

Novedades Internacionales y Nacionales en Seguridad de Medicamentos

Mayo de 2020

Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo

Administración Nacional de Medicamentos,

Alimentos y Tecnología Médica

Índice

Novedades Internacionales de Agencias Regulatorias

FLUOROURACILO Y SUSTANCIAS RELACIONADAS (CAPECITABINA; TEGAFUR; FLUCITOSINA) / ATC: L01BC02; L01BC06; L01BC03; J02AX01

Antineoplásicos y antimicótico sistémico

-Recomendaciones de la AEMPS acerca de los pacientes con déficit de la enzima Dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) pág.4

IBUPROFENO; KETOPROFENO Y COMBINACIONES/ ATC: M01AE

Antiinflamatorios no esteroideos

-Exacerbaciones serias de las infecciones pág.7

IDEALISIB / ATC: L01XX47

Antineoplásico

-Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).pág.8

INSULINAS / ATC: A10A

Medicamento usado en diabetes

-Amiloidosis cutánea pág. 10

LEUPROLIDA ACETATO (= LEUPRORELINA ACETATO) / ATC: L02AE02

Terapia endocrina

-Medicamentos de liberación prolongada: el PRAC recomienda nuevas medidas para evitar los errores en la manipulación durante su preparación y administración pág. 11

TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL (TRH) / ATC: G03F

Estrógenos y Progestágenos

-El PRAC de la EMA concluye su revisión acerca del conocido incremento del riesgo de cáncer de mama con TRH y su persistencia luego de suspender el tratamiento pág. 13

Novedades Nacionales

CAPECITABINA / ATC: L01BC06

Agente antineoplásico pág. 15

INGENOL MEBUTATO / ATC: D06BX02

Agente quimioterápico para uso dermatológico pág. 15

PIRFENIDONA / ATC: L04AX05

Agente inmunosupresor pág. 15

ULIPRISTAL / ATC: G03XB02

Modulador selectivo del receptor de progesterona pág. 15

Farmacovigilancia y COVID-19

Recomendaciones para las actividades de Farmacovigilancia en el contexto

de la emergencia sanitaria en Argentina

(Documento – Mayo de 2020) pág. 16

RecomendacionesNacionales

Recomendaciones a los TARC pág. 16

Novedades en Vacunas

Argentina modifica su esquema de vacunación contra la poliomielitis:

Se reemplazará la vacuna antipoliomielítica oral bivalente (bOPV), más conocida como Sabin, por la vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV), más conocida como Salk pág. 17

Otros ítems de interés

EMA: emite una guía para la notificación de caso individual de seguridad en el contexto de COVID-19 pág. 18

FDA: emite una guía para la industria en cuanto a la notificación de eventos adversos durante una pandemia pág. 18

WHO PharmaceuticalsNewsletter pág.19

Novedades Internacionales de Agencias Regulatorias

FLUOROURACILO Y SUSTANCIAS RELACIONADAS (CAPECITABINA; TECAFUR; FLUCITOSINA) / ATC: L01BC02; L01BC06; L01BC03; J02AX01

Antineoplásicos y antimicótico sistémico

-Recomendaciones de la AEMPS acerca de los pacientes con déficit de la enzima Dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)

(AEMPS, 11/05/2020)

La AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) ha emitido la siguiente información:

- Los pacientes tratados con dihidropirimidinas, como Capecitabina, 5-Fluorouracilo, Tegafur, que tienen deficiencia completa o parcial de la actividad de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), tienen mayor riesgo de reacciones adversas que pueden ser muy graves.
- Se recomienda realizar pruebas de genotipo y/o fenotipo de deficiencia de DPD en pacientes candidatos a estos tratamientos.
- La administración de estos fármacos está contraindicada en pacientes con deficiencia completa de DPD.
- En pacientes con deficiencia parcial de DPD en los que no haya otra alternativa de tratamiento, se recomienda administrar una dosis inicial reducida y monitorizar los niveles de Fluorouracilo en la medida de lo posible.
- Para pacientes tratados con Flucitosina, dado que puede no ser factible antes de iniciar el tratamiento, se recomienda hacer pruebas de deficiencia de DPD en caso de toxicidad o sospecha de la misma.

Recomendaciones para profesionales de la salud:

Fluorouracilo es un análogo de pirimidina de administración parenteral, indicado en el tratamiento antineoplásico de diversos tipos de cáncer. También se encuentra comercializado en aplicación tópica para el tratamiento de queratosis actínica hiperqueratósica. Capecitabina y Tegafur

son profármacos de Fluorouracilo, de administración oral, y también indicados en diversos tipos de neoplasias

Flucitosina, es un antifúngico derivado de pirimidina (no comercializado en España) disponible a través del programa de medicamentos en situaciones especiales. Se metaboliza parcialmente a fluorouracilo.

La dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) es la enzima fundamental en el metabolismo del Fluorouracilo, con una actividad sujeta a variabilidad interindividual y polimorfismo genético. La deficiencia completa de la actividad de DPD es muy rara, estimada del 0,01% al 0,5% de individuos caucásicos; la deficiencia parcial se ha estimado entre el 3% y el 8% de la población caucásica.

El tratamiento con dihidropirimidinas supone un riesgo importante de reacciones adversas graves para los pacientes con deficiencia de DPD (tales como estomatitis, diarrea, inflamación de mucosas, neutropenia y reacciones neurológicas), en particular para aquellos con una deficiencia completa, en los cuales la exposición al mismo puede desencadenar la muerte. Por ello, estos pacientes no deben ser tratados con los fármacos mencionados anteriormente.

Recientemente ha finalizado una revisión de la información disponible sobre los métodos para identificar a los pacientes con deficiencia de DPD, con objeto de establecer recomendaciones más concretas en las fichas técnicas europeas de estas dihidropirimidinas de las existentes hasta ahora.

Las conclusiones de esta revisión han sido las siguientes:

- Se recomienda realizar pruebas de genotipo y/o fenotipo antes de iniciar el tratamiento con estos medicamentos
- Los pacientes con deficiencia completa de DPD no deben ser tratados con Fluorouracilo, Capecitabina o Tegafur. En aquellos con deficiencia parcial de DPD debe iniciarse el tratamiento con una dosis reducida, y la monitorización de los niveles de Fluorouracilo durante el tratamiento puede mejorar el resultado clínico.
- La absorción sistémica tras la administración tópica de Fluorouracilo es muy reducida y, por tanto, no se considera que este riesgo se asocie a esta vía de administración.
- Respecto a Flucitosina, dado que habitualmente no se puede retrasar el tratamiento, la realización de pruebas de deficiencia de DPD antes del inicio del tratamiento no será posible en la mayoría de las ocasiones. Se recomienda hacer pruebas de deficiencia de DPD en caso de toxicidad por Flucitosina.
- A pesar de las incertidumbres existentes sobre los métodos para identificar la deficiencia de DPD, se recomienda realizar pruebas de genotipo y fenotipo antes de iniciar el tratamiento

- Pruebas de genotipo: existen cuatro variantes del gen (DPYD) que codifica la DPD, cuya presencia causa una deficiencia completa o una reducción de la actividad de la DPD. Aunque existen otras variantes muy raras y otros factores que también pueden influir, este método es el más establecido y más sencillo de realizar
- Pruebas de fenotipo: se pueden identificar pacientes con riesgo alto mediante la determinación de uracilo endógeno (substrato de la DPD) en plasma antes de iniciar el tratamiento. Aunque existen ciertas incertidumbres para establecer los umbrales de estos niveles que determinarían una deficiencia completa o parcial de la actividad DPD, se considera que un nivel de uracilo entre 16 ng/ml y 150 ng/ml es indicativo de deficiencia parcial de DPD; un nivel igual o superior a 150 ng/ml se considera indicativo de una deficiencia completa.,
- Monitorización durante el tratamiento:

La monitorización de los niveles de Fluorouracilo cuando se administra en infusión continua puede mejorar los resultados clínicos reduciendo la toxicidad. Se recomienda un área bajo la curva (AUC) entre 20 y 30 mg·h/L. Para Capecitabina, no existe buena correlación entre sus niveles plasmáticos y la toxicidad.

Las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos con fluorouracilo, Capecitabina, Tegafur y Flucitosina se actualizarán a nivel europeo con nueva información sobre este tema de seguridad.

<https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seuridad-1/2020-seuridad-1/fluorouracilo-capecitabina-tegafur-y-flucitosina-en-pacientes-con-deficit-de-dihidropirimidina-deshidrogenasa/>

En la página de Alertas y Novedades de ANMAT, marzo de 2019, se informó acerca del inicio de revisión por parte del PRAC de la EMA de los medicamentos que contienen Fluorouracilo (5-fluorouracilo, 5- FU) y los fármacos relacionados Capecitabina, Tegafur y Flucitosina, los que se pueden convertir en Fluorouracilo en el organismo. La revisión examinaría los métodos de screening existentes y su valor en la identificación de pacientes con niveles bajos o falta completa de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), una enzima necesaria para descomponer el Fluorouracilo, ya que estos pacientes tienen un mayor riesgo de efectos adversos severos.

En las Novedades de ANMAT de junio de 2019, se menciona que la ANSM en Francia emitió una información sugiriendo la realización de medición de concentración de uracilo en sangre antes de la administración de los mismos.

En las Novedades de marzo de 2020 se hace referencia a la recomendación del PRAC de la EMA de un testeo a los pacientes a fin de detectar el déficit de la enzima DPD previamente a comenzar un

tratamiento con medicamentos que contienen Fluorouracilo administrado como inyección o infusión por goteo, así como también con los medicamentos relacionados Capecitabina y Tegafur, los que se convierten en Fluorouracilo en el organismo. En cuanto a la Flucitosina, debido a que no debería retrasarse la administración para las infecciones fúngicas severas, no se requiere el testeo para detectar el déficit de enzima DPD. No se necesita testear este déficit antes del tratamiento con Fluorouracilo tópico

IBUPROFENO; KETOPROFENO Y COMBINACIONES/ ATC: M01AE

Antiinflamatorios no esteroideos

-Exacerbaciones serias de las infecciones

(PRAC de la EMA, 11/05/2020)

El PRAC de la EMA, (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee / Comité de Seguridad) de la EMA (European Medicines Agency / Agencia Europea de Medicamentos), basado en los datos disponibles, concluyó en que no puede excluirse el riesgo de complicaciones debido al enmascaramiento de síntomas de infección asociado al uso de medicamentos que contienen Ibuprofeno y Ketoprofeno. Por lo tanto, se considera necesaria la actualización de la información de los fármacos.

El enmascaramiento de signos y síntomas de una infección es un riesgo bien conocido de los antiinflamatorios no esteroides y los datos de varios estudios indican que el riesgo es clínicamente relevante principalmente en el contexto de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) bacteriana y complicaciones bacterianas de la varicela. Por lo tanto, existe una necesidad de actualizar las advertencias actuales acerca de este riesgo.

Los TARC (Titulares de Autorización de Registro y Comercialización) de los medicamentos que contienen Ibuprofeno y Ketoprofeno, sistémicos, actualizarán la información, adaptada a cada país (nuevo texto subrayado):

Información del medicamento:

Posología y métodos de administración

Debería utilizarse la dosis efectiva más baja por el menor período de tiempo necesario para el alivio de síntomas.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Enmascaramiento de síntomas de infecciones subyacentes

(Nombre del medicamento) puede enmascarar síntomas de infección, lo que puede llevar a un retraso en el inicio del tratamiento apropiado y de este modo al empeoramiento de las consecuencias de una infección. Esto ha sido observado en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) bacteriana y complicaciones bacterianas de la varicela. Cuando (nombre del medicamento) se administra para la fiebre o el alivio del dolor relacionadas

a una infección, se aconseja el monitoreo de dicha infección. En una situación extrahospitalaria, el paciente debería consultar a un médico si los síntomas persisten o empeoran.

Prospecto para el paciente:

Advertencias y precauciones

Hable con su médico o farmacéutico si:

Usted tiene una infección (por favor lea bajo del subtítulo "Infecciones")

Infecciones:

(Nombre del medicamento) puede esconder los signos de infecciones como la fiebre y el dolor. Por lo tanto es posible que (nombre del medicamento) pueda retrasar el tratamiento para la infección, lo que puede llevar a un aumento del riesgo de complicaciones. Esto se ha observado en neumonía causada por bacterias e infecciones bacterianas de la piel relacionadas a la varicela. Si usted toma este medicamento mientras sufre una infección y los síntomas infecciosos persisten o empeoran, consulte a su médico sin demora.

Cómo usar (nombre del medicamento)

Debería usar la menor dosis efectiva por el tiempo más corto que sea necesario para aliviar los síntomas. Si usted tiene una infección, consulte a un médico sin demora si los síntomas (como fiebre y dolor) persisten o empeoran.

(Nota: actualmente en Argentina no se comercializa el Ketoprofeno por vía oral –Fuente: Vademecum Nacional de Medicamentos)

https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-14-17-april-2020-prac-meeting_en.pdf

En las Novedades de ANMAT de Abril de 2019 se hizo referencia a un informe de la ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) de Francia sobre complicaciones infecciosas graves con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) utilizados para la fiebre o el dolor, por lo que en junio de 2018 la agencia solicitó a los centros regionales de farmacovigilancia en las ciudades de Tours y Marsella, una investigación nacional en cuanto a los dos antiinflamatorios más utilizados en dichas indicaciones, el Ibuprofeno y el Ketoprofeno. La ANSM compartió estos resultados con sus homólogos europeos para lanzar un análisis colectivo.

IDEALISIB / ATC: L01XX47

Antineoplásico

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

(PRAC de la EMA, 11/05/2020)

El PRAC de la EMA basado en los datos disponibles, ha concluido en que no puede excluirse el riesgo de una reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) asociado al uso de medicamentos que contienen Idelalisib.

Por lo tanto, ha acordado con el TARC del medicamento que contiene este IFA actualizar la información de acuerdo a lo siguiente (texto a ser agregado subrayado; texto a ser removido tachado):

Advertencias especiales y precauciones de uso:

~~Han ocurrido sindrome de Stevens-Johnson (SSJ), y necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) con resultados fatales con Idelalisib. Se han reportado casos fatales con SSJ y NET cuando se administró Idelalisib en forma concomitante con otros fármacos asociados con estos síndromes. En caso que se sospeche SSJ, o—NET o DRESS, deberá discontinuarse interrumpirse Idelalisib inmediatamente y tratar al paciente como corresponde.~~

Efectos adversos:

Tabla 2: Reacciones adversas medicamentosas reportadas en ensayos clínicos en sujetos con enfermedades hematológicas malignas y post-comercialización

Reacción	Cualquier grado	Grado = ó > 3
Trastornos de piel y tejido subcutáneo		
<u>Reacción afármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)****</u>	<u>Desconocido</u>	<u>No aplicable</u>

**** observado en datos post-comercialización

Reacciones cutáneas severas Síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Raramente—Han ocurrido casos de SSJ, y—NET y—DRESS cuando se administró Idelalisib en forma concomitante con otros fármacos asociados a estos síndromes (Bendamustina, Rituximab, Allopurinol, y Amoxicilina y Trimetoprima/sulfametoxzazol). El SSJ o la NET ocurrieron dentro del mes de la combinación de medicamentos y se han observado casos fatales.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-14-17-april-2020-prac-meeting_en.pdf

INSULINAS / ATC: A10A
Medicamento usado en diabetes
-Amiloidosis cutánea

(PRAC de la EMA, 11/05/2020)

El PRAC de la EMA, luego de considerar la evidencia disponible en EudraVigilance y en la literatura con respecto al riesgo de amiloidosis cutánea por insulinas, ha acordado con los TARC (Titulares de Registro de Autorización y Comercialización) en actualizar la información de acuerdo a lo siguiente (nuevo texto subrayado; texto a ser removido ~~tachado~~):

Posología y método de administración:

(Nombre del medicamento) se administra por inyección subcutánea en la pared abdominal, el muslo, la región superior del brazo, la región deltoidea o la región glútea. Los sitios de inyección deben ser siempre rotados dentro de la misma región a fin de reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea.

Advertencias especiales y precauciones de uso

Los pacientes deben ser instruidos a realizar una rotación continua del sitio de inyección a fin de reducir el riesgo de desarrollar lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Existe un riesgo potencial de retraso en la absorción de la insulina y empeoramiento del control glucémico luego de inyecciones de Insulina en sitios con estas reacciones. Se ha reportado que un cambio súbito del sitio de inyección a un área no afectada resultó en hipoglucemia. Posteriormente al cambio en el sitio de inyección se recomienda el monitoreo de la glucemia y puede ser considerado un ajuste dedosis de la medicación antidiabética.

Efectos adversos

Piel y tejido subcutáneo

Frecuencia "desconocida": amiloidosis cutánea

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Lipodistrofia Trastornos de piel y tejido subcutáneo:

Puede ocurrir Lipodistrofia y amiloidosis cutánea en el sitio de inyección y retrasar la absorción local de insulina. La rotación continua del sitio de inyección dentro de un área determinada de aplicación puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-14-17-april-2020-prac-meeting_en.pdf

LEUPROLIDA ACETATO (= LEUPRORELINAACETATO) / ATC: L02AE02

Terapia endocrina

-Medicamentos de liberación prolongada: el PRAC recomienda nuevas medidas para evitar los errores en la manipulación durante su preparación y administración

**(PRAC de la EMA, 20/05/2020)
(AEMPS, 18/05/2020)**

El PRAC de la EMA recomienda nuevas medidas para evitar los errores en la manipulación de los medicamentos de liberación prolongada que contienen Leuprolida acetato, durante su preparación y administración.

Una revisión del PRAC observó que los errores en la manipulación resultaron en que algunos pacientes recibieran una cantidad insuficiente del medicamento. Los errores reportados incluyeron el uso incorrecto de la aguja o la jeringa, ocasionando que el preparado gotee desde la jeringa y fallas al inyectar apropiadamente Leuprolida acetato.

Las formulaciones de liberación prolongada se utilizan en el tratamiento de cáncer de próstata, cáncer de mama, ciertas condiciones que afectan el sistema reproductivo femenino y la pubertad precoz. Varias de las formulaciones requieren pasos complejos para preparar la solución inyectable.

Información para los profesionales de la salud:

-Los medicamentos de liberación prolongada que contienen Leuprolida acetato deberían ser preparados y administrados sólo por profesionales de la salud que se encuentren familiarizados con el procedimiento. Los pacientes no deberían inyectárselos a sí mismos.

-Estas recomendaciones derivan de una revisión de reportes de errores en la manipulación de medicamentos de liberación prolongada que contienen Leuprolida acetato, lo que resultó en una subdosificación y en una falta de eficacia.

-Los errores en la manipulación se relacionan con la complejidad del proceso de reconstitución, que involucra múltiples pasos para algunas de las formulaciones de liberación prolongada con Leuprolida acetato. Los errores reportados incluyen el uso incorrecto de la jeringa o aguja (ocasionando el goteo del preparado desde la jeringa), reconstitución inadecuada e inyección incorrecta del depósito de Leuprolida acetato.

-Para el medicamento "Eligard", utilizado en el cáncer de próstata avanzado hormono-dependiente, a fin de informar a los profesionales de la salud, se incluirá en la información del medicamento las advertencias acerca de los casos de errores en la manipulación a fin de recordarles sobreseguir estrictamente las instrucciones de preparación y administración del medicamento. En caso que se sospeche o se tome conocimiento de un error en la manipulación, los pacientes deberán ser monitoreados adecuadamente

-Se ha solicitado al laboratorio titular que comercializa "Eligard" modificar el dispositivo para reducir el elevado número de pasos en la preparación (Nota: en un tiempo acordado con la EMA)

-Se revisarán las instrucciones de manipulación de "LutrateDepot" a fin de hacerlas más sencillas para seguir y se cambiará la presentación para facilitar el acceso a estas instrucciones

A su debido tiempo, se enviará una comunicación a los profesionales de la salud que recetan, dispensan o administran el medicamento. La comunicación también se publicará en una página dedicada en el sitio web de EMA.

Información adicional sobre los medicamentos

Las formulaciones de liberación prolongada se administran mediante inyección debajo de la piel o intramuscular y ellas liberan la sustancia activa gradualmente durante 1 a 6 meses. Estos medicamentos se utilizan para tratar el cáncer de próstata, cáncer de mama, condiciones que afectan el sistema reproductivo femenino (endometriosis y fibromas uterinos) y pubertad precoz.

Los medicamentos con Leuprolida acetato también se encuentran disponibles para la administración diaria pero estas formulaciones no se encuentran incluidas en esta revisión ya que no hubo reportes de errores en la manipulación con las inyecciones de uso diario.

La AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) ha emitido información en cuanto a la notificación de errores durante el proceso de reconstitución y administración de los medicamentos que contienen Leuprolidaacetato de liberación prolongada en el tratamiento de cáncer de próstata y estima, entre otras cosas, que la probabilidad que estos errores se produzcan aumenta con la complejidad de la reconstitución y administración del medicamento.

La AEMPS refiere que el medicamento "Eligard", cuyo proceso de reconstitución es el más largo y complejo, es el fármaco para el que se han notificado un mayor número de errores de dosificación, a pesar de haber puesto en marcha en los últimos años diversas medidas encaminadas a evitar dicho riesgo. Por este motivo, el laboratorio titular deberá reemplazar el dispositivo de administración actual por otro que requiera de menos pasos para su reconstitución/preparación. Dada la complejidad técnica de esta modificación, su disponibilidad aún tardará tiempo. Hasta entonces se reforzará la información contenida en la ficha técnica y el prospecto de este medicamento para facilitar el seguimiento de las instrucciones sobre su reconstitución y administración.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/leuprorelin-containing-depot-medicines-article-31-referral-prac-recommends-new-measures-avoid_en.pdf

<https://www.ema.europa.eu/en/news/leuprorelin-depot-medicines-prac-recommends-new-measures-avoid-handling-errors>

<https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/errores-en-la-reconstitucion-y-administracion-de-los-medicamentos-con-leuprorelina-de-liberacion-prolongada-en-el-tratamiento-del-cancer-de-prostata/>

Actualmente los medicamentos de liberación prolongada comercializados en Argentina se encuentran bajo la marca comercial: "Eligard"; "Lectrum"; "Leprid"; "Lutrate" (fuente: Vademecum Nacional de Medicamentos)

TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL (TRH) / ATC: G03F

Estrógenos y Progestágenos

-El PRAC de la EMA concluye su revisión acerca del conocido incremento del riesgo de cáncer de mama con TRH y su persistencia luego de suspenderla

(PRAC, 15/05/2020)

El PRAC de la EMA ha concluido su revisión sobre la nueva información acerca del conocido incremento de cáncer de mama con la Terapia de Reemplazo Hormonal (THR). Recomienda actualizar la información de seguridad para la TRH utilizada para tratar síntomas de menopausia.

Las revisiones se basan en evidencias de un largo estudio publicado en The Lancet en agosto de 2019, que confirmó el incremento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que usaban TRH. Es más, los resultados mostraron que el riesgo puede continuar incrementado durante diez años o más luego de haber discontinuado la TRH, si se había utilizado por más de cinco años.

Habiendo evaluado toda la evidencia disponible, el PRAC recomienda modificaciones en la información del producto para ser implementados por las autoridades a fin de reflejar las siguientes actualizaciones:

-Para la TRH combinada de estrógeno-progestágeno y estrógeno solo, la actualización de la información del producto reflejará que el conocido incremento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que utilizan TRH se hace evidente luego de aproximadamente tres años de uso. Luego de discontinuar la TRH, el riesgo adicional disminuirá con el tiempo y el tiempo necesario para regresar al valor inicial depende de la duración del uso de la TRH previa. La nueva información indica que el riesgo puede persistir durante diez años o más en mujeres que han utilizado TRH durante más de cinco años.

-Para los estrógenos conjugados / Bazedoxifeno, se desconoce el efecto sobre el riesgo de cáncer de mama.

(Nota: Bazedoxifeno no se encuentra actualmente en el Vademecum Nacional de Medicamentos en Argentina)

-Para la TRH conteniendo Tibolona, la actualización de la información del medicamento reflejará que no se encuentran datos disponibles acerca de la persistencia del riesgo luego de discontinuar el tratamiento, pero no se puede descartar un patrón similar.

-Para dosis bajas de estrógeno aplicado por vía vaginal, la información del producto se actualizará para reflejar que la evidencia no ha mostrado un aumento en el riesgo de cáncer de mama en mujeres que no lo han tenido en el pasado. Se desconoce si se puede utilizar de manera segura en mujeres que tuvieron el antecedente de cáncer de mama.

El PRAC enfatiza que, como ya se indicó en la información del producto de los medicamentos para la TRH, las mujeres solo deberían recibir Terapia de Reemplazo Hormonal para el tratamiento de los síntomas de la menopausia en la dosis más baja y durante el menor tiempo posible que les sea efectiva. Las mujeres también deberían someterse a controles regulares, incluido el examen de los senos, de acuerdo con las recomendaciones actuales, y buscar atención médica si notan algún cambio.

<https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-11-14-may-2020>

En las Novedades de ANMAT de Septiembre de 2019 se hizo referencia a un informe de la MHRA (Medicines and HealthproductsRegulatory Agency) de reino Unido en cuanto a Recomendaciones a los profesionales de la salud luego de un nuevo meta análisis de más de 100.000 mujeres con cáncer de mama que había mostrado persistencia del exceso de riesgo de cáncer de mama por más de 10 años luego de suspender la TRH sistémica; el riesgo incrementado total de cáncer de mama asociado a la TRH era por lo tanto superior al previamente estimado.

Novedades Nacionales

CAPECITABINA / ATC: L01BC06

Agente antineoplásico

Productos Roche S.A.Q.e.I. ha comunicado por expediente N° EX -2020-33213906- -APN-DGA#ANMAT el plan de implementación de comunicación a los profesionales de la salud y asociaciones profesionales en cuanto a los pacientes con déficit parcial o completo de la enzima dihidropirimidinadehidrogenasa (DPD) y el riesgo incrementado de toxicidad severa durante el tratamiento

(Ver: Novedades de ANMAT de marzo y junio 2019; marzo y mayo 2020)

INGENOL MEBUTATO / ATC: D06BX02

Agente quimioterápico para uso dermatológico

Laboratorios AndrómacoS.A..IC.I. comunica por expediente N° EX 2020-32149023- -APN-DGA#ANMAT que ha obtenido la baja definitiva presentada anteriormente, para el certificado 58.146 (Ingenolmebutato / "PICATO" gel)

PIRFENIDONA / ATC: L04AX05

Agente inmunosupresor

Productos Roche S.A.Q.e.I. ha comunicado por expediente N° EX 2020-32924113- -APN-DGA#ANMAT el plan de implementación de comunicación a los profesionales de la salud en cuanto al riesgo de lesión hepática inducida por fármaco

ULIPRISTAL / ATC: G03XB02

Modulador selectivo del receptor de progesterona

La ANMAT ha emitido la Disposición 3416/2020 para la suspensión transitoria de comercialización de los medicamentos que contienen el Ingrediente farmacéutico activo (IFA)

Farmacovigilancia y COVID-19

Recomendaciones para las actividades de Farmacovigilancia en el contexto de la emergencia sanitaria en Argentina

Se encuentra disponible la guía elaborada por el Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo a los fines de facilitar el cumplimiento de las obligaciones de Farmacovigilancia a las que están sujetos los TARC de especialidades medicinales comercializadas en Argentina y también, de manera orientativa para los profesionales de la salud y usuarios de medicamentos en general.(Mayo - 2020)

<https://www.argentina.gob.ar/sistema-nacional-de-farmacovigilancia/recomendaciones-para-farmacovigilancia-en-el-contexto-de-la>

Recomendaciones Nacionales

Recomendaciones a los TARC (Titulares de Autorización de Registro y Comercialización):

De acuerdo a las obligaciones previstas según Disposición ANMAT Nº 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):

- FLUOROURACILO Y SUSTANCIAS RELACIONADAS (CAPECITABINA; TECAFUR; FLUCITOSINA)**
- IBUPROFENO Y COMBINACIONES**
- IDELALISIB**
- INSULINAS**
- LEUPROLIDA ACETATO (= LEUPRORELINA ACETATO)
(Medicamentos de liberación prolongada)**
- TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL (TRH):
Estrógenos y Progestágenos**

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. Nº 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.

Novedades en Vacunas

Argentina modifica su esquema de vacunación contra la poliomielitis: Se reemplazará la vacuna antipoliomielítica oral bivalente (bOPV), más conocida como Sabin, por la vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV), más conocida como Salk

En Argentina, este cambio en el esquema de vacunación tendrá su inicio a partir del mes de junio de este año.

Por [Resolución 814/2020](#) del Ministerio de Salud de la Nación se incorpora la vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV) al Calendario Nacional de Inmunizaciones con esquema básico con vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV) a los dos (2), cuatro (4) y seis (6) meses de vida y un único refuerzo con vacuna IPV al ingreso escolar.

La vacuna IPV tiene un rol fundamental en los pasos finales de la erradicación de la poliomielitis; es una vacuna inactivada que se administra por vía subcutánea o intramuscular y es preparada a partir de los 3 serotipos de poliovirus (PV) obtenidos por cultivos celulares y sometidos a un proceso de purificación e inactivación, lo que elimina totalmente el riesgo de Poliomielitis Asociada al Virus Vacunal (PVDV) o virus derivados de la vacuna (PVDV). La vacuna IPV induce una robusta respuesta sistémica y una apreciable respuesta inmune en las mucosas, principalmente la orofaríngea.

En los últimos años, en consenso con el Programa Nacional para la Erradicación de la Poliomielitis y Contención del Poliovirus Salvaje y la Comisión Nacional de Inmunizaciones (CoNaIn), la República Argentina fortaleció el sistema de vigilancia epidemiológica de parálisis agudas flácidas, mejorando el cumplimiento de todos los indicadores del Programa, elevando la tasa histórica de notificación de parálisis aguda fláccida (PAF) en menores de QUINCE (15) años, sensibilizando la notificación e investigación y generando evidencia propia, desarrollando actividades de capacitación permanente, analizando las coberturas de vacunación y difundiendo en forma regular los avances a través de boletines nacionales y la Comunicación social.

Con el consenso de la Comisión Nacional de Inmunizaciones (CoNaIn) y las Sociedades Científicas (Sociedad Argentina de Pediatría, Sociedad Argentina de Infectología Pediátrica y Sociedad Argentina de Infectología) se propuso en el año 2014 el inicio de una transición en la estrategia de vacunación contra poliomielitis en Argentina, a través de un esquema combinado secuencial (IPV, seguido de vacuna antipoliomielítica oral -OPV-) al Calendario Nacional de Vacunación.

En la Argentina, el cambio de estrategia de vacunación antipoliomielítica desde vacuna OPV trivalente hacia la OPV bivalente sumada a vacuna IPV, se realizó el día 29 de abril del 2016 de manera sincronizada en todo el país. Dicho cambio también se realizó en más de 150 países en todo el mundo en los meses de abril y mayo del 2016.

En consenso con la Comisión Nacional de Inmunizaciones (CoNaIn) en abril de 2019 y con expertos en la materia y sociedades científicas (Sociedad Argentina de Infectología, Sociedad Argentina de Pediatría y Sociedad Argentina de Infectología Pediátrica) en diciembre del mismo año, se propuso iniciar en 2020 el esquema con cuatro (4) dosis de IPV y discontinuar, desde el comienzo de dicha estrategia, el uso de vacuna Sabin oral bivalente (bOPV) ya que de este modo se aseguran adecuados estándares de seguridad e inmunogenicidad y se reduce la probabilidad de ocurrencia de parálisis por virus vacunal (PAVV) y por virus derivado de la vacuna (VDPV).

<https://www.argentina.gob.ar/noticias/argentina-modifica-su-esquema-de-vacunacion-contra-la-poliomielitis>

<https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/228243/20200424>

Otros ítems de Interés

EMA: emite una guía para la notificación de caso individual de seguridad en el contexto de COVID-19

(EMA, 04/05/2020)

La EMA ha redactado el documento denominado “DetailedguidanceonICSRs in thecontext of COVID-19”, que provee recomendaciones relevantes en cuanto al procesamiento y remisión de las notificaciones de caso individual de seguridad (ICSRs - Individual Case Safety Reports) asociados a medicamentos utilizados para el tratamiento o prevención de la infección COVID-19.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/detailed-guidance-icsrs-context-covid-19-validity-coding-icsrs_en.pdf

FDA: emite una guía para la industria en cuanto a la notificación de eventos adversos durante una pandemia

(FDA, 05/2020)

La FDA (Food and Drug Administration / Administración de Alimentos y Medicamentos) de los Estados Unidos ha emitido la "GuidanceforIndustry: Postmarketing Adverse EventReportingfor Medical Products and DietarySupplementsDuring a Pandemic", que contiene recomendaciones a la industria en lo que respecta a reporte de eventos adversos para medicamentos, productos biológicos, productos médicos, combinación de productos y suplementos dietarios, comercializados, durante una pandemia.

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/postmarketing-adverse-event-reporting-medical-products-and-dietary-supplements-during-pandemic>

<https://www.fda.gov/media/72498/download>

Para ampliar las novedades internacionales, se sugiere la lectura del **WHO PharmaceuticalsNewsletter**, disponible en:

<http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/>

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 ESAVIs (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.snfvg@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.