

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

Mayo 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; AVELUMAB; CEMIPILIMAB; DOSTARLIMAB;
DURVALUMAB; IPILIMUMAB; NIVOLUMAB; RELATLIMAB;
PEMBROLIZUMAB; TISLELIZUMAB; TREMELIMUMAB / ATC: L01FF05;
L01FF04; L01FF06; L01FF07; L01FF03; L01FX04; L01FF01; L01FY02;
L01FF02; L01FF09; L01FX20**

Antineoplásicos, inhibidores del punto de control inmunitario

-Enfermedad celíaca

-Insuficiencia pancreática exocrina pág. 4

CLORHEXIDINA / ATC: D08AC02

Antiséptico tópico

-Lesión persistente de córnea y disminución visual significativa pág. 9

DEXIBUPROFENO / ATC: M01AE14

Antiinflamatorio no esteroide

-Síndrome de Kounis pág. 10

ETAMBUTOL / ATC: J04A

Medicamento para el tratamiento de la tuberculosis

-Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
..... pág. 12

HIDROXIPROGESTERONA CAPROATO / ATC: G03DA03

Progestágenos

-La FDA y la EMA suspendieron la autorización de comercialización ... pág. 13

QUETIAPINA / ATC: N05AH04

Antipsicótico

-Interacciones: síndrome serotoninérgico pág. 15

Recomendaciones Nacionales

Recomendaciones a los TARC pág. 16

Otros ítems de interés

EMA

-Guía ICH M14: Guía de principios generales sobre planificación, diseño y análisis de estudios farmacoepidemiológicos que utilizan datos del mundo real para la evaluación de seguridad de los medicamentos pág. 17

EMA

-Documento conceptual sobre revisión: Guía acerca de la evaluación de riesgos de medicamentos para la reproducción humana y la lactancia; de los datos al prospecto pág. 18

WHO Pharmaceuticals Newsletter..... pág. 19

Novedades Internacionales de Agencias Regulatorias

**ATEZOLIZUMAB; AVELUMAB; CEMIPILIMAB; DOSTARLIMAB;
DURVALUMAB; IPILIMUMAB; NIVOLUMAB; RELATLIMAB;
PEMBROLIZUMAB; TISLELIZUMAB; TREMELIMUMAB / ATC: L01FF05;
L01FF04; L01FF06; L01FF07; L01FF03; L01FX04; L01FF01; L01FY02;
L01FF02; L01FF09; L01FX20**

Antineoplásicos, inhibidores del punto de control inmunitario

-Enfermedad celíaca

-Insuficiencia pancreática exocrina

(EMA, 06/05/2024)

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, tanto para enfermedad celíaca como para la insuficiencia pancreática exocrina, la evidencia disponible en EudraVigilance, los ensayos clínicos y la literatura científica, incluyendo la revisión acumulada remitida por los TARC (Titulares de Autorización de Registro y Comercialización) y, en el caso de enfermedad celíaca, un mecanismo biológicamente plausible, ha acordado con los mismos la modificación de la información de los medicamentos que contienen (como monoterapia y/o combinación de terapia, como sea aplicable): atezolizumab; avelumab; cemiplimab; dostarlimab; durvalumab; ipilimumab; nivolumab; relatlimab; pembrolizumab; tislelizumab; tremelimumab.

El nuevo texto se encuentra subrayado:

ATEZOLIZUMAB

Reacciones adversas

Tabla: resumen de reacciones adversas en pacientes tratados con atezolizumab

Atezolizumab como monoterapia		Atezolizumab en terapia combinada
Trastornos gastrointestinales		
Frecuencia ≥1/10,000 a <1/1000	<u>Enfermedad celíaca</u>	<u>Enfermedad celíaca</u>

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Efectos de clase de inhibidores del punto de control inmunitario
Durante el tratamiento con otros inhibidores del punto de control inmunitario
hubo casos de la/s siguiente/s reacción/es adversa/s, que podrían también
ocurrir durante el tratamiento con atezolizumab:
-insuficiencia pancreática exocrina

AVELUMAB

Reacciones adversas

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Efectos de clase de inhibidores del punto de control inmunitario
Durante el tratamiento con otros inhibidores del punto de control inmunitario
hubo casos de la/s siguiente/s reacción/es adversa/s, que podrían también
ocurrir durante el tratamiento con avelumab:
-Enfermedad celíaca
-Insuficiencia pancreática exocrina

DOSTARLIMAB

Reacciones adversas

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Efectos de clase de inhibidores del punto de control inmunitario
Durante el tratamiento con otros inhibidores del punto de control inmunitario
hubo casos de la/s siguiente/s reacción/es adversa/s, que podrían también
ocurrir durante el tratamiento con dostarlimab:
-Enfermedad celíaca
-Insuficiencia pancreática exocrina

DURVALUMAB

Reacciones adversas

Tabla: reacciones adversas en pacientes tratados con durvalumab

Frecuencia	Durvalumab monoterapia	como	Durvalumab en combinación con quimioterapia
Trastornos gastrointestinales			
≥1/10,000 a <1/1000	<u>Enfermedad celíaca</u>		<u>Enfermedad celíaca</u>

Tabla: reacciones adversas en pacientes tratados con durvalumab en combinación con tremelimumab

Frecuencia	Durvalumab en combinación con tremelimumab 75 mg y quimioterapia a base de platino	en	Durvalumab en combinación con tremelimumab 300 mg
Trastornos gastrointestinales			
≥1/10,000 a <1/1000	<u>Enfermedad celíaca</u>		<u>Enfermedad celíaca</u>

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Efectos de clase de inhibidores del punto de control inmunitario

Durante el tratamiento con otros inhibidores del punto de control inmunitario hubo casos de la/s siguiente/s reacción/es adversa/s, que podrían también ocurrir durante el tratamiento con durvalumab:

-Insuficiencia pancreática exocrina

IPILIMUMAB

Reacciones adversas

Tabla: reacciones adversas en pacientes con melanoma avanzado tratados con ipilimumab 3 mg/ Kg

Trastornos gastrointestinales	
≥1/10,000 a <1/1000	Enfermedad celíaca Insuficiencia pancreática exocrina

Tabla: reacciones adversas con ipilumab en combinación con otros agentes terapéuticos

	Combinación con nivolumab (con o sin quimioterapia)
Trastornos gastrointestinales	
≥1/10,000 a <1/1000	Enfermedad celíaca Insuficiencia pancreática exocrina

NIVOLUMAB

Reacciones adversas

Tabla: reacciones adversas con nivolumab como monoterapia

Frecuencia	Nivolumab como monoterapia
Trastornos gastrointestinales	
≥1/10,000 a <1/1000	<u>Enfermedad celíaca</u> <u>Insuficiencia pancreática exocrina</u>

Tabla: reacciones adversas con nivolumab en combinación con otros agentes terapéuticos

Frecuencia	Combinación con ipilimumab (con o sin quimioterapia)	Combinación con quimioterapia	Combinación con cabozantinib
Trastornos gastrointestinales			
≥1/10,000 a <1/1000	<u>Enfermedad celíaca</u> <u>Insuficiencia pancreática exocrina</u>		

Desconocida		<u>Enfermedad celíaca</u> <u>Insuficiencia pancreática exocrina</u>	<u>Enfermedad celíaca</u> <u>Insuficiencia pancreática exocrina</u>
-------------	--	--	--

PEMBROLIZUMAB

Reacciones adversas

Tabla: reacciones adversas en pacientes tratados con pembrolizumab

Frecuencia	Monoterapia	En combinación con quimioterapia	En combinación con axitinib o lenvatinib
Trastornos gastrointestinales			
≥1/10,000 a <1/1000	Perforación de intestino delgado, <u>enfermedad celíaca</u> , <u>insuficiencia pancreática exocrina</u>	Perforación de intestino delgado, <u>enfermedad celíaca</u> , <u>insuficiencia pancreática exocrina</u>	
Desconocida			<u>Enfermedad celíaca</u> , <u>insuficiencia pancreática exocrina</u>

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-april-2024-prac-meeting_en.pdf

Con respecto a los IFA mencionados, de acuerdo al Vademecum Nacional de Medicamentos actualmente no se encontrarían registrados en ANMAT: cemiplimab; relatlimab; tistelizumab; tremelimumab

CLORHEXIDINA / ATC: D08AC02

Antiséptico tópico

-Lesión persistente de córnea y disminución visual significativa

(EMA, 06/05/2024)

El PRAC de la EMA luego de considerar la evidencia disponible en EudraVigilance, la literatura científica y la revisión acumulada remitida por los TARC, ha acordado con los mismos la modificación de la información de los medicamentos que contienen clorhexidina como único componente o combinaciones fijas, como antiséptico tópico de uso cutáneo, de acuerdo a lo siguiente (nuevo texto subrayado, texto a retirar ~~tachado~~):

Advertencias especiales y precauciones de uso

~~Mantener alejado de los ojos.~~

Clorhexidina <Nombre del producto> no debe entrar en contacto con los ojos. Se notificaron casos graves de lesión de córnea persistente, que podría requerir un trasplante de córnea, tras la exposición accidental por vía ocular a medicamentos que contienen clorhexidina a pesar de haber tomado medidas protectoras oculares, debido a la migración de la solución más allá de la zona de preparación quirúrgica prevista. Durante la aplicación se deben tomar precauciones extremas para garantizar que <nombre del medicamento> no migre más allá del lugar de aplicación previsto ni entre en contacto con los ojos. Debe prestarse especial atención a los pacientes anestesiados, que son incapaces de avisar inmediatamente la exposición ocular. Si soluciones de clorhexidina <nombre del medicamento> entra en contacto con los ojos, límpielos rápida y abundantemente con agua. Debería buscarse el asesoramiento de un oftalmólogo.

Reacciones adversas

Trastorno ocular:

Frecuencia desconocida: Erosión de la córnea, lesión del epitelio/de la córnea, discapacidad visual permanente significativa.

Nota a pie de página: Tras la comercialización se han notificado casos de erosión grave de la córnea y de discapacidad visual permanente significativa debidos a una exposición ocular involuntaria, lo que ha llevado a algunos pacientes requerir trasplante de córnea.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-april-2024-prac-meeting_en.pdf

DEXIBUPROFENO / ATC: M01AE14
Antiinflamatorio no esteroide
-Síndrome de Kounis

(EMA, 30/05/2024)

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 dexibuprofeno, las conclusiones científicas son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre el síndrome de Kounis y las reacciones adversas cutáneas graves de la literatura científica y de los reportes espontáneos, incluido el resultado de la revisión en seguridad para el ingrediente farmacéutico activo ibuprofeno que se encuentra relacionado, y tomando en cuenta un mecanismo de acción plausible, el comité considera que una relación causal entre el dexibuprofeno y el síndrome de Kounis y las reacciones adversas cutáneas graves son al menos una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que debe modificarse en consecuencia la información del producto de aquellos productos medicamentosos que contengan dexibuprofeno.

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 incluirán en las secciones pertinentes de la Información del producto (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado~~)

Advertencias especiales y Precauciones de uso

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares
(...)

Se han notificado casos de síndrome de Kounis en pacientes tratados con [nombre del producto]. El síndrome de Kounis se ha definido como los síntomas cardiovasculares secundarios a una reacción alérgica o de hipersensibilidad asociada a la constricción de las arterias coronarias y que puede desembocar en un infarto de miocardio.

Reacciones cutáneas graves **Reacciones cutáneas adversas graves (RCAG)**

Se han notificado reacciones cutáneas graves **reacciones cutáneas adversas graves (RCAG)**, algunas con un desenlace mortal, como la incluidos la dermatitis exfoliativa, el eritema multiforme, el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS) **y la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), que pueden poner en peligro la vida o ser mortales**, en conexión **relación** con el uso de AINE dexibuprofeno. El riesgo de que se produzcan estas reacciones es mayor al principio del tratamiento, **La mayoría de estas reacciones se produjeron durante** la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Se han notificado casos de pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) en relación con productos que contienen ibuprofeno.

Si aparecen signos y síntomas indicativos de estas reacciones se debe retirar **retirar inmediatamente** el dexibuprofeno **y considerar un tratamiento alternativo (según proceda)**. ante la primera aparición de signos y síntomas de reacciones cutáneas graves, como erupciones cutáneas, lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Reacciones adversas

Trastornos cardiacos

Frecuencia desconocida: Síndrome de Kounis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

<1/10,000: Reacciones cutáneas adversas graves (RCAG) (incluido el eritema multiforme, la dermatitis exfoliativa, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica)

Frecuencia desconocida: Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS), Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)

https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/dexibuprofen-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00000996-202308_en.pdf

https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/dexibuprofen-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00000996-202308_es.pdf

ETAMBUTOL / ATC: J04A

Medicamento para el tratamiento de la tuberculosis

-Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

(EMA, 06/05/2024)

El PRAC de la EMA, luego de considerar la evidencia disponible en EudraVigilance, incluyendo la revisión acumulada remitida por los TARC, ha acordado con los mismos la modificación de la información de los medicamentos que contienen etambutol, de acuerdo a lo siguiente (nuevo texto subrayado):

Advertencias especiales y precauciones de empleo

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Tras la comercialización, se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), incluidos el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente de riesgo de vida o fatales, en asociación al tratamiento con etambutol.

En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilarlos estrechamente por si se producen reacciones cutáneas.

Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se deberá retirar inmediatamente el etambutol y considerar un tratamiento alternativo (cuando proceda).

Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SJS, NET o DRESS con el uso de etambutol, no deberá reanudarse en ningún caso el tratamiento con etambutol.

En el caso de los medicamentos con indicación en niños, debe añadirse el siguiente párrafo a esta misma sección:

En los niños, la aparición de erupción cutánea puede confundirse con la infección subyacente o con otro proceso infeccioso alternativo, y los médicos deberían considerar la posibilidad de una reacción al etambutol en los niños que presenten síntomas de erupción cutánea y fiebre durante el tratamiento con este medicamento.

Reacciones adversas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuencia desconocida: Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-april-2024-prac-meeting_en.pdf

HIDROXIPROGESTERONA CAPROATO / ATC: G03DA03

Progestágenos

-La FDA y la EMA suspendieron la autorización de comercialización

(EMA, 17/05/2024); (FDA; 06/04/2023; 15/05/2024)

EMA

El PRAC de la EMA ha recomendado suspender las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen 17-hidroxiprogesterona caproato (17-OHPC) en la Unión Europea (UE).

Una revisión efectuada por este comité concluyó que existe un posible pero no confirmado riesgo de cáncer, en personas expuestas a 17-OHPC en útero. Además, la revisión ha considerado nuevos estudios que mostraron que el 17-OHPC no es efectivo en la prevención del parto prematuro; existen también datos limitados en cuanto a su efectividad en otros usos autorizados. En algunos países europeos, los medicamentos que contienen 17-OHPC se encuentran autorizados como inyectables en las mujeres embarazadas para prevenir la pérdida del embarazo o el parto prematuro. Existen también autorizaciones para varios trastornos ginecológicos y trastornos de fertilidad, incluyendo afecciones ocasionadas por la falta de la hormona progesterona. El PRAC revisó los resultados de un gran estudio poblacional (1), que investigó el riesgo de cáncer en personas que habían estado expuestas a 17-OHPC de forma intrauterina, durante un período de tiempo de cerca de 50 años desde el momento en que habían nacido. Los datos de este estudio sugirieron que estas personas podrían tener un riesgo incrementado de cáncer en comparación con aquéllos que no estuvieron expuestos a estos medicamentos. Sin embargo, el comité notó que hubo un bajo número de casos de cáncer en el estudio y que éste tenía algunas limitaciones, como una información limitada acerca de los factores de riesgo para cáncer. Por lo tanto, el comité concluyó en que el riesgo de cáncer en personas expuestas a 17-OHPC de forma intrauterina es posible, pero no puede ser confirmado debido a incertidumbre.

El PRAC también consideró en su revisión datos acerca de la efectividad en sus usos autorizados, incluyendo los resultados de un estudio (2) que investigaba en qué medida prevenía el parto prematuro. En el estudio, que involucró a más de 1.700 mujeres embarazadas con un antecedente de parto pretérmino, hallaron que la 17-OHPC no es más efectiva que el placebo (tratamiento simulado, o "dummy treatment") en prevenir la recurrencia de un nacimiento prematuro o complicaciones médicas debido a prematuridad en los recién nacidos. El comité también revisó dos meta-análisis publicados (3) (4) (análisis combinado de estudios múltiples), que confirmaron que el

17-OHPC no es efectivo en prevenir el nacimiento pretérmino. Para los otros usos autorizados de 17-OHPC, el PRAC concluyó en que existe evidencia limitada sobre su efectividad. Durante la revisión también se solicitó la opinión de expertos en obstetricia, ginecología, tratamiento de la fertilidad y de representantes de pacientes.

En vista de la preocupación que surgió luego del posible riesgo de cáncer en personas expuestas a 17-OHPS de forma intrauterina, junto con los datos sobre la efectividad en sus usos autorizados, el PRAC consideró que los beneficios de 17-OHPC no superan los riesgos en ningún uso autorizado. El comité por lo tanto ha recomendado la suspensión de las autorizaciones de comercialización de estos medicamentos. Existen disponibles otras opciones de tratamiento.

FDA

La FDA anunció el año pasado su decisión final de retirar este medicamento del mercado, autorizado en febrero de 2011 por vía de aprobación acelerada; como condición se había requerido al laboratorio completar un estudio de post comercialización para verificar y describir el beneficio clínico en reducir la morbilidad y mortalidad neonatal por complicaciones de la prematuridad.

La agencia determinó que, en vista de que no se ha demostrado su efectividad, no se justifica ningún grado de riesgo.

1) Murphy CC, et al. In utero exposure to 17 α -hydroxyprogesterone caproate and risk of cancer in offspring. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Jan;226(1):132.e1-132.e14 doi: 10.1016/j.ajog.2021.10.035.

2) Blackwell, SC, et al. 17-OHPC to prevent recurrent preterm birth in singleton gestations (PROLONG Study): A multicenter, international, randomized double-blind trial. *Am J Perinatol.* 2020 Jan;37(2):127-136 doi:10.1055/s-0039-3400227.

3) Stewart LA, Simmonds M, Duley L, et al. Evaluating progestogens for preventing preterm birth international collaborative (EPPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet* 2021; 397:1183-94 doi:10.1016/S0140-6736(21)00217-8.

4) Care A, Nevitt S J, Medley N, Donegan S, Good L, Hampson L, et al. Interventions to prevent spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancy who are at high risk: systematic review and network meta-analysis *BMJ* 2022;376:e064547 doi:10.1136/bmj-2021-064547.

<https://www.federalregister.gov/documents/2023/05/15/2023-10264/final-decision-on-withdrawal-of-makena-hydroxyprogesterone-caproate-and-eight-abbreviated-new-drug>

<https://www.regulations.gov/document/FDA-2020-N-2029-0386>

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-commissioner-and-chief-scientist-announce-decision-withdraw-approval-makena>

<https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/makena-hydroxyprogesterone-caproate-injection-information>

<https://www.ema.europa.eu/en/news/hydroxyprogesterone-caproate-medicines-be-suspended-eu-market>

QUETIAPINA / ATC: N05AH04

Antipsicótico

-Interacciones: síndrome serotoninérgico

(EMA, 03/05/2024)

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 quetiapina, las conclusiones científicas son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre el síndrome serotoninérgico de 10 casos espontáneos (todos ellos tras un aumento o adición de quetiapina mientras se utilizaban otros antidepresivos o antipsicóticos), incluyendo en 5 casos una estrecha relación temporal, en 8 casos una deshabitación positiva y tomando en cuenta un mecanismo de acción verosímil, el comité concluye que existe una posibilidad razonable de interacción medicamentosa con fármacos serotoninérgicos que conduzca al síndrome serotoninérgico. El PRAC solicitó que la información sobre los productos que contienen quetiapina se modifique en consecuencia. 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**):

Advertencias especiales y precauciones de uso

Debe añadirse una advertencia como sigue, que se colocará directamente a continuación de la advertencia existente sobre el síndrome neuroléptico maligno:

Síndrome serotoninérgico

La administración concomitante de [nombre del producto] y otros medicamentos serotoninérgicos, como los inhibidores de la MAO, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) o los antidepresivos tricíclicos puede provocar un síndrome serotoninérgico, una afección potencialmente mortal.

Si el tratamiento concomitante con otros serotoninérgicos está justificado clínicamente, se aconseja una observación cuidadosa del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, anomalías neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha un síndrome serotoninérgico, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento en función de la gravedad de los síntomas.

Interacciones

Debe añadirse una interacción como sigue, que se colocará directamente a continuación de la advertencia de interacción existente de que la quetiapina se debe utilizar con precaución en combinación con otros medicamentos de acción central:

La quetiapina se debe utilizar con precaución en combinación con medicamentos serotoninérgicos, como los inhibidores de la MAO, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) o los antidepresivos tricíclicos, ya que aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico, una afección potencialmente mortal.

https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/quetiapine-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00002589-202307_es.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 mayo, adecuando la información para los prospectos de los medicamentos que contienen los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA):

**-ATEZOLIZUMAB; AVELUMAB; DOSTARLIMAB; DURVALUMAB;
IPILIMUMAB; NIVOLUMAB; PEMBROLIZUMAB;
-CLORHEXIDINA (antiséptico tópico);
-DEXIBUPROFENO;
-ETAMBUTOL;
-QUETIAPINA**

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

-Guía ICH M14: Guía de principios generales sobre planificación, diseño y análisis de estudios fármaco epidemiológicos que utilizan datos del mundo real para la evaluación de seguridad de los medicamentos.

(EMA; 30/05/2024)

La EMA ha emitido la guía ICH M14; refiere que se ha incrementado el uso de los estudios fármaco epidemiológicos a nivel mundial como fuente de evidencia para la toma de decisiones regulatorias y de acuerdo a ello las autoridades sanitarias y las sociedades profesionales han desarrollado múltiples directrices y documentos de mejores prácticas. La generación de pruebas sólidas que se utilizarán con fines regulatorios depende de la calidad de los datos y de la aplicación de métodos fármaco epidemiológicos sólidos.

Este documento provee una guía armonizada internacionalmente y describe las recomendaciones y las mejores prácticas de alta calidad para la conducción y el análisis de estudios fármaco epidemiológicos no

intervencionistas utilizando datos adecuados para la evaluación de la seguridad de los medicamentos (fármacos, vacunas y otros productos biológicos). Su objetivo es agilizar el desarrollo y la evaluación regulatoria tanto de los protocolos como de los informes de estudios y mejorar su capacidad de ser aceptados por las autoridades sanitarias.

La agencia se encuentra coordinando la consulta pública de esta guía, hasta el 31 de agosto de 2024

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m14-guideline-general-principles-plan-design-analysis-pharmacoepidemiological-studies-utilize-real-world-data-safety-assessment-medicines-step-2b_en.pdf

EMA

-Documento conceptual sobre revisión:

Guía acerca de la evaluación de riesgos de medicamentos para la reproducción humana y la lactancia; de los datos al prospecto

(EMA; 02/05/2024, 21/03/2024)

Existe una estrecha cooperación entre los dos comités de la EMA, el PRAC y el CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use / Comité de Medicamentos de Uso Humano) y dentro de los planes de trabajo que continúan desde 2023 enumeran varias actividades destinadas a implementar la orientación sobre "poblaciones y productos especiales". Esto incluye seguir optimizando dicha cooperación para la revisión de la Guía del CHMP sobre evaluación de riesgos de medicamentos en la reproducción humana y la lactancia: de los datos al prospecto (EMA/CHMP/203927/2005).

Este documento conceptual describe las áreas que se planea actualizar en la misma. Ha sido desarrollado por un grupo de redacción en el que participan miembros del PRAC, CHMP, el NcWP (Non-clinical Working Party / grupo de trabajo no clínico), el 3RsWP (- 3Rs Working Party / grupo de trabajo de las 3R -grupo de trabajo que integran el CHMP y el CVMP comité de productos de uso veterinario-), el grupo de trabajo sobre QRD (Working Group on Quality Review of Documents / grupo de trabajo de revisión de calidad de los documentos) y el HCPWP (Healthcare Professionals' Working Party / grupo de trabajo de profesionales de la salud). Se ha invitado a representantes del PCWP (Patients' and Consumers' Working Party / Grupo de Trabajo de Pacientes y Consumidores) que tiene la intención de contribuir en la revisión de la guía en una etapa posterior.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-revision-guideline-risk-assessment-medicinal-products-human-reproduction-lactation-data-labelling_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/9789240092426>

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.