



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud
DIRECCIÓN PROVINCIAL RED DE MEDICAMENTOS
Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Santa Fe, 10 de febrero de 2016

PROGRAMA PROVINCIAL DE FARMACOVIGILANCIA

BOLETÍN INFORMATIVO: N° 02/2016

NOVEDADES NACIONALES E INTERNACIONALES EN SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

NOVEDADES INTERNACIONALES DE AGENCIAS REGULADORAS

TRAMADOL Analgésico opioide - Comunicación de seguridad: La FDA evalúa el riesgo de uso en pacientes de 17 años y menores (FDA, EEUU)

La FDA está investigando el uso de tramadol en pacientes de 17 años o menos, debido al **riesgo raro pero serio de respiración lenta o dificultosa**. Este riesgo puede aumentar en niños tratados con tramadol luego de cirugía para extirpar las amígdalas y/o adenoides.

El tramadol no está aprobado por la FDA para su uso en niños; sin embargo, se utiliza *off-label* en la población pediátrica. El tramadol se convierte en el hígado a su forma activa O-desmetiltramadol. Algunas personas tienen variaciones genéticas que causan que el tramadol se convierta en su forma activa más rápido que lo habitual. Estos metabolizadores ultra-rápidos son más propensos a tener cantidades sanguíneas más altas de la forma activa del opioide luego de tomar tramadol, lo que puede resultar en dificultad respiratoria y llevar a la muerte.

En los últimos tres años, se han recibido 32 notificaciones de sospechas de reacciones adversas con tramadol, ninguna de ellas por dificultad respiratoria en menores de 18 años.

INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (IBP) Antiácidos - Actualización de seguridad: Riesgo de lupus eritematoso cutáneo subagudo (MHRA, Reino Unido) (HPRA, Irlanda)

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la *European Medicines Agency* (EMA) ha revisado los reportes de lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS), dermatosis no cicatrizal que puede desarrollarse en áreas expuestas al sol, en asociación con IBP.

El LECS se caracteriza por presentar placas eritematosas escamosas policíclicas o lesiones papuloescamosas psoriasiformes confluentes, que pueden acompañarse de artralgia. **El LECS inducido por fármacos puede ocurrir semanas, meses o incluso años luego de la exposición al fármaco.**

Si un paciente tratado con IBP desarrolla lesiones, especialmente en áreas de la piel expuestas al sol, y se acompaña de artralgia, entonces:

- Buscar ayuda médica de inmediato;
- Evitar exponer la piel al sol;
- Considerar LECS como un posible diagnóstico;
- Considerar la suspensión del uso del IBP. Un paciente que desarrolla LECS con un IBP en particular puede estar en riesgo de la misma reacción con otro;
- En la mayoría de los casos, los síntomas se resuelven con la retirada del IBP. Esteroides tópicos o sistémicos podrían ser necesarios sólo si no hay signos de remisión después de semanas o meses.

La información del producto será actualizada para todos los medicamentos que contengan IBP.

ACETAMINOFENO (PARACETAMOL) Antiinflamatorio no esteroideo - Actualización de información. (Health Canada, Canadá)

DIRECCIÓN RED DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Bv. Gálvez 1563 CP:S3000AAG - Santa Fe

Tel:(0342)4573710/3713/1930

farmacovigilancia_dbyfcia@santafe.gov.ar



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud
DIRECCIÓN PROVINCIAL RED DE MEDICAMENTOS
Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Santa Fe, 10 de febrero de 2016

Health Canada, inició la revisión de prospectos de los productos de venta libre que contienen acetaminofeno a fin de que los consumidores puedan utilizar estos productos de forma más segura, con el objetivo de **minimizar aún más el riesgo de daño hepático**. Las revisiones propuestas incluyen:

- La mención bien visible de la presencia de paracetamol, para que los consumidores puedan identificar más fácilmente los productos que contienen la droga;
- Una tabla que proporciona instrucciones de dosificación, advertencias y otra información de seguridad;
- Advertencias claras con respecto al daño hepático y sobre su uso en combinación con alcohol;
- Instrucciones de dosificación más claras para ayudar a prevenir el riesgo de sobredosis accidental.

En los últimos tres años, se han recibido 64 notificaciones de sospechas de reacciones adversas con paracetamol, incluyendo 1 caso de hepatitis tóxica, 1 caso de hepatitis aguda, 2 casos de enzimas hepáticas aumentadas y 1 caso de Síndrome de Gilbert. Ver Boletín Informativo N° 08/15 y 04/15.

GILENYA® (FINGOLIMOD) Inmunosupresor - Actualización de información: Riesgo de cáncer de piel y leucoencefalopatía multifocal progresiva (Health Canada, Canadá)

Health Canada informa que el prospecto del producto Gilenya® (fingolimod), utilizado para el tratamiento de la esclerosis múltiple, se ha actualizado con nueva información de seguridad, incluyendo el **riesgo de cáncer de piel y de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)**. Una revisión de seguridad de Health Canada encontró que Gilenya®, al igual que otros fármacos que suprimen el sistema inmune, puede aumentar el riesgo de linfomas y de otras neoplasias, particularmente de piel. También se conoce que los medicamentos inmunosupresores reducen la capacidad del organismo para combatir infecciones. Con el uso de Gilenya® han sido reportados casos de LMP. **Frente a la sospecha LMP debe suspenderse el tratamiento hasta haber descartado LMP.**

En los últimos tres años se han recibido 402 notificaciones de sospechas de reacciones adversas con fingolimod, incluyendo 1 caso de encefalitis viral y 1 caso de leucoencefalopatía multifocal progresiva. Ver Boletín Informativo N° 5/15 y 1/14.

ENTACAPONE Antiparkinsoniano - Una revisión de la FDA NO encontró aumento del riesgo cardiovascular con su uso (FDA, EEUU)

Una reciente revisión de seguridad de la FDA NO ha encontrado evidencia clara de un mayor riesgo de ataques al corazón, accidente cerebrovascular u otros eventos cardiovasculares asociados con el uso de entacapone para el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson. Como resultado, las recomendaciones de uso seguirán siendo las mismas.

En los últimos tres años se han recibido 40 notificaciones de sospechas de reacciones adversas con entacapone junto a levodopa y carbidopa, incluyendo: 1 caso de infarto de miocardio, 1 caso de infarto cerebral y 1 caso de accidente cerebrovascular.

MIRABEGRON Antiespasmódico urinario - Riesgo de hipertensión severa y eventos cerebrovasculares y cardíacos asociados (MHRA, Reino Unido)(AEMPS, España)

Mirabegron es un agonista de los receptores adrenérgicos β_3 utilizado para el tratamiento de la urgencia e incontinencia urinaria en el síndrome de vejiga hiperactiva. Está contraindicado en pacientes con hipertensión severa no controlada. Los datos sobre el uso de mirabegron en pacientes con estadio 2 de hipertensión (presión arterial sistólica ≥ 160 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 100 mmHg) son limitados, y por lo tanto se debe utilizar con precaución en este grupo.

Mirabegron no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal severa o en aquellos con insuficiencia hepática moderada que también estén en tratamiento con inhibidores potentes del citocromo P450 3A, tales como: itraconazol, ketoconazol, ritonavir o claritromicina. La dosis de mirabegron en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada o aquellos con insuficiencia hepática leve que también están tomando inhibidores potentes del citocromo P450 3A, debe reducirse a 25 mg una vez al día.

DIRECCIÓN RED DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Bv. Gálvez 1563 CP:S3000AAG - Santa Fe

Tel:(0342)4573710/3713/1930

farmacovigilancia_dbyfcia@santafe.gov.ar



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud
DIRECCIÓN PROVINCIAL RED DE MEDICAMENTOS
Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Santa Fe, 10 de febrero de 2016

Recomendaciones para profesionales de la salud:

- Mirabegron está contraindicado en pacientes con hipertensión severa no controlada (presión arterial sistólica ≥ 180 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 110 mmHg, o ambas).
- La presión arterial debe medirse antes de iniciar el tratamiento y monitorearse regularmente durante el tratamiento, especialmente en pacientes con hipertensión.
- Reportar efectos adversos sospechosos de Mirabegron.

En los últimos tres años se han recibido 9 notificaciones de sospechas de reacciones adversas con Mirabegron, incluyendo 1 caso de hipertensión. Ver Boletín Informativo N° 08/15.

CODEÍNA Analgésico opioide – Uso en niños, madres que amamantan y metabolizadores ultra-rápidos (TGA, Australia) Uso restringido en niños y adolescentes para la tos y el resfrío (HPRA, Irlanda)

Los niños que metabolizan la codeína en morfina rápidamente tienen un mayor riesgo de sobredosis accidental de Morfina, lo que puede conducir a **compromiso respiratorio y muerte**. Los niños son más susceptibles a problemas respiratorios que los adultos debido a la inmadurez de la anatomía de sus vías respiratorias. Los niños que han tenido una amigdalectomía/adenoidectomía ("adenoamigdalectomía") por apnea obstructiva del sueño pueden ser particularmente susceptibles a la depresión respiratoria inducida por opioides en el período post-operatorio. La codeína que ha sido metabolizado a morfina también puede ser ingerida por lactantes a través de la leche materna, causando riesgo de depresión respiratoria a los hijos de madres metabolizadoras ultra-rápidas. En Australia, la TGA contraindica el uso de Codeína en niños menores de 12 años de edad. Asimismo, contraindica su uso en niños de 12-18 años adenoamigdalectomizados por apnea obstructiva del sueño.

En Irlanda, el uso de codeína para tratar la tos y el resfrío en niños y adolescentes menores de 18 años se ha restringido. Una revisión reciente concluyó que hay **evidencia limitada de que la codeína sea efectiva para el tratamiento de la tos y los síntomas del resfrío en niños.**

Recomendaciones para profesionales de la salud:

- Aunque los efectos adversos inducidos por morfina se pueden producir a todas las edades, la evidencia actual sugiere que los niños menores de 12 años están en riesgo especial de depresión respiratoria potencialmente mortal con codeína. También parece ser un riesgo particular en aquellos pacientes pediátricos que ya podrían tener compromiso de las vías respiratorias.
- La codeína para el tratamiento de la tos y el resfrío ahora está contraindicada en niños menores de 12 años, y no recomendada en niños entre 12 y 18 años con compromiso de la función respiratoria.
- La codeína está contraindicada en pacientes de cualquier edad que sean conocidos metabolizadores CYP2D6 ultra-rápidos.
- La codeína está contraindicado en mujeres que amamantan debido al aumento del riesgo para el niño si la madre es metabolizadora ultrarápida.
- Los pacientes y/o cuidadores deben ser conscientes de los síntomas de toxicidad por morfina (somnia, disminución del nivel de conciencia, falta de apetito, náuseas y vómitos, constipación, depresión respiratoria y pupilas "puntiformes"), y se aconseja suspender la codeína y buscar atención médica inmediatamente.
- La información de producto para medicamentos que contienen Codeína será actualizada.

En los últimos tres años se han recibido 13 notificaciones de sospechas de reacciones adversas con Codeína, incluyendo 1 caso de paro respiratorio y bradicardia en una paciente menor de 12 años. Ver Boletín Informativo N° 05/15 y 07/13.

QUINOLONAS Antibióticos – Recordatorio del perfil de seguridad de las quinolonas de administración sistémica (ANSM, Francia)

La ANSM advierte sobre la información indispensable que debe ser considerada antes de utilizar estos antibióticos. Educar a los pacientes sobre los signos sugestivos de un efecto adverso y las medidas a

DIRECCIÓN RED DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Bv. Gálvez 1563 CP:S3000AAG - Santa Fe

Tel:(0342)4573710/3713/1930

farmacovigilancia_dbyfcia@santafe.gov.ar



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud
DIRECCIÓN PROVINCIAL RED DE MEDICAMENTOS
Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Santa Fe, 10 de febrero de 2016

seguir en caso de producirse. Recuerda que no se recomienda que los pacientes interrumpan su tratamiento sin consultar al médico. En todos los casos, la aparición de los siguientes trastornos consultar al médico: Tendinopatía, Trastornos del ritmo cardíaco – Potencial alargamiento del intervalo QT, Neuropatía periférica, Reacciones de fotosensibilidad, Otros efectos adversos: Convulsiones, manifestaciones neuropsiquiátricas (que en casos raros pueden llevar al suicidio), reacciones cutáneas ampollares graves, exacerbación de miastenia gravis, efectos hepáticos, trastornos de la glucemia, hemólisis en caso de deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, trastornos de la visión. Se debe consultar a un oftalmólogo de inmediato si la visión se deteriora. Al respecto, la asociación entre el uso de quinolonas y la aparición de desprendimiento de retina se encuentra en evaluación.

BIFOSFONATOS (ácido alendrónico, ácido alendrónico + colecalciferol, ácido clodrónico, ácido etidrónico, ácido ibandrónico, ácido neridrónico, ácido pamidrónico, ácido risedrónico, ácido tiludrónico, ácido zoledrónico) - Riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo (AEMPS, España)

El PRAC ha revisado la información procedente de notificación espontánea, ensayos clínicos y publicaciones en la literatura científica sobre los casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de bifosfonatos. Esta revisión ha concluido que **la aparición de osteonecrosis del conducto auditivo externo asociada a la administración de bifosfonatos se ha notificado muy raramente, principalmente asociada con tratamientos de larga duración.** Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia, existiendo además otros factores de riesgo locales como infección o traumatismo. Se debe considerar la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes que reciben bifosfonatos y presentan síntomas auditivos incluyendo infecciones de oído crónicas. **Se considera necesario advertir a los pacientes que notifiquen cualquiera de estos síntomas durante el tratamiento con bifosfonatos.**

LEFLUNOMIDA Inmunosupresor – Riesgo de hipertensión pulmonar (AEMPS, España)

La posible asociación de hipertensión pulmonar relacionada con el uso de Leflunomida se identificó mediante casos de sospechas de reacciones adversas recibidos por notificación espontánea. Posteriormente, se amplió la información analizando los posibles casos procedentes de la base de datos de seguridad del titular de la autorización de comercialización, estudios clínicos y preclínicos, registros de pacientes de hipertensión pulmonar y literatura científica. Teniendo en cuenta la información procedente de estas fuentes, así como la conocida asociación entre Leflunomida y casos de enfermedad pulmonar intersticial, se ha considerado que **existe suficiente evidencia que apoya una relación de causalidad entre la hipertensión pulmonar y el uso de Leflunomida.** El PRAC ha recomendado una nueva actualización de la ficha técnica y prospecto para incluir estos casos.

En los últimos tres años se han recibido 40 notificaciones de sospechas de reacciones adversas con Leflunomida, incluyendo 1 caso de hipertensión pulmonar.

NOVEDADES NACIONALES

VEMURAFENIB (ZELBORAF®) Antineoplásico – Información de seguridad y carta a profesionales de la salud: toxicidad asociada a radioterapia (ANMAT)

El laboratorio Productos Roche S.A.Q. e I. ha hecho llegar a la ANMAT importante información de seguridad actualizada relacionada con Zelboraf® (Vemurafenib). El laboratorio adjunta la carta que estará distribuyendo a los profesionales de la salud y asociaciones profesionales con información relevante: **Potenciación de toxicidad por radioterapia asociada con Zelboraf® (Vemurafenib):**

Resumen:

DIRECCIÓN RED DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Bv. Gálvez 1563 CP:S3000AAG - Santa Fe

Tel:(0342)4573710/3713/1930

farmacovigilancia_dbyfcia@santafe.gov.ar



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud
DIRECCIÓN PROVINCIAL RED DE MEDICAMENTOS
Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Santa Fe, 10 de febrero de 2016

- Se han reportado casos graves de lesiones relacionadas con la radioterapia, algunos con desenlaces mortales, en pacientes que fueron tratados con radioterapia, ya sea antes, durante o después del tratamiento con Zelboraf®.
- En la mayoría de los casos, se observó compromiso cutáneo, pero en algunos casos también resultaron afectados los órganos viscerales.
- Zelboraf® debe ser utilizado con precaución cuando se administra antes, durante o después de la radioterapia.

En los últimos tres años se han recibido 51 notificaciones de sospechas de reacciones adversas con Vemurafenib, ninguna de ellas relacionadas a toxicidad por radioterapia. Ver Boletín Informativo N° 04/15 y 09/13.

CLOMIFENO (SEROPHENE®) Inductor de la ovulación – Nuevos cambios de seguridad (ANMAT, 09/10/2015)

El laboratorio Merck S.A. ha notificado al Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT nuevos cambios de seguridad relacionados a Serophene®:

Contraindicaciones: Estudios de genotoxicidad *in vitro* y pruebas *in vivo* en ratas mostraron efectos genotóxicos.

Advertencias: Carcinoma de ovario: Los estudios publicados dan resultados contradictorios pero no hay evidencia consistente de que el clomifeno aumenta el riesgo de cáncer de ovario.

Precauciones: Embarazo: En condiciones experimentales, se observó un tiempo de eliminación de hasta un mes después de una sola dosis de citrato de clomifeno. Estos datos sugieren que algunos fármacos activos pueden permanecer en el cuerpo durante el embarazo temprano en mujeres que quedaron embarazadas en el mismo ciclo menstrual que recibieron terapia de citrato de Clomifeno. Los pacientes deben ser informados de que el feto puede estar expuesto a la sustancia activa en el desarrollo temprano. La dosis exacta no se conoce. Además, no se sabe si esta exposición se asocia con efectos genotóxicos en el feto, Los efectos genotóxicos en el feto no se pueden especificar.

En los últimos tres años se ha recibido 1 notificación de sospecha de reacción adversa con clomifeno, no de genotoxicidad o carcinoma de ovario.

NOVEDADES EN VACUNAS

ADYUVANTES DE ALUMINIO Seguridad de los adyuvantes de aluminio administrados al nacimiento a recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer (TGA, Australia)

A finales de 2014, la *Therapeutic Goods Administration* (TGA) recibió una consulta elevando la preocupación acerca del nivel de aluminio en las vacunas contra la hepatitis B administradas a recién nacidos prematuros. **La TGA concluyó que no habría datos que apoyen las preocupaciones de toxicidad con adyuvantes de aluminio.**

En 2010, la *European Medicines Agency* concluyó que la vigilancia espontánea de eventos adversos no había puesto de manifiesto problemas de seguridad en relación al aluminio en la inmunoterapia con alérgenos, y que era aceptable el uso de productos alérgenos que contienen hasta 0,5 mg de aluminio por dosis subcutánea en niños. En 2011, la FDA *determinó* que había escaso riesgo de toxicidad por aluminio luego de la inmunización de recién nacidos de mediano peso o de bajo peso al nacer.

Fuente: Novedades Internacionales y Nacionales en Seguridad de Medicamentos septiembre y octubre 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

DIRECCIÓN RED DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Bv. Gálvez 1563 CP:S3000AAG - Santa Fe

Tel:(0342)4573710/3713/1930

farmacovigilancia_dbyfcia@santafe.gov.ar



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud
DIRECCIÓN PROVINCIAL RED DE MEDICAMENTOS
Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Santa Fe, 10 de febrero de 2016

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 RED DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA
Bv. Gálvez 1563 CP:S3000AAG - Santa Fe
Tel:(0342)4573710/3713/1930
farmacovigilancia_dbyfcia@santafe.gov.ar