

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

Diciembre de 2021

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

Índice

Novedades Internacionales de Agencias Regulatorias

DEXAMETASONA / ATC: H02AB02

Corticosteroide para uso sistémico

-El PRAC actualiza datos de seguridad acerca de: miocardiopatía hipertrófica en lactantes prematuros; incremento del riesgo de hipoglucemia en neonatos pág. 4

DIPIRONA (METAMIZOL) / ATC: N02BB02

Analgésico y antipirético

-El PRAC actualiza datos de seguridad acerca de: Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) pág. 5

Novedades Nacionales

APALUTAMIDA / ATC: L02BB05

Terapia hormonal: antiandrógeno pág. 7

IBRUTINIB / ATC: L01XE27

Antineoplásico pág.7

Recomendaciones Nacionales

Recomendaciones a los TARC pág. 7

Novedades en Vacunas

Campaña Nacional de Vacunación contra Covid-19:

Recordatorio sobre informes de seguridad en Vacunas pág. 8

Otros ítems de interés

EMA

-GUÍA ICH M7 (Evaluación y control de impurezas reactivas al ADN – mutagénicas- en fármacos, para limitar el potencial de riesgo carcinogénico)

Reseña de los comentarios recibidos pág. 9

EMA:

-GUÍA ICH Q9 (R1) (quality risk management)

Actualización pág. 9

WHO Pharmaceuticals Newsletter..... pág. 10

DEXAMETASONA / ATC: H02AB02

Corticosteroide para uso sistémico

-El PRAC actualiza datos de seguridad acerca de: miocardiopatía hipertrófica en lactantes prematuros; incremento del riesgo de hipoglucemia en neonatos

(EMA, 30/11/2021)

Tomando en cuenta el reporte del PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee / Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia) de la EMA (European Medicines Agency / Agencia Europea de Medicamentos) sobre el PSUR (Periodic Safety Update Report / Informe Periódico de Actualización de Seguridad) para Dexametasona, las conclusiones científicas son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre miocardiopatía hipertrófica en lactantes prematuros desde la literatura científica y el reporte espontáneo de casos mostrando una estrecha relación temporal, una respuesta a la supresión del medicamento (retirada o "dechallenge") positiva (observada luego de la suspensión y/o la reducción de la dosis del fármaco) y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que una relación causal entre Dexametasona de uso parenteral y miocardiopatía hipertrófica en lactantes prematuros es al menos una posibilidad razonable.

El PRAC observa también que la literatura científica indica un incremento del riesgo de hipoglucemia neonatal a continuación de la administración prenatal de Dexametasona.

El comité concluye que, como consecuencia de todo lo mencionado, debe actualizarse la información del medicamento.

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 y es de la opinión que, sobre la base de las conclusiones científicas, el balance beneficio/riesgo de los medicamentos que contienen Dexametasona no se ha modificado, sujeto a los cambios propuestos en la información del producto. La información para ser incluida es la siguiente (nuevo texto **subrayado y en negrita**):

Para medicamentos que contienen Dexametasona de uso parenteral

Advertencias especiales y precauciones

Miocardiopatía hipertrófica

Se ha reportado miocardiopatía hipertrófica en lactantes nacidos prematuros luego de la administración sistémica de corticosteroides

incluyendo Dexametasona. En la mayoría de los casos reportados, ésta fue reversible al suspender el tratamiento. Se debería realizar monitoreo y evaluación diagnóstica de la función y estructura cardíaca en lactantes prematuros tratados con Dexametasona sistémica.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Debería agregarse la siguiente advertencia:

Existen estudios que muestran un incremento de riesgo de hipoglucemia neonatal a continuación de la administración prenatal de un curso corto de corticosteroides incluyendo Dexametasona en mujeres con riesgo de parto prematuro tardío.

Reacciones adversas

Debería agregarse la siguiente reacción adversa bajo el SOC* "Trastornos cardíacos":

Frecuencia desconocida: **Miocardiopatía hipertrófica en lactantes nacidos prematuros**

*SOC: clasificación Sistema Órgano Clase

https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/dexamethasone-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable_en.pdf

DIPIRONA (METAMIZOL) / ATC: N02BB02

Analgésico y antipirético

-El PRAC actualiza datos de seguridad acerca de: Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

(EMA, 13/12/2021)

Tomando en cuenta el reporte del PRAC de la EMA sobre el PSUR para Dipirona (Metamizol), las conclusiones científicas son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre la Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) a partir del reporte espontáneo de casos y la literatura científica con una relación temporal compatible, una respuesta a la supresión del medicamento (retirada o "dechallenge") y/o re exposición ("rechallenge") positiva y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que una relación causal entre Dipirona (Metamizol) y Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) es al menos una posibilidad razonable.

El comité concluye que, como consecuencia, debe actualizarse la información del medicamento.

El CMDh acuerda con las conclusiones realizadas por el PRAC y es de la opinión que, sobre la base de las conclusiones científicas, el balance beneficio/riesgo de los medicamentos que contienen Dipirona (Metamizol) no se ha modificado, sujeto a los cambios propuestos en la información del producto. La información para ser incluida es la siguiente (nuevo texto **subrayado y en negrita**, texto a retirar tachado):

Advertencias especiales y precauciones de uso
(La información debería ser incluida como sigue)

Reacciones adversas cutáneas severas

Se han reportado reacciones adversas cutáneas **severas** ~~con riesgo de vida~~ **incluyendo** casos de síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) **y reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) que pueden ser de riesgo de vida o fatales**, ~~con el uso~~ en el **tratamiento** con Dipirona (Metamizol).

Debería advertirse a los pacientes acerca de los signos y síntomas y monitorear de cerca las reacciones en piel.

En caso que aparezcan **signos** y síntomas **sugestivos de estas reacciones** ~~o se desarrollan signos de SSJ, NET (como una erupción en piel progresiva frecuentemente con ampollas o lesiones mucosas)~~ debería suspenderse la Dipirona (Metamizol) ~~debe discontinuarse el tratamiento~~ inmediatamente, y no debe ser reiniciada en ningún momento.

Reacciones adversas

Se han reportado reacciones adversas cutáneas severas, incluyendo síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) **y reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)** en asociación con el tratamiento con Dipirona (Metamizol).

(La siguiente reacción adversa debería agregarse bajo el SOC trastornos de piel y tejido subcutáneo):

Frecuencia desconocida: **reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)**

https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/metamizole-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00001997/202103_en.pdf

Novedades Nacionales

APALUTAMIDA / ATC: L02BB05 **Terapia hormonal: antiandrógeno**

Janssen Cilag Farmacéutica S.A. ha comunicado mediante expediente N° EX-2021-112966954- -APN-DGA#ANMAT que distribuirá una Carta de Comunicación Directa a los Profesionales de la Salud sobre Información relativa al síndrome de Stevens Johnson observado post comercialización, con frecuencia desconocida. Las reacciones adversas cutáneas severas incluirían: síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET). Además, planean la actualización de la información en el prospecto.

IBRUTINIB / ATC: L01XE27 **Antineoplásico**

JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A, por expediente N° EX-2021-118260393- APN-DGA#ANMAT hace referencia a las conclusiones del PRAC de la EMA: "Habiendo considerado la evidencia disponible de la revisión acumulada proporcionada por el TARC para "Imbruvica" (Janssen-Cilag International NV), el PRAC ha acordado que el riesgo de muerte súbita o cardíaca asociado con Ibrutinib y el uso concomitante de inhibidores de la ECA no parece ser plausible. No se considera justificada ninguna acción adicional en esta etapa para esta señal; sin embargo, el TARC de Imbruvica debe continuar monitoreando estos eventos como parte de la vigilancia de seguridad de rutina".

Recomendaciones Nacionales

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

De acuerdo a las obligaciones previstas según Disposición ANMAT N° 5358/2012 (Buenas Prácticas de Farmacovigilancia), se recomienda la actualización de los datos de seguridad que se han referido en el ítem de Novedades Internacionales de diciembre, adecuando la información para los prospectos de los medicamentos que contienen los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA):

- DEXAMETASONA;**
- DIPIRONA (METAMIZOL)**

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. N° 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). Sin perjuicio de ello siguen vigentes los modos de notificación habituales utilizados por el SNFVG.

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

EMA:

-GUÍA ICH M7 (Evaluación y control de impurezas reactivas al ADN – mutagénicas- en fármacos, para limitar el potencial de riesgo carcinogénico)

Reseña de los comentarios recibidos

(EMA, 15/12/2021)

La EMA ha publicado una reseña de los comentarios recibidos en cuanto a la actualización de la guía ICH* M7 (Evaluación y control de impurezas reactivas al ADN –mutagénicas- en fármacos, para limitar el potencial de riesgo carcinogénico).

*ICH: International Conference on Harmonisation

https://www.ema.europa.eu/en/documents/comments/overview-comments-received-draft-ich-guideline-m7-assessment-control-dna-reactive-mutagenic_en.pdf

EMA:

-GUÍA ICH Q9 (R1) (quality risk management): Actualización

(EMA, 16/12/2021)

La EMA ha publicado un proyecto de texto sobre la actualización de la guía ICH Q9 (R1) acordado por el grupo de trabajo de expertos (ICH Expert Working Group), el que se encontrará bajo consulta pública hasta el 15/03/2022

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals_en-1.pdf

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/who-pharmaceuticals-newsletter---n-4-2021>

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.snfv@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.