Novedades Internacionales y Nacionales en Seguridad de Medicamentos

Abril de 2025

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

Índice

Novedades Internacionales de Agencias Regulatorias

ACENOCUMAROL / ATC: B01AA07
Agente antitrombótico
-Nefropatía relacionada con anticoagulantes
-Interacción con semaglutida ..... pág. 4

BUSULFANO / ATC: L01AB01
Agente antineoplásico
-Hipertensión pulmonar ..... pág. 6

Novedades Nacionales

CARBAMAZEPINA / ATC: N03AF01 – PROPILENGLICOL (excipiente)
Antiepiléptico ..... pág. 7

Novedades en Vacunas

VACUNAS CONTRA EL VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO / ATC: J07BX05
Vacunas antivirales
-Síndrome de Guillain Barré ..... pág. 8

Actualización de prospectos e información para los profesionales de la salud

-Información de seguridad en los prospectos ..... pág. 9

Otros ítems de interés

ANSM
-Documento para los profesionales, sobre el correcto uso de benzodiacepinas ..... pág. 10

EMA
-Documento de reflexión sobre el uso de datos del mundo real en estudios no intervencionistas para generar evidencia del mundo real con fines regulatorios ..... pág. 11

WHO Pharmaceuticals Newsletter..... pág. 13

ACENOCUMAROL / ATC: B01AA07
Agente antitrombótico
-Nefropatía relacionada con anticoagulantes
-Interacción con semaglutida

(EMA; 16/04/2025)

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee / Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia) de la EMA (European Medicines Agency / Agencia Europea de Medicamentos) sobre los IPAS (Informes Periódicos de Actualización de Seguridad) (PSUR - Periodic Safety Update Report) para acenocumarol, las conclusiones científicas son las siguientes:

En vista de los datos disponibles en la literatura médica y los informes espontáneos sobre la nefropatía relacionada con anticoagulantes, incluyendo en algunos casos una relación temporal estrecha y una desaparición positiva del efecto al retirar el fármaco, y considerando un mecanismo de acción plausible, el comité considera que existe al menos una posibilidad razonable de relación causal entre el acenocumarol y la nefropatía relacionada con anticoagulantes.

Teniendo en cuenta los datos que tienen origen en la literatura médica y los informes espontáneos sobre la interacción medicamentosa asociada al uso concomitante de acenocumarol y semaglutida, que resulta en una disminución del índice internacional normalizado, incluyendo en algunos casos una relación temporal estrecha, una desaparición y reaparición positiva del efecto al retirar y reintroducir el fármaco, y considerando un mecanismo de acción plausible, el comité considera que existe al menos una posibilidad razonable de relación causal entre la disminución del índice internacional normalizado y el uso concomitante de acenocumarol y semaglutida.

El PRAC concluyó que, en consecuencia, debe modificarse la información de los medicamentos que contienen acenocumarol.

El CMDh (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human / Grupo de Coordinación de los Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados–Medicamentos Humanos) acuerda con las conclusiones realizadas por el PRAC.

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo **subrayado y en negrita**):

Advertencias especiales y Precauciones de uso

Se debe añadir una advertencia de la siguiente manera:

Nefropatía relacionada con anticoagulantes:

En pacientes con integridad glomerular alterada o con antecedentes de enfermedad renal, puede producirse una lesión renal aguda, posiblemente en relación con episodios de anticoagulación excesiva y hematuria. Se han notificado algunos casos en pacientes sin enfermedad renal preexistente. Se aconseja un seguimiento estrecho, incluida la evaluación de la función renal, en pacientes con un INR* supraterapéutico y hematuria (incluso microscópica).

Interacciones

Se debe añadir una interacción bajo el subtítulo de sustancias que disminuyen el efecto del acenocumarol:

La semaglutida puede afectar la absorción del acenocumarol debido a su efecto de retrasar el vaciado gástrico.

Reacciones adversas

Se debe añadir la siguiente reacción adversa bajo el SOC (a) Trastornos renales y urinarios:

Frecuencia desconocida: **Nefropatía relacionada con anticoagulantes**

*INR: International Normalized Ratio / Índice Internacional Normalizado
(a) SOC: Clasificación Sistema Órgano Clase

https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/acenocoumarol-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00000027-202407_es.pdf

BUSULFANO / ATC: L01AB01
Agente antineoplásico
-Hipertensión pulmonar

(EMA; 15/04/2025)

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

En vista de los datos disponibles sobre la hipertensión pulmonar obtenidos a partir de las publicaciones y notificaciones espontáneas que incluyen en 9 casos una estrecha relación temporal, así como teniendo en cuenta un mecanismo de acción plausible, el comité considera que la existencia de una relación causal entre el busulfán y la hipertensión pulmonar es, como mínimo, una posibilidad razonable.
El PRAC concluyó que, en consecuencia, se debe modificar la información de los productos que contienen busulfán.

El CMDh acuerda con las conclusiones realizadas por el PRAC.

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo **subrayado y en negrita**):

Reacciones adversas

Se debe añadir la siguiente reacción adversa en el SOC "Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos":

Frecuencia desconocida: **Hipertensión pulmonar**

https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/busulfan-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00000464-202407_es.pdf

---

CARBAMAZEPINA / ATC: N03AF01 – PROPILENGLICOL (excipiente)
Antiepiléptico

Novartis Argentina S.A., ha comunicado mediante expediente al Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo una información de seguridad con respecto al medicamento "Tegretol" (carbamazepina) 2% jarabe: refieren que la directriz de la EMA "Excipientes en la ficha técnica y el prospecto de medicamentos para uso humano" no respalda la cantidad de propilenglicol (excipiente) de este medicamento en los pacientes pediátricos menores de 4 semanas de edad; por lo tanto:
No se recomienda el uso de "Tegretol" 2% jarabe en bebés nacidos a término menores de 4 semanas de edad o prematuros de menos de 44 semanas de edad postmenstrual.
Dicha conclusión se basó en los datos preclínicos disponibles, así como en la conocida inmadurez de los neonatos para metabolizar propilenglicol y eliminarlo por vía renal
El laboratorio refiere que en el prospecto restringirá el uso de la suspensión oral en pacientes pediátricos menores de 4 semanas y preparará una Carta a los profesionales de la salud.

Referencias:

EMA, Propylene glicol used as an excipient. Report published in support of the 'Questions and answers on propylene glycol used as an excipient in medicinal products for human use'. EMA/CHMP/704195/2013), 9 October 2017, EMA/CHMP/334655/2013, Committee for Human Medicinal Products (CHMP)

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/questions-and-answers-propylene-glycol-used-excipient-medicinal-products-human-use_en.pdf

EU Guideline "Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use" (SANTE-2017-11668) and Annex "Excipients and information for the package leaflet" (EMA/CHMP/302620/2017 Rev. 1)

https://www.ema.europa.eu/en/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human-use

VACUNAS CONTRA EL VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO / ATC: J07BX05
Vacunas antivirales
-Síndrome de Guillain Barré

(FDA; 07/01/2025)

La FDA (Food and Drug Administration / Administración de Alimentos y Medicamentos) de los Estados Unidos de América ha publicado la actualización de información con respecto a dos vacunas que se utilizan contra el virus sincicial respiratorio, **Abrysvo** (elaborada por Pfizer Inc) y **Arexvy** (elaborada por GlaxoSmithKline Biologicals).

Abrysvo: Vacuna bivalente contra el virus sincicial respiratorio (recombinante)
Arexvy: Vacuna contra el virus sincicial respiratorio (recombinante, AS01E adyuvantada)

La agencia ha requerido agregar para ambos prospectos lo siguiente:

Advertencias y Precauciones

Los resultados de un estudio observacional post comercialización sugiere un incremento del riesgo de síndrome de Guillain-Barré (SGB) durante los 42 días siguientes a la vacunación.

Determinación de la FDA sobre la seguridad y efectividad de las vacunas:

La FDA ha requerido y aprobado los cambios en la información de seguridad para Abrysvo y Arexvy basada en la totalidad de datos desde los ensayos clínicos, reportes de VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System / Sistema para Reportar Eventos Adversos a las Vacunas), y resultados de los análisis de series de casos auto-controlados en un estudio observacional conducido por la agencia, que sugirió un incremento de riesgos de síndrome de Guillain Barré con las dos vacunas.

https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/fda-requires-guillain-barre-syndrome-gbs-warning-prescribing-information-rsv-vaccines-abrysvo-and

https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/fda-requires-guillain-barre-syndrome-gbs-warning-prescribing-

information-rsv-vaccines-abrysvo-and?utm_medium=email&utm_source=govdelivery

Actualización de prospectos e información para profesionales de la salud

Se informa a los TARC (Titulares de Autorización de Registro y Comercialización), que de acuerdo a las obligaciones previstas según la Disposición ANMAT Nº 5358/2012 (Buenas Prácticas de Farmacovigilancia), deberán proceder a la revisión y actualización de los datos de seguridad que se han referido en el ítem de Novedades Internacionales de abril, adecuando la información para los prospectos de los medicamentos que contienen los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA):

-ACENOCUMAROL;
-BUSULFANO;
-VACUNAS CONTRA EL VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO

Deberá realizarse la presentación de las actualizaciones arriba mencionadas dentro del plazo perentorio de 60 días, utilizando el trámite previsto en la Disposición ANMAT N° 3855/98 de modificación de prospectos por temas de seguridad.

Se informa asimismo a los TARC que deberán monitorear regularmente las páginas de información de seguridad de ANMAT, actualizando los prospectos con cualquier otro dato de seguridad que se considere de relevancia. Las modificaciones deberán ser informadas en el correspondiente Informe Periódico de Actualización de Seguridad.

ANSM
-Documento para los profesionales, sobre el correcto uso de benzodiacepinas

---

(ANSM; 08/04/2025)

La ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé / Agencia nacional para la seguridad de medicamentos y productos sanitarios) ha publicado algunos datos acerca del uso de benzodiacepinas en Francia:
-Allí, durante 2024, 9.000.000 personas utilizaron benzodiacepinas.
-Francia es el segundo país europeo en consumo de benzodiacepinas
-Se trata de medicamentos con riesgos que no son suficientemente conocidos por los pacientes: más de 1 cada 3 personas que toman o han tomado benzodiacepinas considera que no corren ningún riesgo con este tratamiento.

Para los profesionales de la salud:

-La agencia aconseja consultar la encuesta "Buen uso de medicamentos – Foco en benzodiacepinas", y
-Emite un documento junto con el Colegio de Medicina General:
"Ansiedad o insomnio: 5 informaciones que deben conocerse sobre el uso de benzodiazepinas (o fármacos relacionados) en medicina general"

Ante la pregunta "¿Qué hacer ante un paciente que presenta ansiedad severa / invalidante o que sufre insomnio severo ocasional / transitorio?", refieren que:

1 – Rara vez existe una emergencia para prescribir: debe tomarse un tiempo para escuchar y tomar una decisión

2 – En caso que sea necesario administrar benzodiacepina, se debe prescribir por la duración más corta posible:
Insomnio: desde unos días hasta 3 semanas
Ansiedad: como máximo 12 semanas

3 - Desde el principio: planificar y explicar al paciente acerca de la próxima suspensión del tratamiento:
La prescripción de benzodiazepinas es sólo una solución temporal para aliviar los síntomas, sin tratar las causas.

4 – Proponer una nueva cita con un plazo corto de tiempo, para hacer un balance sobre su estado

5 – Explicar al paciente los riesgos asociados con benzodiacepinas:

• Dependencia (psicológica a partir de la tercera semana)
• Tolerancia
• Trastornos de la memoria
• Somnolencia, disminución de los reflejos y de la concentración y, por tanto:
-riesgo de caídas, sobre todo en ancianos
-riesgo de reducción de la capacidad para conducir vehículos y vehículos a motor

La agencia además ha publicado en su página web algunas advertencias a los pacientes acerca del correcto uso de benzodiacepinas.
Bajo el título "Los medicamentos y yo – foco en benzodiacepinas: los medicamentos no son productos ordinarios, no los tome a la ligera", continúan con un mensaje clave: para "la ansiedad y el insomnio, los medicamentos son una ayuda temporaria, no son una solución permanente".

https://ansm.sante.fr/page/les-medicaments-et-moi

https://ansm.sante.fr/uploads/2025/04/04/rapport-ansm-enquete-bon-usage-focus-benzodiazepines-janvier-2025.pdf

https://ansm.sante.fr/uploads/2025/03/28/bon-usage-benzo-brochure-pro-sante.pdf

---

EMA
-Documento de reflexión sobre el uso de datos del mundo real en estudios no intervencionistas para generar evidencia del mundo real con fines regulatorios

---

(EMA; 03/04/2025)

El objetivo de este documento de reflexión es el diseño, conducción y análisis de los estudios no intervencionistas utilizando Datos del Mundo Real (DMR) / Real-World Data (RWD) a fin de generar Evidencia del Mundo Real (EMR) / Real-World Evidence (RWE) con propósitos regulatorios. Se discuten aspectos metodológicos sobre este tipo de estudios.

Los DMR son datos que describen las características de los pacientes (incluyendo el uso del tratamiento y los resultados) en la práctica clínica habitual. La EMR es evidencia derivada del análisis de los DMR.

Los ensayos clínicos generalmente utilizan estudios aleatorizados, doble ciego, con un entorno controlado, y son la principal fuente de evidencia para evaluar los beneficios y riesgos de los medicamentos dentro de los procedimientos de autorización de comercialización. El uso de estudios no intervencionistas para evaluar la seguridad y la eficacia de los medicamentos es frecuentemente limitado por la ausencia de aleatorización, condiciones no controladas, tratamientos no estandarizados e incertidumbres sobre la calidad y la integridad de los datos. Sin embargo, la capacidad de capturar datos electrónicos de salud y datos de registros, actualmente proveen nuevas oportunidades para utilizar DMR en estudios no intervencionistas y generar EMR que reflejen la práctica clínica. Por lo tanto, los estudios no intervencionistas que utilizan DMR pueden complementar y apoyar los datos de ensayos clínicos randomizados, completando brechas en el conocimiento y reduciendo incertidumbres acerca de la seguridad y efectividad de un producto.

Ejemplos de estudios no intervencionistas donde utilizaron DMR y apoyaron la evaluación regulatoria, e incluyen:

-Caracterizar la epidemiología de una enfermedad (incidencia, prevalencia, factores de riesgo y progresión).

-Comprender el contexto clínico por descripción de los estándares de cuidados, variabilidad en las prácticas clínicas y necesidades médicas insatisfechas.

-Describir patrones de utilización de medicamentos (por ej. indicaciones, características de los usuarios de medicamentos, incidencia y prevalencia de utilización, dosis, duración y patrones de uso).

-Apoyar la evaluación de viabilidad y la planificación de estudios no intervencionistas en seguridad, efectividad y utilización de medicamentos posteriores a la autorización, mediante la medición de los resultados en cuanto a incidencia, exposición al tratamiento, la duración del seguimiento disponible y el impacto de aplicar diferentes criterios de elegibilidad en el tamaño de la muestra.

-Comparar las características de los pacientes de una población en estudio con aquéllos de la población de la práctica clínica en el entorno del mundo real.

-Realizar monitoreo post comercialización, investigar problemas de seguridad y efectividad, y evaluar la efectividad de las medidas de minimización de riesgos

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/reflection-paper-use-real-world-data-non-interventional-studies-generate-real-world-evidence-regulatory-purposes_en.pdf

Esta información es complementaria a la publicada por el departamento en las Novedades de agosto de 2024, otros ítems de interés

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

https://www.who.int/publications/i

https://www.who.int/publications/i/item/9789240106451

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/regulados/sistema-nacional-de-farmacovigilancia/notificacion-traves-de-formulario-de-reporte-1

Se recuerda a los Titulares de Autorización de Registro y Comercialización (TARC) que se encuentran vigentes las obligaciones previstas según Disposición ANMAT Nº 5358/2012 (Buenas Prácticas de Farmacovigilancia), entre ellas:

- ***Realizar una evaluación continua de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que tengan autorizados en Argentina y comunicar inmediatamente a la ANMAT toda aquella nueva información que pueda influir en la evaluación global de la relación beneficio-riesgo (ítem 1.1.j.).***
- ***Evaluar en forma permanente la relación beneficio-riesgo durante el periodo de post-autorización, y comunicar inmediatamente a las autoridades competentes cualquier información que pudiera suponer un cambio en dicha relación (ítem 1.2.e.).***
- ***Establecer criterios de identificación y de valoración de la gravedad de las señales de alerta (ítem 1.2.g.).***
- ***Disponer de los procedimientos operativos estandarizados para los puntos:***
  - ***Seguimiento de la literatura científica en todo el mundo (ítem 1.4.4. b. 1.13.).***
  - ***Gestión de las restricciones de seguridad urgentes (ítem 1.4.4. b. 1.16.).***
  - ***Actualización de información de seguridad y de prospectos (ítem 1.4.4. b. 1.17.).***
  - ***Detección de señales (ítem 1.4.4. b. 1.18.).***

Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo
Instituto Nacional de Medicamentos

Administración Nacional de Medicamentos,
Alimentos y Tecnología Médica

Alsina 671, piso 1 (Entrepiso)
C1087AAI - Ciudad Autónoma de Buenos Aires
República Argentina
Tel. (+54-11) 4340-0866
depto.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.