DISPOSICION 3416/2020
ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA (ANMAT)

Suspensión preventiva de comercialización y retiro del mercado de especialidades medicinales.
Del: 22/05/2020; Boletín Oficial 01/06/2020.

VISTO la Ley 16.463, sus Decretos Reglamentarios Nros. 9763/64, 150/92 (T.O. Dec. 177/93), el Decreto 1490/92, la Resolución 706/93 del ex Ministerio de Salud y Acción Social de creación del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, la Disposición ANMAT 5358/12 de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la Industria Farmacéutica, la Decisión Administrativa 761/19 aprobatoria de la estructura organizativa de la ANMAT, los Expedientes 1-0047-0025-18-4, 1-0047-2505-18-5, 1-0047-2549-18-8, 1-0047-5211-18-8, EX-2018-49926204- -APN-DGA#ANMAT, EX-2019-42875884- -APN-DGA#ANMAT, EX-2019-104128279- -APN-DGA#ANMAT, EX-2020-22411962- -APN-INAME#ANMAT, EX-2020-26288027- -APN-DGA#ANMAT y el EX -2020-30020064- -APN-INAME#ANMAT del registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, la Nota NO-2020-26726403 -APN-INAME#ANMAT conteniendo el informe técnico sobre el ingrediente farmacéutico activo ulipristal del Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgos, y
CONSIDERANDO:
Que desde el año 2017, el Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo registró y evaluó comunicaciones de seguridad emitidas por otras agencias regulatorias respecto del riesgo de daño hepático por el ingrediente farmacéutico activo ulipristal.
Que, además, estas novedades fueron publicadas en las Novedades Internacionales y Nacionales en Seguridad de Medicamentos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFVG) en el sitio web de la ANMAT, en diciembre de 2017, enero y mayo de 2018, enero de 2019 y marzo de 2020.
Que en diciembre de 2012 el Comité de Farmacovigilancia de Evaluación de Riesgos (Pharmacovigilance Risk Asessment Committe - PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency - EMA) inició una revisión del acetato de ulipristal, un fármaco utilizado para el tratamiento de fibromas uterinos, a partir de cuatro reportes de daño hepático serio, tres de los cuales terminaron en trasplante hepático, en pacientes tratadas con este medicamento.
Que en enero de 2018, a la espera de las conclusiones de la evaluación de la EMA, la Agencia Francesa de Medicamentos (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - ANSM), en consulta con los profesionales de la salud y una asociación de pacientes, recomendó implementar una serie de medidas, entre las que se encontraban la realización de tests de función hepática antes de iniciar el tratamiento, no prescribirlo en caso de resultados anormales, evaluaciones hepáticas en las consultas de seguimiento en los pacientes con tratamientos en curso e interrupción del tratamiento en caso de que se presenten signos clínicos susceptibles de estar relacionados con daño hepático (náuseas, vómitos, dolor en hipocondrio derecho, anorexia, astenia, ictericia, etc.).
Que en mayo de 2018 el PRAC completó su revisión de ulipristal acetato, a raíz de informes de lesiones hepáticas serias. Después de considerar toda la evidencia, el PRAC concluyó que el medicamento no debía usarse en mujeres con problemas hepáticos y que

otros pacientes podían comenzar nuevos cursos de tratamiento siempre que se realizaran pruebas hepáticas con regularidad y que el acetato de ulipristal pudo haber contribuido al desarrollo de algunos casos de daño hepático grave. Por lo tanto, dicho Comité realizó las siguientes nuevas recomendaciones para minimizar este riesgo: no utilizar en mujeres con problemas hepáticos conocidos, realizar una prueba de función hepática antes de comenzar cada ciclo de tratamiento y no iniciar el tratamiento si los niveles de enzimas hepáticas son mayores a 2 veces el límite superior normal, realizar las pruebas de función hepática una vez al mes durante los dos primeros ciclos de tratamiento y de dos a cuatro semanas después de suspender el tratamiento. Si la prueba era anormal (niveles de enzimas hepáticas mayores a 3 veces el límite superior normal), el médico debía suspender el tratamiento y vigilar de cerca al paciente, usar solamente en más de un curso de tratamiento en mujeres que no son elegibles para cirugía (las mujeres que estaban a punto de someterse a una cirugía debían continuar usando sólo un curso), inclusión de una tarjeta para el paciente para informar a los pacientes sobre la necesidad de los controles hepáticos y de contactar a su médico si desarrollaban síntomas de daño hepático (como cansancio, coloración amarillenta de la piel, oscurecimiento de la orina, náuseas y vómitos), realización de estudios para determinar los efectos de ulipristal acetato en el hígado y si esas medidas estaban minimizando efectivamente los riesgos.

Que en enero de 2019 la Agencia Sanitaria Canadiense (Health Canada) informó que su revisión de seguridad de acetato de ulipristal encontró un posible vínculo entre su uso y el riesgo de lesión hepática rara pero seria. Para respaldar el uso seguro de este medicamento, Health Canada trabajó con el fabricante para actualizar la información de seguridad del producto. Las actualizaciones de la información de seguridad del producto incluyeron nuevas restricciones de uso. En particular, la no utilización en mujeres que tenían, o habían tenido previamente, problemas hepáticos. El uso intermitente (más de un curso de tratamiento) debía restringirse a las mujeres en edad fértil que no eran elegibles para cirugía para extirpar sus fibromas. Además, la información de seguridad del producto se actualizó para incluir los requisitos de monitoreo de la función hepática antes, durante y después del tratamiento.

Que en marzo de 2020 la EMA decidió la suspensión de comercialización de ulipristal acetato para el tratamiento de fibromas uterinos durante la revisión sobre el riesgo de daño hepático, ya que el PRAC recomendó a las mujeres que suspendan cualquier medicamento que contenga acetato de ulipristal para los fibromas uterinos mientras se realice la revisión en lo que respecta a su seguridad.

Que por expediente 1-0047-0025-18-4 de comunicación al SNFVG Laboratorios Bagó S.A., licenciante del producto original Esmya en Argentina, comunicó acerca de un proceso de evaluación en curso que la EMA inició sobre lesión hepática inducida por fármacos potencialmente relacionada con Esmya.

Que por expediente 1-0047-2505-18-5 de solicitud de ampliación de información, iniciado por el Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT, este solicitó una ampliación de información de seguridad a Laboratorios Bagó S.A., Laboratorios Temis Lostaló S.A. y Laboratorio Elea Phoenix S.A. acerca de sus respectivos productos con ulipristal acetato (Esmya, Ginopristal y Primiger).

Que por expediente 1-0047-2549-18-8 de comunicación al SNFVG Laboratorios Temis Lostaló S.A. realizó una comunicación acerca de la seguridad de ulipristal acetato.

Que por expediente EX-2018-49926204- -APN-DGA#ANMAT Laboratorios Bagó S.A. presentó un resumen de las actividades del Plan de Gestión de Riesgos (PGR) implementado localmente para su producto Esmya.

Que se revisaron los registros de notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos del Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo recibidas durante el período enero de 2017 a febrero de 2020, habiéndose encontrado 4 reportes con el ingrediente farmacéutico activo ulipristal.

Que el SNFVG ha recibido los expedientes 1-0047-5211-18-8 y EX 2019-42875884- -APN-DGA#ANMAT, correspondientes a Informes Periódicos de Actualización de

Seguridad (IPAS) del producto Esmya y el expediente EX2019-104128279-APN- -DGA#ANMAT correspondiente al IPAS del producto Ginopristal.
Que se realizó una búsqueda en VigiBase, la base de datos del Uppsala Monitoring Centre (UMC), centro colaborador de la Organización Mundial de la Salud para el Programa Internacional de Monitoreo de Medicamentos, la cual contiene más de 20 millones de reportes, a través de la herramienta VigiLyze, encontrándose 6.510 resultados con ulipristal, de los cuales 131 reportes correspondían al Sistema Órgano Clase (SOC) "Trastornos Hepatobiliares". Entre dichos reportes, 67.9% fueron considerados serios. Las 5 reacciones adversas más frecuentes dentro del SOC mencionado fueron: esteatosis hepática, trastorno hepático, hipertransaminemia, lesión hepática inducida por fármacos, lesión hepatocelular.
Que respecto del análisis de desproporcionalidad estadística brindado por la herramienta VigiLyze, se observan varios pares de la combinación ulipristal y alguna reacción adversa perteneciente al SOC: Trastornos hepatobiliares con un IC (Componente de Información) positivo, de los cuales 7 combinaciones presentan también un valor positivo para el límite inferior del intervalo de confianza del 95% (IC 0,25).
Que el Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo inició el expediente EX-2020-22411962- - APN-INAME#ANMAT solicitándole a los Titulares de Autorización y Comercialización (TARC) de las especialidades medicinales que contienen ulipristal comercializadas actualmente en Argentina información detallada de dichas especialidades con el fin de realizar la revisión de seguridad del riesgo de daño hepático a nivel local.
Que por EX-2020-26288027 -APN-DGA#ANMAT la firma Laboratorios BAGO S.A. en conjunto con Laboratorio ELEA PHOENIX S.A. informa que de acuerdo con los lineamientos de las agencias EMA y AEMPS, redactó una Carta dirigida a los Profesionales de la salud para comunicarles la suspensión de tratamientos con Acetato de Ulipristal 5 mg durante la revisión en curso del riesgo de daño hepático, adjuntando el modelo de carta correspondiente.
Que la Dirección Nacional del Instituto Nacional de Medicamentos ha considerado pertinente la recomendación del Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo contenida en el informe técnico elevado por nota NO-2020-26726403 -APN-INAME#ANMAT respecto de suspender preventivamente la comercialización de las especialidades medicinales con ulipristal, mientras se completa la revisión de seguridad del riesgo de daño hepático.
Que el artículo 8° inc. ñ) del Decreto 1490/92 establece que la ANMAT entre otras, tendrá como atribución y obligación lo siguiente: "ñ) adoptar, ante la detección de cualquier factor de riesgo relacionado con la calidad y sanidad de los productos, sustancias, elementos o materiales comprendidos en el artículo 3° del presente decreto, las medidas más oportunas y adecuadas para proteger la salud de la población conforme la normativa vigente."
Que el artículo 3º de la Resolución Conjunta Nº 988/1992 MEOYSP Y 748/1992 MSYAS, establece que "las condiciones del registro podrán ser modificadas o ampliadas, así como también suspendidas o canceladas, cuando tales cambios o medidas se hayan producido en el registro de algunos de los países del Anexo I".
Que la Decisión Administrativa 761/19 establece en su Anexo II, entre las acciones del Instituto Nacional de Medicamentos, las de: "4. Ejercer la vigilancia sobre la eficacia y la detección de los efectos adversos que resulten del consumo y utilización de los productos de su incumbencia, como también la referida a la presencia en los mismos de todo tipo de sustancias o residuos, orgánicos e inorgánicos, que puedan afectar la salud de la población" y también "9. Proponer, ante la detección de cualquier factor de riesgo relacionado con la calidad y sanidad de los productos, sustancias, tecnologías y procesos referidos a los productos de su incumbencia, las acciones reguladoras y medidas para proteger la salud de la población, conforme a la normativa vigente".
Que la mencionada Decisión Administrativa 761/19 establece en su Anexo IV, entre las acciones del Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo, la de "7. Identificar los riesgos y efectos adversos de los medicamentos, y sugerir medidas correctivas, como la

restricción de los usos terapéuticos, ampliación o incorporación de advertencias, suspensión de la comercialización de forma temporaria o definitiva".
Que entre las medidas regulatorias contempladas en el apartado 1.4.6. de la Disposición ANMAT 5358/12 se encuentran las "restricciones por motivos de seguridad (tales como suspensión de comercialización y uso o cancelación de registro de un producto)".
Que el Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo, el Instituto Nacional de Medicamentos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.
Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y sus modificatorios.
Por ello,
El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
dispone:

Artículo 1°.- SUSPENSIÓN PREVENTIVA. Suspéndese preventivamente la comercialización en todo el territorio nacional de todas las especialidades medicinales que contengan ULIPRISTAL como Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA), en todas sus formas farmacéuticas, concentraciones y presentaciones, por los fundamentos expuestos en el considerando de la presente disposición, mientras se completa la revisión de seguridad del riesgo de daño hepático.
Art. 2°.- RETIRO DEL MERCADO. Los laboratorios titulares de certificados de especialidades medicinales que contengan ULIPRISTAL como Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) deberán proceder al retiro del mercado de todas las unidades alcanzadas por la presente medida, en un plazo de 90 días corridos a partir de la entrada en vigencia de la presente disposición, debiendo presentar ante el Instituto Nacional de Medicamentos la documentación respaldatoria correspondiente.
Art. 3°.- SOLICITUDES DE INSCRIPCIÓN. Establécese que, en virtud de lo establecido en el artículo 1°, se suspenderá la tramitación de las solicitudes de inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de especialidades medicinales que contengan ULIPRISTAL como IFA que se encuentren en trámite a la entrada en vigencia de la presente disposición.
Art. 4°.- REINSCRIPCIONES. Establécese que la medida dispuesta en el artículo 1° no impedirá la tramitación de las solicitudes de reinscripción de certificados de especialidades medicinales que contengan ULIPRISTRAL como IFA, que se inicien o que se encuentren en trámite a la entrada en vigencia de la presente disposición, sin perjuicio de lo cual las especialidades medicinales en cuestión estarán sujetas a la suspensión de comercialización en el marco de lo previsto en el referido artículo 1°.
Art. 5°.- VIGENCIA. La presente Disposición entrará en vigencia a partir del día hábil siguiente al de su publicación en el Boletín Oficial.
Art. 6°.- Regístrese. Dese a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Comuníquese a la Dirección de Gestión de Información Técnica, a la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, al Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo, a la Dirección de Relaciones Institucionales y Regulación Publicitaria y al Instituto Nacional de Medicamentos, a sus efectos. Cumplido, archívese.
Manuel Limeres

LEGISALUD ARGENTINA

Copyright © BIREME Contáctenos