



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

Santa Fe, 13 de junio de 2016

## PROGRAMA PROVINCIAL DE FARMACOVIGILANCIA

BOLETÍN INFORMATIVO: N° 09/2016

### NOVEDADES NACIONALES E INTERNACIONALES EN SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

#### NOVEDADES INTERNACIONALES DE AGENCIAS REGULADORAS

**INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2 (SGLT2) Antidiabéticos- Recomendaciones para minimizar el riesgo de cetoacidosis diabética.** (AEMPS, España)(EMA, Unión Europea)(HPRA, Irlanda)

El Comité evaluador de riesgos en farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia europea de medicamentos (EMA) revisó los datos disponibles sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al tratamiento con los fármacos inhibidores del cotransportador de sodio-glucoza tipo 2 (SGLT2) canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina, siendo las principales conclusiones:

- Aunque el mecanismo por el que los inhibidores de SGLT2 producirían cetoacidosis diabética no está establecido, los datos disponibles sugieren que podrían favorecer la aparición de cetosis en situaciones en las que existe una baja reserva insulínica.
- El riesgo de cetoacidosis existiría tanto en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (indicación no autorizada para la que no hay datos que avalen su eficacia) como tipo 2. Un grupo de pacientes particularmente susceptible sería aquellos con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA), que suelen ser diagnosticados como diabéticos tipo 2.
- La cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 se puede presentar de forma atípica, por lo que el diagnóstico debe considerarse también en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, ante síntomas inespecíficos y glucemia por debajo de los 250mg/dL.
- Muchos de los casos han ocurrido en los primeros meses de tratamiento, y coincidiendo con otros factores de riesgo conocidos de cetoacidosis.

#### **Recomendaciones para profesionales de la salud:**

- **Considerar el diagnóstico de cetoacidosis diabética ante síntomas sugestivos aun sin hiperglucemias elevadas, particularmente en situaciones de riesgo, e informar a los pacientes para que acudan al médico si éstos aparecen.**
- **Interrumpir el tratamiento ante la sospecha de cetoacidosis y en caso de hospitalización por cirugía mayor o enfermedad médica grave.**
- **Tener en cuenta que estos medicamentos están indicados exclusivamente para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2.**

*Esta información es complementaria a la publicada en el Boletín Informativo N° 04/16 y 03/16.*

**NATALIZUMAB (TYSABRI®) Inmunosupresor - Recomendaciones para minimizar el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva.** (AEMPS, España)(EMA, Unión Europea)(HPRA, Irlanda)

La EMA completó su revisión del riesgo conocido de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) con natalizumab (Tysabri®) y confirmó las recomendaciones iniciales para minimizar este riesgo. Estudios recientes sugieren que la detección y el tratamiento temprano de LMP cuando la enfermedad es

DIRECCIÓN RED DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Bv. Gálvez 1563 CP:S3000AAG - Santa Fe

Tel:(0342)4573710/3713/1930

[farmacovigilancia\\_dbyfcia@santafe.gov.ar](mailto:farmacovigilancia_dbyfcia@santafe.gov.ar)



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

Santa Fe, 13 de junio de 2016

asintomática pueden mejorar los resultados de los pacientes. Los nuevos datos sugieren también que, en pacientes que no han sido tratados con inmunosupresores antes de comenzar natalizumab, el nivel de anticuerpos sanguíneos contra el virus JC (JCV) (índice de anticuerpos) se relaciona con el nivel de riesgo de LMP.

En base a la nueva evidencia, **los pacientes se consideran en mayor riesgo de desarrollar LMP si: han dado positivo para el JCV, y han sido tratados con natalizumab por más de 2 años o bien han utilizado un inmunosupresor antes de comenzar natalizumab, o no han utilizado inmunosupresores y tienen un índice de anticuerpos alto contra el JCV. En estos pacientes, el tratamiento con natalizumab debe continuarse solamente si los beneficios superan los riesgos.**

Recomendaciones para profesionales de la salud:

- Antes de iniciar el tratamiento con natalizumab, advertir a pacientes y cuidadores sobre el riesgo de LMP. Informar a los pacientes para buscar atención médica si creen que su enfermedad está empeorando, o si notan síntomas nuevos o inusuales. Los síntomas de LMP pueden ser similares a los de un brote de esclerosis múltiple, e incluir debilidad progresiva, dificultades del habla y la comunicación, problemas de visión, y a veces cambios de humor o del comportamiento.
- Antes de iniciar el tratamiento, tener una resonancia magnética (RM) de referencia (por lo general dentro de los 3 meses), y realizar una prueba de anticuerpos anti-JCV de base para estratificar el riesgo de LMP.
- Durante el tratamiento con natalizumab, monitorear a los pacientes a intervalos regulares para detectar signos y síntomas de nueva disfunción neurológica, y realizar una RM cerebral completa al menos una vez al año durante la duración del tratamiento.
- Para los pacientes con mayor riesgo de LMP, considerar RM más frecuentes (por ejemplo, cada 3-6 meses) utilizando un protocolo abreviado (por ejemplo FLAIR), ya que la detección precoz de LMP en pacientes asintomáticos se asocia con mejores resultados.
- Considerar LMP en el diagnóstico diferencial de cualquier paciente que presente síntomas neurológicos y/o nuevas lesiones cerebrales en la RM. Se han reportado casos de LMP asintomática basados en la RM y ADN positivo del JCV en el líquido cefalorraquídeo (LCR).
- Si se sospecha LMP, el protocolo de RM se debe ampliar para incluir imágenes en T1 con contraste y evaluar el LCR para la presencia de ADN de JCV mediante PCR ultrasensible.
- Si se sospecha LMP en cualquier momento, debe suspenderse el tratamiento con natalizumab hasta que haya descartado LMP.
- Realizar pruebas de anticuerpos anti-JCV cada 6 meses en pacientes con anticuerpos negativos. Los pacientes con índices bajos y sin antecedentes de uso de inmunosupresor previo también deben ser reevaluados cada 6 meses una vez que alcanzan los 2 años de tratamiento.
- Después de 2 años de tratamiento, los pacientes deben ser informados nuevamente acerca del riesgo de LMP con natalizumab.
- Los pacientes y cuidadores deben continuar alertas sobre el riesgo de LMP por hasta 6 meses después de la discontinuación de natalizumab.

***En los últimos tres años se han registrado 39 notificaciones de sospechas de reacciones adversas con natalizumab, incluyendo 2 reportes de leucoencefalopatía multifocal progresiva, 1 de sospecha de leucoencefalopatía multifocal progresiva y 1 de anticuerpos anti-virus JC positivos. Esta información es complementaria a la publicada en los Boletines Informativos 04/16, 07/15 y 05/15.***

DIRECCIÓN RED DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Bv. Gálvez 1563 CP:S3000AAG - Santa Fe

Tel:(0342)4573710/3713/1930

[farmacovigilancia\\_dbyfcia@santafe.gov.ar](mailto:farmacovigilancia_dbyfcia@santafe.gov.ar)



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

Santa Fe, 13 de junio de 2016

**ESPIRONOLACTONA Y FÁRMACOS DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA Riesgo de hiperpotasemia potencialmente fatal en insuficiencia cardíaca. (MHRA, Reino Unido)**

**Es esencial el monitoreo de electrolitos sanguíneos en pacientes que reciben a la vez un diurético ahorrador de potasio y un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista del receptor de angiotensina II (ARA II) para la insuficiencia cardíaca.**

Recomendaciones para profesionales de la salud:

- No se recomienda el uso concomitante de espironolactona con IECA o ARA II de rutina debido a los riesgos de hiperpotasemia severa, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal marcada.
- Si se considera que la coadministración es esencial, usar las dosis efectivas más bajas de espironolactona e IECA o ARA II.
- Monitorear regularmente los niveles séricos de potasio y la función renal.
- Interrumpir o discontinuar el tratamiento en caso de hiperpotasemia.

**DIENOGEST + ETINILESTRADIOL Anticonceptivos – Revisión del beneficio/riesgo para el tratamiento del acné. (EMA, Unión Europea)**

La EMA inició una revisión de los medicamentos que contienen dienogest 2mg y etinilestradiol 0,03mg cuando se usan para el tratamiento del acné. La revisión fue solicitada por la agencia de medicamentos del Reino Unido (MHRA) debido a la preocupación de que los beneficios de dienogest/etinilestradiol en el tratamiento del acné no han sido suficientemente demostrados, y también por el riesgo de tromboembolismo venoso que no ha sido suficientemente caracterizado para esta combinación. Mientras que la revisión está en curso, las mujeres que tengan alguna duda deben consultar a su médico.

***En los últimos tres años se han registrado 3 notificaciones de sospechas de reacciones adversas con dienogest + etinilestradiol, no relacionadas al tema mencionado.***

**FOSAMPRENAVIR (TELZIR®) Antiviral – Nueva contraindicación. (EMA, Unión Europea)**

El Comité de medicamentos de uso humano (CHMP) emitió un dictamen recomendando una modificación en la autorización de comercialización de fosamprenavir (Telzir®), una nueva contraindicación: "**La coadministración de paritaprevir y fosamprenavir/ritonavir está contraindicada debido al incremento esperado de exposición a paritaprevir y la falta de datos clínicos para evaluar la magnitud de este incremento**".

**FIBRINÓGENO HUMANO/TROMBINA HUMANA Hemostático – Nuevas recomendaciones para mitigar el riesgo de obstrucción intestinal. (AEMPS, España)(HPRA, Irlanda)(ANSM, Francia)**

El laboratorio Takeda comunicó a los profesionales de la salud nuevas recomendaciones de uso de fibrinógeno humano/trombina humana para reducir el riesgo de obstrucción intestinal secundaria a la formación de adherencias en tejidos gastrointestinales. Se han notificado, con el uso en cirugía abdominal realizada cerca del intestino, casos de adherencias que han llegado a provocar cuadros de obstrucción gastrointestinal.

**A fin de prevenir adherencias en zonas no deseadas, antes de administrar fibrinógeno humano/trombina humana, deberá cerciorarse de que las áreas tisulares situadas al margen de la zona de aplicación del producto no presentan restos de sangre.** La gran afinidad del colágeno por la sangre puede provocar que el producto se adhiera a los tejidos adyacentes cuando se aplica de forma inadecuada o la zona quirúrgica no está correctamente preparada y/o presenta restos de sangre.

DIRECCIÓN RED DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Bv. Gálvez 1563 CP:S3000AAG - Santa Fe

Tel:(0342)4573710/3713/1930

[farmacovigilancia\\_dbyfcia@santafe.gov.ar](mailto:farmacovigilancia_dbyfcia@santafe.gov.ar)



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

Santa Fe, 13 de junio de 2016

**En los últimos tres años se ha registrado 1 notificación de sospechas de reacciones adversas con Fibrinógeno humano, no relacionada al tema mencionado.**

**PSEUDOEFEDRINA Simpaticomimético – Posible asociación con colitis isquémica.** (Health Canada, Canadá)

Un pequeño número de reportes de casos sugiere una posible asociación entre el uso de pseudoefedrina y colitis isquémica. El mecanismo propuesto es la vasoconstricción en la circulación mesentérica en pacientes susceptibles. La colitis isquémica también puede estar asociada con, antibióticos, quimioterápicos, diuréticos, terapias hormonales, antiinflamatorios no esteroideos, medicamentos psicotrópicos, estatinas, triptanos, drogas ilícitas, sustancias vasoactivas.

**En los últimos tres años se han registrado 19 notificaciones de sospechas de reacciones adversas con pseudoefedrina, no relacionadas al tema mencionado.**

**CISPLATINO Antineoplásico –Riesgo de tromboembolismo venoso.** (Health Canada, Canadá)

Luego de una revisión de seguridad que evaluó el potencial aumento de riesgo de tromboembolismo venoso con el uso de cisplatino, **se considera que existe un mayor riesgo con este fármaco en el tratamiento de cánceres avanzados de vejiga, testicular y ovario.**

**En los últimos tres años se han registrado 11 notificaciones de sospechas de reacciones adversas con cisplatino, no relacionadas al tema mencionado.**

**PIPERACILINA Y PIPERACILINA/TAZOBACTAM Antibióticos – Riesgo de reacciones cutáneas serias.** (Health Canada, Canadá)

Se reportaron reacciones cutáneas serias en pacientes que reciben piperacilina/tazobactam, tales como el síndrome de DRESS, y se reportaron raramente con piperacilina. **Si los pacientes desarrollan una erupción cutánea deben ser estrechamente controlados y, si las lesiones progresan, discontinuar piperacilina/tazobactam.**

**En los últimos tres años se han registrado 31 notificaciones de sospechas de reacciones adversas con piperacilina + tazobactam, incluyendo 11 reportes de rash, erupción y erupción cutánea.**

**ARIPIPRAZOL Antipsicótico – Riesgo de suicidio.** (ANSM, Francia)

En Francia, se ha identificado el uso de aripiprazol fuera de las indicaciones autorizadas, particularmente en autismo. La agencia francesa **advierte que la seguridad y la eficacia de aripiprazol en autismo no se han establecido, en particular en pacientes menores de 18 años.** Por otra parte, el riesgo suicida es un efecto conocido que se menciona en el resumen de las características del producto y que requiere un estrecho seguimiento de los pacientes. A nivel internacional, se reportaron casos de suicidio y de conducta idea suicida o intentos de suicidio en niños y adolescentes de 3 a 17 años.

**En los últimos tres años se han registrado 16 notificaciones de sospechas de reacciones adversas con aripiprazol, no relacionadas al tema mencionado.**

**Esta información es complementaria a la publicada en el Boletín Informativo N° 03/16.**

**OXIBUTININA Antiespasmódico urinario – Riesgo de trastornos psiquiátricos.** (AEMPS, España)

Luego de una revisión, el PRAC consideró que existe suficiente evidencia que apoya una **relación causal entre la aparición de trastornos psiquiátricos y el uso de oxibutinina.** Entre los trastornos psiquiátricos identificados se incluyen trastornos de ansiedad, delirio, trastornos psicóticos (por ejemplo, confusión, alucinaciones y desorientación), insomnio y trastornos cognitivos (por ejemplo, deterioro de la memoria, amnesia, letargo, trastorno de atención). La mayoría de los casos conciernen especialmente a pacientes de edad avanzada. En estos pacientes se ha relacionado el uso de oxibutinina con

DIRECCIÓN RED DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Bv. Gálvez 1563 CP:S3000AAG - Santa Fe

Tel:(0342)4573710/3713/1930

[farmacovigilancia\\_dbyfcia@santafe.gov.ar](mailto:farmacovigilancia_dbyfcia@santafe.gov.ar)



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

Santa Fe, 13 de junio de 2016

acontecimientos anticolinérgicos psiquiátricos y del SNC como trastornos del sueño (por ejemplo, insomnio) y trastornos cognitivos. Por lo tanto, se debe usar con precaución en pacientes de edad avanzada, quienes pueden ser más sensibles a los efectos de anticolinérgicos de acción central y mostrar diferencias en la farmacocinética. No se ha establecido la eficacia y seguridad de oxibutinina en pacientes pediátricos y no se recomienda el uso en esta población. Con respecto a la asociación entre los casos de depresión y oxibutinina, no existe suficiente evidencia que apoye una relación de causalidad. Por lo tanto, se deben continuar monitoreando estos casos.

**En los últimos tres años se han registrado 7 notificaciones de sospechas de reacciones adversas con oxibutinina, incluyendo 1 reporte de alteración del sensorio.**

#### NOVEDADES NACIONALES

##### **VEMURAFENIB (ZELBORAF®) Antineoplásico – Actualización de prospecto.** (ANMAT, Argentina)

El laboratorio Roche, comunicó a Farmacovigilancia que la actualización de la información de seguridad sobre **potenciación de toxicidad por radioterapia asociada con Zelboraf® (vemurafenib)** fue incluida y aprobada en los prospectos del medicamento, por Disposición ANMAT N° 0232/2016.

#### NOVEDADES EN VACUNAS

##### **VACUNAS Los esquemas de vacunación podrían ahorrar hasta 44 dólares por cada dólar invertido en enfermedades.** (Reporte Epidemiológico de Córdoba)

Un estudio realizado por la Universidad Johns Hopkins de Estados Unidos evaluó diez infecciones prevenibles por vacunas: *Haemophilus influenzae* tipo b, hepatitis B, HPV, encefalitis japonesa, sarampión, *Neisseria meningitidis* serogrupo A, rotavirus, rubeola, *Streptococcus pneumoniae* y fiebre amarilla. Teniendo en cuenta el costo global de estas enfermedades, los investigadores calcularon que las vacunas ahorran 44 dólares por cada dólar gastado. Los autores de este trabajo evaluaron los beneficios económicos de las vacunas en 94 países de ingresos bajos y medios, utilizando las tasas de vacunación proyectadas desde 2011 hasta 2020. Entre 2011 y 2020, el costo total estimado de los programas de inmunización en los 94 países estudiados fue de 34.000 millones de dólares. A través de estos programas, se evitará un estimado de 586.000 millones de dólares en el costo de la enfermedad asociada con las patologías prevenibles mediante vacunación.

**Fuente:** Novedades Internacionales y Nacionales en Seguridad de Medicamentos febrero de 2016. 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/>

**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\\_dbfyfia@santafe.gov.ar](mailto:farmacovigilancia_dbfyfia@santafe.gov.ar)