

Novedades Internacionales y Nacionales en Seguridad de Medicamentos

Abril 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

ATEZOLIZUMAB / ATC: L01FF05

Antineoplásico

-Rechazo de trasplantes (incluido el injerto de córnea) pág. 4

DURVALUMAB / ATC: L01FF03

Antineoplásico

-Rechazo de trasplantes (incluido el injerto de córnea) pág. 4

FINASTERIDA / ATC: G04CB01

Inhibidor de la 5-alfa-reductasa

-Recordatorio: riesgo de reacciones adversas psiquiátricas y de reacciones adversas sexuales (que pueden persistir luego de discontinuar el tratamiento) pág. 5

INHIBIDORES DE CINASAS DEPENDIENTES DE CICLINAS (CDK): ABEMACICLIB; PALBOCICLIB; RIBOCICLIB / ATC: L01EF03; L01EF01; L01EF02

Antineoplásicos

-Eritema multiforme pág. 6

MONTELUKAST / ATC: R03DC03

Antagonista del receptor de leucotrienos

-Recordatorio: riesgo de reacciones adversas neuropsiquiátricas pág. 8

PSEUDOEFEDRINA / ATC: R01BA02

Descongestivo nasal; simpaticomimético

-Síndrome de encefalopatía posterior reversible;

-Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible pág. 9

PSEUDOEFEDRINA + IBUPROFENO / ATC: R01BA52

Descongestivo nasal; simpaticomimético + antiinflamatorio no esteroide

-Síndrome de Kounis

..... pág. 10

PSEUDOEFEDRINA + PARACETAMOL / ATC: R01BA52

Descongestivo nasal; simpaticomimético + analgésico

-Riesgo de abuso pág. 11

Recomendaciones Nacionales

Recomendaciones a los TARC pág.12

Otros ítems de interés

EMA

-Revisión del documento ICH Q3C (R9): "Guideline on impurities: guideline for residual solvents" pág. 13

WHO Pharmaceuticals Newsletter..... pág. 13

ATEZOLIZUMAB / ATC: L01FF05

Antineoplásico

-Rechazo de trasplantes (incluido el injerto de córnea)

(FDA, 22/04/2024)

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 de medicamentos que contienen atezolizumab.

Datos añadidos y/o revisados:

Advertencias y Precauciones

Reacciones adversas inmunomediadas graves y fatales

...

Otros (hematológicos/inmunitarios): anemia hemolítica, anemia aplásica, linfohistiocitosis hemofagocítica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), sarcoidosis, púrpura trombocitopénica inmune, rechazo de trasplante de órganos sólidos, rechazo de otros trasplantes (incluido el injerto de córnea).

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1473>

DURVALUMAB / ATC: L01FF03

Antineoplásico

-Rechazo de trasplantes (incluido el injerto de córnea)

(FDA, 22/04/2024)

El CDER de la FDA, Estados Unidos de América, ha aprobado modificaciones en la información de seguridad del prospecto de medicamentos que contienen durvalumab.

Advertencias y Precauciones

Reacciones adversas inmunomediadas

...

Otros (hematológicos/inmunitarios): anemia hemolítica, anemia aplásica, linfocitosis hemofagocítica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), sarcoidosis, púrpura trombocitopénica inmune, rechazo de trasplante de órganos sólidos, rechazo de otros trasplantes (incluido el injerto de córnea).

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1457>

FINASTERIDA / ATC: G04CB01 **Inhibidor de la 5-alfa-reductasa**

-Recordatorio: riesgo de reacciones adversas psiquiátricas y de reacciones adversas sexuales (que pueden persistir luego de discontinuar el tratamiento)

(MHRA, 04/2024)

La MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency / Agencia Regulatoria de Medicamentos y productos Sanitarios) de Reino Unido emitió un recordatorio a los profesionales de la salud sobre estar alertas al riesgo de reacciones adversas psiquiátricas y reacciones adversas sexuales

Entre las advertencias a los profesionales de la salud e información a los pacientes, refirieron:

-Finasterida ha sido asociada con depresión, ideación suicida y disfunción sexual

-Los pacientes han reportado que la disfunción sexual (incluidos una disminución de la libido y disfunción eréctil) ha persistido incluso luego de suspender el tratamiento

-Antes de prescribir finasterida, pregúntele a los pacientes si tienen el antecedente de depresión o de ideación suicida

-Adviértale a los pacientes que suspendan inmediatamente finasterida en comprimidos de 1 mg (para el patrón masculino de caída del cabello), si desarrollan pensamientos suicidas y que se contacten con su médico lo más pronto posible

-Adviértale a los pacientes a quienes se prescribió finasterida en comprimidos de 5 mg para la hiperplasia benigna de próstata consultar a su médico para que los asesore tan pronto como sea posible en caso que desarrollen depresión o pensamientos suicidas.

-Se debe monitorear a los pacientes para detectar reacciones adversas psiquiátricas y sexuales

Además, informar al paciente:

-En vista de que es posible que el paciente no note algunos cambios en su estado de ánimo y comportamiento, es muy importante que informe a sus amigos y familiares que está recibiendo este medicamento y que puede tener efectos sobre su bienestar psicológico. Otros pueden advertir cambios y ayudarlo a identificar rápidamente cualquier síntoma sobre el cual necesite hablar con su médico.

https://assets.publishing.service.gov.uk/media/6630a6d03579e7a8f398a9a6/April_DSU.pdf

Esta información es complementaria a la publicada por este Departamento acerca del riesgo de reacciones adversas con Finasterida en las Novedades de mayo 2017, octubre 2027, febrero 2019 y febrero 2023.

**INHIBIDORES DE CINASAS DEPENDIENTES DE CICLINAS (CDK):
ABEMACICLIB; PALBOCICLIB; RIBOCICLIB / ATC: L01EF03; L01EF01;
L01EF02**

Antineoplásicos

-Eritema multiforme

(EMA, 02/04/2024)

El PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee / Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia) de la EMA (European Medicines Agency / Agencia Europea de Medicamentos), luego de considerar la evidencia disponible en EudraVigilance, la literatura científica y la revisión acumulada remitida por los TARC (Titulares de Autorización de Registro y Comercialización) para los medicamentos que contienen abemaciclib, palbociclib y ribociclib, ha acordado con los mismos la modificación de la información (nuevo texto subrayado, texto a retirar ~~tachado~~):

Abemaciclib

Reacciones adversas

Reacciones adversas reportadas en los estudios de fase 3 de abemaciclib en combinación con terapia endocrina (N=3.559) y durante la experiencia post comercialización.

Deberán agregarse las siguientes reacciones adversas bajo el SOC* "trastornos de piel y tejido subcutáneo":

Frecuencia $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$: Eritema multiforme.

*SOC: clasificación Sistema Órgano Clase

Ribociclib

Reacciones adversas

Reacciones adversas reportadas en tres ensayos clínicos fase 3 y durante la experiencia post comercialización.

Deberán agregarse las siguientes reacciones adversas bajo el SOC* "trastornos de piel y tejido subcutáneo":

Frecuencia $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$: Eritema multiforme.

~~*Reacciones adversas reportadas durante la experiencia post comercialización~~

Palbociclib

Reacciones adversas

Reacciones adversas basadas en un conjunto de datos agrupados desde tres estudios randomizados (N= 872) y durante la experiencia post comercialización.

Deberán agregarse las siguientes reacciones adversas, SOC* "trastornos de piel y tejido subcutáneo", con frecuencia $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$:

Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Todos los grados n (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ <u>Eritema multiforme</u>	<u>1 (0.1)</u>	<u>0 (0.0)</u>	<u>0 (0.0)</u>

~~*Reacciones adversas reportadas durante la experiencia post comercialización~~

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/prac-recommendations-signals-adopted-4-7-march-2024-prac-meeting_en.pdf

MONTELUKAST / ATC: R03DC03

Antagonista del receptor de leucotrienos

-Recordatorio: riesgo de reacciones adversas neuropsiquiátricas

(MHRA, 04/2024)

La MHRA de Reino Unido emitió un recordatorio a los profesionales de la salud sobre estar alertas al riesgo de reacciones adversas neuropsiquiátricas con los medicamentos que contienen montelukast. Estas reacciones incluyen: trastornos del sueño, alucinaciones, ansiedad y depresión, así como también cambios en la conducta y en el estado de ánimo. Los profesionales de la salud, deberían advertirle a los pacientes y a sus cuidadores para estar alertas a detectar estos riesgos y en caso que ocurra alguna reacción neuropsiquiátrica buscar asesoramiento médico tan pronto como sea posible.

Entre las advertencias a los profesionales de la salud e información a los pacientes, refirieron:

-Se debe estar alerta para detectar reacciones neuropsiquiátricas en pacientes que reciban montelukast; se han reportado eventos en adultos, adolescentes y niños.

-Discontinuar montelukast si el paciente experimenta nuevos síntomas o empeoramiento de síntomas de reacciones neuropsiquiátricas

Además, informar al paciente (o a sus cuidadores):

-Algunos pacientes pueden experimentar, de modo infrecuente, cambios o empeoramiento del estado de ánimo, trastornos del sueño como pesadillas, agresión, ansiedad o pensamientos sobre autolesionarse mientras recibe montelukast.

-Si el paciente experimenta estos síntomas, él o sus cuidadores deben buscar inmediatamente atención médica; el prescriptor es quien más adecuadamente le avisará acerca de suspender el medicamento en caso que sea necesario.

-En vista de que es posible que el paciente no note algunos cambios en su estado de ánimo, sueño y comportamiento, es muy importante que informe a sus amigos y familiares que está recibiendo este medicamento y que se asocia, de modo infrecuente, con reacciones adversas neuropsiquiátricas. Otras personas pueden advertir cambios o nuevos síntomas sobre el cual necesite hablar con su médico.

https://assets.publishing.service.gov.uk/media/6630a6d03579e7a8f398a9a6/April_DSU.pdf

Esta información es complementaria a la publicada por este Departamento acerca del riesgo de reacciones adversas neuropsiquiátricas con montelukast en las Novedades de abril 2013, febrero 2020 y marzo 2020.

PSEUDOEFEDRINA / ATC: R01BA02

Descongestivo nasal; simpaticomimético

-Síndrome de encefalopatía posterior reversible;

-Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible

(EMA, 04/04/2024)

Como resultado del procedimiento de arbitraje al que se refiere la decisión de la Comisión Europea, la información sobre los medicamentos que contienen pseudoefedrina podrá ser actualizada por las autoridades competentes de los Estados miembros.

Modificaciones a las secciones relevantes de la información del producto

Contraindicaciones

(Deben añadirse las siguientes contraindicaciones)

● **Hipertensión grave o hipertensión no controlada**

● **Enfermedad renal/fallo renal agudo o crónico grave**

Advertencias y precauciones especiales de empleo

(Debe incluirse una advertencia de la siguiente forma)

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) y síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR)

Se han notificado casos de SEPR y SVCR asociados con el uso de medicamentos que contienen pseudoefedrina. El riesgo aumenta en pacientes con hipertensión grave o no controlada, o con una enfermedad renal/fallo renal agudo o crónico grave.

Se debe suspender el tratamiento con pseudoefedrina y buscar asistencia médica inmediata si se presentan los siguientes síntomas: cefalea intensa y repentina o cefalea en trueno, náuseas, vómitos, confusión, crisis convulsivas y/o trastornos visuales. La mayoría de los casos notificados de SEPR y SVCR se resolvieron tras suspender el tratamiento y con la administración de un tratamiento adecuado.

Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas deben añadirse o revisarse en la Clasificación por órganos y sistemas en el apartado "Trastornos del sistema nervioso"

Frecuencia desconocida:

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR)

https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/pseudoephedrine-containing-medicinal-products-article-31-referral-annex-iii_en.pdf

https://www.ema.europa.eu/es/documents/referral/pseudoephedrine-containing-medicinal-products-article-31-referral-annex-iii_es.pdf

Esta información es complementaria a la publicada por el Departamento en las Novedades Internacionales de ANMAT: febrero de 2023, enero y febrero de 2024

PSEUDOEFEDRINA + IBUPROFENO / ATC: R01BA52
Descongestivo nasal; simpaticomimético + antiinflamatorio no esteroide
-Síndrome de Kounis

(EMA, 04/04/2024)

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del PRAC de la EMA sobre los IPAS (Informes Periódicos de Actualización de Seguridad) (PSUR - Periodic Safety Update Report) para ibuprofeno / pseudoefedrina, las conclusiones científicas son las siguientes:

En vista de los datos disponibles de la bibliografía sobre el síndrome de Kounis y la relación causal establecida entre el síndrome de Kounis e ibuprofeno, el PRAC concluyó que la información de los medicamentos que contienen ibuprofeno/pseudoefedrina debe modificarse como corresponde.

El CMDh (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human / Grupo de Coordinación de los Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados-Medicamentos Humanos) se encuentra de acuerdo 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**):

Advertencias especiales y precauciones de uso

Se debe añadir una advertencia como sigue:

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares

(...)

Se han notificado casos de síndrome de Kounis en pacientes tratados con productos que contienen ibuprofeno como [nombre del producto]. El síndrome de Kounis se ha definido como síntomas cardiovasculares secundarios a una reacción alérgica o de hipersensibilidad asociados a constricción de las arterias coronarias, que podrían provocar infarto de miocardio.

Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se deben añadir en Trastornos cardiacos de la Clasificación por órganos y sistemas

Frecuencia desconocida: **Síndrome de Kounis**

https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/ibuprofen-pseudoephedrine-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00001711-202307_es.pdf

PSEUDOEFEDRINA + PARACETAMOL / ATC: R01BA52
Descongestivo nasal; simpaticomimético + analgésico
-Riesgo de abuso

(EMA; 04/04/2024)

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del PRAC de la EMA sobre los IPAS para pseudoefedrina / paracetamol, las conclusiones científicas son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre el riesgo de abuso de la bibliografía e informes espontáneos y en vista de un mecanismo plausible de acción, el PRAC considera que una relación causal entre pseudoefedrina / paracetamol y el riesgo de abuso es al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información de los productos que contienen paracetamol / pseudoefedrina se debe modificar como corresponde. El CMDh se encuentra de acuerdo 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**):

Advertencias especiales y precauciones de uso

Se debe añadir una advertencia como sigue:

Riesgos de abuso

Pseudoefedrina conlleva riesgo de abuso. Un aumento de dosis en última instancia puede producir toxicidad. El uso continuo puede provocar tolerancia, lo que podría dar lugar a un aumento del riesgo de sobredosis. No se debe superar la dosis máxima recomendada ni la duración del tratamiento.

https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/paracetamol-pseudoephedrine-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00002307-202306_es.pdf

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

- ATEZOLIZUMAB;**
- DURVALUMAB;**
- INHIBIDORES DE CINASAS DEPENDIENTES DE CICLINAS (CDK):**
ABEMACICLIB; PALBOCICLIB; RIBOCICLIB;
- PSEUDOEFEDRINA;**
- PSEUDOEFEDRINA + IBUPROFENO**
- PSEUDOEFEDRINA + PARACETAMOL**

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.

Otros ítems de Interés

EMA

-Revisión del documento ICH Q3C (R9): "Guideline on impurities: guideline for residual solvents"

(EMA; 29/04/2024)

La EMA refiere que se realizó una revisión del documento ICH Q3C (R9): "Guideline on impurities; guideline for residual solvents".

El objetivo de esta guía es recomendar las cantidades toxicológicamente aceptables para los residuos de solventes en medicamentos, acorde a la seguridad de los pacientes.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q3c-r9-guideline-impurities-guideline-residual-solvents-step-5_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/9789240088825>

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.snfvfg@anmat.gob.ar
<https://www.argentina.gob.ar/anmat>



Se agradecerá la divulgación de la información contenida en el presente informe con mención de la fuente.