

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

Octubre de 2021

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

Índice

Novedades Internacionales de Agencias Regulatorias

CARBAMAZEPINA / ATC: N03AF01

Antiepiléptico

-Actualización de datos de seguridad:

Riesgos por exposición durante el embarazo; interacción con Brivaracetam; hiperamoniemia pág. 4

CEFOPERAZONA / ATC: J01DD12

Antibacteriano

-Hematuria pág. 8

FLUOROURACILO (IV) / ATC: L01BC02

Antineoplásico

-Actualización de datos de seguridad pág. 9

PIPERACILINA; PIPERACILINA + TAZOBACTAM / ATC: J01CA12; J01CR05

Antibacterianos

-Linfocitosis hemofagocítica pág. 10

WARFARINA / ATC: B01AA03

Agente antitrombótico

-Nefropatía relacionada con Warfarina pág. 11

Recomendaciones Nacionales

Recomendaciones a los TARC pág. 12

Novedades en Vacunas

Campaña Nacional de Vacunación contra Covid-19:

Recordatorio sobre informes de seguridad en Vacunas pág. 13

VACUNA COVID-19 ASTRAZENECA (ChAdOx1nCoV-19 recombinante) / ATC: J07BX03

Vacuna

-Riesgo de trombocitopenia (incluyendo trombocitopenia inmune) con o sin asociación de sangrado

EMA: Carta a los profesionales de la salud pág. 13

**VACUNA COVID-19 ASTRAZENECA (ChAdOx1nCoV-19 recombinante)
/ ATC: J07BX03**

Vacuna

-Trombocitopenia inmune

EMA: actualización de la información del medicamento pág. 14

**COVID-19 VACCINE JANSSEN: VACUNA CONTRA COVID-19
[Ad26.COVS-S (recombinante)] / ATC: JR7B**

Vacuna

-Riesgo de trombocitopenia inmune (TPI) y tromboembolismo venoso (TEV)

..... pág. 16

**VACUNA DE ARNm frente a COVID-19 (CON NUCLEÓSIDOS
MODIFICADOS) COMIRNATY (PFIZER/BIONTECH) / ATC: J07B**

Vacuna

-Eritema multiforme pág. 17

**VACUNA DE ARNm frente a COVID-19 (CON NUCLEÓSIDOS
MODIFICADOS) SPIKEVAX (MODERNA) / ATC: J07B**

Vacuna

-Eritema multiforme pág. 18

**VACUNA DE ARNm frente a COVID-19 (CON NUCLEÓSIDOS
MODIFICADOS) SPIKEVAX (MODERNA) / ATC: J07B**

Vacuna

AEMPS:

-Suspensión de la vacunación frente a la Covid-19 con Spikevax (vacuna de Moderna) en países nórdicos pág. 19

Otros ítems de interés

FDA:

-Tabla de Biomarcadores Farmacogenómicos pág. 20

EMA:

-GUÍA ICH M7 (Evaluación y control de impurezas reactivas al ADN – mutagénicas- en fármacos, para limitar el potencial de riesgo carcinogénico) y ADENDA pág. 21

WHO Pharmaceuticals Newsletter..... pág. 22

CARBAMAZEPINA / ATC: N03AF01

Antiepiléptico

-Actualización de datos de seguridad:

Riesgos por exposición durante el embarazo; interacción con Brivaracetam; hiperamoniemia

(EMA, 27/10/2021)

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 Carbamazepina, las conclusiones científicas son las siguientes:

Uso durante el embarazo y en mujeres en edad fértil

En vista de los datos disponibles sobre el uso durante el embarazo y en mujeres en edad fértil desde la literatura científica, estudios no intervencionistas (incluyendo registros) y notificaciones espontáneas, el PRAC concluyó que la información de los medicamentos que aún no se hayan actualizado deberían reflejar los riesgos asociados con el uso durante el embarazo, la necesidad de anticoncepción efectiva, el asesoramiento a las mujeres en edad fértil y el potencial de interacción con los anticonceptivos hormonales que puede conducir a una falta de eficacia.

Interacción con Brivaracetam

El comité ha tomado en cuenta los datos disponibles desde la literatura científica y en la información de Brivaracetam.

Hiperamoniemia

En vista de los datos disponibles desde la literatura científica y notificaciones espontáneas, incluyendo en algunos casos la ausencia de un antecedente médico relevante, un tiempo de comienzo plausible, una respuesta a la supresión del medicamento (retirada o "dechallenge") y/o re exposición ("re-challenge") positiva, el PRAC considera que una relación causal entre Carbamazepina e hiperamoniemia es al menos una posibilidad razonable.

El comité concluye que, como consecuencia, 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.

El CMDh es de la opinión que, sobre la base de las conclusiones científicas, el balance beneficio/riesgo de los medicamentos que contienen Carbamazepina 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**):

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

Mujeres en edad fértil

La Carbamazepina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La exposición prenatal a la misma puede incrementar los riesgos de malformaciones congénitas mayores y otros resultados adversos en el desarrollo.

La Carbamazepina no debería ser usada en mujeres en edad fértil a menos que se juzgue que el beneficio supera los riesgos luego de una consideración cuidadosa de las opciones terapéuticas alternativas.

Las mujeres en edad fértil deberían estar completamente informadas sobre el riesgo potencial del feto si ellas la reciben durante el embarazo.

Antes de iniciar el tratamiento con Carbamazepina en una mujer en edad fértil, debería considerarse un test de embarazo.

Las mujeres en edad fértil deberían utilizar una anticoncepción efectiva durante el tratamiento y por dos semanas después de suspender el mismo. Debido a una inducción enzimática, la Carbamazepina puede resultar en una falla del efecto terapéutico de los anticonceptivos hormonales; por lo tanto, se debería asesorar con respecto al uso de otros métodos anticonceptivos.

Debería aconsejarse con respecto a la necesidad de solicitar una consulta a su médico tan pronto ella planifique un embarazo para discutir el cambio a un tratamiento alternativo previamente a la concepción y antes de discontinuar la anticoncepción.

Debería aconsejarse que contacte con su médico si ella se embaraza o piense que pueda estar embarazada mientras recibe este medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia
(La información debería ser incluida como sigue)

Embarazo

Riesgos relacionados a medicamentos antiepilépticos en general
A todas las mujeres en edad fértil que reciben medicación antiepiléptica y especialmente a las mujeres que planean un

embarazo y a las mujeres embarazadas, debería brindárseles asesoramiento médico especializado con respecto a los riesgos potenciales para el feto causados tanto por las convulsiones como por el tratamiento antiepiléptico.

Se debe evitar la suspensión abrupta de la terapia con medicamentos antiepilépticos (MAE), ya que esto puede ocasionar convulsiones que podrían tener consecuencias graves para la mujer y el niño no nacido.

Durante el embarazo es preferible la monoterapia para tratar la epilepsia siempre que sea posible debido a que la terapia con múltiples MAE podría estar asociada con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que con la monoterapia, dependiendo de los MAE asociados.

Riesgos relacionados a la Carbamazepina

(X) atraviesa la placenta en humanos. La exposición prenatal a la Carbamazepina puede incrementar los riesgos de malformaciones congénitas y otros resultados adversos en el desarrollo. En humanos, la exposición a este fármaco durante el embarazo se asocia con un incremento de la frecuencia de malformaciones congénitas mayores en 2 a 3 veces más que los de la población general; en esta última la frecuencia es de 2-3 %. Se han informado malformaciones como defectos del tubo neural (espina bífida), defectos craneofaciales como labio leporino / paladar hendido, malformaciones cardiovasculares, hipospadias, hipoplasia de los dedos y otras anomalías que involucran varios sistemas corporales en la descendencia de mujeres que recibieron Carbamazepina durante el embarazo. Se recomienda una vigilancia prenatal especializada para estas malformaciones. Se han notificado trastornos del neurodesarrollo en niños nacidos de mujeres con epilepsia que durante el embarazo utilizaron este medicamento solo o en combinación con otros MAE. Los estudios relacionados con el riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños expuestos a Carbamazepina durante el embarazo son contradictorios y no se puede excluir un riesgo.

La Carbamazepina no debería utilizarse durante el embarazo a menos que se juzgue que el beneficio supera los riesgos luego de una cuidadosa consideración de las opciones de tratamientos adecuados alternativos. La mujer debe estar completamente informada y comprender los riesgos de recibir este fármaco durante el embarazo.

La evidencia sugiere que el riesgo de malformación con Carbamazepina puede ser dosis-dependiente. En caso que luego de una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios no se encuentre disponible otra opción de tratamiento alternativo y continúe la terapia con Carbamazepina se recomienda utilizar la menor dosis efectiva y monitorear las concentraciones plasmáticas. Éstas últimas podrían mantenerse en el límite inferior del rango terapéutico de 4 a 12 microgramos/mL siempre que se mantenga el control de las convulsiones.

Se ha notificado que algunos medicamentos antiepilépticos, como la Carbamazepina, pueden disminuir las concentraciones séricas de folato. Este déficit puede contribuir al incremento de incidencia de malformaciones congénitas en la descendencia. Se recomienda la suplementación con Ácido fólico antes y durante el embarazo. Con el objetivo de prevenir trastornos hemorrágicos en la descendencia, también se ha recomendado administrar vitamina K1 a la madre durante las últimas semanas, así como al neonato.

Si una mujer se encuentra planificando un embarazo, se deben hacer todos los esfuerzos para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado previamente a la concepción y antes de discontinuar la anticoncepción. En caso que una mujer quede embarazada mientras recibe Carbamazepina, debe ser derivada a un especialista para reevaluar el tratamiento con este medicamento y considerar opciones de tratamiento alternativas.

(...)

Mujeres en edad fértil

La Carbamazepina no debería utilizarse en mujeres en edad fértil a menos que se juzgue que el beneficio supera los riesgos luego de una cuidadosa consideración de las opciones de tratamientos adecuados alternativos. La mujer debe estar completamente informada y comprender los riesgos de recibir este medicamento durante el embarazo y por lo tanto la importancia de planificar cualquier embarazo. Antes de iniciar un tratamiento con Carbamazepina en una mujer en edad fértil debería considerarse realizar un test de embarazo.

Las mujeres en edad fértil deberían utilizar una anticoncepción efectiva durante el tratamiento y por dos semanas después de suspender el mismo. Debido a una inducción enzimática, la Carbamazepina puede resultar en una falla del efecto terapéutico de los anticonceptivos hormonales; por lo tanto, se debería asesorar con respecto al uso de otros métodos anticonceptivos. Debería utilizarse al menos un método efectivo de anticoncepción o dos formas de anticoncepción complementarias incluyendo un método de barrera. Cuando se elija un método anticonceptivo, deberían evaluarse las circunstancias individuales en cada caso, involucrando a la paciente en la discusión.

Interacciones

Agentes que pueden elevar la concentración plasmática del metabolito activo 10,11-epóxido de carbamazepina:

(...)

Debido a que la elevación de la concentración plasmática del 10,11-epóxido de carbamazepina puede resultar en reacciones adversas (vértigo, somnolencia, ataxia, diplopía), las dosis deberían ajustarse de acuerdo a esto y/o monitorear las concentraciones plasmáticas cuando se utilice en forma concomitante con:

Antiepilépticos: Progabide, Ácido valproico, Valnoctamida, Primidona, Brivaracetam.

Reacciones adversas

Debería agregarse la siguiente reacción adversa bajo el SOC* Trastornos del metabolismo y nutrición:

Frecuencia desconocida: **Hiperamonemia**.

(*) SOC: clasificación Sistema Órgano Clase

https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/carbamazepine-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing-authorisation-psusa-00000539_en.pdf

CEFOPERAZONA / ATC: J01DD12

Antibacteriano

-Hematuria

(EMA, 27/10/2021)

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

En vista de los datos disponibles de coagulopatía y hemorragia desde los ensayos clínicos, la literatura científica, notificaciones espontáneas y un mecanismo de acción plausible, se ha considerado que una relación causal entre Cefoperazona y hematuria es al menos una posibilidad razonable, por lo que debe incluirse este dato en la información del medicamento, de acuerdo a lo siguiente (nuevo texto **subrayado y en negrita**):

Reacciones adversas

Debe incluir en el SOC Trastornos renales y urinarios:

Frecuencia desconocida: **Hematuria**

https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/cefoperazone-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing-authorisation-psusa-00000597_en.pdf

FLUOROURACILO (IV) / ATC: L01BC02
Antineoplásico
-Actualización de datos de seguridad

(EMA, 27/10/2021)

Tomando en cuenta el reporte del PRAC de la EMA sobre el PSUR para Fluorouracilo de administración intravenosa, las conclusiones científicas son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre varios datos de seguridad, el comité considera que una relación causal entre Fluorouracilo y cada uno de ellos es al menos una posibilidad razonable, por lo que debería actualizarse la información del medicamento.

El CMDh acuerda con las conclusiones realizadas por el PRAC; el mismo es de la opinión que, sobre la base de las conclusiones científicas, el balance beneficio/riesgo de los medicamentos que contienen Fluorouracilo de administración intravenosa 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**):

Advertencias especiales y precauciones de uso
(Deberían agregarse las siguientes advertencias)

Cardiotoxicidad

Se ha asociado cardiotoxicidad con el tratamiento con fluoropirimidinas, incluyendo infarto de miocardio, angina de pecho, arritmias, miocarditis, shock cardiogénico, muerte súbita, **cardiomiopatía por stress (síndrome de Takotsubo)** y cambios electrocardiográficos (incluyendo muy raros casos de prolongación del QT). Estos eventos adversos son más comunes en pacientes que reciben una infusión continua de Fluorouracilo más que en bolo. El antecedente previo de enfermedad coronaria puede ser un factor de riesgo para **algunas de** las reacciones adversas cardiológicas. Por lo tanto, debe ejercerse prudencia al tratar pacientes que experimentaron dolor torácico durante los cursos de tratamiento, o pacientes con historia de enfermedad cardíaca. Debería monitorearse la función del corazón durante el tratamiento con Fluorouracilo. En caso de severa cardiotoxicidad debe discontinuarse la administración.

Encefalopatía

Se han reportado desde fuentes post comercialización, casos de encefalopatía asociadas con Fluorouracilo (incluyendo encefalopatía hiperamoniémica, leucoencefalopatía, **síndrome encefalopático posterior reversible**). Los signos y síntomas de encefalopatía son la alteración del estado mental, confusión, desorientación, coma o ataxia. Si un paciente desarrolla cualquiera de estos síntomas debe suspenderse el tratamiento y analizar la concentración sérica de amonio inmediatamente. En caso de detectar hiperamoniemia, se debe iniciar el tratamiento para la reducción de la misma.

La encefalopatía hiperamoniémica frecuentemente se presenta con acidosis láctica.

Síndrome de lisis tumoral

Se han reportado casos de síndrome de lisis tumoral asociados con el tratamiento con Fluorouracilo de fuentes post comercialización. En los pacientes que se encuentren en riesgo de presentar este síndrome (ej: insuficiencia renal, hiperuricemia, carga tumoral elevada, rápida progresión) sería necesario realizar un monitoreo cuidadoso. Deberían considerarse medidas de prevención (ej: hidratación, corrección de una elevada concentración de ácido úrico).

Reacciones adversas

Deberían agregarse las siguientes reacciones adversas, bajo el SOC correspondiente:

-Trastornos de piel y tejido subcutáneo

Frecuencia desconocida: **Lupus eritematoso cutáneo**

-Trastornos cardíacos

Frecuencia desconocida: **Cardiomiopatía por stress (síndrome de Takotsubo)**

-Trastornos gastrointestinales

Frecuencia desconocida: **Neumatosis intestinal**

-Trastornos del sistema nervioso central

Frecuencia desconocida: **Síndrome encefalopático posterior reversible**

-Trastornos del metabolismo y nutrición

Frecuencia desconocida: **Acidosis láctica**
Síndrome de lisis tumoral

https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/5-fluorouracil-iv-application-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing-authorisation_en.pdf

PIPERACILINA; PIPERACILINA + TAZOBACTAM / ATC: J01CA12; J01CR05

Antibacterianos

-Linfocitosis hemofagocítica

(EMA, 25/10/2021)

El PRAC de la EMA ha acordado con los TARC (Titulares de Autorización de Registro y Comercialización) de los medicamentos que contienen Piperacilina + Tazobactam y el monocomponente Piperacilina la actualización de la información de acuerdo a los siguiente (nuevo texto subrayado):

Advertencias especiales y precauciones de uso

Linfocitosis hemofagocítica (LHH)

Se han reportado casos de LHH en pacientes tratados con Piperacilina + Tazobactam o Piperacilina, frecuentemente después de un tratamiento superior a 10 días. La LHH es un síndrome de riesgo de vida por una activación inmune patológica caracterizada por signos y síntomas clínicos de una excesiva inflamación sistémica (ej: fiebre, hepatoesplenomegalia, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, ferritina sérica elevada, citopenias y hemofagocitosis). Los pacientes que desarrollen manifestaciones tempranas de activación inmune patológica deberían ser evaluados inmediatamente. En caso que se establezca el diagnóstico de LHH deberá discontinuarse el tratamiento.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-27-30-september-2021-prac_en.pdf

WARFARINA / ATC: B01AA03
Agente antitrombótico
-Nefropatía relacionada con Warfarina

(EMA, 25/10/2021)

El PRAC de la EMA ha revisado la evidencia acumulativa de los casos espontáneos reportados, ensayos clínicos y literatura científica con respecto al riesgo de nefropatía relacionada con anticoagulantes en pacientes tratados con Warfarina.

El comité ha acordado con los TARC actualizar la información de los medicamentos que contienen este IFA (ingrediente farmacéutico activo). Además, en el próximo PSUR dichos TARC proveerán una revisión de la literatura científica sobre la nefropatía relacionada con Warfarina, con especial foco en un potencial incremento de la mortalidad y en una disminución de la función renal como consecuencia de la nefropatía relacionada con este medicamento. La revisión debería abordar cualquier nueva información publicada en cuanto a los posibles factores de riesgo de desarrollar nefropatía por el tratamiento con Warfarina, además de discutir la fuerza y las limitaciones de las publicaciones.

La información para ser incluida es la siguiente (nuevo texto subrayado; texto a retirar ~~tachado~~):

Advertencias especiales y precauciones de uso

~~Uso en pacientes con alteración de la función glomerular~~

Nefropatía relacionada con anticoagulantes

Puede ocurrir injuria renal en pacientes con alteración de la integridad glomerular o con antecedente de enfermedad renal, posiblemente en relación a episodios de excesiva anticoagulación y hematuria. Se han reportado unos pocos casos en pacientes sin enfermedad renal pre existente. Se recomienda un monitoreo estrecho que incluya evaluación de la función renal en pacientes con RIN (Razón Internacional Normalizada) supraterapéutico y hematuria (incluyendo la hematuria microscópica).

Reacciones adversas

SOC trastornos renales y urinarios

Frecuencia desconocida: Nefropatía relacionada con anticoagulantes

https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-27-30-september-2021-prac_en.pdf

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

- CARBAMAZEPINA;**
- CEFOPERAZONA;**
- FLUOROURACILO (IV);**
- PIPERACILINA; PIPERACILINA + TAZOBACTAM;**
- WARFARINA**

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>

**VACUNA COVID-19 ASTRAZENECA (ChAdOx1nCoV-19 recombinante)
/ ATC: J07BX03**

Vacuna

**-Riesgo de trombocitopenia (incluyendo trombocitopenia inmune)
con o sin asociación de sangrado**

EMA: Carta a los profesionales de la salud

(EMA, 13/10/2021)

AstraZeneca AB, de conformidad junto con la EMA han emitido el siguiente escrito como Carta a los Profesionales de la Salud:

Resumen

-Se han notificado casos de trombocitopenia, incluida la trombocitopenia inmune (TPI), después de recibir Vaxzevria (*), por lo general en las primeras cuatro semanas después de la vacunación.

-En muy raras ocasiones, estos casos se presentaron con niveles muy bajos de plaquetas (< 20.000 por microlitro) y/o se asociaron a hemorragias.

-Algunos de estos casos se produjeron en personas con antecedentes de trombocitopenia inmune.

-Se han notificado casos con desenlace mortal.

-Si una persona tiene antecedentes de trastorno trombocitopénico, como trombocitopenia inmune, antes de administrar la vacuna se debe considerar el riesgo de desarrollar bajos niveles de plaquetas y se recomienda realizar un seguimiento de las plaquetas después de la vacunación

(*) Vaxzevria: Nombre comercial en Europa

https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca_en-2.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_es.pdf

Esta información es complementaria a la publicada por el Departamento en las Novedades de marzo, abril, mayo, junio y agosto 2021.

**VACUNA COVID-19 ASTRAZENECA (ChAdOx1nCoV-19 recombinante)
/ ATC: J07BX03**

Vacuna

-Trombocitopenia inmune

EMA: actualización de la información del medicamento

(EMA, 25/10/2021)

El PRAC ha considerado la evidencia disponible, incluyendo las respuestas remitidas por el TARC y han acordado en que existe al menos una posibilidad razonable de que la vacuna Vaxzevria puede estar asociada a casos de

trombocitopenia incluyendo la trombocitopenia inmune y que los profesionales de la salud deben estar informados acerca de este riesgo, en particular en pacientes con antecedente de un trastorno de trombocitopenia. La EMA ha recomendado actualizar la información del medicamento, realizando la siguiente modificación (nuevo texto subrayado, texto a retirar ~~tachado~~):

Advertencias especiales y precauciones

Trastornos de coagulación

Síndrome de trombosis con trombocitopenia ~~y trastornos de coagulación~~

Se ha observado con una frecuencia muy rara, un síndrome de trombosis con trombocitopenia (STT), en algunos casos acompañado de hemorragia, tras la vacunación con Vaxzevria. Esto incluye casos graves que se presentan como trombosis venosa, incluyendo localizaciones inusuales como la trombosis de senos venosos cerebrales, trombosis de venas esplácnicas, así como trombosis arterial, concomitantes con trombocitopenia. Algunos casos tuvieron un desenlace fatal. La mayoría de estos casos ocurrieron dentro de las primeras tres semanas después de la vacunación.

Trombocitopenia

Se han notificado casos de trombocitopenia, incluida la trombocitopenia inmune (TPI), después de recibir Vaxzevria, por lo general en las primeras cuatro semanas después de la vacunación. En muy raras ocasiones, estos casos se presentaron con niveles muy bajos de plaquetas (< 20.000 por microlitro) y/o se asociaron a hemorragias. Algunos de estos casos se produjeron en personas con antecedentes de trombocitopenia inmune. Se han notificado casos con desenlace mortal. Si una persona tiene antecedentes de trastorno trombocitopénico, como trombocitopenia inmune, se debe considerar el riesgo de desarrollar bajos niveles de plaquetas antes de administrar la vacuna, y se recomienda realizar un seguimiento de las plaquetas después de la vacunación.

Los profesionales sanitarios deben estar alerta a los signos y síntomas de tromboembolismo y/o trombocitopenia. Los vacunados deben ser instruidos para que busquen atención médica inmediata si desarrollan síntomas como dificultad para respirar, dolor en el pecho, hinchazón de piernas, dolor en las piernas, dolor abdominal persistente después de la vacunación. Además, cualquier persona que luego de la vacunación presente síntomas neurológicos, como dolores de cabeza intensos o persistentes, visión borrosa, confusión o convulsiones o que experimente hemorragia espontánea, múltiples pequeños hematomas en la piel (petequias) en un lugar diferente al de la vacunación después de unos días, debe buscar atención médica inmediata

Las personas diagnosticadas con trombocitopenia dentro de las tres semanas posteriores a la vacunación con Vaxzevria deberán ser estudiadas activamente para detectar signos de trombosis. Igualmente, las personas que presenten trombosis dentro de las tres semanas posteriores a la vacunación deberán ser evaluadas para detectar trombocitopenia.

El STT requiere un manejo clínico especializado. Los profesionales de la salud deben consultar las recomendaciones correspondientes y/o consultar a especialistas (ej: hematólogos, especialistas en coagulación) para diagnosticar y tratar esta afección.

Reacciones adversas
SOC trastornos de la sangre y sistema linfático
Frecuencia desconocida: Trombocitopenia inmune (b)

(b): Los casos han sido reportados post comercialización

https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-27-30-september-2021-prac_en.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_es.pdf

Esta información es complementaria a la publicada por el Departamento en las Novedades de marzo, abril, mayo, junio y agosto 2021.

COVID-19 VACCINE JANSSEN: VACUNA CONTRA COVID-19 [Ad26.COV2-S (recombinante)] / ATC: JR7B

Vacuna

-Riesgo de trombocitopenia inmune (TPI) y tromboembolismo venoso (TEV)

(EMA, 13/10/2021)

Janssen-Cilag International NV, de conformidad junto con la EMA han emitido el siguiente escrito como Carta a los Profesionales de la Salud:

Trombocitopenia inmune (TPI)

-Se han notificado con una frecuencia muy rara casos de trombocitopenia inmune con niveles de plaquetas muy bajos (< 20.000 por microlitro) tras la vacunación con COVID-19 Vaccine Janssen, generalmente dentro de las primeras cuatro semanas después de la administración de COVID-19 Vaccine Janssen. Algunos casos sufrieron hemorragia y otros tuvieron un desenlace mortal. Algunos de estos casos ocurrieron en personas con antecedentes de trombocitopenia inmune (TPI).

-Si una persona tiene antecedentes de TPI, antes de la vacunación se deben considerar los riesgos de desarrollar niveles bajos de plaquetas, y se recomienda una monitorización de las plaquetas después de la vacunación.

-Las personas deberían estar alertas ante signos y síntomas de TPI, como sangrado espontáneo, hematomas o petequias.

- Las personas diagnosticadas con trombocitopenia dentro de las 3 semanas posteriores a la vacunación, deberán ser monitorizadas activamente a fin de detectar signos de trombosis para determinar el diagnóstico potencial de

síndrome de trombosis con trombocitopenia (STT) que requiere un manejo clínico especializado.

Tromboembolismo venoso (TEV)

-Se han observado, con una frecuencia rara, casos de tromboembolismo venoso tras la vacunación con COVID-19 Vaccine Janssen

-Debería considerarse el riesgo de TEV en personas con incremento del riesgo para tromboembolismo.

-Los profesionales de la salud deben estar alerta a los signos y síntomas de tromboembolismo venoso. Los vacunados deben ser instruidos para que busquen atención médica inmediata si desarrollan síntomas como dificultad para respirar, dolor en el pecho, dolor en las piernas, hinchazón de piernas, o dolor abdominal persistente después de la vacunación.

-Las personas diagnosticadas con trombosis dentro de las 3 semanas posteriores a la vacunación, deberán ser evaluadas a fin de detectar trombocitopenia para determinar el diagnóstico potencial de síndrome de trombosis con trombocitopenia (STT) que requiere un manejo clínico especializado.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-covid-19-vaccine-janssen-risk-immune_en.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_es.pdf

**ANMAT: Nombre comercial COVID-19 VACCINE JANSSEN;
Nombre genérico VACUNA CONTRA COVID-19 [Ad26.COVS-2-S
(recombinante)]
Aprobación: octubre 2021**

https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/anmat_disposicion_7502-2021.pdf

VACUNA DE ARNm frente a COVID-19 (CON NUCLEÓSIDOS MODIFICADOS) COMIRNATY (PFIZER/BIONTECH) / ATC: J07B

Vacuna

-Eritema multiforme

(EMA, 25/10/2021)

El PRAC de la EMA luego de considerar la evidencia disponible de la revisión acumulada remitida por el TARC, ha acordado en actualizar la información de acuerdo a lo siguiente (nuevo texto subrayado):

Reacciones adversas
SOC Trastornos de piel y tejido subcutáneo
Frecuencia desconocida: eritema multiforme

https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-27-30-september-2021-prac_en.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_es.pdf

Esta información es complementaria a la publicada por el Departamento en las Novedades de julio y agosto 2021.

VACUNA DE ARNm frente a COVID-19 (CON NUCLEÓSIDOS MODIFICADOS) SPIKEVAX (MODERNA) / ATC: J07B

**Vacuna
-Eritema multiforme**

(EMA, 25/10/2021)

El PRAC de la EMA luego de considerar la evidencia disponible de la revisión acumulada remitida por el TARC, ha acordado en actualizar la información de acuerdo a lo siguiente (nuevo texto subrayado):

Reacciones adversas
SOC Trastornos de piel y tejido subcutáneo
Frecuencia desconocida: eritema multiforme

https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-27-30-september-2021-prac_en.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_es.pdf

Esta información es complementaria a la publicada por el Departamento en las Novedades de julio y agosto 2021.

VACUNA DE ARNm frente a COVID-19 (CON NUCLEÓSIDOS MODIFICADOS) SPIKEVAX (MODERNA) / ATC: J07B

Vacuna

AEMPS:

-Suspensión de la vacunación frente a la Covid-19 con Spikevax (vacuna de Moderna) en países nórdicos

(AEMPS, 07/10/2021)

La AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) ha emitido un comunicado acerca de la decisión de las autoridades sanitarias de Suecia, Finlandia, Dinamarca y Noruega sobre suspender la administración de la vacuna Spikevax (vacuna frente a la COVID-19 de Moderna) en personas menores de 30 años (Suecia, Finlandia) y en menores de 18 (Dinamarca, Noruega), como medida de precaución después de conocer los resultados preliminares de un estudio epidemiológico realizado en estos cuatro países nórdicos.

Los resultados preliminares del mencionado estudio confirman lo conocido hasta el momento sobre la posible aparición de miocarditis y/o pericarditis después de la administración de las vacunas de ARNm (Comirnaty y Spikevax), ya descritas como posibles reacciones adversas de estas vacunas y que podría ser más frecuente con la vacuna Spikevax que con Comirnaty.

Ante la repercusión de esta decisión adoptada en países nórdicos, la AEMPS ha considerado necesario informar a los profesionales de la salud y a la ciudadanía española acerca de que:

-La aparición de miocarditis y/o pericarditis después de la vacunación frente a la COVID-19 con vacunas de ARNm ya es una posible reacción adversa conocida para estas dos vacunas disponibles actualmente, cuya frecuencia de aparición es muy baja.

-Los datos disponibles en base a la notificación de acontecimientos adversos indican que el periodo de mayor riesgo de aparición de miocarditis y/o pericarditis son las dos semanas posteriores a la administración de la segunda dosis de estas vacunas y es más probable en hombres jóvenes.

-Estas patologías, que se presentan habitualmente en la población general, se relacionan frecuentemente con infecciones previas o con enfermedades inmunes. La incidencia de miocarditis y pericarditis en España, estimada a través de los datos del Programa BIFAP de la AEMPS, es de 11 casos anuales por cada 100.000 habitantes. Los datos disponibles indican que el curso de la miocarditis y la pericarditis en personas vacunadas no es diferente del curso de la miocarditis o la pericarditis en la población general, generalmente de buena evolución.

-Los resultados del estudio epidemiológico mencionado anteriormente no son definitivos, por lo que su interpretación se debe de hacer con la necesaria cautela, siendo necesario esperar a obtener los resultados finales del estudio.

-Los resultados del estudio se evaluarán en el PRAC de la EMA. Dicho estudio puede aportar información de interés sobre la frecuencia de aparición de este riesgo y, en base a las conclusiones, se valorará si son necesarias nuevas recomendaciones.

-Mientras tanto, la AEMPS quiere lanzar un mensaje de tranquilidad y recuerda a los profesionales de la salud y a los ciudadanos españoles estar atentos a la posible aparición de síntomas indicativos o sospecha de un diagnóstico de miocarditis y/o pericarditis, y en tal caso buscar atención médica especializada

<https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohu/mano-3/seguridad-1/2021-seguridad-1/suspension-de-la-vacunacion-frente-a-la-covid-19-con-spikevax-vacuna-de-moderna-en-paises-nordicos/>

Esta información es complementaria a la publicada por el Departamento en las Novedades de julio y agosto 2021.

Otros ítems de Interés

FDA:

-Tabla de Biomarcadores Farmacogenómicos

(FDA, última actualización: 06/2021)

La FDA (Food and Drug Administration / Administración de Alimentos y Medicamentos) de los Estados Unidos de América, compila en su página web una tabla de Biomarcadores Farmacogenómicos con información de prospectos de medicamentos, cuya última actualización es de junio de 2021. La farmacogenómica (estudio de las variaciones de las características del ADN y el ARN en relación con la respuesta a los fármacos) (*), puede ejercer un rol importante en identificar pacientes respondedores y no respondedores a medicamentos, evitando eventos adversos y optimizando la dosis. Los prospectos de medicamentos pueden contener información sobre biomarcadores genómicos y describir:

- Exposición a fármacos y variabilidad de la respuesta clínica
- Riesgo de eventos adversos
- Dosificación genotipo específica
- Mecanismos de acción de los fármacos
- Polimorfismos de dianas del fármaco; genes en la disposición del fármaco
- Características del diseño de investigación

La tabla enumera los medicamentos con información farmacogenómica, la que se encuentra en los prospectos. Algunos de ellos, aunque no todos, incluyen acciones específicas que se deben tomar en función de la información del biomarcador.

Los biomarcadores de la tabla incluyen (aunque no se limitan a éstos) variantes de genes de células somáticas o de línea germinal (polimorfismos, mutaciones), deficiencias funcionales con una etiología genética, diferencias

de expresión génica y anomalías cromosómicas; también se incluyen biomarcadores de proteínas seleccionadas que se utilizan para elegir tratamientos en los pacientes.

La tabla no incluye biomarcadores genéticos no humanos (ej: variantes microbianas que influyen en la sensibilidad a los antibióticos), biomarcadores que se utilizan únicamente con fines de diagnóstico, por ej. para enfermedades genéticas (a menos que se encuentren vinculados a la actividad del fármaco o se utilicen para identificar un subconjunto específico en el que difiere la información de prescripción), ni biomarcadores que estén relacionados con un medicamento distinto al fármaco de referencia.

<https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>

<https://www.fda.gov/media/124784/download>

(*) Definiciones: ICH Topic E15

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-15-definitions-genomic-biomarkers-pharmacogenomics-pharmacogenetics-genomic-data-sample-coding_en.pdf

EMA:

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

(EMA, 08/10/2021)

La EMA ha difundido una propuesta de modificación para la guía ICH M7 (Evaluación y control de impurezas reactivas al ADN –mutagénicas- en fármacos, para limitar el potencial de riesgo carcinogénico) y la adenda (apéndice), en vistas a una consulta pública.

(ICH: International Conference on Harmonisation)

Entre otros puntos incluye 7 nuevas monografías sobre: Acetaldehído, Dibromoetano, Epiclorhidrina, Bromuro de etilo, Formaldehído, Estireno, Acetato de vinilo.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-m7-assessment-control-dna-reactive-mutagenic-impurities-pharmaceuticals-limit_en.pdf

https://database.ich.org/sites/default/files/M7-R2_Step2_Presentation_2021_1006_0.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.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.