

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

**Febrero de 2024**

**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

#### **ANFOTERICINA B / ATC: J02AA01**

Antimicótico para uso sistémico

-Hipertensión ..... pág. 4

#### **CEFOTAXIMA / ATC: J01DD01**

Antibacteriano para uso sistémico

-Reacciones adversas cutáneas graves ..... pág. 5

#### **COBIMETINIB; VEMURAFENIB / ATC: L01EE02; L01EC01**

Antineoplásicos

-Estomatitis ..... pág. 6

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

Antimicótico

-Mayor incidencia de perforación intestinal en prematuros ..... pág. 7

#### **GADOBUTROL / ATC: V08CA09**

Medio de contraste

-Vía de administración errónea

-Exposición intrauterina ..... pág. 8

#### **GADOXETATO DISÓDICO / ATC: V08CA10**

Medio de contraste

-Exposición intrauterina ..... pág. 9

#### **GENTAMICINA / ATC: J01GB03**

Antibacteriano aminoglucósido

-Mayor riesgo de ototoxicidad en pacientes con mutaciones del ADN mitocondrial ..... pág. 10

#### **MOXIFLOXACINA / ATC: J01MA14**

Antibacteriano

-Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS); -erupción fija medicamentosa;

-reacciones de fotosensibilidad ..... pág. 11

**PSEUDOEFEDRINA / ATC: R01BA02**

Descongestivo nasal; simpaticomimético

- Síndrome de encefalopatía posterior reversible;
- Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible:

Carta a los profesionales de la salud ..... pág. 13

**RANIBIZUMAB / S01LA04**

Oftalmológico

-Vasculitis retiniana con o sin oclusión ..... pág. 14

**VALPROATO / ATC: N03AG**

Antiepiléptico

- Riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños y niñas cuyos padres fueron tratados con valproato:

Carta a los profesionales de la salud ..... pág. 15

**VALPROATO / ATC: N03AG**

Antiepiléptico

- Riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños y niñas cuyos padres fueron tratados con valproato:

Actualización de la información ..... pág. 17

**Recomendaciones Nacionales**

**Recomendaciones a los TARC:**

**-Información en los prospectos**

**-Carta a los profesionales de la salud ..... pág. 20**

**Otros ítems de interés**

**EMA**

**-JIACRA IV: Cuarto informe conjunto interinstitucional sobre el análisis integrado del consumo de antimicrobianos y la aparición de resistencia a los mismos ..... pág. 21**

***WHO Pharmaceuticals Newsletter*..... pág. 22**

### **ANFOTERICINA B / ATC: J02AA01** **Antimicótico para uso sistémico** **-Hiperpotasemia**

---

**(EMA, 05/02/2024)**

El PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee / Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia) de la EMA (European Medicines Agency / Agencia Europea de Medicamentos), ha realizado las siguientes recomendaciones a partir de señales

El texto nuevo que se debe añadir a la información sobre el producto aparece subrayado. El texto actual que debe suprimirse aparece ~~tachado~~.

#### **Anfotericina B en complejo lipídico**

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Dado que anfotericina B en complejo lipídico es un medicamento potencialmente nefrotóxico, debe realizarse un seguimiento de la función renal antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento. Esto es particularmente importante en pacientes con enfermedad renal preexistente, o que ya han experimentado insuficiencia renal, o en pacientes que reciben medicamentos nefrotóxicos. La evaluación en laboratorio de los electrolitos séricos, en particular del potasio ~~y de la función renal~~, debe llevarse a cabo periódicamente antes y durante el tratamiento. Se han notificado casos de hiperpotasemia (algunos de los cuales provocan arritmias cardíacas y paro cardíaco). Algunos de ellos se produjeron en pacientes con insuficiencia renal o después de la administración de suplementos de potasio en pacientes con hipopotasemia previa.

Reacciones adversas

En el SOC\* Trastornos del metabolismo y de la nutrición:  
Frecuencia  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ : Hiperpotasemia

\*SOC: clasificación Sistema Órgano Clase

#### **Anfotericina B liposomal**

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se ha demostrado que anfotericina B liposomal es sustancialmente menos tóxico que la anfotericina B convencional, especialmente en lo que respecta a la nefrotoxicidad; sin embargo, pueden seguir produciéndose reacciones adversas, incluidas reacciones adversas renales.

En estudios en los que se comparó anfotericina B liposomal 3 mg/kg al día con dosis más altas (5, 6 o 10 mg/kg al día), se constató que las tasas de incidencia del aumento de la creatinina sérica, la hipopotasemia y la hipomagnesemia eran notablemente superiores en los grupos de dosis altas.

Debe realizarse una evaluación periódica en laboratorio de los electrolitos séricos, en particular de potasio y magnesio, así como de la función renal, hepática y hematopoyética ~~en pacientes que reciban medicamentos nefrotóxicos concomitantes, así como en otros pacientes tratados con anfotericina B~~. Debido al riesgo de hipopotasemia, puede ser necesaria una suplementación adecuada de potasio durante la administración de AmBisome. Si se produce una reducción clínicamente significativa de la función renal o un empeoramiento de otros parámetros, se debe tener en cuenta la reducción de la dosis, la interrupción o la suspensión del tratamiento. Se han notificado casos de hiperpotasemia (algunos de los cuales provocan arritmias cardíacas y paro cardíaco). La mayoría de ellos se produjeron en pacientes con insuficiencia renal, y algunos casos después de la administración de suplementos de potasio en pacientes con hipopotasemia previa. Por lo tanto, la función renal y la evaluación en laboratorio del potasio deben medirse antes y durante el tratamiento. Esto es especialmente importante en pacientes con enfermedad renal preexistente, que ya han experimentado una insuficiencia renal, o en pacientes que reciben medicamentos nefrotóxicos concomitantes.

Reacciones adversas

En el SOC Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuencia  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ : Hiperpotasemia

[https://www.ema.europa.eu/es/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-8-11-january-2024-prac\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-8-11-january-2024-prac_es.pdf)

---

**CEFOTAXIMA / ATC: J01DD01**  
**Antibacteriano para uso sistémico**  
**-Reacciones adversas cutáneas graves**

---

**(EMA, 05/02/2024)**

El PRAC de la EMA, ha realizado las siguientes recomendaciones

El texto nuevo que se debe añadir a la información sobre el producto aparece subrayado.

#### Advertencias y precauciones especiales de empleo

##### Reacciones cutáneas graves

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), incluida la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser de riesgo de vida o mortales, tras la comercialización, asociadas al tratamiento con cefotaxima.

En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de las reacciones cutáneas.

Si aparecen signos y síntomas que indiquen estas reacciones, debe retirarse inmediatamente el tratamiento con cefotaxima. Si el paciente ha desarrollado PEGA, SSJ, NET o DRESS al utilizar este medicamento, el tratamiento no debe reanudarse y debe interrumpirse de forma permanente.

En los niños, la presentación de una erupción cutánea puede confundirse con la infección subyacente o con otro proceso infeccioso, y los médicos deben considerar la posibilidad de una reacción a la cefotaxima en los niños que desarrollen síntomas de erupción cutánea y fiebre durante el tratamiento con este fármaco.

##### Reacciones adversas

En el SOC «Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo»

Frecuencia desconocida: Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

[https://www.ema.europa.eu/es/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-8-11-january-2024-prac\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-8-11-january-2024-prac_es.pdf)

---

**COBIMETINIB; VEMURAFENIB / ATC: L01EE02; L01EC01**  
**Antineoplásicos**  
**-Estomatitis**

---

**(EMA, 05/02/2024)**

El PRAC de la EMA, ha realizado las siguientes recomendaciones

El texto nuevo que se debe añadir a la información sobre el producto aparece subrayado.

## **COBIMETINIB**

Reacciones adversas  
Trastornos gastrointestinales  
Frecuencia  $\geq$  1/10: Estomatitis

## **VEMURAFENIB**

Reacciones adversas  
Trastornos gastrointestinales  
Frecuencia  $\geq$  1/100 a  $<$  1/10: Estomatitis

[https://www.ema.europa.eu/es/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-8-11-january-2024-prac\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-8-11-january-2024-prac_es.pdf)

---

## **FLUCONAZOL / ATC: J02AC01**

### **Antimicótico**

**-Mayor incidencia de perforación intestinal en prematuros**

---

### **(FDA; 12/02/2024)**

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 medicamentos que contienen fluconazol.

Entre otros datos añadidos y/o revisados:

Reacciones adversas

Experiencia en ensayos clínicos con pacientes pediátricos

Seguridad en la profilaxis de infecciones invasivas por *Candida* en lactantes prematuros que pesan menos de 750 gramos al nacimiento

En un ensayo clínico de fase 3 en pacientes pediátricos (lactantes prematuros que pesaban menos de 750 gramos al nacimiento), la incidencia de perforación intestinal en aquéllos que recibieron profilaxis con fluconazol fue mayor en comparación con quienes recibieron placebo.

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1428>

---

**GADOBUTROL / ATC: V08CA09**  
**Medio de contraste**  
**-Vía de administración errónea**  
**-Exposición intrauterina**

---

**(EMA, 29/02/2024)**

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del PRAC de la EMA sobre los IPAS (Informes Periódicos de Actualización de Seguridad) (PSUR - Periodic Safety Update Report) para gadobutrol, las conclusiones científicas son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre la administración durante el embarazo y sobre la administración intratecal a partir de publicaciones científicas y de informes de notificación espontáneos y de acuerdo a la existencia de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que una relación causal entre gadobutrol y los riesgos asociados a su uso durante el embarazo y a su administración intratecal es, al menos, una posibilidad razonable.

El PRAC concluyó que debe modificarse en consecuencia la información del producto de aquellos productos medicamentosos que contengan gadobutrol.

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 eliminado ~~tachado~~)

Advertencias especiales y Precauciones de uso

Se debe añadir la siguiente advertencia:

**Gadobutrol no se debe usar por vía intratecal. Se han notificado casos graves, de riesgo de vida y mortales, principalmente con reacciones neurológicas (por ejemplo, coma, encefalopatía, convulsiones), con el uso por vía intratecal.**

Fertilidad, embarazo y lactancia

Se debe añadir la siguiente información nueva en relación con los riesgos del producto cuando se usa durante el embarazo:

Embarazo

~~No existen datos~~ **Los datos** sobre la utilización de **medios de contraste con gadolinio incluido** gadobutrol en mujeres embarazadas **son limitados. Gadolinio puede atravesar la placenta. Se desconoce si la exposición a gadolinio se asocia a reacciones adversas en el feto.** [...]



[https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/gadobutrol-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00001502-202304\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/gadobutrol-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00001502-202304_es.pdf)

---

**GADOXETATO DISÓDICO / ATC: V08CA10**  
**Medio de contraste**  
**-Exposición intrauterina**

---

**(EMA, 29/02/2024)**

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

En vista de los datos disponibles sobre la administración durante el embarazo procedentes de publicaciones científicas y de notificaciones espontáneas, y de acuerdo a la existencia de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que una relación causal entre los medios de contraste con gadolinio y los riesgos asociados a su uso durante el embarazo es, al menos, una posibilidad razonable.

El PRAC concluyó que debe modificarse en consecuencia la información del producto de aquellos productos medicamentosos que contengan gadoxetato disódico.

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 eliminado ~~tachado~~)

Fertilidad, embarazo y lactancia

Se debe añadir la siguiente información nueva sobre los riesgos del producto cuando se usa durante el embarazo:

Embarazo

No existen datos **Los datos** sobre la utilización del gadoxetato **sobre los medios de contraste con gadolinio** en mujeres embarazadas **son limitados. Gadolinio puede atravesar la placenta. Se desconoce si la exposición a gadolinio se asocia a reacciones adversas en el feto.**

[https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/gadoxetic-acid-disodium-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00001509-202304\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/gadoxetic-acid-disodium-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00001509-202304_es.pdf)

---

## **GENTAMICINA / ATC: J01GB03**

### **Antibacteriano aminoglucósido**

**-Mayor riesgo de ototoxicidad en pacientes con mutaciones del ADN mitocondrial**

---

**(EMA, 01/02/2024)**

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

En vista de los datos disponibles en la bibliografía científica sobre el aumento del riesgo de ototoxicidad asociada a aminoglucósidos en pacientes con mutaciones mitocondriales, y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que existe evidencia suficiente para reflejar en la información del producto una advertencia entre la gentamicina (uso sistémico) y el aumento del riesgo de ototoxicidad asociada a aminoglucósidos en pacientes con mutaciones mitocondriales

El PRAC concluyó que debe modificarse en consecuencia la información del producto de aquellos productos medicamentosos que contengan gentamicina.

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**)

Advertencias especiales y Precauciones de uso

Se debe añadir una advertencia como sigue:

Ototoxicidad

...

**Existe un mayor riesgo de ototoxicidad en pacientes con mutaciones del ADN mitocondrial (en particular la sustitución el nucleótido 1555 A por G en el gen 12S del ARNr), aunque los niveles séricos de aminoglucósidos estén dentro de los límites recomendados durante el tratamiento. En estos pacientes deben considerarse opciones de tratamiento alternativas.**

**En pacientes con historial materno de dichas mutaciones o sordera inducida por aminoglucósidos, se deben considerar tratamientos alternativos o un test genético previo a la administración.**

[https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/gentamicin-systemic-use-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00009159-202303\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/gentamicin-systemic-use-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00009159-202303_es.pdf)

***En Novedades de marzo de 2023 también se describe un mayor riesgo de ototoxicidad por amikacina (otro aminoglucósido) en pacientes con mutaciones del ADN mitocondrial***

---

## **MOXIFLOXACINA / ATC: J01MA14**

### **Antibacteriano**

- Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS);**
  - erupción fija medicamentosa;**
  - reacciones de fotosensibilidad**
- 

**(EMA, 29/02/2024)**

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del PRAC de la EMA sobre los IPAS (Informes Periódicos de Actualización de Seguridad) (PSUR - Periodic Safety Update Report) para moxifloxacina (uso sistémico), las conclusiones científicas son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre el exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) a partir de las publicaciones científicas y de la notificación espontánea que incluyen en algunos casos una relación temporal estrecha y una prueba de retirada positiva y de acuerdo a la existencia de un mecanismo de acción verosímil, el PRAC considera que una relación causal entre moxifloxacina (uso sistémico) y la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos es, al menos, una posibilidad razonable.

Con respecto a los datos disponibles sobre el exantema fijo medicamentoso a partir de las publicaciones científicas y de la notificación espontánea que incluyen en algunos casos una relación temporal estrecha y una prueba de retirada y reexposición positiva, el PRAC considera que una relación causal entre moxifloxacina (uso sistémico) y el exantema fijo medicamentoso es, al menos, una posibilidad razonable.

Por último, de acuerdo a los datos disponibles sobre las reacciones de fotosensibilidad a partir de las publicaciones científicas y de la notificación espontánea que incluyen en algunos casos una relación temporal estrecha y una prueba de retirada y reexposición positiva y en vista de la existencia de un mecanismo de acción verosímil, el PRAC considera que una relación causal entre moxifloxacina (uso sistémico) y las reacciones de fotosensibilidad es, al menos, una posibilidad razonable.

El PRAC concluyó que la información del producto de los medicamentos que contienen moxifloxacina (uso sistémico) se debe modificar en consecuencia.

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CMDh está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos de la recomendación.

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

Advertencias especiales y Precauciones de uso

Las advertencias se deben modificar tal como se indica a continuación:

[...]

Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARs, por sus siglas en inglés) incluyendo la necrólisis epidérmica tóxica (NET: también conocida como síndrome de Lyell), el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) **y la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS o síndrome de hipersensibilidad a fármacos)** con moxifloxacin, que pueden poner en peligro la vida o ser mortales. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas de las reacciones cutáneas graves y se deben monitorizar estrechamente. Si aparecen signos o síntomas que sugieran la aparición de estas reacciones, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con este medicamento y se debe considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ, NET, PEGA **o DRESS** con el uso de moxifloxacin, no se debe reiniciar el tratamiento con el fármaco en este paciente en ningún momento.

[...]

Prevención de las reacciones de fotosensibilidad

Las quinolonas pueden causar reacciones de fotosensibilidad en algunos pacientes. Sin embargo, en algunos estudios se ha demostrado que moxifloxacin tiene un riesgo menor para inducir fotosensibilidad. No obstante, se debe advertir a los pacientes para que eviten la exposición a radiaciones UV o a la luz solar intensa y/o de manera prolongada durante el tratamiento con el medicamento.

Reacciones adversas

Se deben añadir en la tabla de reacciones adversas en el grupo SOC "Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo"

Frecuencia **desconocida: Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), erupción fija medicamentosa, reacciones de fotosensibilidad**

[...]

Después del tratamiento con otras fluoroquinolonas se han comunicado casos muy raros de los siguientes efectos adversos que también podrían aparecer durante el tratamiento con moxifloxacin: aumento de la presión intracraneal (incluyendo pseudotumor cerebral), hipernatremia, hipercalcemia, anemia hemolítica, reacciones de fotosensibilidad

[https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/moxifloxacin-systemic-use-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00009231-202305\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/moxifloxacin-systemic-use-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-psusa-00009231-202305_es.pdf)

**PSEUDOEFEDRINA / ATC: R01BA02**  
**Descongestivo nasal; simpaticomimético**  
**-Síndrome de encefalopatía posterior reversible;**  
**-Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible:**  
**Carta a los profesionales de la salud**

---

**(EMA; 08/02/2024); (AEMPS; 09/02/2024)**

La EMA ha publicado una carta a los profesionales de la salud:

- Se han reportado unos pocos casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible y síndrome de vasoconstricción cerebral reversible con el uso de medicamentos que contienen pseudoefedrina
- Los medicamentos que contienen pseudoefedrina se encuentran contraindicados en pacientes con hipertensión grave o no controlada o en enfermedad renal aguda o crónica grave o insuficiencia renal, ya que éstas son condiciones que incrementan el riesgo para desarrollar estas afecciones.
- Los síntomas de estos cuadros incluyen Cefalea severa y repentina o cefalea en trueno, náuseas, vómitos, confusión, convulsiones y/o trastornos visuales.
- Se debe advertir a los pacientes que suspendan el tratamiento y busquen asistencia médica inmediata si desarrollan los síntomas referidos.

**Antecedentes del problema de seguridad**

Se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) y síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (SVCR), afecciones graves que afectan a los vasos sanguíneos cerebrales, en pacientes que tomaron medicamentos que contenían pseudoefedrina. La mayoría de los casos notificados se resolvieron tras la retirada del medicamento y la instauración del tratamiento adecuado. No se han notificado casos fatales de PRES o SVCR.

Tras la revisión llevada a cabo en la Unión Europea de los casos notificados y de otros datos disponibles para evaluar los riesgos de PRES y SVCR tras el uso de medicamentos que contienen pseudoefedrina, se ha llegado a la conclusión de que la misma está asociada con los riesgos de PRES y SVCR y que la información del producto debe actualizarse para incluir la información sobre estas reacciones adversas y sobre las medidas para reducir dichos riesgos.

Los riesgos recientemente identificados de PRES o SVCR deben considerarse en el contexto del perfil de seguridad general de la pseudoefedrina, que también incluye otros eventos isquémicos cardiovasculares y cerebrovasculares.

### Descripción general de PRES y SVCR

El PRES puede manifestarse con una amplia variedad de síntomas neurológicos agudos o subagudos, que incluyen cefalea, alteración del estado mental, convulsiones, alteraciones visuales y/o déficits neurológicos focales. Es típico un inicio agudo o subagudo de los síntomas (de horas a días). El PRES suele ser reversible; los síntomas cesan al cabo de varios días o semanas con la reducción de la presión arterial y la retirada de los medicamentos causantes.

El SVCR suele manifestarse con cefalea en trueno (dolor intenso que alcanza su punto máximo en segundos), típicamente bilateral, con inicio en la parte posterior, seguido de dolor difuso frecuentemente acompañado de náuseas, vómitos, fotofobia y fonofobia. En algunos pacientes pueden desarrollarse déficits focales transitorios. Los accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos son las principales complicaciones de este síndrome.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-pseudoephedrine-risks-posterior-reversible-encephalopathy-syndrome-pres-reversible-cerebral-vasoconstriction-syndrome-rcvs\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-pseudoephedrine-risks-posterior-reversible-encephalopathy-syndrome-pres-reversible-cerebral-vasoconstriction-syndrome-rcvs_en.pdf)

***Esta información es complementaria a la publicada por el Departamento en las Novedades Internacionales de ANMAT: febrero de 2023 y enero de 2024***

---

### **RANIBIZUMAB / S01LA04 Oftalmológico -Vasculitis retiniana con o sin oclusión**

---

**(FDA; 15/02/2024)**

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

Advertencias y Precauciones  
Vasculitis retiniana con o sin oclusión

Nueva subsección agregada:  
Se ha notificado vasculitis retiniana con o sin oclusión con el uso de ranibizumab, típicamente en presencia de inflamación intraocular preexistente o post-tratamiento con otros agentes intravítreos. Se debe discontinuar el tratamiento con el medicamento en pacientes que desarrollen estos eventos. Se debe instruir a los pacientes para que informen sin demora cualquier cambio en la visión.

## **VALPROATO / ATC: N03AG**

### **Antiepiléptico**

#### **-Riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños y niñas cuyos padres fueron tratados con valproato: Carta a los profesionales de la salud**

---

**(EMA; 21/02/2024); (AEMPS; 19/02/2024)**

La EMA ha acordado con los TARC correspondientes, en publicar una carta a los profesionales de la salud:

#### Resumen

- Un estudio observacional retrospectivo realizado en 3 países nórdicos sugiere un aumento del riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños y niñas (de 0 a 11 años de edad) cuyos padres habían recibido valproato en monoterapia en los 3 meses previos a la concepción, comparado con niños y niñas cuyos padres habían recibido lamotrigina o levetiracetam en monoterapia. Debido a las limitaciones del estudio, este posible riesgo no está confirmado.

#### Recomendaciones

- Se recomienda que el tratamiento con valproato en varones lo inicie y supervise un especialista con experiencia en el tratamiento de la epilepsia o el trastorno bipolar.
- Los profesionales sanitarios deben informar a los pacientes varones sobre el riesgo potencial de trastornos del neurodesarrollo y valorar con ellos la necesidad de implementar medidas anticonceptivas, incluso para su pareja, mientras estén usando el fármaco y durante al menos 3 meses después de interrumpir el tratamiento;
- El tratamiento con valproato en pacientes varones debe ser revisado periódicamente para evaluar si el mismo sigue siendo el tratamiento más adecuado para el paciente.
- En el caso de los pacientes varones que planeen concebir un hijo, deben considerarse y comentarse con el paciente las alternativas terapéuticas disponibles evaluando las circunstancias individuales de cada paciente.
- Es importante indicar a los pacientes varones que no donen espermatozoides durante el tratamiento con valproato ni durante al menos 3 meses después de la interrupción del mismo.
- Debe proporcionarse una guía del paciente a los pacientes varones.

### Antecedentes sobre el problema de seguridad

El PRAC de la EMA ha evaluado los datos de un estudio (EUPAS34201) impuesto a las compañías farmacéuticas de medicamentos que contienen este IFA (ingrediente farmacéutico activo) tras una revisión previa del medicamento durante el embarazo en la Unión Europea (UE). El objetivo principal del estudio consistía en investigar el riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños cuyos padres habían recibido valproato en monoterapia, en comparación con lamotrigina o levetiracetam (en monoterapia), en los 3 meses previos a la concepción. Este estudio observacional retrospectivo se realizó utilizando varias bases de datos de registros en Dinamarca, Suecia y Noruega. El criterio de valoración principal de interés fue el de los trastornos del neurodesarrollo (criterio compuesto que incluía trastornos del espectro autista, discapacidad intelectual, trastornos de la comunicación, trastornos por déficit de atención/hiperactividad, trastornos del movimiento) en la descendencia hasta 11 años de edad. La media del tiempo de seguimiento de los niños del grupo de valproato osciló entre 5,0 y 9,2 años en comparación con 4,8 y 6,6 años para los niños del grupo de lamotrigina/levetiracetam.

- En el meta análisis de los datos de los 3 países se obtuvo un Hazard ratio (HR) conjunto ajustado de 1,50 (IC del 95 %: 1,09-2,07) para trastornos del neurodesarrollo en niños cuyos padres tomaron valproato en monoterapia en los 3 meses anteriores a la concepción en comparación con el grupo compuesto de lamotrigina/levetiracetam en monoterapia.
- El riesgo acumulado ajustado de trastornos del neurodesarrollo osciló entre el 4,0 % y el 5,6 % en el grupo de valproato en monoterapia frente a entre el 2,3 % y el 3,2 % en el grupo de lamotrigina/levetiracetam en monoterapia.

El tamaño muestral del estudio no fue lo suficientemente grande como para investigar las asociaciones con subtipos específicos de trastornos del neurodesarrollo. Debido a las limitaciones del estudio, que incluyeron los posibles factores de confusión por indicación y las diferencias en la duración del seguimiento de los pacientes entre los grupos comparados, el riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños cuyos padres tomaron valproato en los 3 meses anteriores a la concepción se considera un riesgo potencial y su asociación causal con dicho medicamento no está confirmada.

El estudio no evaluó el riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños cuyos padres dejaron de usar valproato más de 3 meses antes de la concepción (es decir, permitiendo una nueva espermatogénesis sin exposición a valproato).

El riesgo potencial observado de trastornos del neurodesarrollo después de la exposición paterna en los 3 meses previos a la concepción es menor que el riesgo conocido de trastornos del neurodesarrollo después de la exposición materna durante el embarazo. Se estima que entre 30% y 40% de niños y niñas en edad preescolar cuyas madres tomaron valproato en monoterapia durante el embarazo pueden presentar retrasos en el desarrollo temprano, como hablar y caminar más tarde, menor capacidad intelectual, habilidades lingüísticas deficientes (habla y comprensión) y problemas de memoria.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/valproate-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-emea-h-n-psr-j-0043\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/valproate-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-emea-h-n-psr-j-0043_en.pdf)



[https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/valproate-prac-non-interventional-imposed-pass-final-study-report-assessment-report-emea-h-n-psr-j-0043\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/valproate-prac-non-interventional-imposed-pass-final-study-report-assessment-report-emea-h-n-psr-j-0043_en.pdf)

<https://docswebaemps.aemps.es/PDF/DHPC-valproato-exposicion-paterna02-2024.pdf>

---

## **VALPROATO / ATC: N03AG**

### **Antiepiléptico**

**-Riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños y niñas cuyos padres fueron tratados con valproato:  
Actualización de la información**

---

**(EMA; 21/02/2024)**

El PRAC de la EMA recomendó actualizar la información de los medicamentos que contienen valproato; entre otras modificaciones, incluye (texto nuevo **subrayado y en negrita**; texto a retirar tachado):

Posología y método de administración

[...]

#### **Varones**

**Se recomienda que (Nombre comercial) sea iniciado y supervisado por un especialista experimentado en el manejo de la epilepsia (o trastorno bipolar) (o migraña).**

Advertencias especiales y Precauciones de uso  
(...)

#### **Uso en pacientes varones**

**Un estudio observacional retrospectivo sugiere un incremento del riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños nacidos de hombres tratados con valproato en los 3 meses previos a la concepción en comparación con aquellos nacidos de hombres tratados con lamotrigina o levetiracetam.**

**Como medida de precaución, los médicos prescriptores deberían informar a los pacientes masculinos sobre este riesgo potencial y discutir la necesidad de considerar un método anticonceptivo eficaz, incluso para una pareja femenina, mientras usan valproato y durante al menos 3 meses luego de discontinuar el tratamiento. Los pacientes**

**masculinos no deben donar esperma durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la interrupción del tratamiento.**

**Los pacientes varones tratados con valproato deberían ser revisados periódicamente por su médico prescriptor para evaluar si el medicamento continúa siendo el tratamiento más adecuado para los mismos. Para los pacientes varones que planifiquen concebir un niño, se deberían considerar y discutir con ellos alternativas de tratamiento adecuadas. En cada caso deberían evaluarse las circunstancias individuales. Se recomienda buscar el consejo de un especialista experimentado en el tratamiento de (epilepsia), (trastorno bipolar) (o) (migraña), según corresponda.**

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo y mujer con potencial de concebir

(...)

Teratogenicidad y efectos en el desarrollo **por exposición intrauterina**

Riesgo de exposición durante el embarazo relacionado a valproato

**En mujeres**, tanto la monoterapia como la politerapia con valproato, incluidos otros antiepilépticos, se asocian frecuentemente con resultados anormales del embarazo. Los datos disponibles muestran un incremento del riesgo de malformaciones congénitas mayores y trastornos del neurodesarrollo tanto en monoterapia como en politerapia con valproato en comparación con la población no expuesta al mismo.

Valproato ha mostrado cruzar la barrera placentaria tanto en especies animales como en humanos.

En animales: se han demostrado efectos teratogénicos en ratones, ratas y conejos.

Malformaciones congénitas **por exposición intraútero**

(...)

Trastornos del neurodesarrollo **por exposición intraútero**

(...)

Si una mujer planifica un embarazo

(...)

Mujeres embarazadas

(...)

Riesgo en el neonato

(...)

**Varones y riesgo potencial de trastornos del neurodesarrollo en niños de padres tratados con valproato dentro de los 3 meses previos a la concepción**

**Un estudio observacional retrospectivo realizado en 3 países nórdicos sugiere un incremento del riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños (de 0 a 11 años) nacidos de hombres tratados con valproato como monoterapia en los 3 meses previos a la concepción en comparación con los nacidos de hombres tratados con lamotrigina o levetiracetam como monoterapia, con un Hazard ratio (HR) conjunto ajustado de 1,50 (IC del 95 %: 1,09-2,07). El riesgo acumulado**

**ajustado de trastornos del neurodesarrollo osciló entre 4,0% y 5,6% en el grupo de valproato versus entre 2,3% y 3,2% en el grupo compuesto de lamotrigina/levetiracetam.**

**El estudio no fue lo suficientemente grande como para investigar asociaciones con subtipos de trastornos del neurodesarrollo específicos y las limitaciones del estudio incluyeron posibles factores de confusión por indicación y diferencias en el tiempo de seguimiento entre los grupos de exposición. La media del tiempo de seguimiento de los niños del grupo de valproato osciló entre 5,0 y 9,2 años en comparación con 4,8 y 6,6 años para los niños del grupo de lamotrigina/levetiracetam.**

**En general, es posible un mayor riesgo de trastornos del neurodesarrollo en hijos de padres tratados con valproato dentro de los 3 meses previos a la concepción; sin embargo, no se ha confirmado el rol causal del valproato. Además, el estudio no evaluó el riesgo de trastornos del neurodesarrollo en los niños nacidos de hombres que suspendieron el valproato por más de 3 meses antes de la concepción (es decir, permitiendo una nueva espermatogénesis sin exposición al valproato).**

**Como medida de precaución, los médicos deberían informar a los pacientes varones acerca de este riesgo potencial y discutir la necesidad de considerar un método anticonceptivo eficaz, incluso para una pareja femenina, mientras usan valproato y durante al menos 3 meses luego de la discontinuación del tratamiento. Los pacientes masculinos no deberían donar esperma durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de interrumpir el tratamiento.**

**Los pacientes varones tratados con valproato deberían ser revisados periódicamente por su médico prescriptor para evaluar si el medicamento es el tratamiento más adecuado para el paciente. Para los pacientes varones que planifican concebir un niño, se deberían considerar y discutir con ellos alternativas de tratamiento adecuadas. En cada caso deberían evaluarse las circunstancias individuales. Se recomienda buscar el asesoramiento de un especialista experimentado en el tratamiento de (según corresponda): (epilepsia) (trastorno bipolar) o (migraña).**

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/valproate-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-emea-h-n-psr-j-0043\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/valproate-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable-implementation-emea-h-n-psr-j-0043_en.pdf)

### **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 febrero, adecuando la información para los prospectos de los medicamentos que contienen los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA):

- ANFOTERICINA B;**
- CEFOTAXIMA;**
- COBIMETINIB; VEMURAFENIB**
- FLUCONAZOL;**
- GADOBUTROL;**
- GADOXETATO DISÓDICO;**
- GENTAMICINA;**
- MOXIFLOXACINA;**
- RANIBIZUMAB;**
- VALPROATO**

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 o el correspondiente Informe Periódico de Actualización de Seguridad.

### **Carta a los Profesionales de la Salud**

Se recomienda a los TARC de medicamentos que contienen los siguientes IFA el envío de carta a los profesionales de la salud:

- PSEUDOEFEDRINA;**
- VALPROATO**

Las cartas a los profesionales de la salud informan de manera más expeditiva los nuevos datos de seguridad de los medicamentos que se encuentran en el mercado, o también pueden considerarse como recordatorio sobre las condiciones necesarias para el buen uso de los fármacos.

Estas cartas se consideran como parte de las medidas para la prevención de riesgos en la salud de los pacientes.

Los TARC deben presentar la propuesta de carta primeramente ante el Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo, a fin de consensuar el contenido informativo.

---

## Otros ítems de Interés

### **EMA**

#### **-JIACRA IV: Cuarto informe conjunto interinstitucional sobre el análisis integrado del consumo de antimicrobianos y la aparición de resistencia a los mismos**

---

**(EMA; 21/02/2024)**

La EMA se encuentra trabajando estrechamente con la EFSA (European Food Safety Authority / Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria) y el ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control / Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades) para analizar la potencial relación entre el consumo de antimicrobianos por parte de los humanos y de los animales en cuanto a la ocurrencia de resistencia antimicrobiana.

La resistencia a los antimicrobianos supone una grave amenaza mundial para la salud humana y animal.

El uso indebido de antimicrobianos en seres humanos y en animales destinados a la producción de alimentos son los principales impulsores de la resistencia a los antimicrobianos. Abordar esta resistencia requiere que las partes interesadas de ambos sectores realicen un esfuerzo coordinado en todo el mundo.

Las agencias europeas han elaborado un reporte con sus hallazgos: JIACRA IV – 2019-2021: cuarto informe conjunto interinstitucional sobre el análisis integrado del consumo de antimicrobianos y la aparición de resistencia a los mismos (Joint inter-agency antimicrobial consumption and resistance analysis)

<https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory-overview/antimicrobial-resistance-veterinary-medicine/analysis-antimicrobial-consumption-resistance-jiacra-reports>

[www.ema.europa.eu/en/documents/report/ema-ecdc-efsa-fourth-joint-report-integrated-analysis-antimicrobial-agent-consumption-occurrence-antimicrobial-resistance-bacteria-humans-food-producing-animals-eu-eea-jiacra-iv\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/report/ema-ecdc-efsa-fourth-joint-report-integrated-analysis-antimicrobial-agent-consumption-occurrence-antimicrobial-resistance-bacteria-humans-food-producing-animals-eu-eea-jiacra-iv_en.pdf)

<https://www.efsa.europa.eu/es/plain-language-summary/fourth-joint-inter-agency-report-integrated-analysis-antimicrobial>

---

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/9789240088825>

---

**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.snfvig@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.