



Gobierno de Santa Fe

DIRECCIÓN PROVINCIAL DE BIOQUÍMICA, FARMACIA Y DROGUERÍA CENTRAL

Santa Fe, 05 de febrero de 2015

PROGRAMA PROVINCIAL DE FARMACOVIGILANCIA

BOLETÍN INFORMATIVO: Nº 01/2015

NOVEDADES NACIONALES E INTERNACIONALES EN SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS DICIEMBRE 2014

NOVEDADES INTERNACIONALES DE AGENCIAS REGULADORAS

ZIPRASIDONA - Antipsicótico atípico - Síndrome de sensibilidad a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos - DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) (FDA, Estados Unidos)

Ziprasidona es un antipsicótico atípico de segunda generación utilizado en el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar I. La FDA informó que se han observado, aunque raramente, casos de una reacción adversa cutánea potencialmente fatal como lo es el Síndrome de DRESS en pacientes tratados con ziprasidona. Las manifestaciones incluyen rash cutáneo, fiebre, adenopatías, y afectación de varias vísceras como hígado, páncreas, riñón, pulmones y/o corazón y el aumento característico de los eosinófilos.

El único producto comercializado en Argentina es Zeldox, del laboratorio PFIZER S.R.L., en cápsulas de 20, 40, 60 y 80 mg. El SNFVG no ha recibido en los últimos 3 años reportes de reacciones adversas relacionadas con el uso de ziprasidona.

MICOFENOLATO (mofetil y sódico) Agente inmunosupresor selectivo - Hipogammaglobulinemia y bronquiectasias (AEMPS, España; HPRA, Irlanda)

Tanto el micofenolato mofetil como el micofenolato sódico, son profármacos que se metabolizan a su forma activa: **ácido micofenólico** y actúan como agentes citostáticos de los linfocitos B y T. En combinación con ciclosporina y corticosteroides, el micofenolato sódico está indicado para la profilaxis del rechazo agudo en pacientes adultos sometidos a trasplante renal alogénico, y el micofenolato mofetil para la profilaxis del rechazo agudo de este mismo trasplante así como del cardíaco y del hepático

Una revisión, realizada por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC), de los casos notificados y de los estudios publicados hasta el momento, ha puesto de manifiesto que el micofenolato (mofetil y sódico) en combinación con otros inmunosupresores, puede causar hipogammaglobulinemia y bronquiectasias. La inhibición linfocitaria y la consecuente disminución de las inmunoglobulinas explicarían la vulnerabilidad a las infecciones recurrentes; y sumando, un posible efecto directo sobre el pulmón, bronquiectasias y otras afecciones pulmonares.

En consecuencia la Agencia Española recomienda:

- Determinación de inmunoglobulinas séricas ante el desarrollo de infecciones recurrentes.
- En caso de hipogammaglobulinemia sostenida, considerar la acción clínica más apropiada, incluida la sustitución del inmunosupresor.

Dirección de Bioquímica, Farmacia y D.C.

Bv. Gálvez 1563 CP:S3000AAG - Santa Fe

Tel: (0342) 4573710/3713/1930

farmacovigilancia_dbyfcia@santafe.gov.ar



Gobierno de Santa Fe

DIRECCIÓN PROVINCIAL DE BIOQUÍMICA, FARMACIA Y DROGUERÍA CENTRAL

Santa Fe, 05 de febrero de 2015

- Monitorización precoz de pacientes con síntomas pulmonares persistentes como tos y disnea.

Los productos comercializados en Argentina son: Cellcept (Roche), Imuxgen (Bioprofarma), Metocris (LKM), Micofenolato Mofetil (Varifarma), MMF (Sandoz), Mycoldosa (Dosa) y Myfortis (Novartis). El SNFVG ha recibido en los últimos 3 años 56 reportes de reacciones adversas relacionadas con el uso de micofenolato. De las cuales 25 fueron eventos relacionados con las infecciones.

GALANTAMINA - Inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa – Riesgo de reacciones adversas serias en la piel (TGA, Australia)

Galantamina es un inhibidor selectivo y reversible de la acetilcolinesterasa, indicado para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer. Recientemente Janssen-Cilag actualizó la información del prospecto en Australia y agregó en las secciones de Precauciones y Reacciones Adversas, que en muy raras ocasiones podrían presentarse el Síndrome de Stevens Johnson y una pustulosis exantemática aguda generalizada.

En las Novedades de Noviembre 2014 se informó la misma alerta publicada por la Agencia regulatoria canadiense. Los productos comercializados en la Argentina son: Intelec (Buxton), Numencial (Ivax), y Reminyl (Janssen Cilag). El SNFVG no ha recibido en los últimos 3 años ningún reporte de reacciones adversas relacionadas con el uso de galantamina.

IVABRADINA - Tratamiento de la angina de pecho crónica estable - Nueva contraindicación y recomendaciones para minimizar el riesgo de eventos cardiovasculares y bradicardia severa (HPRA, Irlanda)

Ivabradina es un fármaco que reduce la frecuencia cardíaca actuando sobre el nódulo sinusal. Laboratorios Servier informa a los profesionales en Irlanda, nuevas recomendaciones sobre el uso de ivabradina, en la minimización de riesgo de eventos cardiovasculares y bradicardia severa. Tras la finalización del estudio SIGNIFY el PRAC ha evaluado su impacto en el balance beneficio-riesgo para el tratamiento sintomático de la angina de pecho crónica estable y ha concluido que:

- El balance beneficio-riesgo de ivabradina en angina de pecho crónica estable se mantiene favorable como tratamiento sintomático siempre y cuando se sigan determinadas condiciones de uso.
- El análisis agregado de los resultados de los ensayos clínicos (40000 pacientes seguidos durante al menos 3 meses) indica un incremento del riesgo de aparición de fibrilación auricular en los pacientes en tratamiento. Se recomienda la monitorización clínica regular para descartar su aparición. En estos casos el balance riesgo beneficio deberá ser considerado.
- Ivabradina no tiene efectos beneficiosos sobre la morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria, por lo que su uso está únicamente indicado en pacientes con angina de pecho crónica estable que no pueden ser tratados con betabloqueantes, o en asociación con betabloqueantes, que no alcanzaron el control sintomático con dosis óptimas de betabloqueantes.

Dirección de Bioquímica, Farmacia y D.C.

Bv. Gálvez 1563 CP:S3000AAG - Santa Fe

Tel: (0342) 4573710/3713/1930

farmacovigilancia_dbyfcia@santafe.gov.ar



Gobierno de Santa Fe

DIRECCIÓN PROVINCIAL DE BIOQUÍMICA, FARMACIA Y DROGUERÍA CENTRAL

Santa Fe, 05 de febrero de 2015

- Contraindicación del uso concomitante de ivabradina con verapamilo o diltiazem (antagonistas cálcicos, inhibidores moderados del CYP3A4).
- Antes de iniciar tratamiento o ajustar la dosis, se considerará la determinación seriada de la frecuencia cardíaca, ECG o monitoreo ambulatorio de 24 hs.
- En el tratamiento sintomático de pacientes con angina crónica estable, sólo se deberá utilizar ivabradina si la frecuencia cardíaca en reposo es superior o igual a 70 latidos por minuto (LPM).
- La dosis inicial de ivabradina no deberá superar los 5 mg dos veces al día. Si continúan los síntomas luego de 3 a 4 semanas de tratamiento, puede aumentarse a 7.5mg dos veces al día y no deberá superarse esa dosis durante la etapa de mantenimiento.
- Si durante el tratamiento la frecuencia cardíaca disminuye por debajo de 50 LPM o el paciente experimenta síntomas relacionados con bradicardia, se deberá reducir la dosis de ivabradina (2.5mg 2 veces por día) o discontinuar el tratamiento si persisten los síntomas.
- La ivabradina deberá discontinuarse si los síntomas de angina no mejoran en un plazo de 3 meses, o si la mejoría es solo limitada y si no hay reducción clínicamente significativa en la frecuencia cardíaca en reposo en los primeros 3 meses.

En las Novedades de Noviembre 2014 se informó la misma alerta publicada por las Agencias de la Unión Europea y España, y las medidas llevadas a cabo en ANMAT. El laboratorio Servier Argentina (que comercializa en nuestro país el producto Procoralan) ha informado a este Departamento sobre las recomendaciones del PRAC y que presentará la solicitud de modificación de prospecto también en Argentina. El SNFVG ha recibido en los últimos 3 años, 8 reportes de reacciones adversas relacionadas con el uso de ivabradina, de los cuales 4 fueron eventos cardiovasculares.

AGOMELATINA - Antidepresivo - Recordatorio del monitoreo de la función hepática para reducir el riesgo de hepatotoxicidad (HPRA, Irlanda)

Se recuerda la importancia del monitoreo de la función hepática para la reducción del riesgo de hepatotoxicidad durante el uso de agomelatina, un antidepresivo que se utiliza en el tratamiento del episodio depresivo mayor en adultos.

Los productos comercializados en Argentina son: Valdoxan (Servier) y Vestin (Gador). El SNFVG ha recibido en los últimos 3 años 61 reportes de reacciones adversas relacionadas con el uso de agomelatina, de los cuales 9 fueron por hepatotoxicidad, 1 por falla hepática fulminante y 1 trasplante hepático.

VALPROATO - Antiepiléptico - Riesgo de anomalías congénitas (HPRA, Irlanda)

Valproato es un antiepiléptico utilizado en el tratamiento de la epilepsia y como estabilizador del ánimo en pacientes con trastorno bipolar. Sanofi-Aventis Ireland, en acuerdo con EMA, comunica a los profesionales de la salud nueva información y advertencias reforzadas sobre la utilización de valproato en mujeres en edad fértil, embarazadas, niñas y adolescentes mujeres.

- Niños expuestos in útero a valproato tienen alto riesgo de desórdenes en el desarrollo entre un 30 y el 40%, como trastornos al hablar, caminar, memoria y coeficiente intelectual más bajo que los no expuestos. También podría existir un riesgo mayor de desórdenes en el

Dirección de Bioquímica, Farmacia y D.C.

Bv. Gálvez 1563 CP:S3000AAG - Santa Fe

Tel: (0342) 4573710/3713/1930

farmacovigilancia_dbyfcia@santafe.gov.ar



Gobierno de Santa Fe

DIRECCIÓN PROVINCIAL DE BIOQUÍMICA, FARMACIA Y DROGUERÍA CENTRAL

Santa Fe, 05 de febrero de 2015

espectro autista y síntomas de déficit de atención e hiperactividad. El riesgo de malformaciones congénitas alcanza un 10%.

- **No se recomienda prescribir Valproato a mujeres embarazadas, en edad fértil, adolescentes mujeres y niñas, excepto en casos de ineficacia y/o intolerancia a otros fármacos.**
- Tratamiento a cargo de profesionales con experiencia en el manejo de epilepsia y trastorno bipolar.
- Valorar riesgo/beneficio previo a iniciar tratamiento con valproato, cuando una niña alcanza la pubertad, cuando se planea un embarazo y cuando una mujer se embaraza.
- Informar a las pacientes mujeres sobre los riesgos del uso de valproato, la necesidad de un método anticonceptivo eficaz, un seguimiento regular y que deben consultar inmediatamente ante la planificación de un embarazo.

Los productos comercializados en la Argentina son: Divalprex (Gador), Logical y Valnar (Ivax), Proval (Medipharma), Valcas (Casasco), y Valcote (Abbott). El SNFVG ha recibido en los últimos 3 años 30 reportes de reacciones adversas relacionadas con el uso de valproato. De las cuales sólo se comunicó 1 exposición durante el embarazo.

LEUPROLIDA ACETATO - Análogo hormonal inyectable liofilizado- Riesgo de falta de eficacia por reconstitución y aplicación incorrectas (HPRA, Irlanda)

Leuprolida acetato, es un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), que inhibe la secreción de gonadotropina pituitaria y suprime la esteroidogénesis testicular y ovárica. Se utiliza en el tratamiento paliativo del cáncer prostático avanzado. La reconstitución correcta del producto es un paso fundamental en el proceso de administración; su falla podría disminuir la efectividad en tratamiento. Se recomienda medir los niveles de testosterona en los casos que se sospeche administración inadecuada del producto. El dispositivo será modificado para simplificar la reconstitución y aplicación, según informa Astellas Pharma Co. Productor de la marca Eligard (leuprolida acetato).

El único producto comercializado en Argentina es Eligard, del laboratorio Monte Verde S.A., en forma de inyectable liofilizado en concentraciones de 7.5, 22.5 y 45mg. El SNFVG ha recibido en los últimos 3 años 6 reportes de reacciones adversas relacionadas con el uso de leuprolida.

NOVEDADES NACIONALES

CARFILZOMIB - Agente antineoplásico - Riesgo de Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES) (Comunicación de eventos adversos Lab. Varifarma S.A.)

Carfilzomib es un agente antineoplásico indicado en el tratamiento de Mieloma Múltiple. Se han reportado casos de PRES, en pacientes que reciben Carfilzomib. Es un desorden neurológico raro que se manifiesta con convulsiones, cefaleas, letárgica, confusión, ceguera y otras perturbaciones visuales y neurológicas junto con hipertensión. Se diagnostica a través de imágenes neuro-radiológicas. El perfil riesgo/beneficio de Carfilzomib - Kyprolis (Varifarma S.A.) se mantiene favorable en pacientes con mieloma múltiple recurrente/refractario.

Dirección de Bioquímica, Farmacia y D.C.

Bv. Gálvez 1563 CP:S3000AAG - Santa Fe

Tel: (0342) 4573710/3713/1930

farmacovigilancia_dbyfcia@santafe.gov.ar



Gobierno de Santa Fe

DIRECCIÓN PROVINCIAL DE BIOQUÍMICA, FARMACIA Y DROGUERÍA CENTRAL

Santa Fe, 05 de febrero de 2015

Laboratorio Varifarma S.A. *recomienda* a los profesionales de la salud que estén atentos a los síntomas de PRES, los cuales detectados y tratados a tiempo pueden ser reversibles:

- Discontinuar Kyprolis si hay sospecha de PRES, y realizar una evaluación clínica.
- Realizar estudios neuro-radiológicos para la detección de síntomas visuales y neurológicos sugerentes de PRES. Puede continuarse el tratamiento con Kyprolis si fuera clínicamente apropiado y el PRES fue excluido. Se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento luego de haber padecido PRES.

El Laboratorio Varifarma S.A. comunica a este Departamento, las acciones que están siendo tomadas:

- **Actualización de las secciones Advertencias y Precauciones y Efectos Adversos no deseados en la información para prescribir.**
- **Comunicación a todos los profesionales de la salud y a las Agencias Regulatorias.**

El único producto comercializado en Argentina es Kyprolis, del laboratorio Varifarma S.A., en forma de inyectable liofilizado en concentraciones 60mg. El SNFVG no ha recibido, en los últimos 3 años, reportes de reacciones adversas relacionadas con el uso de carfilzomib.

NOVEDADES EN VACUNAS

SUSPENSIÓN PREVENTIVA DE DOS LOTES DE LA VACUNA ANTIGRI PAL FLUAD® EN ITALIA (EMA, Europa 03/12/2014)

El Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT recibió el 1 de diciembre de 2014 una comunicación, a través del Laboratorio Novartis Argentina SA, respecto de la suspensión preventiva de la distribución de dos lotes de Flud® realizada el 27 de noviembre de 2014 en Italia; estos lotes fueron distribuidos exclusivamente en el país europeo para uso comercial. La decisión se basó en una pequeña cantidad de Eventos Adversos Serios, incluyendo muertes, reportadas en pacientes de edad avanzada y relacionadas temporalmente con la administración de la vacuna. Hasta la fecha no se ha establecido una relación causal entre la administración de Flud® y los eventos reportados. **Además se informó que los lotes cumplen con todas las normas de producción y calidad, sin evidencia de contaminación y no se encuentran distribuidos en la Argentina.**

LA FDA APRUEBA UNA VERSIÓN MEJORADA DE LA VACUNA CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (HPV) (Reporte Epidemiológico de Córdoba N° 1497)

La FDA aprobó el 10 de diciembre una nueva versión de la vacuna contra el HPV. EL nombre comercial es Gardasil 9® del laboratorio Merck Sharp & Dome; esta protege contra cinco tipos adicionales del VPH (31,33,45,52,58) y las variedades conocidas (16 y 18). Además previene las verrugas genitales ocasionadas por los tipos 6 y 11. Según dicha agencia regulatoria, esta vacuna protegería contra el 90% de los cánceres cervicales, vulvares, vaginales y de ano, ya que se evidencia un 95% de efectividad en un ensayo de 14.000 mujeres entre 16 y 26 años.

Dirección de Bioquímica, Farmacia y D.C.

Bv. Gálvez 1563 CP:S3000AAG - Santa Fe

Tel: (0342) 4573710/3713/1930

farmacovigilancia_dbyfcia@santafe.gov.ar



Gobierno de Santa Fe

DIRECCIÓN PROVINCIAL DE BIOQUÍMICA, FARMACIA Y DROGUERÍA CENTRAL

Santa Fe, 05 de febrero de 2015

UN NUEVO ESTUDIO NO ENCUENTRA PROBLEMAS DE SEGURIDAD DURANTE EL EMBARAZO CON LA VACUNA DEL HPV (CDC)

Un grupo de investigadores realizó una revisión en la base de datos del Sistema para reportes de reacciones adversas a las vacunas (VAERS), la cual está supervisada por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EEUU (CDC) y la FDA; se registraron las mujeres que habían recibido inadvertidamente la vacuna del HPV Gardasil® durante el embarazo. Actualmente la vacunación no está recomendada durante este período debido a la poca información de seguridad. **En esta revisión no se encontraron patrones que generen preocupación, tanto en mujeres embarazadas como en el producto de su concepción, sumando de esta manera información de literatura sobre seguridad.**

Fuente: Novedades Internacionales y Nacionales en Seguridad de Medicamentos Diciembre de 2014. Departamento de Farmacovigilancia. Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos. ANMAT.

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>

Dirección de Bioquímica, Farmacia y D.C.

Bv. Gálvez 1563 CP:S3000AAG - Santa Fe

Tel: (0342) 4573710/3713/1930

farmacovigilancia_dbyfcia@santafe.gov.ar