo de 2024, se registraron 12 notificaciones de sospechas de reacciones adversas asociadas a cefuroxima, 8 de las cuales involucraron reacciones que afectan a la piel y anexos, 5 clasificadas como serias, incluyendo un caso de SSJ. No se encontraron notificaciones relacionadas con el síndrome de Kounis ni con DRESS.



OCTAVO: Que, en nuestro país, a la fecha, existen 11 registros sanitarios vigentes (incluidos aquellos con suspensión voluntaria de distribución), que contienen el principio activo cefuroxima.

Habiéndose revisado por el Instituto una muestra de los folletos de información al profesional y al paciente ha sido posible concluir que el 50% de ellos no reflejan, o contienen parcialmente, los nuevos riesgos identificados.

NOVENO: Que, el Informe Técnico de Seguridad N°23-066 elaborado por la Sección Información de Medicamentos del Subdepartamento Farmacovigilancia determina en sus conclusiones que las evidencias identificadas a partir de la evaluación de causalidad de los casos reportados y la literatura, son suficientes para respaldar una asociación causal entre cefuroxima y riesgo de Síndrome de Kounis, por lo que propuso publicar esta información en una nota informativa para advertir a los profesionales y pacientes y emitir una resolución para incluir Síndrome de Kounis como posible reacción adversa que se debe considerar con su uso.

DÉCIMO: Que, los folletos de información son esenciales para proveer a sus usuarios (paciente o profesional) las instrucciones necesarias para establecer el tratamiento eficaz y seguro del producto, describiendo—entre otras cosas—los peligros que el producto puede envolver, las especiales circunstancias en que puede resultar peligroso o la existencia de reacciones adversas. En este escenario, el D.S. 3 de 2010 del Ministerio de Salud, establece la existencia de los folletos como una condición de comercialización de un medicamento.

UNDÉCIMO: Que, debido a las consideraciones latamente explicadas, resulta necesario mandar a los titulares de registros sanitarios de los productos farmacéuticos que contienen el principio activo cefuroxima en su composición, a modificar sus folletos en los términos que se dispondrá en lo resolutivo del presente instrumento.

TENIENDO PRESENTE las disposiciones de los artículos 96° y 97° del Código Sanitario; los artículos 63°, 64°, 71°, 218°, 219° y 220° del Decreto Supremo N° 03 de 2010 del Ministerio de Salud; los artículos 59° letra b) y 61° letra b), del D.F.L. N°1 de 2005; y la Resolución 36, de 2024, de la Contraloría General de la República, y las facultades que me confiere el Decreto Exento N° 23, de 2024, del Ministerio de Salud, dicto la presente resolución:

RESOLUCIÓN

1. ESTABLÉCESE que los titulares de registros sanitarios de los productos farmacéuticos que contienen el principio activo cefuroxima en su composición deberán incluir en los folletos de información al profesional y al paciente, la información que, en cada caso, se indica a continuación:

FOLLETOS DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL Y AL PACIENTE:

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Reacciones de hipersensibilidad:

Se debe tener precaución especial en pacientes que hayan experimentado reacciones alérgicas a las penicilinas u otros antibióticos beta-lactámicos, porque existe un riesgo de sensibilidad cruzada. Como con todos los agentes antibacterianos beta-lactámicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad que progresaron a síndrome de Kounis (arteriospasma coronario alérgico agudo que puede provocar un infarto de miocardio). En caso de reacciones de hipersensibilidad graves, el tratamiento con cefuroxima debe interrumpirse inmediatamente e iniciarse las medidas de emergencia adecuadas.



Antes de comenzar el tratamiento, debe establecerse si el paciente tiene un historial de reacciones de hipersensibilidad graves a cefuroxima, a otras cefalosporinas o a cualquier otro tipo de agente beta-lactámico. Se debe tener precaución si se va a utilizar cefuroxima en pacientes con un historial de hipersensibilidad no grave a otros agentes beta-lactámicos.

Reacciones adversas cutáneas graves:

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves que incluyen: Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET), reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales, en asociación con el tratamiento con cefuroxima.

En el momento de la prescripción, se debe advertir a los pacientes sobre los signos y síntomas, y hacer seguimiento estrecho sobre las reacciones en la piel. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, cefuroxima se debe suspender inmediatamente y considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ, NET o DRESS con el uso de cefuroxima, no se debe reiniciar el tratamiento con cefuroxima en este paciente en ningún momento.

Reacciones adversas:

- Síndrome de Kounis: poco frecuente
- Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis Epidérmica Tóxica, reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS): frecuencia no conocida

2. DETERMÍNASE que los titulares de los registros sanitarios de los productos farmacéuticos que contienen el principio activo cefuroxima en su composición, deberán, en caso que sus folletos no cumplan con lo instruido en el punto anterior, someter a la aprobación de este Instituto, la modificación de los folletos de información al profesional y al paciente que incluyan los aspectos señalados anteriormente, en un plazo que no exceda de 90 días hábiles, contados desde la fecha de publicación de esta resolución.

3. ESTABLÉCESE que todo registro sanitario de producto farmacéutico que contenga el principio activo cefuroxima en su composición, que se conceda o sea solicitado con posterioridad a la publicación de la presente resolución, deberá cumplir con las exigencias establecidas en ésta.

ANÓTESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE en el sitio web institucional www.ispch.cl, y un extracto en el Diario Oficial.

