

NOVEDADES INTERNACIONALES Y NACIONALES EN SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS – JUNIO 2013

INTERNACIONALES DE AGENCIAS REGULATORIAS

CODEÍNA – Analgésico opioide – Restricciones de uso en pediatría - Se recomienda su uso sólo en mayores de 12 años.

(EMA, Unión Europea, 14/06/2013)

(Health Canada, Canadá, 06/06/2013)

(AEMPS, España, 17/06/2013)

La codeína es un opioide utilizado como analgésico, sólo o en combinación con otras drogas tales como ibuprofeno o paracetamol. El efecto farmacológico de la codeína se debe a su transformación en morfina a través de la enzima CYP2D6 del citocromo P450 hepático.

Los niños menores de 12 años presentan un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas tras la administración de codeína, y éstas pueden ser muy graves en aquellos que son metabolizadores extensos o ultra-rápidos de la droga (transforman la codeína en morfina más rápidamente y por tanto tendrán más posibilidades de presentar reacciones adversas derivadas de la intoxicación por morfina). El porcentaje de niños metabolizadores extensos o ultra-rápidos es variable dependiendo de su origen étnico y no existe ninguna prueba disponible que permita conocer el grado de actividad enzimática.

Tras el reporte de eventos adversos serios e incluso muertes en niños tratados con codeína, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la agencia europea de medicamentos, la agencia de medicamentos canadiense y la agencia española han recomendado restringir el uso de codeína a mayores de 12 años, en la menor dosis y durante el menor tiempo posible, y que sólo se utilice cuando los beneficios esperados superen a los riesgos. Asimismo, se contraindica su uso en pacientes con enfermedades respiratorias conocidas, en menores de 18

años sometidos a amigdalectomía/adenoidectomía por síndrome de apnea obstructiva del sueño (debido al riesgo de reacciones adversas serias), en metabolizadores ultra-rápidos conocidos dado el elevado riesgo de intoxicación por morfina, y en mujeres durante la lactancia debido al riesgo de intoxicación del lactante si su madre fuese metabolizadora ultra-rápida.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Codeine_containing_medicinal_products/human_referral_prac_000008.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

<http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/33915a-eng.php>

http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_17-2013-codeina.htm

La ANMAT recomienda seguir los lineamientos detallados más arriba. Asimismo, se recuerda a los titulares de autorización de registros de comercialización de productos que contienen codeína que deberán actualizar la información contenida en los prospectos.

SOLUCIONES DE HIDROXIETILALMIDÓN – Expansor de volumen – Revisión del balance beneficio-riesgo.

(EMA, Unión Europea, 14/06/2013)

(AEMPS, España, 18/06/2013)

(FDA, Estados Unidos, 11/06/2013)

(Health Canada, Canadá, 24/06/2013)

(MHRA, Reino Unido, 27/06/2013)

Las agencias de medicamentos de Europa, Estados Unidos, España y Canadá han difundido información relativa a la seguridad de las soluciones expansoras de volumen que contienen hidroxietilalmidón. Se analizaron datos de estudios controlados, metaanálisis y estudios observacionales, y los resultados indicaron que existe un aumento del riesgo de mortalidad y/o daño renal serio cuando se utilizan

soluciones expansoras que contienen hidroxietilalmidón en pacientes críticos, con sepsis o internados en unidades de cuidados intensivos.

Además, en un metaanálisis de 18 estudios aleatorizados y controlados que incluían sujetos sometidos a cirugía a corazón abierto y *bypass* cardiopulmonar, el uso de soluciones con hidroxietilalmidón se asoció con aumento del sangrado.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA ha concluido que el balance beneficio-riesgo es desfavorable y recomienda que se suspendan las autorizaciones de comercialización de las soluciones para perfusión que contienen hidroxietilalmidón.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001814.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda, como medida de precaución, y en espera de la confirmación de la recomendación del PRAC, no utilizar soluciones para perfusión que contienen hidroxietilalmidón en pacientes en estado crítico.

http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_18-2013-hidroxietil.pdf

La FDA, por su parte, recomienda:

- No utilizar soluciones que contienen hidroxietilalmidón en enfermos críticos.
- Evitar utilizarlas en pacientes con disfunción renal preexistente.
- Discontinuar el uso si aparecieran signos de daño renal.
- Monitorear la función renal en pacientes que recibieron soluciones con hidroxietilalmidón incluso hasta 90 días luego de su administración.
- Evitar el uso en pacientes sometidos a cirugía a corazón abierto y *bypass* cardiopulmonar debido al aumento del riesgo de sangrado.
- Discontinuar su uso ante la aparición de signos de coagulopatía.

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ucm358271.htm>

La agencia canadiense, por otro lado, ha recomendado que no se utilicen soluciones con hidroxietilalmidón en pacientes:

- Con sepsis.

- Con disfunción hepática severa.
- Con disfunción renal.

[http://healthy Canad ians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/34299a-eng.php](http://healthy Canadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/34299a-eng.php)

La MHRA (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) ha decidido suspender el uso de soluciones de hidroxietilalmidón en el Reino Unido luego de la recomendación del PRAC.

<http://www.mhra.gov.uk/NewsCentre/Pressreleases/CON287028>

En Argentina, el laboratorio Fresenius Kabi S.A. ha informado que realizará una comunicación a los profesionales médicos conteniendo las siguientes advertencias, precauciones y contraindicaciones adicionales para el uso seguro de estos productos:

- Los cristaloides debieran ser usados como primera elección y los productos con hidroxietilalmidón debieran ser usados sólo si las soluciones de cristaloides no son suficientes para estabilizar al paciente, y si el beneficio esperado justifica el riesgo.
- Se debería considerar una reducción de la dosis en función de las necesidades reales del paciente y la gravedad de su condición clínica. Se debería administrar la menor dosis efectiva posible.
- Además, recomiendan no utilizar soluciones con hidroxietilalmidón en:
Pacientes con sepsis.
- Pacientes con enfermedad hepática grave.

El laboratorio B Braun Argentina S.A. también difundirá una carta a los profesionales de la salud que incluye las siguientes medidas de precaución:

- En general:
 - La perfusión de hidroxietilalmidón para el tratamiento de la hipovolemia debe interrumpirse tan pronto como se haya logrado la normovolemia. No deben administrarse dosis adicionales de la solución, a menos que el paciente se vuelva hipovolémico de nuevo.
 - Deben controlarse atentamente los electrolitos séricos, el equilibrio hídrico y la función renal. Puede que sea necesario ajustar la dosis.
- En los pacientes en estado crítico:

- El hidroxietilalmidón solamente debe usarse cuando los cristaloides por sí solos no sean suficientes para el tratamiento de la hipovolemia. No deben administrarse dosis adicionales de hidroxietilalmidón después de una estabilización inicial de la volemia del paciente, a menos que éste se vuelva hipovolémico y responda de nuevo a los líquidos. El médico a cargo solamente deberá usar el hidroxietilalmidón después de considerar detenidamente los beneficios frente a los riesgos del uso del producto.
- Antes de la administración de hidroxietilalmidón, la indicación de la hipovolemia debe confirmarse mediante la respuesta positiva del paciente a los líquidos (por ejemplo, elevación pasiva de la extremidad inferior u otro tipo de prueba a los líquidos). A partir de entonces, debe aplicarse la dosis eficaz más baja posible.
- Las soluciones para perfusión de hidroxietilalmidón no deben usarse:
 - en pacientes con sepsis.
 - en pacientes con insuficiencia renal (con oliguria o anuria, o creatinina sérica ≥ 2 mg/dl (177 micromol/l) o con un tratamiento de depuración extrarrenal).
 - en pacientes con la función hepática gravemente alterada.

El Sistema Nacional de Farmacovigilancia no ha recibido ninguna notificación de eventos adversos de este tipo en pacientes tratados con expansores de volumen que contienen hidroxietilalmidón.

Se recuerda a los profesionales de la salud y pacientes la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas a medicamentos al Departamento de Farmacovigilancia de ANMAT:

http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Como_Notificar.asp

**KETOCONAZOL – Antimicótico oral – Riesgo de hepatotoxicidad.
(Health Canada, Canadá, 19/06/2013)**

Los laboratorios Apotex Inc. y Teva Canada Limited en conjunto con la agencia de medicamentos de Canadá, han publicado una carta dirigida a los profesionales de la salud advirtiendo acerca del riesgo de hepatotoxicidad seria, incluyendo casos fatales, en pacientes tratados con ketoconazol por vía sistémica. Este riesgo se observó incluso en sujetos sin enfermedad hepática preexistente ni enfermedades subyacentes significativas.

<http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/34173a-eng.php>

El Sistema Nacional de Farmacovigilancia no ha recibido ninguna notificación de sospecha de hepatotoxicidad asociada al uso de ketoconazol por vía sistémica hasta la fecha.

Se recomienda:

- **Que se reserve el tratamiento con ketoconazol únicamente para infecciones sistémicas serias.**
- **Realizar pruebas de función hepática en los pacientes tratados con ketoconazol antes del inicio del mismo, a las 2 y 4 semanas, y luego con frecuencia mensual.**
- **Suspender el tratamiento si las enzimas hepáticas aumentan 3 veces o más en relación a los valores normales o aparecen signos y/o síntomas de lesión hepática, como ictericia, anorexia, náuseas, vómitos, coluria, entre otros.**

FLUPIRTINA – Analgésico y relajante muscular – Riesgo de hepatotoxicidad y restricciones de uso.

(EMA, Unión Europea, 14/06/2013)

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la agencia de medicamentos de la Unión Europea recomienda que sólo debe utilizarse flupirtina para el tratamiento del dolor a corto plazo en aquellos pacientes que no pueden recibir otros analgésicos (como AINEs y opioides). Además, el tratamiento no debería superar las dos semanas de duración.

Adicionalmente, se recomienda monitorear la función hepática semanalmente y suspender el tratamiento con flupirtina si se presentaran signos de lesión hepática.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001817.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

En Argentina, si bien se encuentran registrados productos que contienen el ingrediente farmacéutico activo flupirtina, hasta el momento no se comercializa ninguno de ellos.

Se recuerda a los laboratorios titulares de registros de comercialización de productos que contienen flupirtina la importancia de mantener actualizada la información de los prospectos.

DICLOFENAC – Antiinflamatorio no esteroideo – Revisión del riesgo cardiovascular y restricciones de uso.

(EMA, Unión Europea, 14/06/2013)

(AEMPS, España, 17/06/2013)

Las agencias europea y española de medicamentos y productos sanitarios han comunicado las conclusiones y recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC), luego de la revisión de los datos recientemente disponibles sobre el riesgo cardiovascular asociado al uso de diclofenac por vía sistémica.

Las conclusiones de esta revisión han sido que el balance beneficio-riesgo se mantiene favorable; no obstante, los datos indican un incremento en el riesgo de tromboembolismo arterial asociado al uso de diclofenac, similar al observado con los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 ("coxib"), particularmente cuando se utiliza en dosis altas (150 mg/día) y durante períodos prolongados.

En base a estas conclusiones, el PRAC ha recomendado aplicar para diclofenac las mismas condiciones de uso que para los "coxib":

- Diclofenac no se debe utilizar en pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (clasificación II-IV de New York Heart Association-NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular.

- En pacientes con factores de riesgo cardiovascular (diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, hábito tabáquico), se debe utilizar con precaución después considerar detalladamente el balance entre beneficios esperados y el riesgo particular de cada paciente.
- Se recomienda revisar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001816.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_16-2013-diclofenaco.htm

El Departamento de Farmacovigilancia no ha recibido ninguna notificación de sospecha de tromboembolismo arterial asociado al uso de diclofenac desde 2006 hasta la fecha.

Se recomienda seguir las recomendaciones detalladas más arriba, y se recuerda a los laboratorios que comercializan productos que contienen diclofenac la importancia de mantener actualizada la información de los prospectos.

ESTUDIOS POSTCOMERCIALIZACIÓN

ESTATINAS – Hipolipemiantes – Riesgo de daño musculoesquelético. "Statins linked with risk of musculoskeletal injury". Medscape, 05/06/2013. Publicado online.

En un estudio publicado recientemente se comparó un grupo de más de 6000 pacientes tratados con estatinas como hipolipemiantes con un grupo control de similar tamaño. Los investigadores hallaron que en aquellos tratados, el riesgo de presentar lesiones musculoesqueléticas de cualquier tipo es 19% mayor ($p < 0.01$); además, informaron que aumenta un 13% el riesgo de dislocaciones, desgarros musculares y esquinces ($p=0.02$), y existe un 7% más de riesgo de presentar osteoartritis/artropatías (aunque en este último caso la diferencia no fue estadísticamente significativa).

Los autores consideran que los efectos adversos musculoesqueléticos asociados al uso de estatinas deberían estudiarse en mayor profundidad, sobre todo en aquellos individuos que continúan siendo físicamente activos.

<http://www.medscape.com/viewarticle/805369>

ESTATINAS – Hipolipemiantes – Riesgo de diabetes mellitus. “Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study”. BMJ 2013; 346:f2610. Publicado online, 23/05/2013.

El objetivo de este estudio retrospectivo de cohorte que se llevó a cabo en Canadá fue determinar el riesgo de diabetes mellitus en sujetos mayores de 66 años tratados con estatinas. Los autores informaron que el riesgo de presentar diabetes fue mayor en pacientes tratados con simvastatina, rosuvastatina y atorvastatina en comparación con aquellos que recibían pravastatina. Este riesgo aumentó independientemente de si las estatinas se utilizaron para prevención primaria o secundaria de la enfermedad cardiovascular.

Estos resultados son consistentes con otros datos publicados recientemente, como los del estudio JUPITER, que informó un incremento del 27% de diabetes mellitus en pacientes tratados con rosuvastatina en comparación con placebo, o los del estudio PROVE-IT TIMI 22 sobre trombólisis en infarto de miocardio, que reveló que dosis altas de atorvastatina pueden empeorar el control glucémico. ([Ver Novedades de Marzo de 2012](#))

<http://www.bmj.com/content/346/bmj.f2610>

El Sistema Nacional de Farmacovigilancia no ha recibido hasta la fecha ningún reporte de sospecha de diabetes mellitus en sujetos tratados con estatinas.

Si bien el perfil de seguridad de este grupo farmacológico se mantiene favorable, se solicitará a los titulares de autorización de registros de comercialización de productos que contienen estatinas que actualicen los prospectos, donde deberá figurar esta información de seguridad.

NACIONALES

VEMURAFENIB (ZELBORAF) – Agente antineoplásico – Riesgo de hepatotoxicidad con el uso concomitante de vemurafenib e ipilimumab.

(ANMAT, 20/05/2013)

El laboratorio Roche ha comunicado a esta Administración Nacional, mediante Expediente Nº 1-0047-8001-13-2, acerca del riesgo de hepatotoxicidad cuando se usan conjuntamente vemurafenib e ipilimumab. Se ha reportado un aumento considerable de las transaminasas hepáticas e hiperbilirrubinemia en pacientes con melanoma metastático que recibían ese tratamiento combinado.

En el Expediente de referencia se adjunta una copia de una carta de comunicación directa a los profesionales de la salud que contiene esta información.

Esta Administración recomienda no administrar vemurafenib e ipilimumab en forma concomitante.

Se recuerda a los titulares de autorización de registro de comercialización de productos que contengan vemurafenib o ipilimumab la importancia de mantener actualizada la información de los prospectos.

PANITUMUMAB (VECTIBIX) – Antineoplásico - Mutaciones adicionales de RAS además de KRAS codones 12/13 en pacientes en tratamiento con Vectibix (panitumumab) en combinación con quimioterapia basada en oxaliplatino.

(ANMAT, 12/06/2013)

El laboratorio Amgen ha difundido una carta para los profesionales de la salud con información de seguridad referida al uso de panitumumab en combinación con oxaliplatino.

Esta nueva información se basa en un análisis retrospectivo de un subgrupo de datos del estudio aleatorizado, multicéntrico, fase 3 (estudio PRIME 20050203) de panitumumab más FOLFOX contra FOLFOX solo, en pacientes sin tratamiento previo para cáncer colorrectal metastático con KRAS de tipo salvaje.

En este estudio, se analizó el estatus de las muestras tumorales de pacientes con KRAS exón 2 de tipo salvaje (codones 12/13) en paralelo para las mutaciones adicionales RAS en KRAS exón 3 (codones 59/61), KRAS exón 4 (codones 117/146), NRAS exón 2 (codones 12/13), NRAS exón 3 (codones 59/61), y NRAS exón 4 (codones 117/146).

La incidencia de estas mutaciones adicionales RAS en la población con KRAS (exón 2) de tipo salvaje fue aproximadamente de 16%.

Los resultados de este análisis indican una sobrevida libre de progresión y sobrevida global inferiores en pacientes con RAS mutado además del gen KRAS exón 2 en quienes fue administrado panitumumab en combinación con quimioterapia FOLFOX contra FOLFOX solo.

Amgen actualizará la información contenida en el prospecto de Vectibix.

Esta Administración recomienda:

- **No utilizar panitumumab en combinación con quimioterapia basada en oxaliplatino en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con RAS mutado (exones 2, 3, 4 de KRAS y NRAS) o para los que se desconoce el estatus de RAS.**
- **El estatus mutacional de RAS debe ser determinado por un laboratorio experimentado usando un método de análisis validado antes de iniciar el tratamiento con Vectibix en combinación con quimioterapia basada en oxaliplatino.**

Se recuerda a los titulares de autorización de registro de comercialización de productos que contengan panitumumab, la necesidad de mantener actualizada la información de los prospectos.

VACUNAS

CERVARIX - Vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) – Datos relativos a la información para prescribir de las vacunas contra el VPH en Japón/Revisión de seguridad del Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) de la Organización Mundial de la Salud.

(OMS, Organización Mundial de la Salud, 13/06/2013)

(ANMAT, 19/06/2013)

El laboratorio GlaxoSmithKline Argentina (GSK) S.A. ha comunicado a esta Administración Nacional datos relativos a lo ocurrido en Japón, luego de que se publicara un artículo periodístico acerca de una niña que fue vacunada con Cervarix en 2009 y desarrolló un síndrome de dolor regional complejo (SDRC).

Según datos aportados por el laboratorio de referencia, se han distribuido en el mundo hasta la fecha más de 36.000.000 de dosis de la vacuna Cervarix, lanzada en mayo de 2007. Hasta marzo de 2013, fueron informados a GSK Vacunas, un total de 10 reportes espontáneos de casos sospechosos de SDRC luego de la vacunación con Cervarix. Japón informó un total de 4 casos en 6.000.000 de dosis distribuidas, y el Reino Unido, 6 casos en 8.000.000 de dosis distribuidas.

En un informe de actualización de seguridad de 2012 emitido por la agencia regulatoria del Reino Unido (MHRA), se concluyó que no existía suficiente evidencia de una asociación causal entre el SDRC y la aplicación de la vacuna Cervarix.

Por su parte, el Ministerio de Salud de Japón ha puesto en suspenso la comunicación proactiva relativa a la vacunación contra el VPH; sin embargo, el programa de vacunación masivo financiado por el gobierno japonés permanece abierto a las mujeres que deseen recibir vacunas contra el VPH.

El Comité Asesor Global de Seguridad en Vacunas (GACVS) de la OMS ha publicado recientemente una actualización de seguridad sobre las vacunas contra el VPH. Se realizó la revisión de datos provenientes de Estados Unidos, Australia, Japón y los aportados por los fabricantes de Cervarix y Gardasil, y se concluyó que los datos de todas las fuentes indican que, hasta el momento, ambas vacunas continúan siendo seguras.

http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/130619HPV_VaccineGACVSstatement.pdf

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesresources/con213228.pdf>

El Sistema Nacional de Farmacovigilancia no ha recibido hasta la fecha ningún reporte de Síndrome de Dolor Regional Complejo en sujetos vacunados contra el VPH.

Para consultar los prospectos de la vacunas contra el VPH disponibles en nuestro país, ver el Vademécum Farmacológico de ANMAT en el siguiente enlace:

http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/consultas/vademecum/vademecum.asp