

Novedades
Internacionales y Nacionales
en Seguridad de
Medicamentos

Diciembre de 2020

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

Índice

Novedades Internacionales de Agencias Regulatorias

DIPIRONA (METAMIZOL) / ATC: N02BB02

Analgésico y antipirético

-El PRAC actualiza datos de seguridad acerca de: daño hepático; nuevas interacciones pág. 3

FLUCONAZOL / ATC: J02AC01

Antimicótico de uso sistémico

-El PRAC actualiza datos de seguridad acerca de: Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS); malformaciones congénitas; resistencia a Fluconazol pág. 6

Novedades Nacionales

RANITIDINA / ATC: A02BA02

Medicamento para trastornos relacionados con la acidez

Disposición ANMAT 9209/2020: Suspensión preventiva pág. 8

Recomendaciones Nacionales

Recomendaciones a los TARC pág. 8

Otros ítems de interés

EMA; GUÍA ICH PROPUESTA PARA PROMOVER EL DESARROLLO DE FÁRMACOS ENFOCADO EN EL PACIENTE pág. 9

AEMPS: MATERIALES SOBRE PREVENCIÓN DE RIESGOS CON MEDICAMENTOS DE USO HUMANO pág. 11

WHO Pharmaceuticals Newsletter..... pág. 12

DIPIRONA (METAMIZOL) / ATC:N02BB02

Analgésico y antipirético

-El PRAC actualiza datos de seguridad acerca de: daño hepático; nuevas interacciones

(EMA, 15/12/2020)

(EMA, 18/12/2020)

El PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee / Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia) de la EMA (European Medicines Agency / Agencia Europea de Medicamentos), en vista de los datos disponibles sobre daño hepático inducido por fármacos (drug-induced liver injury -DILI-) a partir de casos publicados, series de casos y reportes espontáneos (incluyendo algunos con probable causalidad y nueva exposición positiva) y en vista de un mecanismo con plausibilidad biológica, considera que una relación causal entre Dipirona (Metamizol) y daño hepático inducido por el fármaco es al menos una posibilidad razonable.

El comité ha emitido una carta a los profesionales de la salud; entre las informaciones mencionan lo siguiente:

-Dipirona y riesgo de daño hepático inducido por fármaco

Resumen

-Se han reportado casos de daño hepático inducido por fármaco con Dipirona

-Se debe advertir a los pacientes:

- . sobre cómo reconocer síntomas precoces sugestivos de daño hepático inducido por el fármaco;

- . en caso que aparezcan dichos síntomas, suspender el uso y buscar asistencia médica a fin de evaluar y monitorear la función hepática

-La Dipirona no debe administrarse nuevamente en pacientes con un episodio de lesión hepática durante el tratamiento con dicho fármaco, en quienes no se haya determinado ninguna otra causa para el daño en hígado.

Antecedentes de la cuestión de seguridad

Se observó que el daño hepático es predominantemente de patrón hepatocelular con un comienzo que va desde unos pocos días a meses luego

del inicio del tratamiento. Los signos y síntomas incluyeron la elevación de enzimas hepáticas séricas con o sin ictericia, frecuentemente en el contexto de otras reacciones de hipersensibilidad al fármaco (ej.: erupción en piel, discrasia sanguínea, fiebre y eosinofilia) o acompañados de características de hepatitis autoinmune. En algunos pacientes la lesión hepática reapareció luego de una nueva administración.

El mecanismo de la Dipirona con respecto al daño hepático inducido no se encuentra claramente dilucidado, pero los datos indican un mecanismo inmunoalérgico.

En general, el daño hepático inducido por fármaco puede progresar a un resultado potencialmente serio, como insuficiencia hepática aguda que puede requerir trasplante de hígado. En base a la experiencia acumulada durante la comercialización de Dipirona durante casi 100 años y el alcance de exposición a la misma, se piensa que la ocurrencia de daño hepático debido a este medicamento es muy rara, pero no se puede calcular la frecuencia exacta.

-Dipirona e interacciones:

El PRAC de la EMA, en base a revisiones de datos farmacocinéticos in vitro/ex vivo, reportes de seguridad de casos individuales y la literatura científica internacional también ha concluido en que la evidencia acumulativa es suficiente para sustentar que existe un riesgo de interacción farmacocinética entre Dipirona con sustratos de CYP2B6 y CYP3A4 por vía de una inducción enzimática. Por lo tanto, la información del medicamento que contiene Dipirona, que actualmente se dirige a la interacción con Bupropión y Ciclosporina debería extenderse a otros sustratos de CYP2B6 y CYP3A4 con casos suficientemente documentados de disminución significativa de las concentraciones terapéuticas y/o falta de eficacia.

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 científicas realizadas por el PRAC.

Solicitaron enmiendas a ser incluidas en la información del medicamento (nuevo texto **subrayado y en negrita**; el suprimido se encuentra tachado)

Advertencia

Daño hepático inducido por fármacos

Se han reportado casos de hepatitis aguda de patrón predominantemente hepatocelular en pacientes tratados con Dipirona, con un comienzo desde pocos días a pocos meses luego del inicio del tratamiento. Los signos y síntomas incluyen elevación de enzimas hepáticas séricas con o sin ictericia, frecuentemente en el contexto de otras reacciones de hipersensibilidad al fármaco (ej.: erupción en piel, discrasia sanguínea, fiebre y eosinofilia) o acompañados de características de hepatitis autoinmune. La mayoría de los pacientes se recuperaron luego de discontinuar el tratamiento con Dipirona; sin embargo, en casos aislados se reportó la progresión a insuficiencia hepática aguda requiriendo de trasplante de hígado. El mecanismo de la Dipirona con respecto al daño hepático inducido no se encuentra claramente dilucidado, pero los datos indican un mecanismo inmunoalérgico.

Los pacientes deben ser instruidos para contactar a sus médicos en caso que aparezcan síntomas sugestivos de daño hepático. En estos pacientes se debe suspender la Dipirona y evaluar la función del hígado.

La Dipirona no debe administrarse nuevamente en pacientes con un episodio de lesión hepática durante el tratamiento con dicho fármaco, en quienes no se haya determinado ninguna otra causa para el daño en hígado.

Reacciones adversas

Daño hepático inducido por fármacos incluyendo hepatitis aguda, ictericia, elevación de enzimas hepáticas

Interacciones

Inducción farmacocinética de enzimas metabolizadoras:

La Dipirona **puede inducir a enzimas metabolizadoras incluyendo CYP2B6 y CYP3A4. La administración conjunta de Dipirona con Bupropión, Efavirenz, Metadona, Valproato, Ciclosporina, Tacrolimus o Sertralina,** puede ocasionar una reducción en las concentraciones plasmáticas **de estos medicamentos con una potencial disminución de su eficacia clínica.** Por lo tanto, se recomienda precaución cuando la Dipirona se administre en forma conjunta; **debería monitorearse la respuesta clínica y/o las concentraciones de los fármacos según sea apropiado.**

La Dipirona puede ocasionar una reducción en las concentraciones séricas de Ciclosporina; por lo tanto, deben monitorearse las concentraciones de Ciclosporina cuando se administre Dipirona en forma conjunta.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-metamizole-risk-drug-induced-liver-injury_en.pdf

FLUCONAZOL / ATC: J02AC01

Antimicótico de uso sistémico

-El PRAC actualiza datos de seguridad acerca de: Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS); malformaciones congénitas; resistencia a Fluconazol.

(EMA, 21 /12/2020)

Tomando en cuenta el reporte del PRAC de la EMA sobre el PSUR (Periodic Safety Update Report / Informe Periódico de Actualización de Seguridad) de Fluconazol, las conclusiones científicas han sido las siguientes:

En vista de los datos disponibles desde la literatura y reportes espontáneos (incluyendo en algunos casos una estrecha relación temporal) para Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), datos desde la literatura para malformaciones congénitas, datos desde la literatura y reportes espontáneos para resistencia a Fluconazol, el PRAC considera que la relación causal entre Fluconazol y estos eventos es al menos una posibilidad razonable y que por lo tanto debería modificarse la información del medicamento

El CMDh acuerda con las conclusiones científicas emitidas por el PRAC.

Modificaciones a ser incluidas en la información (nuevo texto **subrayado y en negrita**, texto eliminado tachado):

Advertencias y Precauciones:

Reacciones dermatológicas

Se ha reportado Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Reacciones adversas

Se ha reportado Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) asociado al tratamiento con Fluconazol

Listado en la tabla de reacciones adversas

La siguiente reacción adversa debería añadirse en el SOC (Clasificación por órganos y sistemas) "Trastornos de piel y tejido subcutáneo", con frecuencia desconocida:

Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

~~Los datos provenientes de varios cientos de mujeres tratadas con la dosis estándar de fluconazol (< 200 mg/día) administradas como dosis única o dosis repetidas durante el primer trimestre, no muestran reacciones adversas sobre el feto.~~

Los datos provenientes de varios miles de mujeres embarazadas tratadas con una dosis acumulativa de <ó = 150 mg de Fluconazol, administrado en el primer trimestre, no mostró incremento en el riesgo general de malformaciones en el feto. En un gran estudio

observacional de cohorte, la exposición en el primer trimestre a Fluconazol oral se asoció con un incremento pequeño del riesgo de malformaciones musculoesqueléticas, correspondiendo a aproximadamente 1 caso adicional por 1.000 mujeres tratadas con dosis acumulativas de $\leq 450\text{ mg}$ comparado con mujeres tratadas con azoles tópicos y aproximadamente 4 casos adicionales por 1.000 mujeres tratadas con dosis acumulativas de más de 450 mg. El riesgo relativo ajustado fue de 1,29 (IC 95% 1,05 a 1,58) para 150 mg de Fluconazol y 1,98 (IC 95% 1,23 a 3,17) para dosis mayores de 450 mg de Fluconazol.

Advertencias y precauciones

Candidiasis:

Los estudios han mostrado un incremento en la prevalencia de infecciones por especies de Cándida distintas a C. albicans. Éstas poseen frecuentemente una resistencia inherente (ej: C. krusei y C. auris) o muestran una susceptibilidad reducida a Fluconazol (C. glabrata). Dichas infecciones pueden requerir una terapéutica antifúngica alternativa, secundariamente al fracaso en el tratamiento. Por lo tanto, se recomienda a los prescriptores que tengan en cuenta la prevalencia de la resistencia de varias especies de Cándida al Fluconazol.

Propiedades farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas

Susceptibilidad in vitro

~~C. glabrata muestra un amplio rango de susceptibilidad mientras que C. krusei es resistente a Fluconazol~~ **susceptibilidad reducida a Fluconazol mientras que C. krusei y C. auris son resistentes a Fluconazol.**

https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/fluconazole-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00001404/202003_en.pdf

Novedades Nacionales

RANITIDINA / ATC: A02BA02

Medicamento para trastornos relacionados con la acidez

Disposición ANMAT 9209/2020: Suspensión preventiva

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, ha emitido la Disposición ANMAT 9209/2020 por la que se suspende preventivamente la comercialización en todo el territorio nacional de todas las especialidades medicinales que contengan Ranitidina como Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA), como monodroga o en asociación con otros IFA, en sus formas farmacéuticas orales, en todas sus concentraciones y presentaciones.

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 diciembre, adecuando la información para los prospectos de los medicamentos que contienen los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA):

-DIPIRONA (METAMIZOL);

-FLUCONAZOL

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.

Otros ítems de Interés

EMA; GUÍA ICH PROPUESTA PARA PROMOVER EL DESARROLLO DE FÁRMACOS ENFOCADO EN EL PACIENTE

(EMA, 10/12/2020)

La EMA ha difundido una información acerca del trabajo en una guía ICH (International Conference on Harmonisation) propuesta para promover el desarrollo de fármacos enfocado en el paciente.

La misma estará bajo consulta pública hasta el 7 de marzo de 2021.

Este documento identifica áreas clave en donde la incorporación de la perspectiva del paciente podría mejorar la calidad, relevancia, seguridad y eficiencia en el desarrollo de fármacos e informar a quienes toman las decisiones regulatorias. También presenta oportunidades en el desarrollo de nuevas guías ICH a fin de proveer un abordaje globalmente armonizado para la inclusión de la perspectiva del paciente de una manera que sea metodológicamente sólida y sostenible tanto para la industria farmacéutica como para las autoridades regulatorias.

Contexto

Los pacientes tienen la experiencia directa de vivir con la enfermedad. Ellos poseen el conocimiento de la enfermedad en su vida de primera mano y en cómo se sienten y funcionan con la misma. Aportan una perspectiva única y valiosa para el desarrollo de un fármaco, la que no puede ser provista por los expertos en clínica, ciencia, legislación y otros. Es importante para las autoridades sanitarias y para quienes investigan medicamentos incorporar la perspectiva del paciente en el desarrollo de fármacos.

El creciente apoyo y compromiso de los pacientes, los avances continuos en tecnologías de la comunicación, internet, redes sociales y una proliferación de los servicios y fuentes de información, han creado un ambiente enriquecido aunque complejo para obtener e incorporar las perspectivas de los pacientes durante el desarrollo de medicamentos y la toma de decisiones. En muchos casos ya se consideraba el enfoque del paciente en los planes de desarrollo tradicionales, buscando la opinión del paciente cuando se estimaba necesario, excepto que los métodos para identificar, recolectar y analizar lo que es significativo para los mismos no poseen un estándar ni se encuentran armonizados. En forma similar, los estudios sistemáticos sobre las preferencias de los pacientes pueden no ser necesarios en muchas situaciones claramente definidas, pero cuando lo sean, será beneficioso que los métodos sigan estándares acordados.

Si se desarrollan herramientas metodológicamente sólidas y se utilizan en los ensayos clínicos; si se desarrollan y utilizan estándares sólidos para el

análisis, reporte y aplicación de resultados, la contribución del paciente puede aportar una fuente valiosa y directa de evidencia respecto a los beneficios y riesgos de un fármaco, incluyendo información relevante sobre sus preferencias cuando fuera necesario.

Durante el proceso de desarrollo del medicamento existe una oportunidad para incrementar la calidad del mismo mediante la inclusión efectiva de la perspectiva del paciente. Las oportunidades incluyen, aunque no se limitan a: comprender el contexto clínico para el desarrollo y evaluación de los medicamentos; características del diseño del producto incluyendo la formulación y los modos de liberación que minimicen la carga y apoyen la adherencia; el desarrollo de criterios de valoración que reflejen los beneficios y los eventos adversos que más les importan a los pacientes; diseñando ensayos clínicos que sustenten una mejor incorporación y retención de los mismos; informando a quienes toman las decisiones regulatorias, incluyendo la aceptabilidad del paciente de los beneficios versus riesgos, versus las preocupaciones de tolerabilidad y el manejo efectivo del riesgo.

A fin de maximizar el beneficio de las perspectivas de los pacientes en estas áreas, las agencias regulatorias y los laboratorios necesitan emplear métodos y medidas que:

- aseguren que la información recolectada sea de una suficiente fiabilidad, validez y representatividad para que sea utilizada como una base en la planificación y la toma de decisiones,
- se puedan implementar de manera oportuna y sostenible,
- sean relevantes para los pacientes (y sus cuidadores) que conviven con la misma enfermedad en múltiples regiones del mundo y refleje conceptos (ej.: dolor, fatiga, funcionamiento físico, etc.) que importen y midan cambios que pudieran ser significativos,
- tengan en cuenta la heterogeneidad de los subgrupos.

Este documento de reflexión identifica una serie de preguntas relevantes acerca del desarrollo de fármacos y las decisiones regulatorias que surgen durante el mismo, proponiendo una guía ICH para que describa los métodos y estándares que se aplicarán al recopilar e incorporar las perspectivas de los pacientes a fin de abordar estas preguntas.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-reflection-paper-proposed-ich-guideline-work-advance-patient-focused-drug-development_en.pdf

AEMPS: MATERIALES SOBRE PREVENCIÓN DE RIESGOS CON MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

(AEMPS, 15/12/2020)

La AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) ha informado que ya se encuentra vigente la instrucción N°1/2020 relativa a los materiales sobre prevención de riesgos con medicamentos de uso humano, cuyo objetivo es actualizar los procedimientos y criterios para la elaboración de estos materiales por parte de los Titulares de la Autorización de Comercialización.

Los materiales sobre prevención de riesgos de medicamentos de uso humano (también conocidos como materiales informativos sobre seguridad), forman parte de las actividades encaminadas a reducir la aparición o minimizar la gravedad de riesgos relevantes asociados a la administración de ciertos medicamentos.

La información de estos materiales, que es complementaria a la proporcionada por las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos, se encuentra dirigida a los profesionales de la salud y/o a los pacientes y tiene como objetivo fundamental proporcionar información relevante acerca del manejo de ciertos riesgos y tratar de minimizarlos. Estos materiales no son necesarios para todos los medicamentos.

Los materiales sobre prevención de riesgos son elaborados por los titulares de la autorización de comercialización, a requerimiento de la AEMPS o de la Comisión Europea. Su justificación, objetivos y elementos clave se definen en el Plan de Gestión de Riesgos (PGR) y forman parte de las condiciones de autorización del medicamento. Ningún tipo de material sobre prevención de riesgos puede distribuirse sin acuerdo previo con la AEMPS. Estos materiales no estarán sujetos a copyright y se publicarán en la página web de la AEMPS.

El objetivo de estas nuevas instrucciones es actualizar los procedimientos y criterios para la elaboración de estos materiales.

Fundamentalmente, se han incluido especificaciones en cuanto al contenido de los materiales; instrucciones para su elaboración por principio activo; mayor accesibilidad a esta información en páginas web; características que deben tener las tarjetas de información al paciente y detalles acerca del modo de distribución, que a partir de ahora deberá llevarse a cabo, siempre que sea posible, por vía electrónica, a través de las sociedades científicas implicadas en el manejo del medicamento, objeto del material sobre prevención de riesgos a distribuir.

<https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/2020-medicamentosusohumano-3/instrucciones-para-la-industria-farmaceutica-relativas-a-materiales-sobre-prevencion-de-riesgos-de-medicamentos-de-uso-humano/>

<https://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/medicamentosUsoHumano/docs/farmacovigilancia/instruccion1-2020.pdf?x27133>

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

<http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/>

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

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventos-adversos>

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

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.