

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

**Julio de 2021**

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

## Índice

### Novedades Internacionales de Agencias Regulatorias

#### **CEFTRIAXONA / ATC: J01DD04**

Antiinfeccioso de uso sistémico

-Hepatitis ..... pág. 4

#### **TOFACITINIB / ATC: L04AA29**

Inmunosupresor

-Incremento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores y neoplasias malignas (excluyendo el cáncer cutáneo no melanoma - CCNM-): Actualización de la información del medicamento ..... pág. 4

#### **TOFACITINIB / ATC: L04AA29**

Inmunosupresor

-Incremento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores y neoplasias malignas (excluyendo el cáncer cutáneo no melanoma - CCNM-): Carta a los profesionales de la salud ..... pág. 11

### Novedades Nacionales

#### **ANASTROZOL / ATC: L02BG03**

Antineoplásico ..... pág. 12

#### **METILFENIDATO / ATC: N06BA04**

Psicoestimulante ..... pág. 13

### Recomendaciones Nacionales

**Recomendaciones a los TARC** ..... pág. 13

## **Novedades en Vacunas**

### **Campaña Nacional de Vacunación contra Covid-19:**

Recordatorio sobre informes de seguridad en Vacunas ..... pág. 14

### **VACUNAS DE ARNm frente a COVID-19 (CON NUCLEÓSIDOS MODIFICADOS): COMIRNATY (PFIZER/BIONTECH) Y SPIKEVAX (MODERNA) / ATC: J07B**

Vacunas

-Riesgo de miocarditis y pericarditis ..... pág. 15

## **Otros ítems de interés**

### **VARENICLINA / ATC: N07BA03**

Medicamento utilizado en dependencia a nicotina:

-Suspensión del suministro ..... pág. 17

### **EMA: NITROSAMINAS**

-Documento de Preguntas y Respuestas ..... pág. 19

**WHO Pharmaceuticals Newsletter**..... pág. 19

### **CEFTRIAXONA / ATC: J01DD04** **Antiinfeccioso de uso sistémico** **-Hepatitis**

**(EMA, 05/07/2021)**

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 evaluar la evidencia disponible (por ej. EudraVigilance, literatura científica), así como un mecanismo de acción biológico plausible, considera que la fuerza de asociación causal entre la hepatotoxicidad y el uso de Ceftriaxona es suficiente como para actualizar la información del producto. Por lo tanto, el comité solicita a los TARC (Titulares de Autorización de Registro y Comercialización) modificar la información de acuerdo a lo siguiente (nuevo texto **subrayado y en negrita**):

Reacciones adversas

Bajo el SOC\* Trastornos hepatobiliares

Frecuencia desconocida: **Hepatitis (c)**

**Hepatitis colestática (b, c)**

**(b) Ver sección Advertencias especiales y precauciones de uso**

**(c) Usualmente reversible luego de discontinuar Ceftriaxona**

\*SOC: clasificación Sistema Órgano Clase

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/document-prac-recommendations-signals-adopted-7-10-june-2021-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/document-prac-recommendations-signals-adopted-7-10-june-2021-prac-meeting_en.pdf)

### **TOFACITINIB / ATC: L04AA29**

**Inmunosupresor**

**-Incremento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores y neoplasias malignas (excluyendo el cáncer cutáneo no melanoma - CCNM-):**

**Actualización de la información del medicamento**

---

**(EMA, 05/07/2021)**

El PRAC de la EMA luego de considerar los datos del estudio de seguridad post autorización A3921133 y las respuestas presentadas por el TARC, ha acordado la actualización de la información del producto de acuerdo a lo siguiente (nuevo texto subrayado; texto a retirar ~~tachado~~):

Posología y modo de administración

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de 65 años y mayores. Se dispone de datos limitados en pacientes de 75 años y mayores.

Advertencias especiales y precauciones de uso

Uso en pacientes de 65 años y mayores

Considerando el incremento del riesgo de infecciones graves, infarto de miocardio y neoplasias malignas con Tofacitinib en pacientes de 65 años y mayores, el medicamento solo debería ser utilizado en estos pacientes si no se encuentran disponibles tratamientos alternativos adecuados.

Antes de iniciar el tratamiento con Tofacitinib deberían considerarse los riesgos y beneficios

(...)

~~Quienes son mayores de 65 años~~

Debido a que, en general, hay una mayor incidencia de infecciones en las poblaciones de pacientes de edad avanzada y de diabéticos, se debe tener precaución al tratar a pacientes de edad avanzada y con diabetes. En pacientes de 65 años y mayores, el medicamento solo debería ser ~~considerado~~ utilizado en estos pacientes si no se encuentran disponibles tratamientos alternativos adecuados.

Reactivación viral

(...)

Eventos adversos cardiovasculares mayores (incluyendo infarto de miocardio)

Se han observado eventos adversos cardiovasculares mayores en pacientes que recibían Tofacitinib

En un estudio de seguridad post autorización, aleatorizado, de pacientes con artritis reumatoide (AR) que tenían 50 años y mayores, con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó un incremento en la incidencia de infartos de miocardio con Tofacitinib comparado con inhibidores de FNT. En pacientes de 65 años y mayores, pacientes con antecedente o actualmente tabaquistas y pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular, Tofacitinib solo debería ser utilizado si no se encuentran disponibles tratamientos alternativos adecuados

Neoplasia maligna y trastorno linfoproliferativo

~~Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con Tofacitinib antes de comenzar la terapia en pacientes con presencia o antecedentes de neoplasias malignas distintas a un cáncer cutáneo no melanoma (CCNM) tratado con éxito o cuando se considere continuar el tratamiento con Tofacitinib en pacientes que presenten una neoplasia maligna. Existe la posibilidad de que Tofacitinib afecte a las defensas del huésped frente a neoplasias malignas. Se han observado linfomas en pacientes tratados con Tofacitinib. Los pacientes con AR, en particular aquellos con una enfermedad muy activa, pueden tener un riesgo mayor (hasta varias veces) de desarrollar un linfoma que la población general. Se desconoce cuál es el efecto de Tofacitinib en el desarrollo del linfoma. Se han observado otras neoplasias malignas en ensayos clínicos y en la fase posterior a la comercialización, incluidos entre otros, pero no limitados a cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer de páncreas. Se desconoce el efecto de Tofacitinib en el desarrollo y la evolución de neoplasias malignas.~~

Tofacitinib puede afectar las defensas del huésped frente a neoplasias malignas

En un estudio post autorización de seguridad, aleatorizado, en pacientes con artritis reumatoide que tenían 50 años de edad o más y con al menos un factor de riesgo cardiovascular (CV), se observó un incremento en la incidencia de neoplasias malignas (excluyendo el cáncer cutáneo no melanoma), particularmente cáncer de pulmón y linfoma, en comparación con los inhibidores del FNT.

Se han observado cánceres de pulmón y linfoma en pacientes tratados con Tofacitinib en otros estudios clínicos y en la fase posterior de comercialización.

Se han observado otras neoplasias malignas en ensayos clínicos y en la fase posterior de comercialización incluyendo, pero no limitados a, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer de páncreas.

En los pacientes de 65 años o mayores, actualmente fumadores o con antecedente de tabaquismo y en pacientes con otros factores de riesgo para neoplasias malignas (ej. neoplasia maligna actual o antecedente de neoplasia maligna distinta a cáncer cutáneo no melanoma tratado con éxito) Tofacitinib solo debería ser usado si no existen otras alternativas de tratamiento adecuadas.

#### ~~Riesgo cardiovascular~~

~~Los pacientes con artritis reumatoide (AR) y artritis psoriásica (APs) tienen un mayor riesgo de padecer trastornos cardiovasculares. En pacientes tratados con Tofacitinib los factores de riesgo (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia) se deben tratar como parte de la práctica clínica habitual.~~

#### Reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante los 3 primeros meses de ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo o Metotrexate (MTX) fueron cefalea, infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, diarrea, náuseas e hipertensión

SOC: Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluye quistes y pólipos)

Frecuencia > ó = 1/1.000 a < 1/100: Cáncer de pulmón

Frecuencia > ó = 1/10.000 a < 1/1.000: Linfoma

SOC: Trastornos cardíacos

Frecuencia > ó = 1/1.000 a < 1/100: Infarto de miocardio

Artritis reumatoide

En un estudio post autorización de seguridad, de gran tamaño, aleatorizado, en pacientes con artritis reumatoide que tenían 50 años de edad o más y con al menos un factor de riesgo cardiovascular (CV) adicional, se observó tromboembolismo venoso (TEV) con una incidencia mayor y dependiente de la dosis en pacientes tratados con Tofacitinib en comparación con los inhibidores del FNT. La mayoría de estos acontecimientos fueron graves y algunos tuvieron un desenlace mortal. En un análisis interino de seguridad, las tasas de incidencia (IC del 95%) de embolismo pulmonar (EP) para Tofacitinib 10 mg dos veces al día, Tofacitinib 5 mg dos veces al día e inhibidores del FNT fueron 0,54 (0,32-0,87), 0,27 (0,12-0,52) y 0,09 (0,02-0,26) pacientes con acontecimientos por cada 100 pacientes-año, respectivamente. En comparación con los inhibidores del FNT, el cociente de riesgo (HR, por sus siglas en inglés) para embolismo pulmonar (EP) fue de 5,96 (1,75-20,33) y 2,99 (0,81-11,06) para Tofacitinib 10 mg dos veces al día y Tofacitinib 5 mg dos veces al día, respectivamente.

En un análisis de subgrupos en pacientes con factores de riesgo de TEV en el estudio mencionado anteriormente, el riesgo de EP aumentó aún más. En comparación con los inhibidores del FNT, el HR de EP fue de 9,14 (2,11-39,56) para Tofacitinib 10 mg dos veces al día y 3,92 (0,83-18,48) para Tofacitinib 5 mg dos veces al día

Infarto de miocardio

Artritis reumatoide

En un estudio post autorización de seguridad, de gran tamaño (N=4.362), aleatorizado, en pacientes con artritis reumatoide que tenían 50 años de edad o más, con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, las tasas de incidencia (IC 95%) de infarto de miocardio no fatal para Tofacitinib 5 mg dos veces al día, Tofacitinib 10 mg dos veces al día e inhibidores del FNT fueron 0.37 (0.22, 0.57), 0.33 (0.19, 0.53), and 0.16 (0.07, 0.31) pacientes con acontecimientos por cada 100 pacientes-año, respectivamente. Se reportaron pocos infartos de miocardio fatales con tasas similares en pacientes tratados con Tofacitinib comparado con inhibidores del FNT. El estudio requirió al menos 1.500 pacientes con un seguimiento durante 3 años.

Neoplasias malignas excluyendo el cáncer cutáneo no melanoma

Artritis reumatoide

En un estudio post autorización de seguridad, de gran tamaño (N=4.362), aleatorizado, en pacientes con artritis reumatoide que tenían 50 años de edad o más, con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, las tasas de incidencia (IC 95%) de cáncer de pulmón para Tofacitinib 5 mg dos veces

al día, Tofacitinib 10 mg dos veces al día e inhibidores del FNT fueron 0.23 (0.12, 0.40), 0.32 (0.18, 0.51), and 0.13 (0.05, 0.26) pacientes con acontecimientos por cada 100 pacientes-año, respectivamente. El estudio requirió al menos 1.500 pacientes con un seguimiento durante 3 años.

Las tasas de incidencia (IC 95%) de linfoma para Tofacitinib 5 mg dos veces al día, Tofacitinib 10 mg dos veces al día e inhibidores del FNT fueron (0.02, 0.18), 0.11 (0.04, 0.24), and 0.02 (0.00, 0.10) pacientes con acontecimientos por cada 100 pacientes-año, respectivamente.

#### Propiedades farmacodinámicas

##### Datos de seguridad controlados a largo plazo

El estudio ORAL Surveillance (A3921133) ~~es fue~~ un estudio post autorización de seguridad controlado con tratamiento activo, aleatorizado, ~~en curso y~~ de gran tamaño (N = 4.362) en pacientes con artritis reumatoide de 50 años de edad y mayores y con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional (factores de riesgo CV definidos como: ser fumador, diagnóstico de hipertensión, diabetes mellitus, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura, antecedentes de arteriopatía coronaria, incluyendo antecedentes de procedimiento de revascularización, injerto de bypass arterial coronario, infarto de miocardio, paro cardíaco, angina inestable, síndrome coronario agudo y presencia de enfermedad extra articular relacionada con la AR, por ejemplo nódulos, síndrome de Sjögren, anemia por enfermedad crónica, manifestaciones pulmonares). Se requirió que los pacientes se encontrasen con una dosis estable de Metotrexate al ingresar al estudio; durante el mismo se permitió ajuste de dosis.

Los pacientes fueron aleatorizados a Tofacitinib 10 mg dos veces al día, Tofacitinib 5 mg dos veces al día o un inhibidor del FNT (el inhibidor del FNT era Etanercept 50 mg una vez a la semana o Adalimumab 40 mg cada dos semanas) en una proporción 1:1:1 sin enmascaramiento. Las variables de eficacia primarias ~~son~~ fueron neoplasia maligna (excluyendo cáncer cutáneo no melanoma) adjudicada y acontecimientos cardiovasculares adversos mayores (MACE, por sus siglas en inglés) adjudicados; la incidencia acumulada y la evaluación estadística de los criterios de valoración están fueron enmascaradas. ~~Se trata~~ trató de un estudio basado en el seguimiento del número de acontecimientos que ~~requiere~~ requirió al menos 1.500 pacientes seguidos hasta los 3 años. Tras la aparición de la señal de acontecimientos de tromboembolismo venoso (TEV) dependiente de la dosis, la rama de tratamiento de Tofacitinib 10 mg dos veces al día se suspendió y los pacientes cambiaron a 5 mg dos veces al día. Para los pacientes en la rama Tofacitinib 10 mg dos veces al día, se analizaron los datos recolectados antes y después del cambio de dosis en su grupo de tratamiento originalmente aleatorizado.

El estudio no cumplió con el criterio de no inferioridad para la comparación primaria de las dosis combinadas de Tofacitinib con el inhibidor del FNT ya que el límite superior del IC del 95% para la HR excedió el criterio de no inferioridad pre especificado de 1,8 para acontecimiento cardiovascular adverso mayor adjudicado y neoplasias malignas (excluyendo cáncer cutáneo no melanoma) adjudicadas.

Los resultados finales se proporcionan a continuación para acontecimiento cardiovascular adverso mayor, infarto de miocardio, neoplasias que excluyen



cáncer cutáneo no melanoma, cáncer de pulmón y linfoma para cada grupo de tratamiento aleatorizado. Se proporcionan resultados del análisis interino de seguridad (2019) para TEV, infecciones graves y mortalidad.

Acontecimiento cardiovascular adverso mayor (incluyendo infarto de miocardio)

Se observó un incremento de infarto de miocardio no fatal en pacientes tratados con Tofacitinib, comparado con inhibidores del FNT.

Tabla: Tasa de incidencia (IR) y cociente de riesgo (HR) para eventos adversos cardiovasculares mayores e infarto de miocardio

	Tofacitinib 5 mg 2 veces/día	Tofacitinib 10 mg 2 veces/día (a)	Todo Tofacitinib (b)	Inhibidor FNT
<b><u>Eventos adversos cardiovasculares mayores (c)</u></b>				
IR (IC del 95%) por cada 100 pacientes-año	0.91 (0.67, 1.21)	1.05 (0.78, 1.38)	0.98 (0.79, 1.19)	0.73 (0.52, 1.01)
HR (IC del 95%) vs inhibidor FNT	1.24 (0.81, 1.91)	1.43 (0.94, 2.18)	1.33 (0.91, 1.94)	
<b><u>Infarto de miocardio fatal (c)</u></b>				
IR (IC del 95%) por cada 100 pacientes-año	0.00 (0.00, 0.07)	0.06 (0.01, 0.18)	0.03 (0.01, 0.09)	0.06 (0.01, 0.17)
HR (IC del 95%) vs inhibidor FNT	0.00 (0.00, Inf)	1.03 (0.21, 5.11)	0.50 (0.10, 2.49)	
<b><u>Infarto de miocardio no fatal (c)</u></b>				
IR (IC del 95%) por cada 100 pacientes-año	0.37 (0.22, 0.57)	0.33 (0.19, 0.53)	0.35 (0.24, 0.48)	0.16 (0.07, 0.31)
HR (IC del 95%) vs inhibidor FNT	2.32 (1.02, 5.30)	2.08 (0.89, 4.86)	2.20 (1.02, 4.75)	

a. El grupo de tratamiento con Tofacitinib 10 mg dos veces al día incluye datos de pacientes que fueron cambiados desde Tofacitinib 10 mg dos veces al día a Tofacitinib 5 mg dos veces al día como resultado de la modificación del estudio.

b. Combinación de Tofacitinib 5 mg dos veces al día y Tofacitinib 10 mg dos veces al día

c. Se basa en eventos que ocurrieron durante el tratamiento o dentro de los 60 días luego de discontinuar el tratamiento.

Abreviaturas:

FNT = Factor de Necrosis Tumoral; IR: tasa de incidencia (incidence rate); HR: cociente de riesgo (hazard ratio); IC: intervalo de confianza

Los siguientes factores predictivos para el desarrollo de infarto de miocardio (fatal y no fatal) fueron identificados utilizando un modelo multivariado de Cox con selección hacia atrás: edad de 65 años y mayores, masculino, tabaquismo actual o el antecedente del mismo, historia de diabetes, e historia de enfermedad arterial coronaria (que incluye infarto de miocardio, enfermedad cardíaca coronaria, angina de pecho estable, o procedimientos en arteria coronaria).

#### Neoplasias malignas

Se observó un incremento de neoplasias malignas (excluyendo cáncer cutáneo no melanoma), particularmente cáncer de pulmón y linfoma, en pacientes tratados con Tofacitinib comparado con inhibidores del FNT.

Tabla: Tasa de incidencia (IR) y cociente de riesgo (HR) para neoplasias malignas (excluyendo el cáncer cutáneo no melanoma - CCNM-) (a)

	Tofacitinib 5 mg _____ 2 veces/día	Tofacitinib 10 mg _____ 2 veces/día (b)	Todo Tofacitinib (c)	Inhibidor FNT
<b><u>Neoplasias malignas excluyendo cáncer cutáneo no melanoma</u></b>				
IR (IC del 95%) por cada 100 pacientes-año	1.13 (0.87, 1.45)	1.13 (0.86, 1.45)	1.13 (0.94, 1.35)	0.77 (0.55, 1.04)
HR (IC del 95%) vs inhibidor FNT	1.47 (1.00, 2.18)	1.48 (1.00, 2.19)	1.48 (1.04, 2.09)	
<b><u>Cáncer de pulmón</u></b>				
IR (IC del 95%) por cada 100 pacientes-año	0.23 (0.12, 0.40)	0.32 (0.18, 0.51)	0.28 (0.19, 0.39)	0.13 (0.05, 0.26)
HR (IC del 95%) vs inhibidor FNT	1.84 (0.74, 4.62)	2.50 (1.04, 6.02)	2.17 (0.95, 4.93)	
<b><u>Linfoma</u></b>				
IR (IC del 95%) por cada 100 pacientes-año	0.07 (0.02, 0.18)	0.11 (0.04, 0.24)	0.09 (0.04, 0.17)	0.02 (0.00, 0.10)
HR (IC del 95%) vs inhibidor FNT	3.99 (0.45, 35.70)	6.24 (0.75, 51.86)	5.09 (0.65, 39.78)	

- a. Se basa en eventos que ocurrieron durante el tratamiento o luego de discontinuar el tratamiento, hasta el final del estudio.
- b. El grupo de tratamiento con Tofacitinib 10 mg dos veces al día incluye datos de pacientes que fueron cambiados desde Tofacitinib 10 mg dos veces al día a Tofacitinib 5 mg dos veces al día como resultado de la modificación del estudio.
- c. Combinación de Tofacitinib 5 mg dos veces al día y Tofacitinib 10 mg dos veces al día

Abreviaturas:

FNT = Factor de Necrosis Tumoral; IR: tasa de incidencia (incidence rate);

HR: cociente de riesgo (hazard ratio); IC: intervalo de confianza

Los siguientes factores predictivos para el desarrollo de neoplasias malignas (excluyendo cáncer cutáneo no melanoma) fueron identificados utilizando un modelo multivariado de Cox con selección hacia atrás: edad de 65 años y mayores y tabaquismo actual o antecedente del mismo.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/document-prac-recommendations-signals-adopted-7-10-june-2021-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/document-prac-recommendations-signals-adopted-7-10-june-2021-prac-meeting_en.pdf)

***Esta información es complementaria a la publicada por el Departamento en las Novedades de ANMAT Febrero, Marzo y Noviembre de 2019; Febrero y Marzo de 2020; Febrero y Marzo de 2021***

---

**TOFACITINIB / ATC: L04AA29**

**Inmunosupresor**

**-Incremento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores y neoplasias malignas (excluyendo el cáncer cutáneo no melanoma - CCNM-):**

**Carta a los profesionales de la salud**

---

**(EMA, 06/07/2021)**

Pfizer Europe MA EEIG, de conformidad junto con la EMA han emitido el siguiente escrito como Carta a los Profesionales de la Salud:

Resumen

. En el ensayo clínico de pacientes con artritis reumatoide (AR) de 50 años de edad y mayores y con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional que se ha completado (A3921133), se observó un incremento en la incidencia

de infarto de miocardio con Tofacitinib comparado con inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral alfa (anti-FNT alfa).

. El estudio también mostró un incremento en la incidencia de neoplasias malignas (excluyendo cáncer cutáneo no melanoma), particularmente cáncer de pulmón y linfoma con Tofacitinib comparado con inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral alfa (anti-FNT alfa).

. En los pacientes de 65 años o mayores, en pacientes actualmente fumadores o con antecedente de tabaquismo, pacientes con otros factores de riesgo cardiovasculares y en pacientes con otros factores de riesgo para neoplasias malignas Tofacitinib solo debería ser usado si no se dispone de otras alternativas de tratamiento adecuadas.

. Los prescriptores deberían discutir con los pacientes los riesgos asociados con el uso de Tofacitinib, incluyendo infarto de miocardio, cáncer de pulmón y linfoma.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-xeljanz-tofacitinib-increased-risk-major-adverse\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-xeljanz-tofacitinib-increased-risk-major-adverse_en.pdf)

***Esta información es complementaria a la publicada por el Departamento en las Novedades de ANMAT Febrero, Marzo y Noviembre de 2019; Febrero y Marzo de 2020; Febrero y Marzo de 2021***

---

## **Novedades Nacionales**

### **ANASTROZOL / ATC: L02BG03**

#### **Antineoplásico**

El Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo inició el expediente N° EX -2021- 62182990- -APN-INAME#ANMAT para los TARC con especialidades medicinales que contienen Anastrozol a fin de que quienes no hayan comunicado aún a este Departamento el número de trámite de modificación de prospecto incorporando los últimos datos de seguridad, de acuerdo a lo que consta en las recomendaciones de las Novedades de ANMAT, lo realicen por este medio

## **METILFENIDATO / ATC: N06BA04**

### **Psicoestimulante**

En los IPAS (Informes Periódicos de Actualización de Seguridad) (PSUR-Periodic Safety Update Report) que llegan al Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo se ha revisado la información del medicamento.

Se tomaron en cuenta las conclusiones científicas del PRAC de la EMA (agosto de 2019), entre ellas los riesgos luego de exposición intrauterina. El comité refirió que los resultados de un gran estudio de cohorte de aproximadamente 3.400 embarazos con exposición al fármaco no sugieren un incremento del riesgo para los defectos presentes al nacimiento en general. Sin embargo, se identificó un pequeño aumento en el riesgo de malformaciones cardíacas asociadas con la exposición intrauterina a Metilfenidato durante el primer trimestre (riesgo relativo 1.28; IC 95% 1.00-1.64). Teniendo en cuenta las limitaciones del estudio y la falta de significancia, se actualizó la información del medicamento en cuanto a que los datos de este gran estudio no indican un incremento del riesgo de defectos presentes al nacimiento en general junto con una redacción cautelosa acerca de que no se podría descartar el riesgo de malformaciones cardíacas.

La EMA solicitó incluir entre las actualizaciones en la información del producto, lo siguiente:

Los datos de un estudio de cohorte con un total aproximado de 3.400 embarazos expuestos durante el primer trimestre no sugieren un incremento del riesgo de defectos presentes al nacimiento en general. Existió un pequeño incremento de casos de malformaciones cardíacas (riesgo relativo 1.3; IC 95% 1.0-1.6) correspondientes a 3 lactantes adicionales con malformaciones cardíacas congénitas por cada 1.000 mujeres que reciben Metilfenidato durante el primer trimestre de embarazo, comparado con embarazos no expuestos.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/methylphenidate-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information/00002024/201810\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/methylphenidate-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information/00002024/201810_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 y Nacionales de julio, adecuando la información para los prospectos de los medicamentos que contienen los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA):

**-CEFTRIAXONA;  
-TOFACITINIB;  
-METILFENIDATO**

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>

---

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

**Vacunas**

**-Riesgo de miocarditis y pericarditis**

---

**(EMA, 19/07/2021); (EMA, 18/06/2021);  
(AEMPS, 09/07/2021); (AIFA, 11/06/2021); (ANSM, 23/07/2021);  
(CBG, 09/07/2021); (FAMHP, 14/07/2021); (FDA, 25/06/2021);  
(HEALTH CANADA, 30/06/2021); (IL, 02/06/2021);  
(MHRA, 07/07/2021); (PMDA, 07/07/2021);  
(SWISSMEDIC, 04/06/2021)**

**EMA**

Pfizer-BioNTech y Moderna Biotech Spain S.L., de conformidad junto con la EMA han emitido el siguiente escrito como Carta a los Profesionales de la Salud:

Resumen

-Se han reportado casos muy raros de miocarditis y pericarditis luego de la vacunación con las vacunas de ARNm frente a COVID-19 Comirnaty y Spikevax (\*)

-Estos casos se produjeron principalmente dentro de los 14 días siguientes a la vacunación, con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación y con mayor frecuencia en hombres más jóvenes.

-Los datos disponibles sugieren que el curso de la miocarditis y la pericarditis tras la vacunación es similar al curso de la miocarditis y la pericarditis en general.

-Los profesionales de la salud deberían estar alerta a los signos y síntomas de la miocarditis y la pericarditis.

-Los profesionales de la salud deberían advertir a los individuos vacunados acerca de buscar atención médica inmediata en caso que experimenten dolor torácico, dificultad para respirar o palpitaciones.

(\*): En Europa, Spikevax es previamente conocida como vacuna frente a COVID-19 Moderna.

Antecedentes de este aspecto de seguridad

El PRAC de la EMA ha evaluado todos los datos disponibles y concluyó en que una relación causal entre las vacunas de ARNm frente a COVID-19 y la miocarditis y pericarditis es al menos una posibilidad razonable.

Los beneficios de la vacunación continúan superando los riesgos.

En el EEA / EEE (European Economic Area / Espacio Económico Europeo), hasta el 31 de mayo de 2021 ocurrieron 145 casos de miocarditis en personas

que habían recibido Comirnaty y 19 casos en personas que habían recibido Spikevax. Además, ocurrieron 138 casos de pericarditis luego del uso de Comirnaty y 19 casos luego del uso de Spikevax.

Hasta la fecha mencionada, se estimó que habían sido administradas en el EEE 177 millones de dosis de Comirnaty y 20 millones de dosis de Spikevax.

## **FDA**

La FDA (Food and Drug Administration / Administración de Alimentos y Medicamentos) de los Estados Unidos de América, el 25 de junio de 2021 anunció la revisión de las hojas informativas (fact sheets) para las vacunas COVID-19 Moderna y Pfizer-BioNTech con respecto al incremento sugerido de riesgo de miocarditis y pericarditis luego de la vacunación. La agencia revisó las hojas informativas de ambas vacunas para los profesionales de la salud que las administran y para los receptores y sus cuidadores a fin de incluir una advertencia sobre miocarditis y pericarditis. Esta actualización siguió a una extensa revisión de la información y la discusión con el ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices / Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización) del CDC (Centers for Disease Control and Prevention / Centros para el Control y Prevención de Enfermedades).

La advertencia en las Hojas de información señala que los reportes de eventos adversos sugieren un mayor riesgo de miocarditis y pericarditis, particularmente luego de la segunda dosis y con aparición de los síntomas pocos días después de la vacunación.

Además, las hojas de información refieren que los destinatarios de la vacuna deben buscar atención médica de inmediato si tienen dolor en el pecho, dificultad para respirar, sensación o presentación de latidos rápidos, latidos irregulares o palpitaciones cardíacas luego de la vacunación.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-covid-19-mrna-vaccines-comirnaty-spikevax-risk\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-covid-19-mrna-vaccines-comirnaty-spikevax-risk_en.pdf)

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-18-june-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-18-june-2021_en.pdf)

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-14-july-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-14-july-2021_en.pdf)

<https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohu mano-3/seguridad-1/2021-seguridad-1/vacunas-frente-a-la-covid-19-conclusiones-de-la-evaluacion-del-riesgo-de-miocarditis-pericarditis/>

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1289823/2021.06.11\\_Com-EMA\\_agg\\_valutazione\\_miocarditi\\_pericarditi\\_EN.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1289823/2021.06.11_Com-EMA_agg_valutazione_miocarditi_pericarditi_EN.pdf)

<https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/vaccins-a-arnm-contre-la-covid-19-cominarty-et-spikevax-risque-de-myocardite-et-de-pericardite>



<https://www.cbg-meb.nl/actueel/nieuws/2021/07/09/zeer-zeldzame-hartontstekingen-kunnen-voorkomen-na-een-prik-met-pfizer-en-moderna>

[https://www.famhp.be/en/news/prac\\_july\\_2021\\_update\\_on\\_ongoing\\_evaluation\\_of\\_covid\\_19\\_vaccines\\_ema\\_advises\\_on\\_covid\\_19](https://www.famhp.be/en/news/prac_july_2021_update_on_ongoing_evaluation_of_covid_19_vaccines_ema_advises_on_covid_19)

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-june-25-2021>

<https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2021/75959a-eng.php>

<https://www.gov.il/en/departments/news/01062021-03>

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/covid-19-vaccines-updates-for-july-2021>

<https://www.pmda.go.jp/files/000241563.pdf>

<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/news/coronavirus-covid-19/untersuchung-berichten-ueber-myokarditiden-zusammenhang-mrna-impfstoffe.html>

### ***Manual del vacunador en Argentina – vacuna Moderna – 28/07/2021:***

<https://bancos.salud.gob.ar/recurso/manual-del-vacunador-vacuna-moderna-28-de-julio-de-2021>

## **Otros ítems de Interés**

### **VARENICLINA / ATC: N07BA03**

**Medicamento utilizado en dependencia a nicotina:  
-Suspensión del suministro**

---

**(EMA; 08/07/2021)**

**(EMA; 15/07/2021)**

El 08/07/2021 la EMA informa que Pfizer se encuentra retirando varios lotes del medicamento que contiene Vareniclina (CHAMPIX ®) por el hallazgo de contener la impureza N-nitroso-vareniclina con niveles por encima de la ingesta diaria aceptable (IDA) y suspendiendo su distribución a la espera de más análisis, lo que resultará en escasez del medicamento en todo el mundo.

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

#### Resumen

-Se están retirando del mercado lotes de Vareniclina (CHAMPIX®) en los que se halló contenido de niveles de N-nitroso-vareniclina por encima del nivel de ingesta diaria aceptable (IDA) de Pfizer. Como una precaución, Pfizer está pausando la distribución del medicamento en espera de más pruebas.

-De acuerdo a los datos disponibles, no existe un riesgo inmediato para los pacientes que toman este medicamento.

-Mientras las autoridades de la UE (Unión Europea) continúan evaluando los datos, los profesionales de la salud como precaución no deberían iniciar tratamientos con Vareniclina en nuevos pacientes.

-El retiro y la pausa en la distribución resultarán en escasez de Vareniclina.

-En los pacientes que actualmente tienen prescrito este medicamento puede no ser posible completar el tratamiento y los profesionales de la salud pueden considerar cambiar a un tratamiento alternativo.

-Las alternativas pueden variar de un mercado a otro, pero pueden incluir la terapia de reemplazo de nicotina (TRN) y Bupropión.

-Los profesionales de la salud deberían también tomar en cuenta la necesidad de reducir la dosis, ya que la información del medicamento establece que "al finalizar el tratamiento, la discontinuación de Vareniclina se asoció con un incremento de irritabilidad, ansias de fumar, depresión y/o insomnio en hasta un 3% de los pacientes."

-Los profesionales de la salud deberían aconsejar a los pacientes que se encuentran bajo tratamiento con Vareniclina acerca de no discontinuarlo sin consultarlos y en caso que sea necesario, discutir cualquier pregunta o inquietud con sus médicos.

#### Antecedentes de este aspecto de seguridad

La N-nitroso-vareniclina se trata de una nitrosamina. Las Nitrosaminas se clasifican como probables carcinógenos en humanos; éstas pueden ser halladas en muy bajas concentraciones en agua y alimentos, incluyendo carnes ahumadas y a la parrilla, productos lácteos y vegetales. Las nitrosaminas podrían incrementar el riesgo de cáncer si las personas se exponen a cantidades por encima de los límites aceptables y por un período prolongado de tiempo. Como precaución, Pfizer se encuentra retirando lotes del medicamento con niveles por encima de la IDA y suspendiendo la distribución de Vareniclina, a la espera de posteriores análisis. Este hallazgo de nitrosamina no se encuentra asociado con ninguna modificación en la manufactura de CHAMPIX®.

Pfizer y la EMA se encuentran trabajando conjuntamente para evaluar la información sobre este asunto y monitorean cuidadosamente la situación, incluyendo cualquier interrupción en el mercado europeo.

Los beneficios esperados de Vareniclina, destinado a ayudar a los pacientes a dejar de fumar y con un uso limitado de 12 a 24 semanas, superan los bajos riesgos potenciales planteados por la exposición temporal a N-nitrosovareniclina de CHAMPIX®. Este medicamento tiene un perfil de seguridad que ha sido establecido a través del programa de desarrollo clínico y confirmado por datos de más de 15 años de comercialización.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/shortage/champix-varenicline-supply-shortage\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/shortage/champix-varenicline-supply-shortage_en.pdf)

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-champix-varenicline-lots-be-recalled-due-presence\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-champix-varenicline-lots-be-recalled-due-presence_en.pdf)

***Esta información es complementaria a la publicada por el Departamento en las Novedades de ANMAT Junio de 2021: Novedades Nacionales y otros ítem de interés***

---

### **EMA: NITROSAMINAS -Documento de Preguntas y Respuestas**

---

**(EMA, 29/06/2021)**

El CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use / Comité de Medicamentos de uso Humano) de la EMA ha publicado un documento con Preguntas y Respuestas sobre reglamentación que provee una guía general y recomendaciones con el fin de mitigar la presencia de nitrosaminas en medicamentos de uso humano.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-answers-marketing-authorisation-holders/applicants-chmp-opinion-article-53-regulation-ec-no-726/2004-referral-nitrosamine-impurities-human-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-answers-marketing-authorisation-holders/applicants-chmp-opinion-article-53-regulation-ec-no-726/2004-referral-nitrosamine-impurities-human-medicinal-products_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/who-pharmaceuticals-newsletter---n-3-2021>

---

**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.snfv@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.