Santa Fe, 13 de agosto de 2013

PROGRAMA PROVINCIAL DE FARMACOVIGILANCIA

BOLETÍN INFORMATIVO: Nº 08/2013

NOVEDADES NACIONALES E INTERNACIONALES EN SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS JULIO 2013

NOVEDADES INTERNACIONALES DE AGENCIAS REGULADORAS

DERIVADOS ERGOTAMÍNICOS – Restricciones de uso. (EMA, Unión Europea; AEMPS, España)

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA ha finalizado la evaluación del balance beneficio-riesgo de los principios activos dihidroergocriptina, dihidroergocristina, dihidroergotamina, dihidroergotoxina y nicergolina en las indicaciones siguientes:

- Tratamiento sintomático de alteraciones cognitivas y neurosensoriales crónicas en el anciano.
- Tratamiento coadyuvante de la claudicación intermitente en enfermedad arterial oclusiva periférica.
- Tratamiento coadyuvante del síndrome de Raynaud.
- Tratamiento sintomático en insuficiencia veno-linfática.
- Tratamiento coadyuvante en la disminución de la agudeza visual y alteraciones del campo visual, presumiblemente de origen vascular.
- Retinopatías agudas de origen vascular.
- Profilaxis de migraña.
- Hipotensión ortostática.

Las conclusiones han sido que el tratamiento con derivados de la ergotamina se asocia con la aparición de fibrosis y/o ergotismo, reacciones adversas que pueden llegar a ser mortales, por lo que se ha restringido el uso al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, otras demencias y a la terapéutica de la migraña aguda.
Algunos medicamentos que contienen estos principios activos también tienen autorizadas otras indicaciones diferentes a las mencionadas, las cuales no han sido objeto de esta evaluación.
En Argentina sólo se comercializan productos que contienen ergocristina, ergotoxina, ergotamina y nicergolina. El Sistema Nacional de Farmacovigilancia no ha recibido desde 2006 hasta la fecha ningún reporte de sospecha de fibrosis asociado al uso de derivados ergotamínicos. Sí han sido notificados (desde 2007 hasta la fecha) siete casos de ergotismo (en combinación con antirretrovirales, con ergotamina sola, y dos de los casos requirieron amputación de miembros por isquemia).
El Departamento de Farmacovigilancia solicitará la modificación de los prospectos con la actualización de las indicaciones a los titulares de registro de comercialización de productos que contienen ergotamina, ergotoxina, ergocristina y nicergolina.
La ANMAT recomienda que ya no se utilicen estos ingredientes farmacéuticos activos en las indicaciones especificadas más arriba y que los profesionales de la salud revisen los tratamientos en curso, valorando estrategias farmacoterapéuticas alternativas.

OLMESARTÁN – Antihipertensivo – Riesgo de enteropatía símil-sprue (FDA, EEUU)

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos ha emitido un comunicado de seguridad en el que se advierte que se ha asociado el uso de olmesartán a la aparición de una enteropatía similar a la celiaquía, incluyendo casos serios que podrían requerir la hospitalización. Este tipo de evento adverso sólo ha

Santa Fe, 13 de agosto de 2013

sido descripto para el olmesartán, y no para el resto de los antagonistas de los receptores de angiotensina II. En todos los casos, la suspensión de la droga produjo la mejoría de los síntomas.

Esta Administración recomienda:

- **Suspender el tratamiento con olmesartán en aquellos pacientes que presenten síntomas de enteropatía (diarrea severa y crónica, pérdida de peso), incluso meses o años después desde haber comenzado a recibir olmesartán.**
- **Ante la presencia de síntomas compatibles, investigar primero otras posibles etiologías, como la enfermedad celíaca.**

Se recuerda a los titulares de autorización de registro de comercialización de productos que contienen olmesartán la importancia de mantener actualizada la información de los prospectos.

HIERRO DE ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA - Riesgo de reacciones de hipersensibilidad - Nuevas recomendaciones. (EMA, Unión Europea; AEMPS, España)

Los preparados de administración intravenosa que contienen hierro están indicados para el tratamiento del déficit cuando los preparados orales no son adecuados o es clínicamente necesario un aporte rápido.

Recientemente, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), ha finalizado la revisión de los datos disponibles sobre reacciones de hipersensibilidad asociadas al tratamiento con estos medicamentos y del balance beneficio-riesgo de su uso, luego de la notificación en algunos países europeos de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes que habían recibido hierro intravenoso, en particular en mujeres embarazadas.

La conclusión ha sido que estos preparados mantienen un balance beneficio-riesgo favorable, aunque se deben establecer medidas específicas para la identificación temprana y el tratamiento inmediato de las reacciones alérgicas.

La ANMAT recomienda:

- **Que los preparados de hierro de administración intravenosa sólo se utilicen en lugares con acceso inmediato a medidas de tratamiento de emergencia de reacciones de hipersensibilidad.**
- **No administrar dosis de prueba, ya que se han observado casos de reacciones alérgicas en pacientes que previamente habían tolerado bien el preparado. Se debe vigilar al paciente al menos durante 30 minutos después de la administración.**
- **No administrar preparados de hierro por vía intravenosa a sujetos con hipersensibilidad a alguno de los componentes del medicamento y tampoco utilizarlos en pacientes que han sufrido reacciones de hipersensibilidad graves a otro preparado diferente al que se va a administrar.**
- **Tener especial precaución en pacientes con alergias conocidas a otros medicamentos o con enfermedades inmunológicas o inflamatorias como son los pacientes con antecedentes de asma, eczema o pacientes atópicos.**
- **Utilizar este tipo de preparados durante el embarazo sólo si son necesarios, reduciéndose su uso al segundo y tercer trimestre, con objeto de proteger lo máximo posible al feto de potenciales efectos adversos.**

KETOCONAZOL – Antimicótico oral – Riesgo de hepatotoxicidad, insuficiencia suprarrenal e interacciones con otras drogas (FDA, Estados Unidos; EMA, Unión Europea; AEMPS, España)

La agencia de medicamentos de Estados Unidos, la EMA y la agencia española han publicado información de seguridad acerca del uso de ketoconazol y el potencial riesgo de hepatotoxicidad, trastornos de las glándulas suprarrenales, e interacciones medicamentosas. Se ha observado daño hepático serio en sujetos tratados con dosis altas de ketoconazol durante períodos cortos de tiempo, o bien en pacientes tratados con dosis bajas

Santa Fe, 13 de agosto de 2013

por períodos prolongados. La hepatotoxicidad fue reversible en algunos casos, pero no en todos, y se observó incluso en individuos sin enfermedad hepática preexistente.
El ketoconazol, por otro lado, puede causar insuficiencia suprarrenal al disminuir la producción de corticosteroides endógenos.
Por último, se ha alertado sobre posibles interacciones con otras drogas, que pueden resultar en eventos serios o potencialmente mortales, como trastornos del ritmo cardíaco. El ketoconazol es un inhibidor potente del citocromo P450 3A4, por lo que puede aumentar los niveles plasmáticos de aquellas drogas que se metabolizan a través de esa isoenzima cuando se usan concomitantemente con ketoconazol.
En consecuencia, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA ha recomendado la suspensión de comercialización de los medicamentos de administración sistémica que contienen ketoconazol. Esta recomendación se hará efectiva mediante la correspondiente decisión de la Comisión Europea y no afecta a ketoconazol de administración tópica. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de España (AEMPS), por su parte, recomienda no iniciar nuevos tratamientos con ketoconazol sistémico y revisar los tratamientos actualmente en curso. La agencia canadiense de medicamentos ya había advertido sobre el riesgo de hepatotoxicidad asociada al uso de ketoconazol (Ver BI Nº 7).
El Sistema Nacional de Farmacovigilancia ha recibido 3 notificaciones de insuficiencia hepática en pacientes tratados con ketoconazol y 2 notificaciones de pacientes con aumento de transaminasas hepáticas.
Esta Administración recomienda:

- **Limitar el uso de ketoconazol a los casos de infecciones sistémicas serias. El ketoconazol ya no se recomienda para el tratamiento de las infecciones por Candida y dermatofitosis.**
- **Monitorear los parámetros de función hepática (enzimas, bilirrubina, fosfatasa alcalina, tiempo de protrombina, RIN) antes de comenzar un tratamiento con ketoconazol, y medir los valores de alanina aminotransferasa (ALAT) de forma semanal mientras dure el tratamiento.**
- **Suspender el ketoconazol si los valores de ALAT se elevan por encima de los valores normales o aumentan un 30% por sobre el valor basal, o si el paciente presenta signos y/o síntomas de hepatopatía.**
- **No utilizar ketoconazol en pacientes con alteraciones de la función hepática, y evitar combinarlo con alcohol u otras drogas hepatotóxicas.**
- **Monitorear la función suprarrenal en pacientes tratados con ketoconazol que tengan trastornos adrenales preexistentes o que estén sometidos a situaciones de estrés prolongado (cirugías mayores, unidades de cuidados intensivos).**
- **Evitar el uso concomitante de ketoconazol y drogas que se metabolicen a través del citocromo P450 3A4.**

MEFLOQUINA – Antipalúdico – Riesgo de efectos adversos neurológicos y psiquiátricos serios.
(ANSM, Francia; FDA, Estados Unidos)

Las agencias de medicamentos de Estados Unidos y Francia han reforzado las advertencias de seguridad sobre los posibles efectos adversos psiquiátricos y neurológicos asociados al tratamiento con mefloquina. Éstos incluyen ansiedad depresión, alucinaciones, mareos, pérdida del equilibrio, y tinnitus, entre otros. La FDA ha añadido una advertencia en los prospectos, y se ha actualizado la información respecto de la posibilidad de trastornos vestibulares, que incluso pueden persistir luego de suspender el tratamiento. **Se recuerda a los titulares de autorización de registro de comercialización de productos que contienen mefloquina la necesidad de mantener actualizada la información de los prospectos.**

Santa Fe, 13 de agosto de 2013

RITUXIMAB – Anticuerpo monoclonal – Riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B. (Health Canada, Canadá)

El laboratorio Roche en conjunto con la agencia canadiense de medicamentos han emitido un comunicado de seguridad acerca de la posibilidad de reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes seropositivos tratados con rituximab.

Esta Administración recomienda:

- **Realizar serología para hepatitis B en todos los pacientes antes de iniciar tratamiento con rituximab.**
- **No utilizar rituximab en pacientes con hepatitis B activa.**
- **Realizar la correspondiente interconsulta con un hepatólogo antes de iniciar tratamiento con rituximab en pacientes seropositivos para el virus de la hepatitis B.**

FENTANILO – Analgésico opioide – Riesgo de síndrome serotonérgico (MHRA, Reino Unido)

El laboratorio Janssen en conjunto con la administración de medicamentos y alimentos del Reino Unido ha comunicado acerca del riesgo de síndrome serotonérgico en pacientes que utilizan parches de fentanilo y consumen concomitantemente alguna droga con acción serotonérgica, como antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, noradrenalina (ISRSs, ISRNs) e inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO).

El síndrome serotonérgico es un cuadro clínico serio, que puede incluso producir la muerte. Está causado por el aumento de la actividad agonista de serotonina tanto a nivel central como periférica, y puede resultar del uso terapéutico de drogas con actividad serotonérgica, como de interacciones particulares entre drogas. Las características clínicas típicas son:

1. Hiperactividad neuromuscular, con temblor, mioclonías, hiperreflexia, y en casos severos, rigidez piramidal
2. Hiperactividad autonómica: diaforesis, fiebre, taquicardia, taquipnea y midriasis
3. Alteración del estado mental: agitación y confusión, en estados avanzados del cuadro

El Departamento de Farmacovigilancia no ha recibido hasta la actualidad ninguna notificación de sospecha de síndrome serotonérgico en pacientes tratados con fentanilo de administración transdérmica. Se recomienda suspender la administración de fentanilo transdérmico en aquellos sujetos con signos y/o síntomas clínicos compatibles con síndrome serotonérgico.

ESTUDIOS POSTCOMERCIALIZACIÓN

METOCLOPRAMIDA - Antiemético/antinauseoso – Restricción de indicaciones por riesgo de efectos adversos neurológicos. (EMA, Unión Europea)

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA ha recomendado una serie de modificaciones en los usos de metoclopramida, con el fin de minimizar los efectos adversos neurológicos de esta droga, tales como extrapiramidalismos y disquinesias tardías.

Las medidas incluyen:

- Evitar su uso por períodos mayores de cinco días,
- No está indicado en menores de 1 año,
- En mayores de 1 año sólo se utilizar como tratamiento de segunda línea para la prevención de náuseas y vómitos post-quimioterapia o en el postoperatorio.

El Departamento de Farmacovigilancia ha recibido hasta la fecha siete notificaciones de extrapiramidalismos, tres de acatisia, tres de convulsiones y cinco de distonías en pacientes

Santa Fe, 13 de agosto de 2013

tratados con metoclopramida; uno de los reportes recibidos corresponde a la aparición de extrapiramidalismos en un niño de 1 año tratado con este principio activo.

NACIONALES

PERTUZUMAB (PERJETA) – Anticuerpo monoclonal – Presencia de partículas visibles relacionadas con la formulación (ANMAT, 25/06/2013)

El laboratorio Roche ha comunicado a esta Administración acerca del reciente hallazgo de la presencia partículas visibles en el producto farmacéutico Perjeta, almacenado a 2-8 ºC durante 30 meses o más. Estas partículas estarían relacionadas con la formulación de la forma farmacéutica, y no se han observado en el producto almacenado por 24 meses o menos.
La investigación preliminar de la naturaleza de las partículas indica que se trata de ácidos grasos saturados, producto de degradación del excipiente polisorbato 20, presente en la formulación del producto. Además, no existe evidencia derivada de los estudios de estabilidad que indique que la presencia de partículas de degradación del polisorbato 20 afecte negativamente la calidad global del componente proteico de Perjeta. Según se informa, los datos indican que no se espera que existan riesgos para los pacientes que reciben el producto, y se mantiene favorable la relación beneficio/riesgo.

Fuente: Departamento de Farmacovigilancia ANMAT. Novedades internacionales y nacionales en seguridad de medicamentos julio 2013 http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Novedades_FVG_julio_2013.pdf

SE RECUERDA LA IMPORTANCIA DE NOTIFICAR LAS SOSPECHAS DE EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON EL USO DE UN MEDICAMENTO
PUEDE HACERLO *ON LINE*, EN LA SIGUIENTE DIRECCIÓN:
https://salud.santafe.gov.ar/farmacovigilancia/

Y PARA EL CASO DE REPORTES DE EVENTOS ASOCIADOS A VACUNAS:
https://salud.santafe.gov.ar/farmacovigilancia/index.php?section=cargaDenunciaEsavi