

Novedades Internacionales y Nacionales en Seguridad de Medicamentos

Marzo 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

AVELUMAB / ATC: L01FF04

Antineoplásico

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

CEFTRIAXONA / ATC: J01DD04

Antibacteriano para uso sistémico

-Síndrome de Kounis pág. 4

DOSTARLIMAB / ATC: L01FF07

Antineoplásico

-Rechazo de trasplantes (incluido el injerto de córnea) pág. 6

GADOPENTÉTICO ÁCIDO / ATC: V08CA01

Medio de contraste

-Vía de administración errónea

-Exposición intrauterina pág. 6

GADOTÉRICICO ÁCIDO / ATC: V08CA02

Medio de contraste

-Vía de administración errónea

-Exposición intrauterina pág. 7

Novedades Nacionales

MIGLUSTAT / ATC: A16AX06

Productos del tracto alimentario y el metabolismo pág. 9

Novedades en Vacunas

VACUNA QDENGGA / ATC: J07BX04

Vacuna tetravalente contra el dengue – viva, atenuada

-Riesgo de anafilaxia pág. 10

Recomendaciones Nacionales

Recomendaciones a los TARC pág. 10

Otros ítems de interés

WHO Pharmaceuticals Newsletter..... pág. 11

AVELUMAB / ATC: L01FF04

Antineoplásico

-Rechazo de trasplantes (incluido el injerto de córnea)

(FDA, 06/03/2024)

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 avelumab.

Entre otros 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 inmunitaria, 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=1313>

CEFTRIAXONA / ATC: J01DD04

Antibacteriano para uso sistémico

-Síndrome de Kounis

(EMA, 01/03/2024)

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 ceftriaxona, las conclusiones científicas son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre el síndrome de Kounis procedentes de la bibliografía y la notificación espontánea, incluidos siete casos con una estrecha relación temporal (sin factores de confusión) y de acuerdo a la existencia de un mecanismo de acción plausible, el comité considera que una relación causal entre la ceftriaxona y el síndrome de Kounis es, como mínimo, una posibilidad razonable.

El PRAC concluyó que debe modificarse en consecuencia la información de aquellos productos medicamentosos que contengan ceftriaxona.

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**)

Advertencias y precauciones especiales de empleo
Reacciones de hipersensibilidad

Como con todos los antibacterianos betalactámicos, se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales. **Las reacciones de hipersensibilidad pueden progresar a síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede dar lugar a infarto de miocardio.** En caso de una reacción de hipersensibilidad grave, se interrumpirá inmediatamente el tratamiento con ceftriaxona y se tomarán las medidas de urgencia adecuadas. Antes de empezar el tratamiento se debe comprobar si el paciente tiene antecedentes de reacciones alérgicas graves a la ceftriaxona, otras cefalosporinas o cualquier otro tipo de betalactámico. La administración de ceftriaxona a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad no grave a otros betalactámicos requiere precaución.

Reacciones adversas
Trastornos cardíacos
Frecuencia **desconocida: Síndrome de Kounis**

https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/ceftriaxone-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00000613-202305_es.pdf

DOSTARLIMAB / ATC: L01FF07**Antineoplásico****-Rechazo de trasplantes (incluido el injerto de córnea)**

(FDA, 06/03/2024)

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

Entre otros 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 inmunitaria, 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=2613>

GADOPENTÉTICO ÁCIDO / ATC: V08CA01**Medio de contraste****-Vía de administración errónea****-Exposición intrauterina**

(EMA; 06/03/2024)

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

En vista de los datos disponibles sobre la administración durante el embarazo y sobre la administración intratecal a partir de publicaciones científicas y de notificaciones espontáneas y de acuerdo a la existencia de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que una relación causal entre gadopentetato y los riesgos asociados a su administración durante el embarazo y a su administración intratecal es, al menos, una posibilidad razonable.

El PRAC concluyó que debe modificarse en consecuencia la información de aquellos productos medicamentosos que contengan gadopentetato.

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~~)

Advertencias especiales y Precauciones de uso

Se debe añadir la siguiente advertencia:

Gadopentetato no se debe usar por vía intratecal. Se han notificado casos graves, de riesgo de vida y mortales, principalmente de reacciones neurológicas (por ejemplo, coma, encefalopatía, convulsiones), con el uso por vía intratecal.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Se debe añadir la siguiente información nueva en relación con los riesgos del producto cuando se usa durante el embarazo:

Embarazo

~~No se dispone de datos de estudios clínicos sobre la utilización de gadopentetato de dimeglumina 2 mmol/l en mujeres embarazadas. **Los datos sobre la utilización de medios de contraste con gadolinio incluido gadopentetato en mujeres embarazadas son limitados. Gadolinio puede atravesar la placenta. Se desconoce si la exposición a gadolinio se asocia a reacciones adversas en el feto. [...]**~~

https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/gadopentetic-acid-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00001504-202304_es.pdf

GADOTÉRICO ÁCIDO / ATC: V08CA02

Medio de contraste

-Vía de administración errónea

-Exposición intrauterina

(EMA; 04/03/2024)

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

En vista de los datos disponibles sobre la administración durante el embarazo y de la administración intratecal procedentes de la literatura científica, las notificaciones espontáneas y de acuerdo a un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que existe una relación causal entre el ácido gadotérico y los riesgos debidos al uso durante el embarazo y la administración intratecal

El PRAC concluyó que debe modificarse en consecuencia la información de aquellos productos medicamentosos que contengan ácido gadotérico.

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~~)

Advertencias especiales y Precauciones de uso

~~No administrar vía intratecal.~~ **El ácido gadotérico no se debe usar por vía intratecal. Se han observado casos graves, de riesgo de vida y mortales, principalmente asociados a reacciones neurológicas (p. ej., coma, encefalopatía, convulsiones), en relación con la administración por vía intratecal.** El ácido gadotérico se debe administrar exclusivamente mediante inyección intravenosa. La extravasación puede dar lugar a reacciones de intolerancia locales, requiriéndose el cuidado local habitual

Fertilidad, embarazo y lactancia

Se debe añadir la siguiente información nueva en relación con los riesgos del producto cuando se usa durante el embarazo:

Embarazo

~~No existen datos~~ **Los datos** sobre la utilización en mujeres embarazadas de **agentes de contraste con gadolinio, incluido el ácido gadotérico, es limitada. El gadolinio puede atravesar la placenta. Se desconoce si la exposición al gadolinio se asocia con reacciones adversas en el feto.**

Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. No debe utilizarse el ácido gadotérico durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera la administración de ácido gadotérico.

https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/gadoteric-acid-iv-intravascular-formulations-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00001506-202304_es.pdf

MIGLUSTAT / ATC: A16AX06

Productos del tracto alimentario y el metabolismo

JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., ha comunicado mediante expediente al Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo una información de seguridad con respecto al medicamento que contiene miglustat (nombre comercial "Zavesca").

El PRAC de la EMA solicitó la actualización del prospecto tras una revisión de los casos de enfermedad de Crohn presentados por el TARC. El comité concluyó que puede haber una relación entre la enfermedad de Crohn y el uso de miglustat en algunos de los casos presentados. Además, algunos autores han afirmado que miglustat puede actuar como un precipitante de la enfermedad de Crohn en pacientes con Niemann-Pick tipo C (NPC) con predisposición genética. Otros autores han sugerido que las mutaciones en NPC1 predisponen a la aparición temprana de una inflamación intestinal similar a la enfermedad de Crohn. Además, dado que la diarrea es un efecto secundario común de miglustat, esto podría enmascarar los primeros signos de la enfermedad de Crohn. Esta actualización se refería a la adición de una aclaración al texto existente sobre la consideración de la enfermedad de Crohn para pacientes con diarrea crónica y/o dolor abdominal que no responden a la intervención o en caso de empeoramiento clínico.

Información que se agregará:

Advertencias y precauciones especiales de uso

Se han informado casos de enfermedad de Crohn después de la comercialización en pacientes con enfermedad de Niemann-Pick tipo C tratados con miglustat. Los trastornos gastrointestinales son eventos adversos comunes de miglustat. Por lo tanto, en pacientes con diarrea crónica y/o dolor abdominal que no responden a las intervenciones o en caso de empeoramiento clínico, se debe considerar la posibilidad de enfermedad de Crohn.

Novedades en Vacunas

VACUNA QDENG A / ATC: J07BX04

Vacuna tetravalente contra el dengue – viva, atenuada

-Riesgo de anafilaxia

Takeda Argentina S.A. informó por expediente al departamento que el 13 de marzo de 2024 Takeda Brasil emitió una Comunicación Directa a Profesionales de la Salud con respecto a esta vacuna, según lo solicitado por la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) de Brasil debido a la detección de una señal de seguridad local asociada a anafilaxia y otras reacciones de hipersensibilidad.

La compañía describe, entre otras cuestiones, que:

-Realizará una actualización del prospecto para incluir anafilaxia como reacción adversa para complementar la advertencia actual y la declaración de precauciones sobre anafilaxia

-Se reforzarán con los vacunatorios, instituciones científicas y colegios de farmacéuticos las recomendaciones de manejo de la especialidad medicinal con foco en las reacciones de hipersensibilidad.

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

- AVELUMAB;**
- CEFTRIAXONA;**
- DOSTARLIMAB;**
- GADOPENTÉTICO ÁCIDO;**
- GADOTÉRICO ÁCIDO**
- MIGLUSTAT**

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

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.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.