

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

**Diciembre de 2023**

**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

#### **FLUCONAZOL / ATC: J02AC01**

Antimicótico

-Riesgos por exposición intrauterina ..... pág. 4

#### **HIDROCORTISONA; METILPREDNISOLONA / ATC: H02AB09; H02AB04**

Glucocorticoides

-Síndrome de lisis tumoral ..... pág. 6

#### **IBUPROFENO; IBUPROFENO LISINATO; IBUPROFENO + CAFEÍNA / ATC: M01AE01; M01AE51**

Antiinflamatorio no esteroide

-Síndrome de Kounis

. Actualización:

-Riesgos por exposición intrauterina

-Reacciones adversas cutáneas graves ..... pág. 7

#### **MANGANESO / ATC: A12C**

Suplemento mineral

-Toxicidad neurológica ..... pág. 10

#### **PRAZIQUANTEL / ATC: P02BA01**

Antihelmíntico

-Interacciones por inducción o inhibición de la CYP 3<sup>a</sup> ..... pág. 11

### Novedades Nacionales

#### **PARACETAMOL / ATC: N02BE01**

Analgésico ..... pág. 12

**BROLUCIZUMAB / ATC: S01LA06**

Agente anti neovascularización ..... pág. 14

**Recomendaciones Nacionales**

**Recomendaciones a los TARC** ..... pág. 14

**Otros ítems de interés**

**-EMA**

**Guía sobre cuestionarios de seguimiento en reacciones adversas específicas (Specific AR FUQs)** ..... pág. 15

**-EMA**

**Plan de trabajo sobre Inteligencia Artificial, plurianual 2023 – 2028**  
..... pág. 16

**WHO Pharmaceuticals Newsletter**..... pág. 17

---

### **FLUCONAZOL / ATC: J02AC01** **Antimicótico** **-Riesgos por exposición intrauterina**

---

**(EMA, 22/12/2023)**

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 fluconazol, las conclusiones científicas son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre los efectos adversos durante el embarazo, procedentes de la bibliografía científica y de los estudios de casos y teniendo en cuenta un mecanismo de acción plausible, el comité considera que una relación causal entre fluconazol y los efectos adversos durante el embarazo es al menos una posibilidad razonable. Por ello, el PRAC concluye que la información sobre los productos que contienen fluconazol debe modificarse en consecuencia.

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**, texto a retirar tachado):

Fertilidad, embarazo y lactancia

Debe modificarse la información relativa a los riesgos del producto cuando se utiliza durante el embarazo, de modo que en la sección se indique lo siguiente:

#### **Mujeres en edad fértil**

**Antes de iniciar el tratamiento, se debe informar a la paciente del posible riesgo para el feto.**

**Después del tratamiento con una dosis única, se recomienda un período de reposo farmacológico de una semana (que corresponde a 5-6 semividas) antes de que la paciente se quede embarazada.**

**Para ciclos de tratamiento más largos, puede considerarse el uso de métodos anticonceptivos, según proceda, en las mujeres en edad fértil durante todo el período de tratamiento y durante una semana después de la última dosis.**

Embarazo

~~Un estudio observacional ha indicado~~ **Los estudios observacionales indican** un mayor riesgo de aborto espontáneo en las mujeres tratadas con fluconazol durante el primer **y/o el segundo** trimestre **en comparación con las mujeres no tratadas con fluconazol o las tratadas con azoles tópicos durante el mismo periodo.**

Los datos de varios miles de mujeres embarazadas tratadas con una dosis acumulada de  $\leq 150$  mg de fluconazol, administrada en el primer trimestre, no muestran un aumento en el riesgo general de anomalías en el feto. En un gran estudio de cohortes observacional, la exposición a fluconazol oral durante el primer trimestre se relacionó con un pequeño aumento del riesgo de anomalías musculoesqueléticas, que corresponde a aproximadamente un caso adicional por cada 1.000 mujeres tratadas con dosis acumuladas  $\leq 450$  mg en comparación con las mujeres tratadas con azoles tópicos y a aproximadamente cuatro casos adicionales por cada 1.000 mujeres tratadas con dosis acumuladas superiores a 450 mg. El riesgo relativo ajustado fue 1,29 (IC del 95 %: 1,05 a 1,58) para 150 mg de fluconazol oral y 1,98 (IC del 95 %: 1,23 a 3,17) para dosis superiores a 450 mg de fluconazol.

~~Se han notificado casos de malformaciones congénitas múltiples (como braquicefalia, displasia del oído, fontanela anterior grande, arqueamiento del fémur y sinostosis radio-humeral) en lactantes cuyas madres habían sido tratadas durante tres meses o más con dosis altas (400-800 mg al día) de fluconazol debido a la coccidioidomicosis. La relación entre los efectos mencionados y el empleo de fluconazol no está clara.~~

**Los estudios epidemiológicos disponibles sobre malformaciones cardíacas con el uso de fluconazol durante el embarazo proporcionan resultados contradictorios. Sin embargo, un meta análisis de 5 estudios observacionales en los que participaron varios miles de mujeres embarazadas expuestas a fluconazol durante el primer trimestre revela un riesgo de malformaciones cardíacas entre 1,8 y 2 veces mayor en comparación con las mujeres que no usaron fluconazol o usaron azoles tópicos.**

**Los informes de casos describen un patrón de anomalías congénitas entre los lactantes cuyas madres recibieron una dosis alta (entre 400 y 800 mg/día) de fluconazol en el embarazo durante tres meses o más, en el tratamiento de la coccidioidomicosis. Las anomalías congénitas observadas en estos lactantes comprenden braquicefalia, orejas displásicas, fontanelas anteriores gigantes, fémur arqueado y sinostosis humero-radial. La relación causal entre el uso de fluconazol y estas anomalías congénitas es incierta.**

~~Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).~~

~~Antes de quedarse embarazada, se recomienda un período de reposo farmacológico de aproximadamente una semana (que corresponde a 5-6 semividas) después de una dosis única o la suspensión del tratamiento (ver sección 5.2).~~

Durante el embarazo no debe utilizarse fluconazol ni en dosis habitual ni en tratamientos a corto plazo a menos que sea claramente necesario.

Durante el embarazo no debe utilizarse fluconazol a dosis altas y/o en regímenes prolongados, excepto para las infecciones potencialmente mortales.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/fluconazole-cmdh-scientific-conclusions-and-grounds-variation-amendments-product-information-and-timetable-implementation-psusa-00001404-202303\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/fluconazole-cmdh-scientific-conclusions-and-grounds-variation-amendments-product-information-and-timetable-implementation-psusa-00001404-202303_en.pdf)

[https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/fluconazole-cmdh-scientific-conclusions-and-grounds-variation-amendments-product-information-and-timetable-implementation-psusa-00001404-202303\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/fluconazole-cmdh-scientific-conclusions-and-grounds-variation-amendments-product-information-and-timetable-implementation-psusa-00001404-202303_es.pdf)

---

**HIDROCORTISONA; METILPREDNISOLONA / ATC: H02AB09; H02AB04**

**Glucocorticoides**

**-Síndrome de lisis tumoral**

---

**(FDA, 20/12/2023)**

El CDER (Center for Drug Evaluation and Research / Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos) de la FDA (Food and Drug Administration / Administración de Alimentos y Medicamentos) de los Estados Unidos de América ha aprobado modificaciones en la información de seguridad del prospecto de los medicamentos que contienen hidrocortisona; metilprednisolona.

Datos añadidos y/o revisados (subrayados):

Advertencias y Precauciones

Precauciones

...

En la experiencia post comercialización, se ha reportado al síndrome de lisis tumoral en pacientes con neoplasias malignas, incluidas neoplasias malignas hematológicas y tumores sólidos, luego del uso de corticosteroides sistémicos, solos o en combinación con otros agentes quimioterápicos. Los pacientes con alto riesgo de este síndrome de lisis tumoral, como los pacientes con tumores que tienen una elevada tasa de proliferación, una elevada carga tumoral y una alta sensibilidad a los agentes citotóxicos,

deberían ser monitoreados de forma estrecha y se deberían tomar las precauciones adecuadas.

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=401>

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=396>

---

**IBUPROFENO; IBUPROFENO LISINATO; IBUPROFENO + CAFEÍNA /  
ATC: M01AE01; M01AE51**

**Antiinflamatorio no esteroide**

**-Síndrome de Kounis**

**. Actualización:**

**-Riesgos por exposición intrauterina**

**-Reacciones adversas cutáneas graves**

---

**(EMA, 11/12/2023)**

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del PRAC de la EMA sobre los IPAS para ibuprofeno, ibuprofeno lisinato (no indicado en conducto arterioso de Botal) e ibuprofeno/cafeína, las conclusiones científicas son las siguientes:

La información sobre el producto de las formas farmacéuticas tópicas de ibuprofeno debe actualizarse para destacar la contraindicación de su uso durante el último trimestre del embarazo, así como las recomendaciones de evitar su uso durante el primer y segundo trimestre del embarazo, a menos que sea claramente necesario, y en tal caso utilizar la dosis más baja posible y durante la menor duración del tratamiento.

Con respecto al síndrome de Kounis, de forma acumulada, se han identificado un total de 9 publicaciones (3 publicadas durante el período de cobertura del IPAS) y otras 6 entre 2010 y 2020 (sin factores de confusión y que apuntan hacia una relación causal entre la ingesta de ibuprofeno y la aparición del síndrome de Kounis).

En cuanto a las reacciones adversas cutáneas graves (RACG), entre otros aspectos el comité refiere que a pesar de la falta de casos (quizá debido a una notificación insuficiente), consideró que la información de los productos tópicos con ibuprofeno ya advierte que no se pueden descartar reacciones sistémicas (por ejemplo, daño renal) incluso cuando el producto se aplica sobre la piel. Existen pruebas indirectas de que el riesgo de síndrome DRESS con ciertos fármacos depende de la dosis, pero no hay información sobre si ocurre lo mismo con el ibuprofeno.

Por lo anterior, el PRAC concluye que la información sobre los productos debe modificarse en consecuencia.

El CMDh acuerda con las conclusiones realizadas por el PRAC

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

### **Formulaciones tópicas**

Uso durante el embarazo -  
Contraindicaciones

/.../

- tercer trimestre del embarazo

Fertilidad, embarazo y lactancia

[...] Embarazo

**No existen datos clínicos del uso de formas tópicas de [nombre del producto] durante el embarazo. Incluso si la exposición sistémica es menor en comparación con la administración oral, se desconoce si la exposición sistémica a [nombre del producto] alcanzada tras la administración tópica puede ser perjudicial para un embrión/feto. Durante el primer y segundo trimestre del embarazo, [nombre del producto] no debe utilizarse a menos que sea claramente necesario. Si se utiliza, la dosis debe mantenerse tan baja y la duración del tratamiento tan corta como sea posible.**

**Durante el tercer trimestre del embarazo, el uso sistémico de inhibidores de la prostaglandina sintetas, incluido [nombre del producto], puede inducir toxicidad cardiopulmonar y renal en el feto. Al final del embarazo puede producirse una hemorragia prolongada tanto en la madre como en el feto, y el parto puede retrasarse. Por lo tanto, [nombre del producto] está contraindicado durante el último trimestre del embarazo.**

### **Formulaciones sistémicas**

Síndrome de Kounis

Advertencias especiales y precauciones de uso

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares

(...)

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

Reacciones adversas

Trastornos cardiacos

**Frecuencia desconocida: Síndrome de Kounis**

## Formulaciones sistémicas y tópicas

Reacciones adversas cutáneas graves

Advertencias especiales y precauciones de uso

Reacciones cutáneas graves **Reacciones adversas cutáneas graves (RACG)**

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

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

Reacciones adversas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

< 1/10.000	Reacciones adversas cutáneas graves (RACG) (incluido el eritema multiforme, la dermatitis exfoliativa, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica)
Frecuencia desconocida	Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS) Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/ibuprofen-ibuprofen-lysine-not-indicated-ductus-arteriosus-ibuprofen-caffeine-cmdh-scientific-conclusions-and-grounds-variation-amendments-product-information-and-timetable-implementation-psusa\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/ibuprofen-ibuprofen-lysine-not-indicated-ductus-arteriosus-ibuprofen-caffeine-cmdh-scientific-conclusions-and-grounds-variation-amendments-product-information-and-timetable-implementation-psusa_en.pdf)

[https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/ibuprofen-ibuprofen-lysine-not-indicated-ductus-arteriosus-ibuprofen-caffeine-cmdh-scientific-conclusions-and-grounds-variation-amendments-product-information-and-timetable-implementation-psusa\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/ibuprofen-ibuprofen-lysine-not-indicated-ductus-arteriosus-ibuprofen-caffeine-cmdh-scientific-conclusions-and-grounds-variation-amendments-product-information-and-timetable-implementation-psusa_es.pdf)

**MANGANESO / ATC: A12C**  
**Suplemento mineral**  
**-Toxicidad neurológica**

---

**(FDA, 18/12/2023)**

El CDER de la FDA de los Estados Unidos de América ha aprobado modificaciones en la información de seguridad del prospecto de los medicamentos que contienen manganeso.

Advertencias y Precauciones

Advertencias

Datos añadidos y/o revisados (subrayados):

...

Toxicidad neurológica por Manganeso

Se ha reportado acumulación de manganeso en los ganglios basales en pacientes adultos y pediátricos que reciben por un largo tiempo nutrición parenteral y que han recibido manganeso en mayor dosis que la recomendada y en asociación con enfermedad hepática colestásica. También se han observado hallazgos en la resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral y síntomas clínicos en pacientes que recibieron manganeso a la dosis recomendada o por debajo de la dosis, con concentraciones sanguíneas de manganeso normales. Algunos pacientes adultos con hallazgos en la RMN cerebral reportaron experimentar síntomas neuropsiquiátricos, incluidos cambios en el humor o en la memoria, convulsiones y/o temblores tipo párkinson, disartria, hipomimia facial y marcha vacilante.

Algunos pacientes pediátricos experimentaron movimientos distónicos o convulsiones. En la mayoría de los pacientes, la regresión de los síntomas y de los hallazgos en la RMN ocurrió luego de semanas o meses después de la suspensión del manganeso, pero no siempre se resolvieron completamente. Se debe monitorear a los pacientes que reciben soluciones de nutrición parenteral que contienen manganeso para detectar signos y síntomas neurológicos y medir en forma rutinaria las concentraciones de manganeso en sangre y test de función hepática. En caso de sospechar toxicidad por manganeso o nuevas manifestaciones neuropsiquiátricas, se debe suspender temporariamente el manganeso, chequear las concentraciones sanguíneas del mismo y considerar evaluación por RMN cerebral.

Acumulación hepática de manganeso

El manganeso es primariamente eliminado en bilis y la excreción disminuye en pacientes con colestasis y/o cirrosis. Se ha reportado acumulación hepática de manganeso en autopsias de pacientes que recibieron por largo tiempo nutrición parenteral conteniendo manganeso a dosis mayores que las recomendadas. Los pacientes con colestasis y/o cirrosis que reciben nutrición parenteral se encuentran en un riesgo incrementado de deposición de manganeso en cerebro y neurotoxicidad. En caso de que un paciente desarrolle signos o síntomas de enfermedad hepatobiliar durante el uso de este producto medicamentoso, se deben obtener concentraciones sanguíneas

de manganeso; considere suspender la suplementación de manganeso en el paciente hasta que se complete una evaluación clínica completa.

.....

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2897>

---

## **PRAZIQUANTEL / ATC: P02BA01**

### **Antihelmítico**

### **-Interacciones por inducción o inhibición de la CYP 3A**

---

#### **(FDA, 19/12/2023)**

El CDER de la FDA de los Estados Unidos de América ha aprobado modificaciones en la información de seguridad del prospecto de los medicamentos que contienen manganeso.

#### Advertencias y Precauciones

Administración concomitante de inductores enzimáticos del citocromo P450

Datos añadidos y/o revisados (subrayados):

#### **Inductores fuertes de la enzima citocromo P450 3A (CYP 3A)**

La administración concomitante de inductores fuertes de la CYP 3A, como rifampicina con praziquantel se encuentra contraindicada debido a que es improbable que se alcancen las concentraciones efectivas terapéuticas.

#### **Inductores moderados de la CYP 3A**

Evitar la administración concomitante de praziquantel con inductores moderados de la CYP 3A, como efavirenz, debido al riesgo de una disminución de las concentraciones plasmáticas clínicamente significativas, lo que puede llevar a la reducción del efecto terapéutico de praziquantel.

En pacientes que reciban un medicamento con inducción clínicamente significativa sobre la CYP 3A y que necesiten tratamiento inmediato para esquistosomiasis, cuando sea posible se deberían considerar agentes alternativos para esta enfermedad. En caso de que sea necesario administrar praziquantel inmediatamente, incrementar el monitoreo por la reducción de la eficacia antihelmíntica asociada con praziquantel.

En pacientes que reciben un inductor de la CYP 3A clínicamente significativo cuyo tratamiento pueda ser retrasado, suspender el medicamento inductor de la CYP 3A por lo menos 2 a 4 semanas antes de la administración de praziquantel y, cuando sea posible, considerar comenzar con medicamentos alternativos que no sean inductores de la CYP 3A. En caso necesario, el

medicamento inductor de la CYP 3A puede ser restablecido un día después de haber completado el tratamiento con praziquantel

### **Interacciones medicamentosas**

Adiciones y/o revisiones subrayadas:

#### **-Inductores de la CYP 3A**

Inductores de la CYP 3A fuertes y moderados

La administración concomitante de praziquantel con inductores fuertes y moderados de la CYP 3A disminuye el área bajo la curva y la Cmax, lo que puede reducir la eficacia de praziquantel. La administración concomitante de un inductor fuerte de la CYP 3A como rifampicina se encuentra contraindicada.

Debería evitarse la administración concomitante de un inductor moderado de la CYP 3A, como efavirenz, a menos que el beneficio supere los riesgos.

#### **Inhibidores del CYP450**

Adiciones y/o revisiones subrayadas:

La administración concomitante de medicamentos que disminuyen la actividad de las enzimas hepáticas que metabolizan praziquantel (inhibidores de la CYP450), por ejemplo, cimetidina, ketoconazol, itraconazol, eritromicina y ritonavir puede incrementar las concentraciones plasmáticas de praziquantel. Además, se reportó que el jugo de pomelo produce un incremento de 1.6 veces en la Cmax y de 1.9 veces en el área bajo la curva de praziquantel. El efecto de este incremento de exposición en la seguridad de praziquantel no ha sido sistemáticamente evaluado.

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1832>

---

## **Novedades Nacionales**

### **PARACETAMOL / ATC: N02BE01** **Analgésico**

#### **Recordatorio:**

En vista de la necesidad de actualización de información de seguridad y de prospectos (Disposición ANMAT 5358/2012; ítem 1.4.4. b. 1.17.) que forma parte de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, se recuerda a los TARC los siguientes datos de seguridad:

## **Fertilidad, embarazo y lactancia**

Una gran cantidad de datos en mujeres embarazadas no han indicado malformaciones o toxicidad feto / neonatal. Los estudios epidemiológicos sobre el desarrollo neurológico de los niños expuestos a paracetamol en el útero muestran resultados no concluyentes. En caso que sea clínicamente necesario, puede utilizarse paracetamol durante el embarazo; sin embargo, debería ser a la menor dosis efectiva, durante el menor tiempo posible y con la menor frecuencia posible.

### **Datos de seguridad preclínica**

Si bien no se han realizado estudios de reproducción en animales con paracetamol intravenoso, los estudios en ratas preñadas que recibieron paracetamol por vía oral durante la organogénesis en dosis de hasta 0.85 veces la dosis humana máxima recomendada (DHMR = 4 gramos/día, según una comparación del área de superficie corporal) mostraron evidencia de fetotoxicidad (peso y longitud fetal reducidos) y un aumento relacionado con la dosis en las variantes óseas (osificación reducida y cambios costales rudimentarios). La cría no tuvo evidencia de malformaciones externas, viscerales o esqueléticas. Cuando ratas preñadas recibieron paracetamol oral durante la gestación en dosis de 1.2 veces la DHMR (según una comparación del área de superficie corporal), se produjeron áreas de necrosis tanto en el hígado como en los riñones de ratas preñadas y fetos. Estos efectos no ocurrieron en animales que recibieron paracetamol oral en dosis de 0.3 veces la DHMR, según una comparación del área de superficie corporal.

En un estudio de reproducción continua, los ratones hembra preñados recibieron 0.25, 0.5 o 1% de paracetamol a través de la dieta (357, 715 o 1430 mg/kg/día). Estas dosis son aproximadamente 0.43, 0.87 y 1.7 veces la DHMR, respectivamente, según una comparación del área de superficie corporal. Se produjo una reducción relacionada con la dosis en el peso corporal de las crías de la cuarta y quinta camada de la pareja tratada durante la lactancia y después del destete con todas las dosis. Los animales en el grupo de dosis alta tuvieron un número reducido de camadas por pareja de apareamiento, descendencia masculina con un mayor porcentaje de espermatozoides anormales y reducción de los pesos al nacer en las crías de la siguiente generación.

#### **Fertilidad**

En estudios llevados a cabo por el Programa Nacional de Toxicología de los Estados Unidos de América, se realizaron evaluaciones sobre fertilidad en ratones Swiss mediante un estudio de reproducción continua. No hubo efectos sobre los parámetros de fertilidad en ratones que consumieron hasta 1.7 veces la DHRM de paracetamol, según una comparación del área de superficie corporal. Aunque no hubo ningún efecto sobre la motilidad o la densidad de los espermatozoides en el epidídimo, hubo un incremento significativo en el porcentaje de espermatozoides anormales en ratones que consumieron 1.7 veces la DHRM (según una comparación del área de superficie corporal) y hubo una reducción en el número de parejas apareadas en la quinta camada con esta dosis, lo que sugiere el potencial de toxicidad acumulativa con la administración crónica de paracetamol cerca del límite superior de la dosis diaria.

Los estudios publicados en roedores informan que el tratamiento de animales machos con paracetamol oral en dosis 1.2 veces superiores a la DHRM y mayores (según una comparación del área de superficie corporal) resultan en una disminución del peso testicular, una reducción de la espermatogénesis, una reducción de la fertilidad y una reducción de los sitios de implantación en las hembras a quienes se les administra las mismas dosis. Estos efectos parecen aumentar con la duración del tratamiento. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-12-15-march-2019-prac\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-12-15-march-2019-prac_en.pdf)

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/204767s000b1.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/204767s000b1.pdf)

### **BROLUCIZUMAB / ATC: S01LA06** **Agente anti neovascularización**

Novartis Argentina S.A., ha comunicado mediante expediente al Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo una señal confirmada del medicamento VSSIQ (Brolucizumab) en cuanto a escleritis. El TARC llevó a cabo un análisis exhaustivo de los datos procedentes de todas las fuentes, como literatura específica publicada, ensayos clínicos (EC), bases de datos de las autoridades sanitarias externas y datos de seguridad desde la comercialización. Por lo general, los eventos notificados fueron no graves, de intensidad leve y moderada y con desenlaces normalmente favorables. Los síntomas típicos de la escleritis son enrojecimiento del ojo, dolor ocular y, a veces, disminución de la visión, que son fácilmente reconocibles por los pacientes.

En la Argentina en la próxima actualización del prospecto se estará incluyendo la señal confirmada: escleritis.

---

## **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 y Nacionales de diciembre, adecuando la

información para los prospectos de los medicamentos que contienen los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA):

- FLUCONAZOL;**
- HIDROCORTISONA; METILPREDNISOLONA;**
- IBUPROFENO; IBUPROFENO LISINATO; IBUPROFENO + OTRO/S IFA ASOCIADO/S;**
- MANGANESO (utilizado en nutrición parenteral);**
- PRAZIQUANTEL;**
- PARACETAMOL**

Se recomienda a los TARC monitorear regularmente las páginas de información de seguridad de ANMAT, actualizando los prospectos con cualquier otro dato de seguridad que se considere de relevancia. Podrá utilizarse el trámite previsto en la Disposición A.N.M.A.T. N° 3855/98 de modificación de prospectos por temas de seguridad. Se solicita informar al Departamento de Farmacovigilancia y Gestión del Riesgo cualquier cambio de información en los prospectos mediante expediente o el correspondiente Informe Periódico de Actualización de Seguridad.

---

## Otros ítems de Interés

- EMA**  
**Guía sobre cuestionarios de seguimiento en reacciones adversas específicas (Specific AR FUQs)**

---

**(EMA; 06/12/2023)**

Este documento tiene como objetivo proveer una guía al sistema regulatorio interrelacionado de la UE/EEE\* sobre cuándo y cómo utilizar cuestionarios específicos de seguimiento de reacciones adversas medicamentosas (specific adverse reaction follow-up questionnaires - Specific AR FUQs-) en las actividades de farmacovigilancia de rutina.

La integridad de la información en los reportes de seguridad de casos individuales (ICSR) es esencial en muchas evaluaciones de farmacovigilancia. Sin embargo, la información disponible en estos reportes suele ser limitada y puede carecer de datos esenciales que permitan una mejor caracterización de las reacciones adversas notificadas. Para abordar este problema,

comúnmente se utilizan formularios y cuestionarios para recolectar información adicional cuando los informes iniciales son incompletos. Estos incluyen cuestionarios de seguimiento generales y específicos.

La EMA refiere que este documento provee una guía sobre el uso de cuestionarios de RAM específicas y se focaliza en éstas, debiendo ser desarrolladas por los TARC a solicitud de las autoridades nacionales. Enfatiza la importancia de obtener información estructurada y detallada sobre las reacciones adversas reportadas que puedan afectar el equilibrio beneficio-riesgo de un medicamento o tener implicancia para la salud pública.

\*Unión Europea / Espacio Económico Europeo

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-specific-adverse-reaction-follow-questionnaires-specific-ar-fuq\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-specific-adverse-reaction-follow-questionnaires-specific-ar-fuq_en.pdf)

---

## **-EMA Plan de trabajo sobre Inteligencia Artificial, plurianual 2023 – 2028**

---

**(EMA, 18/12/2023)**

EMA y HMA (Heads of Medicines Agencies / Jefes de las Agencias de Medicamentos): \*

Los sistemas de Inteligencia Artificial (IA) se están convirtiendo gradualmente en una herramienta de respaldo del trabajo intelectual y de la automatización a través de todos los ámbitos.

La visión de la Red Europea de Regulación de Medicamentos (EMRN) sobre la IA es la de un sistema regulatorio que aproveche las capacidades de la IA para la productividad personal, la automatización de procesos y la eficiencia de los sistemas, una mayor comprensión de los datos y una decisión fortalecida en beneficio de la salud pública humana y la salud animal.

Se brindará apoyo continuo para el desarrollo y evaluación de la IA en el ciclo de vida de los medicamentos.

Con la consulta pública del documento de reflexión sobre la IA, se ha iniciado el proceso de exploración del desarrollo de guías, incluida la consideración de si podrían ser apropiadas varias guías; entre ellas, por ejemplo, las relativas a la IA en Farmacovigilancia.

\*HMA: es una red en el Espacio Económico Europeo

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/work-programme/multi-annual-artificial-intelligence-workplan-2023-2028-hma-ema-joint-big-data-steering-group\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/work-programme/multi-annual-artificial-intelligence-workplan-2023-2028-hma-ema-joint-big-data-steering-group_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/9789240082656>

---

**Se recuerda que, para enviar una notificación de sospecha de reacción adversa a medicamentos, puede ingresar en el siguiente enlace:**

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventos-adversos>

**Para enviar notificaciones de sospechas de ESAVI (eventos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización), ingresar en el siguiente enlace:**

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventos-adversos-esavi>

**Se recuerda a los Titulares de Autorización de Registro y Comercialización (TARC) que se encuentran vigentes las obligaciones previstas según Disposición ANMAT N° 5358/2012 (Buenas Prácticas de Farmacovigilancia), entre ellas:**

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

Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo  
Instituto Nacional de Medicamentos

Administración Nacional de Medicamentos,  
Alimentos y Tecnología Médica

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