



Gobierno de Santa Fe

DIRECCIÓN PROVINCIAL DE BIOQUÍMICA, FARMACIA Y DROGUERÍA CENTRAL

Santa Fe, 14 de agosto de 2015

PROGRAMA PROVINCIAL DE FARMACOVIGILANCIA

BOLETÍN INFORMATIVO: N° 07/2015

NOVEDADES NACIONALES E INTERNACIONALES EN SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

NOVEDADES INTERNACIONALES DE AGENCIAS REGULADORAS

ESTATINAS Recordatorio de información de seguridad: riesgo de miopatía necrotizante (ANSM, Francia)

La miopatía necrotizante inmuno-mediada descrita con estos productos, se caracteriza por afectar a músculos proximales, por la presencia de creatinfosfoquinasa (CPK) elevada, con un empeoramiento de los síntomas luego de la suspensión de la estatina, una biopsia muscular que descarta otras causas posibles, la presencia de anticuerpos anti-HMGCoA reductasa y la mejoría del cuadro con terapia inmunosupresora luego de la discontinuación del tratamiento con la estatina. **El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC), recomendó incluir esta reacción adversa en los prospectos de este grupo de fármacos.**

En los últimos tres años en ANMAT, se recibieron 106 notificaciones de reacciones adversas por estatinas:

- **65 por rosuvastatina: 17 correspondieron a mialgia y 6 a CPK elevada**
- **29 por atorvastatina: 1 correspondió a mialgia, 1 a rabdomiólisis y 1 a CPK elevada**
- **12 por simvastatina, de las cuales, 3 correspondieron a mialgia**

ISOTRETINOÍNA Retinoide- Restricciones en la prescripción y en la dispensación por teratogenicidad (ANSM, Francia)

La isotretinoína es un medicamento indicado para el tratamiento del acné severo cuando otros fármacos no han sido eficaces. Debido a su teratogenicidad, existe un programa de prevención de embarazo para las mujeres en tratamiento.

Debido a su teratogenicidad, isotretinoína sistémica (cápsulas) está contraindicada en nuestro país en mujeres en edad fértil a menos que se cumplan todas las condiciones del PROGRAMA DE FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA DE ISOTRETINOÍNA (Disposición ANMAT 6083/09):

- **Firma de un consentimiento informado donde se comunica el riesgo teratogénico de la isotretinoína y la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces (durante todo el tratamiento con isotretinoína y hasta un mes después de finalizado).**
- **Controles de embarazo:**
 - o **Para la prescripción inicial: resultado negativo del primer test de embarazo plasmático.**
 - o **En cada visita mensual: la prueba de embarazo bajo supervisión médica se establecerá teniendo en cuenta la actividad sexual de la paciente y los antecedentes menstruales recientes (irregularidad menstrual, amenorrea). Si procede, se realizará una prueba de embarazo el día de la visita de la prescripción o durante los 3 días previos.**
 - o **Un (1) mes después de la finalización del tratamiento.**
- **Condición de venta bajo receta archivada: el médico extenderá una receta habitual y otra receta para ser archivada en la farmacia, que deberá contener los siguientes datos: nombres y apellido de la paciente, edad, cantidad de medicamento (para un lapso de 30 días), fecha y**

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, 14 de agosto de 2015

resultado del último test de embarazo, fecha de la firma del consentimiento informado, firma y sello del médico tratante.

SI LA PACIENTE SE EMBARAZA SE DEBERÁ SUSPENDER EL USO DE ISOTRETINOÍNA e informar inmediatamente al Departamento de Farmacovigilancia, y/o al laboratorio titular del certificado. La paciente deberá ser derivada a un ginecólogo-obstetra para su evaluación. Durante el período 2009-2014, el SNFVG recibió notificaciones de 21 embarazos en paciente con isotretinoína cápsulas, y se recibieron seguimientos en 3 de dichos casos: un feto no viable a las 6 semanas de embarazo, un aborto terapéutico y un aborto espontáneo.

NATALIZUMAB Inmunosupresor/ Tratamiento de Esclerosis Múltiple- Revisión de información relacionada con la leucoencefalopatía multifocal progresiva (EMA, Europa) (ANSM, Francia)

Con el objetivo de determinar si debería modificarse el consejo dado a los profesionales de la salud y a los pacientes sobre las medidas a tomar frente al riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada con el producto Tysabri®, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha iniciado la revisión de la información disponible. Es sabido que el riesgo de padecer LMP en pacientes bajo tratamiento, aumenta cuanto mayor es el tiempo de tratamiento con este producto, especialmente en pacientes que realizan tratamiento durante más de dos años. El riesgo es incluso mayor si el paciente recibió tratamiento con otros inmunosupresores antes de recibir Tysabri® o si el paciente tiene anticuerpos positivos para el virus JC. Luego de esta revisión se determinará si pueden llevarse a cabo nuevas medidas para minimizar el riesgo de LMP y si son necesarias modificaciones en la autorización.

En nuestro país se comercializa un solo producto que contiene el IFA natalizumab: Tysabri®. En los últimos 3 años hemos recibido 59 reacciones adversas, ninguna de ellas correspondiente a LMP.

CORTICOIDES INHALADOS Revisión del riesgo de neumonía con el uso de corticoides inhalados para el tratamiento de EPOC (EMA, Europa)

La agencia europea ha iniciado una revisión de los corticoides inhalados utilizados para el tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). El objetivo es caracterizar el ya conocido riesgo de neumonía asociado con el uso de estos productos en forma inhalatoria y determinar si es necesario realizar modificaciones en el prospecto. Este riesgo fue identificado en el año 2007, cuando un estudio demostró que los pacientes que habían recibido fluticasona presentaron un riesgo mayor de padecer neumonía que aquellos tratados con placebo. Desde entonces, se han publicado numerosos estudios sobre el tema, que hacen necesaria una revisión.

En los últimos tres años, hemos recibido 57 notificaciones de reacciones adversas por corticoides inhalados, 2 correspondieron a neumonía en pacientes con diagnóstico de asma.

ACETATO DE ABIRATERONA Inhibidor de la biosíntesis de andrógenos- Riesgo de hipokalemia, trombocitopenia y rabdomiólisis (PMDA, Japón)

El acetato de abiraterona es un fármaco utilizado para el tratamiento del cáncer de próstata resistente. Se han reportado con su uso, casos de hipokalemia y de trombocitopenia en Japón y casos de rabdomiólisis en otros países. Ésta última reacción fue incluida en los prospectos. La agencia japonesa recomienda la actualización de los prospectos de todos los productos que tengan acetato de abiraterona.

En nuestro país contamos con 4 productos que contienen el IFA acetato de abiraterona: Zytiga® (Laboratorio Janssen Cilag S.A.), Zyvalix® (Laboratorio LKM S.A.), Kigar® (Laboratorio DOSA S.A.) y Prosterona® (Laboratorio Internacional Argentino S.A.). En los últimos 3 años el SNFVG recibió 21 notificaciones relacionadas, de las cuales 2 correspondieron a trombocitopenia. Además se recibió una notificación de trombocitopenia por prednisona como IFA sospechado principal y abiraterona como IFA secundario.

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, 14 de agosto de 2015

APIXABAN Agente antitrombótico- Riesgo de enfermedad pulmonar intersticial (PMDA, Japón)

Apixaban es un IFA indicado para la prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla, para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP) y para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en pacientes adultos. La agencia japonesa informó casos de enfermedad pulmonar intersticial y de hemorragias asociados con su uso. Solicitó la inclusión de la primera en la sección de reacciones adversas del prospecto, indicando además suspender la medicación en caso de presentarse enfermedad pulmonar intersticial y su tratamiento con corticoides.

En nuestro país se comercializa un solo producto: Eliquis® (Laboratorio Bristol Myers S.R.L). Hemos recibido 37 notificaciones por apixaban en los últimos 3 años, 5 correspondientes a hemorragia (epistaxis, menorragia, hematuria, hemorragia gastrointestinal e intracraneal) y ninguna relacionada con enfermedad pulmonar intersticial.

MEMANTINA Antidemencial- Riesgo de disfunción hepática e ictericia (PMDA, Japón)

La agencia japonesa informó nueve notificaciones de disfunción hepática e ictericia en pacientes bajo tratamiento con memantina. En tres de los casos no pudo establecerse la causalidad. Dos fueron fatales, uno de ellos de causalidad no determinada. En base a lo mencionado, la agencia solicitó la actualización de prospectos de todos los productos que contengan memantina para incorporar esta información.

En los últimos 3 años hemos recibido 5 notificaciones por memantina; ninguna relacionada con eventos adversos hepáticos.

VALPROATO Y DERIVADOS Antiepiléptico y estabilizador del ánimo - Actualización en la prescripción y en la dispensación por riesgo de anomalías congénitas (ANSM, Francia)

La agencia francesa modifica las condiciones de prescripción y de dispensación de los productos que contienen valproato y derivados por el riesgo de anomalías congénitas (Ver BI N° 01/15):

- Recomienda no prescribir a niñas, adolescentes, mujeres en edad fértil ni embarazadas, excepto que el balance beneficio-riesgo sea positivo.
- Limita la prescripción inicial a especialistas en neurología, psiquiatría y pediatría.
- Menciona la necesidad de que los pacientes en tratamiento utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el mismo.
- La farmacia deberá solicitar la prescripción inicial anual del especialista y la presentación de un acuerdo de tratamiento firmado para la dispensación del fármaco.

HIPOGLUCEMIANTES. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2: dapagliflozina-FORXIGA®, canagliflozina-INVOKANA®, empagliflozina-JARDIANCE®. Riesgo de cetoacidosis diabética (EMA, EUROPA)

Los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (SGLT2) son hipoglucemiantes solamente indicados en el tratamiento de la Diabetes (DBT) tipo II, y no aprobado para el tratamiento de la DBT tipo I. La cetoacidosis diabética (CAD) se caracteriza por el aumento de cuerpos cetónicos en sangre, y se manifiesta clínicamente por náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, disnea, confusión, fatiga o somnolencia. Predominantemente aparece en pacientes con DBT tipo I, con bajos niveles de insulina e hiperglucemia. Habitualmente es un cuadro serio que requiere hospitalización. Se han reportado casos de cetoacidosis diabética en pacientes con DBT tipo II, tratados con SGLT2, con valores glucémicos ligeramente aumentados (cerca de lo normal), lo cual es una presentación atípica. En la mitad de los

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, 14 de agosto de 2015

casos la CAD ocurrió durante los primeros dos meses de tratamiento, y en otros, al poco tiempo de interrumpirlo. Un tercio de los casos reportados se debían por el uso fuera de prospecto en pacientes con DBT tipo I. El mecanismo subyacente a esta reacción adversa aún se investiga.

Se recomienda a los profesionales de la salud:

- Realizar monitorización de cuerpos cetónicos en pacientes con sintomatología compatible con cetoacidosis incluso cuando los niveles de glucemia no sugieran el diagnóstico.
- Suspender el tratamiento con SGLT2, si se sospecha cetoacidosis, y tratamiento de los casos confirmados.
- Informar a los pacientes sobre la sintomatología de este cuadro y la necesidad de acudir al médico de inmediato si se presentara.
- Recordar que este grupo terapéutico no está aprobado para el tratamiento de diabetes tipo I.

En los últimos tres años (2012-2015), hemos recibido 62 notificaciones de reacciones adversas por dapagliflozina, ninguna de cetoacidosis diabética.

MIRENA®. Dispositivo intrauterino (DIU) Contracepción intrauterina. Riesgo de perforación uterina. Actualización de los factores de riesgo. (MHRA, UK)

Los dispositivos intrauterinos (DIU) se utilizan para la contracepción a largo plazo, sangrado menstrual muy abundante y para evitar la hiperplasia endometrial durante la terapia de reemplazo hormonal con estrógenos. La perforación uterina por estos dispositivos es rara. Sin embargo algunos factores de riesgo son: la inserción del DIU durante la lactancia y dentro de las 36 semanas posteriores a dar a luz. Antes de la inserción del DIU, explicar a las mujeres que el riesgo de perforación uterina es 1 en 1000 y que los síntomas son:

- Dolor pélvico severo luego de la inserción.
- Sangrado luego de la inserción y que continúe por más de una semana.
- Cambios en el período menstrual.
- Dispareunia.
- Imposibilidad de palpar los hilos del DIU.

Sin embargo el riesgo beneficio de los tratamientos contraceptivos intrauterinos sigue siendo positivo, cuando el mismo está correctamente indicado, incluso en las situaciones de mayor riesgo, como la lactancia, y nacimiento reciente.

En los últimos tres años, hemos recibido 326 notificaciones de reacciones adversas por MIRENA®, 2 por perforación uterina.

ANTICOAGULANTES ORALES: apixaban-ELIQUIS®, dabigatran-PRADAXA® y rivaroxaban-XARELTO® No hay evidencia que el monitoreo hematológico de rutina aumente el perfil de seguridad. (TGA, AUSTRALIA)

La última revisión realizada en Australia informa que NO hay evidencia suficiente para recomendar la realización de análisis hematológicos de rutina con el fin de aumentar la seguridad de estos medicamentos respecto del riesgo de sangrado. Se sabe que los factores de riesgo para el sangrado son el compromiso renal, la edad, medicación concomitante que lo favorezca, y circunstancias o condiciones que puedan aumentar el riesgo de sangrado. Los exámenes de seguimiento en los pacientes medicados con estas drogas, están especificados en la ficha técnica del producto.

En los últimos tres años, hemos recibido 268 notificaciones de reacciones adversas por los 3 medicamentos, de las cuales 84 fueron por hemorragias (gastrointestinal, hematuria, epistaxis, intracraneal y hematomas).

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, 14 de agosto de 2015

NOVEDADES EN VACUNAS

VACUNACION CONTRA VPH EN VARONES (VADEMECUM, 25/05/2015)

El Virus Papiloma Humano (VPH) puede afectar tanto a hombres como a mujeres. Aunque el conocimiento que existe entre la población general está más asociado al desarrollo de cáncer de cuello uterino, se trata también de un factor de riesgo para el desarrollo de verrugas genitales y de otros tipos de cáncer, como el anal, el de pene y el orofaríngeo en varones. Cada año, más de 9.000 varones se ven afectados por los cánceres que causa el VPH en Europa. Se estima que el 80-90% de los cánceres anales son causados por el VPH, y que este virus es el responsable del 40% de los cánceres de pene y del 50-70% de los cánceres de orofaríngeo. Además, el 90% de las verrugas genitales se deben a los tipos 6 y 11 del VPH.

Por ello, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) en Estados Unidos, recomiendan la vacunación frente al VPH en niños varones, teniendo en cuenta que la vacuna presenta una eficacia del 90% en la prevención de lesiones genitales externas. Asimismo, los CDC insisten en la necesidad de vacunar a niños y de modificar así el concepto de que los varones sólo son transmisores del virus, ya que ellos también pueden desarrollar enfermedades causadas por el VPH.

ROTAVIRUS EN EE. UU: ANTES Y DURANTE LA ERA VACUNAL (AEP, Asociación Española de Pediatría, 13/04/2015)

En el año 2006, antes de la introducción de la vacuna en los EE. UU., las infecciones por rotavirus causaban gran morbilidad entre los niños estadounidenses, provocando unas 55000-70000 hospitalizaciones y 410000 visitas médicas cada año. Para analizar los cambios en las tendencias y estacionalidad por las infecciones por rotavirus tras la introducción de las vacunas frente a rotavirus en los EE. UU., se han comparado los datos del Sistema Nacional de Vigilancia de Virus Respiratorios y Entéricos de los CDC (NREVSS), un sistema pasivo de información de laboratorio, comparando los años prevacunales (2000-2006) con los posvacunales (2007-2014).

Se observó una disminución de entre el 58% y el 90% en la detección de rotavirus en cada uno de los 7 años posteriores a la introducción de la vacuna, comparado con los 7 años previos. Estos resultados demuestran la efectividad de la vacuna frente a rotavirus en la reducción de la circulación y los cambios mantenidos de la epidemiología de los rotavirus entre los niños estadounidenses.

Fuente: Novedades Internacionales y Nacionales en Seguridad de Medicamentos mayo y Junio de 2015. 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_dbyficia@santafe.gov.ar