

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

Septiembre de 2024

**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

ÁCIDO SALICÍLICO (Uso tópico) / ATC: D01AE12

Preparaciones con ácido salicílico

-Riesgos durante el embarazo pág. 4

ATOMOXETINA / ATC: N06BA09

Psicoestimulante

-Síndrome serotoninérgico; bruxismo;

-En pacientes pediátricos: reportes de casos de agresión física o comportamiento amenazante y pensamientos de dañar a otros pág. 6

DIDROGESTERONA - ESTRADIOL / ATC: G03DB01

Progestágeno

-Meningioma pág. 8

DIPIRONA (METAMIZOL) / ATC: N02BB02

Analgésico y antipirético

EMA

-Recomendaciones para minimizar los resultados graves de la agranulocitosis, reacción adversa ya conocida con el analgésico dipirona pág. 9

DIPIRONA (METAMIZOL) / ATC: N02BB02

Analgésico y antipirético

EMA

-La agencia recomienda actualización de la información del medicamento pág. 12

GLATIRAMERO ACETATO / ATC: L03AX13

Inmunomodulador

-Reacciones anafilácticas pág. 13

MEDROXIPROGESTERONA ACETATO / ATC: G03DA02

Progestágeno

-Meningioma pág. 16

TOCILIZUMAB / ATC: L04AC07

Inmunosupresor

-Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) ... pág. 18

Recomendaciones Nacionales

Recomendaciones a los TARC:

-Información en los prospectos

-Carta a los profesionales de la salud pág. 19

Otros ítems de interés

EMA

-Documento conceptual sobre la revisión de las Guías en evaluación de riesgos de los medicamentos con respecto a la reproducción humana y la lactancia: de los datos al prospecto pág. 20

EMA

-PRAC: Criterios para priorizar la investigación de impacto (Rev. 1) pág. 21

WHO Pharmaceuticals Newsletter..... pág. 21

ÁCIDO SALICÍLICO (Uso tópico) / ATC: D01AE12
Preparaciones con ácido salicílico
-Riesgos durante el embarazo

(EMA; 06/09/2024)

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 el ácido acetil salicílico (uso tópico), las conclusiones científicas son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre el riesgo esperado del uso tópico del ácido salicílico durante el embarazo procedentes de la bibliografía, y debido a la información en cuanto a medicamentos de la misma clase terapéutica, el PRAC considera que una relación causal entre las formulaciones cutáneas de ácido salicílico (uso tópico) y un mayor riesgo de uso durante el embarazo es al menos una posibilidad razonable.

El comité concluyó que, en consecuencia, la información de los medicamentos que contienen ácido salicílico (uso tópico) debe modificarse.

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**):

En el caso de los productos para uso cutáneo, 100 mg/ml de solución, parche, gel y yeso adhesivo.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Las recomendaciones para el uso durante el embarazo deben modificarse como sigue:

Embarazo

No hay datos o hay una cantidad limitada de datos procedentes del uso de [nombre del medicamento] durante el embarazo.

[Nombre del medicamento] no debe utilizarse durante el embarazo, excepto para el tratamiento a corto plazo de una pequeña [zona de la piel], [verruga], [callo], [ojo de gallo].

Se desconoce si la exposición sistémica [nombre del medicamento] alcanzada después de la administración tópica puede ser nociva para el embrión o feto.

Durante el tercer trimestre del embarazo, el uso sistémico de inhibidores de la prostaglandina sintetasa puede inducir toxicidad cardiopulmonar y renal en el feto. Al final del embarazo puede producirse un tiempo prolongado de hemorragia tanto en la madre como en el niño, y el parto puede retrasarse

Para los medicamentos de uso cutáneo en solución al 10 % o gel en el cuero cabelludo.

Contraindicaciones

Debe añadirse la contraindicación siguiente:

- tercer trimestre del embarazo

Fertilidad, embarazo y lactancia

Las recomendaciones para el uso durante el embarazo deben modificarse como sigue:

Embarazo

No hay datos o hay una cantidad limitada de datos procedentes del uso de [nombre del medicamento] durante el embarazo.

Se desconoce si la exposición sistémica [nombre del medicamento] alcanzada después de la administración tópica puede ser nociva para el embrión o feto.

Durante el primer y segundo trimestre del embarazo, [nombre del medicamento] no debe utilizarse a menos que sea claramente necesario. Si se utiliza, la dosis debe mantenerse lo más baja posible y la duración del tratamiento lo más corta posible

Durante el tercer trimestre del embarazo, el uso sistémico de inhibidores de la prostaglandina sintetasa puede inducir toxicidad cardiopulmonar y renal en el feto. Al final del embarazo puede producirse un período prolongado de hemorragia tanto en la madre como en el niño, y el parto puede retrasarse. Por lo tanto, [nombre del medicamento] está contraindicado durante el último trimestre del embarazo

Para productos de uso oftálmico

Fertilidad, embarazo y lactancia

Las recomendaciones para el uso durante el embarazo deben modificarse como sigue:

Embarazo

En el uso previsto no se prevén efectos durante el embarazo, ya que la exposición sistémica al ácido salicílico es insignificante. [Nombre del medicamento] puede utilizarse durante el embarazo.

https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/salicylic-acid-topical-use-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00002680-202312_es.pdf

ATOMOXETINA / ATC: N06BA09

Psicoestimulante

-Síndrome serotoninérgico; bruxismo;

-En pacientes pediátricos: reportes de casos de agresión física o comportamiento amenazante y pensamientos de dañar a otros

(EMA; 03/09/2024)

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del PRAC de la EMA sobre los informes periódicos de seguridad (IPAS) para atomoxetina, las conclusiones científicas son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre el/los riesgo/ s de Síndrome serotoninérgico, bruxismo y la ideación homicida procedentes de la bibliografía y de comunicaciones espontáneas, incluyendo en algunos casos una estrecha relación temporal, una retirada y/o re-exposición positiva y debido a un mecanismo de acción plausible, el Estado Miembro de Referencia considera que existe una relación causal, al menos con una posibilidad razonable entre atomoxetina y el Síndrome serotoninérgico, bruxismo y la ideación homicida. El Estado Miembro de Referencia concluyó que, en consecuencia, la información de los medicamentos que contienen atomoxetina debe modificarse.

El CMDh 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**):

Síndrome serotoninérgico

Advertencias especiales y precauciones de uso

Síndrome serotoninérgico:

Se ha notificado síndrome serotoninérgico tras el uso concomitante de atomoxetina con otros medicamentos serotoninérgicos (por ejemplo, inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina [IRSN], inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS], otros IRSN, triptanes, opioides y antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos). Si está justificado el uso concomitante de atomoxetina con un medicamento serotoninérgico, es importante el pronto reconocimiento de los síntomas del síndrome serotoninérgico. Estos síntomas pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, anomalías neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales.

Interacciones

Medicamentos serotoninérgicos

Atomoxetina debe utilizarse con precaución en combinación con medicamentos serotoninérgicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), opioides como tramadol y antidepresivos tetracíclicos o tricíclicos, ya que aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico, una situación que amenaza potencialmente la vida

Sobredosis

En algunos casos de sobredosis con atomoxetina se han comunicado crisis convulsivas y en muy raras ocasiones prolongación del intervalo QT **y síndrome serotoninérgico.**

Comportamiento agresivo, hostilidad o labilidad emocional:

Advertencias especiales y precauciones de uso

Comportamiento agresivo, hostilidad o labilidad emocional

La hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento negativista e irritación) fue constatada con más frecuencia en ensayos clínicos con niños, adolescentes y adultos tratados con atomoxetina frente a aquellos tratados con placebo. En ensayos clínicos en niños tratados con Atomoxetina se observó labilidad emocional con mayor frecuencia que en los tratados con placebo. En general, los pacientes deben ser estrechamente vigilados por si aparece o empeora el comportamiento agresivo, la hostilidad o la labilidad emocional.

Se han notificado casos graves en pacientes pediátricos, incluidos casos de agresión física o comportamiento amenazante y pensamientos de dañar a otros. Se debe aconsejar a los familiares y cuidadores de pacientes pediátricos tratados con atomoxetina que avisen a un profesional sanitario de inmediato si observan cambios significativos en el estado de ánimo o en los patrones de comportamiento, particularmente después de comenzar el tratamiento o cambiar la dosis. Los médicos deben evaluar la necesidad de ajustar la dosis o suspender el tratamiento en pacientes que experimenten cambios de comportamiento.

Bruxismo (solo población pediátrica):

Reacciones adversas

Debe ser incluido para población pediátrica bajo el SOC* "Trastornos psiquiátricos":

Frecuencia desconocida: Bruxismo.

*SOC: Clasificación Sistema, Órgano, Clase

https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/atomoxetine-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00000262-202311_es.pdf

DIDROGESTERONA - ESTRADIOL / ATC: G03DB01
Progestágeno
-Meningioma

(EMA; 12/09/2024)

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del PRAC de la EMA sobre los informes periódicos de seguridad (IPAS) para didrogesterona-estradiol, las conclusiones científicas son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre el riesgo de meningioma en publicaciones y notificaciones espontáneas, incluidos en 2 casos una relación temporal indicativa y una estabilización o reducción del volumen tumoral tras suspender la administración del fármaco, y debido a un mecanismo de acción plausible, el comité considera que la relación causal entre didrogesterona / estradiol y meningioma es, al menos, una posibilidad razonable.

El PRAC concluyó que, en consecuencia, la información de los medicamentos que contienen didrogesterona / estradiol debe modificarse.

El CMDh 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**):

Contraindicaciones

Las contraindicaciones deben añadirse de la siguiente manera:

-Meningioma o antecedentes de meningioma.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Subsección "Patologías que se deben supervisar":

La paciente debe controlarse con más atención si presenta cualquiera de las siguientes patologías, o si se han agravado durante el embarazo o un tratamiento hormonal anterior. Se debe tener en cuenta que esas patologías pueden repetirse o agravarse durante el tratamiento con (nombre del medicamento), en particular:

[...]

Meningioma

Se ha notificado el desarrollo de meningiomas (únicos y múltiples) en asociación con el uso de [nombre del medicamento]. Debe hacerse un seguimiento de las pacientes en busca de signos y síntomas de meningioma conforme a la práctica clínica. Si se diagnostica un meningioma a una paciente, debe detenerse cualquier tratamiento que contenga [nombre del medicamento]. Se ha observado una reducción del tumor tras suspender la administración del tratamiento.

DIPIRONA (METAMIZOL) / ATC: N02BB02

Analgésico y antipirético

EMA

-Recomendaciones para minimizar los resultados graves de la agranulocitosis, reacción adversa ya conocida con el analgésico dipirona

(EMA; 20/10/2024); (AEMPS; 06/09/2024); (AIFA; 06/10/2024); (BfArM; 20/09/2023)

El 18 de septiembre de 2024, el CMDh respaldó las medidas recomendadas por el PRAC de la EMA, para minimizar las consecuencias graves de agranulocitosis, una reacción adversa conocida ocasionada por el analgésico dipirona (metamizol). La agranulocitosis involucra una disminución de granulocitos aguda y súbita, un tipo de glóbulos blancos, lo que puede llevar a infecciones severas e incluso fatales.

La agranulocitosis es una reacción adversa conocida de los medicamentos que contienen dipirona y puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento o poco después luego de suspenderlo, incluso en pacientes que han utilizado estos medicamentos previamente sin complicaciones. Esta reacción adversa grave no se relaciona con la dosis utilizada del medicamento. Las medidas de minimización de riesgo varían entre los países.

Se inició una revisión a requerimiento de la Agencia Finlandesa de Medicamentos, debido a que aún se reportaban casos de agranulocitosis por dipirona a pesar de un reciente fortalecimiento de las medidas de minimización de riesgo en Finlandia.

Se revisó toda la evidencia disponible, incluidos los datos desde la literatura científica, datos de seguridad post comercialización e informaciones remitidas por las partes interesadas como los pacientes y los profesionales de la salud. Durante la revisión, el PRAC pidió asesoramiento a un grupo experto de especialistas experimentados en el manejo del dolor, hematólogos, médicos generales, farmacéuticos y representantes de pacientes.

Luego de revisar los datos sobre el riesgo de agranulocitosis por dipirona, el PRAC concluyó que era necesario actualizar las advertencias existentes en la información del medicamento. Las modificaciones están dirigidas a incrementar la toma de conciencia de esta reacción adversa grave tanto en

los pacientes como en los profesionales de la salud y facilitar su detección precoz y diagnóstico.

El comité recomendó que los profesionales de la salud deban informar a los pacientes suspender la administración de estos medicamentos y busquen atención médica inmediata si ellos desarrollan síntomas de agranulocitosis. Éstos incluyen fiebre, escalofríos, llagas en la garganta y llagas dolorosas sobre las mucosas, especialmente en la boca, nariz y garganta, o en las regiones genital o anal. Los pacientes deben permanecer alertas en la detección de estos síntomas tanto durante el tratamiento como también durante un tiempo breve luego de suspenderlo.

En caso que la dipirona se administre para la fiebre, algunos síntomas precoces de agranulocitosis pueden pasar desapercibidos. De forma similar, cuando los antibióticos se utilizan junto con la dipirona, estos síntomas también podrían ser enmascarados.

Si los pacientes desarrollan síntomas de agranulocitosis, inmediatamente debe realizarse un análisis de laboratorio con recuento de células sanguíneas. El tratamiento debe ser interrumpido mientras se aguardan los resultados.

El PRAC también recomendó que la dipirona no se utilice en pacientes que se encuentran en riesgo de agranulocitosis, o son susceptibles a una agranulocitosis. Éstos incluyen pacientes quienes previamente experimentaron agranulocitosis ocasionada por dipirona o medicamentos similares conocidos como pirazonas o pirazolidinas, quienes tienen problemas en su médula ósea o quienes tienen una condición que afecta la producción o funcionamiento de las células sanguíneas.

El PRAC concluyó que los beneficios con los medicamentos que contienen dipirona continúan superando los riesgos. Sin embargo, se actualizará la información de los medicamentos que contienen dipirona con estas recomendaciones.

Información para los profesionales de la salud

- La agranulocitosis inducida por dipirona (también llamada metamizol) no es dosis dependiente y puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento o poco después luego de suspenderlo, incluso en pacientes que han utilizado estos medicamentos previamente sin complicaciones.
- Los pacientes tratados con dipirona deben ser instruídos acerca de que se mantengan vigilantes en la detección de síntomas de agranulocitosis durante el tratamiento y brevemente luego de suspenderlo ya que la misma puede tener un comienzo retrasado. También debe aconsejarse en cuanto a que si desarrollan los síntomas mencionados discontinúen el tratamiento y busquen atención médica inmediatamente.
- En caso que la dipirona se administre para la fiebre, algunos síntomas precoces de agranulocitosis pueden pasar desapercibidos. De forma similar, los síntomas también pueden ser enmascarados si la dipirona es recibida junto con un antibiótico.
- Si los pacientes desarrollan síntomas de agranulocitosis, debe realizarse inmediatamente un análisis de laboratorio con recuento de células sanguíneas y discontinuar el tratamiento antes de que los resultados se encuentren disponibles. En caso que se confirme, no debe reintroducirse el tratamiento

- No se recomienda más el monitoreo de rutina del recuento de células sanguíneas ya que la revisión no identificó ninguna evidencia que sustente su efectividad para la detección precoz de la agranulocitosis inducida por dipirona.
- La dipirona se encuentra contraindicada en pacientes con un episodio previo de agranulocitosis inducida por dipirona o agranulocitosis inducida por otras pirazolonas o pirazolidinas, alteración de la función de la médula ósea o enfermedades del sistema hematopoyético.
- Las advertencias ya se encuentran, a fin de minimizar este riesgo. Sin embargo, se actualizará la información del producto para fortalecer dichas advertencias existentes y aumentar la concientización entre los pacientes y los profesionales de la salud y facilitar la detección temprana y el diagnóstico de la agranulocitosis inducida por dipirona.

La EMA refiere que se enviará una carta a los profesionales de la salud, que incluyan estas recomendaciones.

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/metamizole-containing-medicinal-products-0>

https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metamizole-containing-medicinal-products-article-107i-referral-ema-recommends-measures-minimise-serious-outcomes-known-side-effect-painkiller-metamizole_en.pdf-0

<https://www.aemps.gob.es/informa/metamizol-y-riesgo-de-agranulocitosis-conclusiones-de-la-evaluacion-europea/>

https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/EN/RV_STP/m-r/metamizol2.html

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2209305/2024.09.09_com-EMA_metamizolo_IT.pdf

DIPIRONA (METAMIZOL) / ATC: N02BB02

Analgésico y antipirético

EMA

-La agencia recomienda actualización de la información del medicamento

(EMA; 20/09/2024)

Actualizaciones de la información del medicamento en las secciones relevantes

Posología y método de administración (y/o cualquier otra sección en caso de que aplique)

[Remover cualquier recomendación acerca del análisis de laboratorio de recuento sanguíneo a los pacientes en forma regular.]

[Remover cualquier sugerencia acerca de que el riesgo de agranulocytosis se incrementa luego de una semana de uso, o por utilización a largo plazo.]

Contraindicaciones

[Deberían agregarse las siguientes contraindicaciones]

-Agranulocitosis inducida por dipirona, otras pirazolonas o pirazolidinas, en la historia clínica del paciente

-Alteración de la función de la médula ósea o enfermedades del sistema hematopoyético.

Advertencias especiales y precauciones de uso

Agranulocitosis

El tratamiento con dipirona puede ocasionar agranulocitosis, la que puede ser fatal. Puede ocurrir incluso en pacientes que han utilizado estos medicamentos previamente sin complicaciones

La agranulocitosis inducida por dipirona es una reacción adversa idiosincrática. No es dosis dependiente y puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento o poco después luego de suspenderlo

Los pacientes tratados con dipirona deben ser instruídos acerca de discontinuar el tratamiento y buscar atención médica inmediatamente en caso de que aparezca cualquier síntoma sugestivo de agranulocitosis (ej., fiebre, escalofríos, llagas en la garganta y llagas dolorosas sobre las mucosas, especialmente en la boca, nariz y garganta, o en las regiones genital o anal).

En caso que la dipirona se administre para la fiebre, algunos síntomas de agranulocitosis que surjan pueden pasar desapercibidos. De forma

similar, los síntomas también pueden ser enmascarados si la dipirona es recibida junto con un antibiótico.

Si los pacientes desarrollan síntomas sugestivos de agranulocitosis, debe realizarse inmediatamente un análisis de laboratorio con recuento de células sanguíneas y discontinuar el tratamiento antes de que los resultados se encuentren disponibles. En caso que se confirme, no debe reintroducirse el tratamiento.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metamizole-containing-medicinal-products-article-107i-referral-annex-iii_en.pdf

GLATIRAMERO ACETATO / ATC: L03AX13

Inmunomodulador

-Reacciones anafilácticas

(EMA; 02/09/2024)

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del PRAC de la EMA sobre los informes periódicos de seguridad (IPAS) para glatiramero acetato, las conclusiones científicas son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre «anafilaxia de latencia larga» procedentes de ensayos clínicos, de la bibliografía médica y de notificaciones espontáneas, incluidos casos con una relación temporal compatible, y debido a la existencia de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que una relación causal entre glatiramero y «anafilaxia de latencia larga» es al menos una posibilidad razonable.

El PRAC concluyó que, en consecuencia, la información de los medicamentos que contienen glatiramero acetato debe modificarse.

El CMDh 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**, texto eliminado ~~tachado~~):

[Aplicable a los productos que contienen acetato de glatiramero en dosis de 20 mg/ml y 40 mg/ml]

Advertencias especiales y precauciones de uso

Se debe modificar una advertencia de la siguiente manera:

[Nombre del producto] sólo debe administrarse subcutáneamente. [Nombre del producto] no debe administrarse por vía intravenosa o intramuscular.

El acetato de glatiramero puede causar reacciones tras la inyección así como reacciones anafilácticas:

Reacciones tras la inyección

El médico que trata al paciente debe explicarle que al menos uno de los siguientes síntomas puede ocurrir a los pocos minutos de una inyección de [nombre del producto]: vasodilatación (rubefacción), dolor torácico, disnea, palpitaciones o taquicardia. La mayoría de estos síntomas son de corta duración y remiten espontáneamente sin secuelas. Si apareciera un efecto adverso grave, el paciente debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con [nombre del producto] y contactar con su médico u otro médico de urgencias. Según criterio médico podría instaurarse tratamiento sintomático. No hay evidencias que sugieran la existencia de algún grupo determinado de pacientes con un riesgo especial para estas reacciones. Sin embargo, se debe tener precaución cuando [nombre del producto] se administra a pacientes con alteraciones cardíacas preexistentes. Debe realizarse un seguimiento regular de estos pacientes durante el tratamiento.

~~Raramente se han comunicado convulsiones y/o reacciones alérgicas o anafilactoides.~~

Reacciones anafilácticas

~~Raramente podrían aparecer reacciones de hipersensibilidad graves (por ejemplo, broncoespasmo, anafilaxis o urticaria). **Se pueden producir reacciones anafilácticas poco después de la administración de acetato de glatiramero, incluso meses o años después del inicio del tratamiento. Se han notificado casos con un desenlace mortal. Algunos signos y síntomas de las reacciones anafilácticas se pueden superponer con las reacciones tras la inyección.** Si las reacciones son graves, debe instaurarse el tratamiento adecuado y suspenderse el tratamiento con [nombre del producto].~~

~~**Se debe informar a todos los pacientes que reciban tratamiento con [nombre del producto] y a sus cuidadores sobre los signos y síntomas específicos de las reacciones anafilácticas y se les debe indicar que soliciten inmediatamente atención médica de urgencia si experimentan dichos síntomas.**~~

~~**Si se produce una reacción anafiláctica, se debe suspender el tratamiento con [nombre del producto].**~~

[Aplicable a los productos que contienen acetato de glatiramero en dosis de 20 mg/ml]

Reacciones adversas

Se debe añadir la siguiente reacción adversa en el SOC «Trastornos del sistema inmunológico»

Frecuencia $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$: **Reacción anafiláctica**

[..]

La descripción de determinadas reacciones adversas que aparece debajo de la tabla de reacciones adversas se debe modificar de la siguiente manera:

~~Se obtuvo la siguiente notificación de reacción adversa de pacientes con EM tratados con [nombre del producto] en ensayos clínicos no controlados y en la experiencia post-comercialización de [nombre del producto]: reacciones de hipersensibilidad (incluyendo la aparición rara de anafilaxis $\rightarrow 1/10.000$, $< 1/1.000$).~~

Descripción de determinadas reacciones adversas

Se pueden producir reacciones anafilácticas poco después de la administración de acetato de glatiramero, incluso meses o años después del inicio del tratamiento

[Aplicable a los productos que contienen acetato de glatiramero en dosis de 40 mg/ml]

Reacciones adversas

Se debe añadir la siguiente reacción adversa en el SOC «Trastornos del sistema inmunológico»

Frecuencia con una frecuencia $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$: **Reacción anafiláctica**
[..]

La descripción de determinadas reacciones adversas que aparece debajo de la tabla de reacciones adversas se debe modificar de la siguiente manera:

~~Se obtuvieron raras notificaciones de reacciones anafilactoides ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) en pacientes con EM tratados con [nombre del producto] en ensayos clínicos no controlados y en la experiencia postcomercialización de [nombre del producto].~~

[...]

Cabe indicar algunas reacciones adversas específicas:

~~- Se observaron raramente respuestas anafilácticas ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en los pacientes con EM tratados con acetato de glatiramero en dosis de 20 mg/ml en ensayos clínicos no controlados y en la experiencia poscomercialización. Las notificaron un 0,3% de los pacientes tratados con acetato de glatiramero en dosis de 40 mg/ml (poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).~~

Se pueden producir reacciones anafilácticas poco después de la administración de acetato de glatiramero, incluso meses o años después del inicio del tratamiento.

https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/glatiramer-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00001529-202311_es.pdf

Esta información es complementaria a la publicada por el Departamento en las Novedades Internacionales de ANMAT en agosto de 2024

MEDROXIPROGESTERONA ACETATO / ATC: G03DA02
Progestágeno
-Meningioma

(EMA; 30/09/2024)

El PRAC de la EMA, luego de considerar la evidencia disponible en EudraVigilance y en la literatura científica, así como la revisión acumulada remitida por los TARC (Titulares de Autorización de Registro y Comercialización) de medroxiprogesterona acetato (MPA) (para todas las formas farmacéuticas inyectables y también la oral ≥ 100 mg), ha acordado la modificación de la información (nuevo texto subrayado):

Contraindicaciones

Productos que contienen MPA con indicaciones no oncológicas (todas las formulaciones inyectables y formulaciones orales ≥ 100 mg):

Meningioma o antecedentes de meningioma.

Productos que contienen MPA con indicaciones tanto oncológicas como no oncológicas (todas las formulaciones inyectables y formulaciones orales ≥ 100 mg):

Meningioma o antecedentes de meningioma (para indicaciones no oncológicas).

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Productos que contienen MPA con indicaciones no oncológicas (todas las formulaciones inyectables y formulaciones orales ≥ 100 mg):

Meningioma

Se han notificado casos de meningioma (único y múltiple) en pacientes tratados con acetato de medroxiprogesterona durante un tiempo prolongado (varios años). Para detectar signos y síntomas de meningioma, se debe vigilar a los pacientes tratados con acetato de medroxiprogesterona, de acuerdo con la práctica clínica. Si se diagnostica meningioma a un paciente, como medida de precaución deberá interrumpirse el tratamiento con acetato de medroxiprogesterona. En algunos casos, se observó una disminución del meningioma tras la interrupción del tratamiento con sistemas «depot» de liberación de acetato de medroxiprogesterona.

Medicamentos que contienen MPA para indicaciones oncológicas (todas las formulaciones inyectables y las formulaciones orales ≥ 100 mg de):

Meningioma

Se han notificado casos de meningioma (único y múltiple) en pacientes tratados con acetato de medroxiprogesterona durante un tiempo prolongado (varios años). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de meningiomas, de acuerdo con la práctica clínica. Si se diagnostica meningioma a un paciente, deberá estudiarse cuidadosamente caso por caso la necesidad de continuar el tratamiento con acetato de medroxiprogesterona, teniendo en cuenta los beneficios y riesgos de cada caso. En algunos casos, se observó una disminución del meningioma tras la interrupción del tratamiento con sistemas «depot» de liberación de acetato de medroxiprogesterona.

Productos que contienen MPA con indicaciones tanto oncológicas como no oncológicas (todas las formulaciones inyectables y formulaciones orales \geq 100 mg):

Meningioma

Se han notificado casos de meningioma (único y múltiple) en pacientes tratados con acetato de medroxiprogesterona durante un tiempo prolongado (varios años). Para detectar signos y síntomas de meningioma se debe vigilar a los pacientes tratados con acetato de medroxiprogesterona, de acuerdo con la práctica clínica.

En algunos casos, se observó una disminución del meningioma tras la interrupción del tratamiento con sistemas «depot» de liberación de acetato de medroxiprogesterona. Si a un paciente tratado para una indicación no oncológica se le diagnostica meningioma, como medida de precaución deberá interrumpirse el tratamiento con acetato de medroxiprogesterona.

Si a un paciente tratado para una indicación oncológica se le diagnostica meningioma, deberá estudiarse cuidadosamente caso por caso la necesidad de continuar el tratamiento con acetato de medroxiprogesterona, teniendo en cuenta los beneficios y riesgos individuales.

Reacciones adversas

Productos que contienen MPA para todas las formulaciones inyectables y las formulaciones orales \geq 100 mg:

SOC Neoplasias benignas, malignas y no especificadas:
Frecuencia desconocida: meningioma.

Propiedades farmacodinámicas

Productos que contienen MPA para todas las formulaciones inyectables y las formulaciones orales \geq 100 mg:

Basándose en los resultados de un estudio epidemiológico de casos y controles realizado en Francia, se ha observado una asociación entre acetato de medroxiprogesterona y meningioma. Este estudio se basó en datos del Sistema Nacional de Datos de Salud de Francia (SNDS — Système National des Données de Santé) e incluyó a una población de 18.061 mujeres sometidas a cirugía intracraneal por meningioma y 90.305 mujeres sin meningioma. Se comparó la exposición al acetato de medroxiprogesterona inyectable de 150 mg/3 ml entre las mujeres que se sometieron a cirugía

intracraneal para la detección de meningioma y las mujeres sin meningioma. Los análisis mostraron un riesgo excesivo de meningioma con el uso de acetato de medroxiprogesterona 150 mg/3 ml [9/18 061 (0,05 %) frente a 11/90 305 (0,01 %), OR 5,55 (IC del 95 % 2,27 a 13,56)]. Este riesgo excesivo parece deberse principalmente al uso prolongado (≥ 3 años) del acetato de medroxiprogesterona.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-2-5-september-2024-prac-meeting_en.pdf

https://www.ema.europa.eu/es/documents/prac-recommendation/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-2-5-september-2024-prac_es.pdf

TOCILIZUMAB / ATC: L04AC07

Inmunosupresor

-Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

(FDA; 20/09/2024)

El CDER (Center for Drug Evaluation and Research / Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos) de la FDA (Food and Drug Administration / Administración de Alimentos y Medicamentos) de los Estados Unidos de América ha aprobado modificaciones en la información de seguridad del prospecto del medicamento que contiene tocilizumab.

Entre otros datos añadidos y/o revisados (subrayados):

Advertencias y Precauciones

Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia

...

En el marco de la post comercialización, han ocurrido eventos de reacciones de hipersensibilidad, incluidas anafilaxia y muerte, en pacientes tratados con un rango de dosis del medicamento ACTEMRA (tocilizumab) intravenoso, con o sin terapias concomitantes. Los eventos han ocurrido en pacientes que recibieron premedicación. Los eventos de hipersensibilidad, incluidos los de anafilaxia, han ocurrido tanto con reacción previa de hipersensibilidad como sin reacciones previas, y tan precozmente como la primera infusión del fármaco. Además, se han reportado reacciones adversas cutáneas severas, incluida la reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), en pacientes con condiciones autoinflamatorias tratados con este medicamento.

Tocilizumab para uso endovenoso debería ser infundido solo por un profesional de la salud con el respaldo médico apropiado en el manejo de la anafilaxia. Para la inyección subcutánea, advertir a los pacientes que, en caso

que experimenten cualquier síntoma de una reacción de hipersensibilidad, busquen rápidamente atención médica. En caso que ocurra la reacción de hipersensibilidad, se debe discontinuar inmediatamente el medicamento. Tratar y monitorear sin demora hasta que los signos y síntomas se resuelvan.

Reacciones adversas

Experiencia post comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante la etapa de post comercialización. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente desde una población de envergadura incierta, no siempre es posible estimar de manera fidedigna su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

-Reacciones de hipersensibilidad: Anafilaxia fatal, síndrome de Stevens-Johnson, reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=440>

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

- ÁCIDO SALICÍLICO (Uso tópico);**
- ATOMOXETINA;**
- DIDROGESTERONA – ESTRADIOL;**
- DIPIRONA (METAMIZOL);**
- GLATIRAMERO ACETATO;**
- MEDROXIPROGESTERONA ACETATO;**
- TOCILIZUMAB**

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.

Carta a los Profesionales de la Salud

Se recomienda a los TARC de medicamentos que contienen el siguiente IFA el envío de carta a los profesionales de la salud:

-DIPIRONA (METAMIZOL)

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, a fin de consensuar el contenido informativo.

Otros ítems de Interés

EMA

-Documento conceptual sobre la revisión de las Guías en evaluación de riesgos de los medicamentos con respecto a la reproducción humana y la lactancia: de los datos al prospecto

(EMA; 03/09/2024)

El PRAC y el CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use / Comité de Medicamentos de Uso Humano) realizan varias actividades en conjunto para implementar guías en "poblaciones y medicamentos especiales". Esto incluye la optimización de una cooperación estrecha en la revisión de la "CHMP Guideline on risk assessment of medicinal products on human

reproduction and lactation: from data to labelling”
(EMA/CHMP/203927/2005)

El documento procura proporcionar orientación actualizada sobre los procesos de integración de datos clínicos y no clínicos para la evaluación de la seguridad de los medicamentos en la fertilidad, en el embarazo y durante la lactancia.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-revision-guideline-risk-assessment-medicinal-products-human-reproduction-lactation-data-labelling_en.pdf

EMA

-PRAC: Criterios para priorizar la investigación de impacto (Rev. 1)

(EMA; 06/09/2024)

Se han establecido criterios en cuanto a la priorización en la investigación de impacto, a fin de facilitar la implementación del “PRAC Strategy on Measuring the Impact of Pharmacovigilance Activities” (‘PRAC Impact Strategy’)

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-criteria-prioritise-impact-research-rev1_en.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/9789240096233>

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.