

Novedades Internacionales y Nacionales en Seguridad de Medicamentos

Mayo de 2017

**Departamento de Farmacovigilancia
Administración Nacional de Medicamentos,
Alimentos y Tecnología Médica**

Índice

Novedades Internacionales de Agencias Regulatorias

AGENTES DE CONTRASTE A BASE DE GADOLINIO PARA IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA

No se identificaron efectos perjudiciales con la retención cerebral.....4

MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN FACTOR VIII

Tratamiento de la Hemofilia A – Revisión del riesgo del desarrollo de inhibidores.....4

VANCOMICINA

Antibiótico – Recomendación de modificaciones en la información de prescripción..... 5

FINASTERIDE

Inhibidor de la 5 α -reductasa tipo-2 - Reportes raros de depresión y pensamiento suicida..... 6

VIEKIRA PAK® Y VIEKIRA PAK-RBV®

Tratamiento de la Hepatitis C crónica – Interacción con Etinilestradiol..... 6

TESTOSTERONA

Andrógeno – Riesgo de tromboembolismo arterial y venoso..... 7

MIRENA®

Dispositivo intrauterino – Reportes de nuevos efectos adversos..... 7

ANFOTERICINA B INYECTABLE

Antibiótico antifúngico – Riesgo de errores de medicación entre diferentes formulaciones inyectables: Abelcet®, AmBisome® y Fungizone®..... 8

MEDICAMENTOS CON MITOMICINA C

Antibiótico antineoplásico – Riesgo de hipertensión pulmonar y enfermedad veno-oclusiva pulmonar..... 9

DOCETAXEL

Antineoplásico – Evaluación del riesgo de enterocolitis fatal..... 9

CLORURO DE POTASIO POR VÍA INTRAVENOSA

Electrolito – Riesgo de errores de medicación: Recordatorio de las reglas de buena utilización..... 10

ANTIDEPRESIVOS

Recordatorio del riesgo del uso en niños y adolescentes..... 10

FLUTAMIDA

Anti-andrógeno - Casos graves de hepatotoxicidad asociados al uso fuera de las condiciones autorizadas..... 11

ENOXAPARINA SÓDICA (CLEXANE®)

Antitrombótico – Actualización sobre el uso en pacientes con insuficiencia renal grave y la expresión de la concentración y posología en trombosis venosa profunda/embolia pulmonar..... 11

DESLORATADINA

Antihistamínico – Riesgo de agravamiento de crisis convulsivas preexistentes, prolongación del intervalo QT y comportamiento anormal/agresión..... 12

Otros ítems de interés

WHO PHARMACEUTICALS NEWSLETTER, Señal Idelalisib y Leucoencefalopatía 12

Novedades Internacionales de Agencias Regulatorias

AGENTES DE CONTRASTE A BASE DE GADOLINIO PARA IMÁGENES DE RESONANCIA MAGNÉTICA

No se identificaron efectos perjudiciales con la retención cerebral.

(FDA, EEUU, 22/05/2017)

Una revisión de la FDA hasta la fecha no ha identificado efectos adversos para la salud del Gadolinio retenido en el cerebro después del uso de agentes de contraste basados en gadolinio (GBCA) para imágenes de resonancia magnética.

La FDA evaluó las publicaciones científicas y los informes de eventos adversos presentados a la FDA. Algunos estudios en humanos y animales evaluaron el uso de GBCAs durante períodos de más de un año. Estas publicaciones e informes muestran que el Gadolinio se retiene en órganos como el cerebro, los huesos y la piel. Las publicaciones muestran que los GBCAs lineales retienen más Gadolinio en el cerebro que los macrocíclicos. Sin embargo, la revisión no identificó efectos adversos para la salud relacionados con esta retención cerebral. La FDA continúa evaluando la seguridad de los GBCAs.

<https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm559709.htm>

FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN

Tratamiento de la Hemofilia A – Revisión del riesgo del desarrollo de inhibidores.

(EMA, Unión Europea, 05/05/2017)

(ANSM, Francia, 18/05/2017)

(AIFA, Italia, 05/05/2017)

(AEMPS, España, 10/05/2017)

El PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) de la EMA completó su revisión de los medicamentos con Factor VIII de la coagulación para evaluar el riesgo de desarrollar inhibidores en pacientes con Hemofilia A que no hayan sido previamente tratados con estos medicamentos.

La revisión se inició tras la publicación de un estudio que concluyó que los inhibidores se desarrollan con más frecuencia en pacientes que reciben medicamentos recombinantes de Factor VIII que en aquellos que reciben medicamentos de Factor VIII derivados de plasma. Sin embargo el PRAC concluyó que no existe evidencia clara y consistente de una diferencia en el desarrollo de inhibidores entre las dos clases de medicamentos con Factor VIII.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/05/news_detail_002740.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Factor_VIII_31/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500226901.pdf

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Facteurs-VIII-retour-d-information-sur-le-PRAC-de-mai-2017-Point-d-information>

<http://www.aifa.gov.it/content/comunicazione-ema-su-medicinali-base-di-fattore-viii-05052017>

https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/NI-MUH_FV_04-2017-factor-VIII.htm

VANCOMICINA

Antibiótico – Recomendación de modificaciones en la información de prescripción.

(EMA, Unión Europea, 19/05/2017)

(AIFA, Italia, 19/05/2017)

La EMA recomendó modificaciones en la información de prescripción para el antibiótico Vancomicina para asegurar el uso apropiado en el tratamiento de infecciones graves causadas por bacterias Gram-positivas.

El CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) de la agencia concluyó que la infusión de Vancomicina puede seguir utilizándose para el tratamiento de infecciones graves causadas por ciertas bacterias, incluyendo MRSA (*Staphylococcus aureus* Meticilino-resistente) en pacientes de todas las edades. La Vancomicina también se puede utilizar para prevenir la endocarditis bacteriana en pacientes sometidos a cirugía y para tratar infecciones en pacientes sometidos a diálisis peritoneal. Cuando se utiliza por vía oral, el uso debe limitarse al tratamiento de las infecciones por *Clostridium difficile*.

Debido a que los datos disponibles no apoyan adecuadamente el uso de Vancomicina en el tratamiento de enterocolitis estafilocócica, ni su uso para eliminar bacterias intestinales en pacientes con un sistema inmunológico debilitado, el CHMP concluyó que la Vancomicina ya no debería utilizarse para estas indicaciones.

Además, el Comité examinó la dosificación recomendada de Vancomicina para las diversas indicaciones y grupos de pacientes, y concluyó que la dosis inicial de Vancomicina por infusión debe calcularse de acuerdo con la edad y el peso del paciente. Las recomendaciones actualizadas se basan en datos que mostraron que la dosis previamente recomendada a menudo resultaba en niveles sub-óptimos de Vancomicina en sangre, reduciendo la efectividad del antibiótico.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/05/news_detail_002748.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/05/news_detail_002747.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Vancomycin-containing_medicines/human_referral_000399.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

<http://www.aifa.gov.it/content/comunicazione-ema-su-medicinali-base-di-vancomicina-19052017>

FINASTERIDE

Inhibidor de la 5 α -reductasa tipo-2 - Reportes raros de depresión y pensamiento suicida.

(MHRA, Reino Unido, 24/05/2017)

Se han recibido reportes de depresión y, en casos raros, pensamiento suicida, en hombres que toman Finasteride 1mg (Propecia®) para la alopecia androgenética. Se debe advertir a los pacientes que suspendan Propecia® inmediatamente si desarrollan depresión, e informen a un profesional de la salud. Además, se debe tener en cuenta que la depresión también se asocia con Finasteride 5mg (Proscar®), indicado para el tratamiento y control de la hiperplasia prostática benigna.

Además, se recuerda a los profesionales de la salud que se han reportado reacciones adversas relacionadas con la función sexual en asociación con Finasteride, que incluyen disminución de la libido, disfunción eréctil y trastornos de la eyaculación (como disminución del volumen del eyaculado).

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/finasteride-rare-reports-of-depression-and-suicidal-thoughts>

https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/615844/FINAL_DSU_May_pdf.pdf

VIEKIRA PAK® Y VIEKIRA PAK-RBV®

Tratamiento de la Hepatitis C crónica – Interacción con Etinilestradiol.

(TGA, Australia, abril-mayo 2017)

Se advierte a los profesionales de la salud que, mientras que los prospectos de Viekira PAK® y Viekira PAK-RBV® llevan una precaución sobre una interacción potencial con medicamentos que contienen Etinilestradiol y el uso de estos medicamentos está listado como contraindicación, no todos los medicamentos con Etinilestradiol proporcionan actualmente información similar con respecto a Viekira PAK® y Viekira PAK-RBV®.

Los prospectos de Viekira PAK® y Viekira PAK-RBV® indican que, durante ensayos clínicos, ocurrieron elevaciones transitorias asintomáticas de alanina transaminasa (ALT) de más de cinco veces el límite superior normal, en aproximadamente el 1% de todos los sujetos. Estas elevaciones de ALT fueron significativamente más frecuentes en mujeres que utilizaban medicamentos con Etinilestradiol. Las elevaciones de ALT ocurrieron típicamente durante las primeras cuatro semanas de tratamiento y disminuyeron en aproximadamente dos semanas del inicio de la dosificación continua de Viekira PAK® o Viekira PAK-RBV®.

Los medicamentos con Etinilestradiol deben interrumpirse antes de comenzar el tratamiento con Viekira PAK® o Viekira PAK-RBV®, y se deben utilizar agentes anticonceptivos alternativos. Además, los medicamentos que contienen Etinilestradiol pueden reiniciarse aproximadamente dos semanas después de completar el tratamiento con Viekira PAK® o Viekira PAK-RBV®.

<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/medicines-safety-update-volume-8-number-2-april-may-2017.pdf>

En Argentina se encuentra comercializado el producto Viekira PAK® (que contiene los fármacos Dasabuvir, Ombitasvir, Paritaprevir y Ritonavir) del laboratorio Abbvie.

TESTOSTERONA

Andrógeno – Riesgo de tromboembolismo arterial y venoso.

(TGA, Australia, abril-mayo 2017)

Luego de una revisión de la TGA acerca del riesgo de tromboembolismo arterial (ATE) y venoso (VTE) con Testosterona, se recuerda a los profesionales de la salud que la terapia de reemplazo con Testosterona sólo debe prescribirse según las restricciones y las indicaciones registradas, a varones que cumplan los criterios clínicos de deficiencia de Testosterona confirmada, y estén bajo el cuidado de un médico especialista.

Este problema de seguridad se refiere al mayor riesgo potencial para ATE y eventos serios de VTE con el uso de medicamentos con Testosterona en todos los pacientes, pero hay dos poblaciones específicas de pacientes de particular preocupación:

- Hombres añosos que no son hipogonadales, que utilizan Testosterona *off-label* para tratar una declinación normal de los niveles de testosterona relacionada a la edad ("hipogonadismo relacionado a la edad"), y pueden estar en mayor riesgo de eventos adversos cardiovasculares debido a la edad avanzada y comorbilidades.
- Hombres más jóvenes que usan Testosterona *off-label* para alcanzar niveles de Testosterona más altos de lo normal con el propósito de aumentar la masa muscular.

<https://www.tga.gov.au/sites/default/files/medicines-safety-update-volume-8-number-2-april-may-2017.pdf>

MIRENA®

Dispositivo intrauterino – Reportes de nuevos efectos adversos.

(ANSM, Francia, 12/05/2017)

En Europa se reportaron nuevos efectos adversos de Mirena® (dispositivo intrauterino con Levonorgestrel) (ansiedad, mareos, fatiga, irritabilidad), que actualmente no figuran en los documentos de información para profesionales de la salud ni para pacientes. Estos efectos adversos se encuentran bajo evaluación por la EMA y se esperan los resultados a partir del mes de junio de 2017.

Además, la ANSM ha visto en los últimos días un aumento en los reportes de efectos adversos que pueden estar relacionados con Mirena®, y también lleva a cabo investigaciones a nivel nacional en todos los casos de reacciones adversas recibidas en relación con este producto.

Hasta la fecha, teniendo en cuenta los datos disponibles, el aumento y la naturaleza de los reportes no cuestionan la relación beneficio / riesgo de Mirena®, que sigue siendo positiva para sus indicaciones actuales.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Information-sur-le-dispositif-intra-uterin-Mirena-Point-d-information>

ANFOTERICINA B INYECTABLE

Antibiótico antifúngico – Riesgo de errores de medicación entre diferentes formulaciones inyectables: Abelcet®, AmBisome® y Fungizone®.

(ANSM, Francia, 22/05/2017)

La Anfotericina B inyectable está disponible en tres formulaciones diferentes en Francia: una forma fosfolipídica (Abelcet®), una forma liposomal (AmBisome®) y una forma no lipídica (Fungizone®).

La ANSM recibió reportes de los errores que se refieren principalmente a la administración de Fungizone® en lugar de AmBisome®, en la posología y a la velocidad de administración de este último, lo que resulta en una sobredosis de Anfotericina B, que puede conducir a trastornos cardíacos o renales graves.

La agencia recuerda puntos clave sobre el uso correcto de la Anfotericina B, incluyendo la **no intercambiabilidad** de los medicamentos inyectables basados en Anfotericina B.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Risques-d-erreurs-medicamenteuses-avec-les-differentes-formulations-d-amphotericine-B-injectable-Abelcet-R-AmBisome-R-et-Fungizone-R-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

En Argentina se comercializan los productos Ambisome® (Anfotericina B liposomal) de laboratorio Gador, y Abelcet® (Anfotericina B complejo lipídico) de laboratorio Ivax. Además, se encuentran los productos Amphotec®, Anfotericina B Fada®, Anfotericina B Northia® y Anfotericina Richet®, que contienen Anfotericina B.

MEDICAMENTOS CON MITOMICINA C

Antibiótico antineoplásico – Riesgo de hipertensión pulmonar y enfermedad veno-oclusiva pulmonar.

(ANSM, Francia, 23/05/2017)

Se reportaron casos de hipertensión arterial pulmonar (HTAP) y de enfermedad pulmonar veno-oclusiva (MVOP), a veces fatales, en pacientes tratados con Mitomicina C.

En caso de aparición de disnea de esfuerzo en un paciente tratado con Mitomicina C, la evaluación etiológica debe incluir un ecocardiograma para buscar signos de elevación de la presión arterial pulmonar sistólica. En caso de sospecha de HTAP en la ecocardiografía, el diagnóstico se confirma mediante cateterismo derecho. Si se confirma la HTAP, el paciente deberá ser derivado a un centro de atención de esta patología.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Medicaments-contenant-de-la-mitomycine-C-hypertension-arterielle-pulmonaire-et-maladie-veino-occlusive-pulmonaire-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

DOCETAXEL

Antineoplásico – Evaluación del riesgo de enterocolitis fatal.

(ANSM, Francia, 02/05/2017)

Como parte de las investigaciones llevadas a cabo después de la aparición de casos de enterocolitis fatal en pacientes con cáncer de mama operable tratados con Docetaxel, el INCa (*Institut national du cancer*), profesionales de la salud y la ANSM, se reunieron el 28 de abril del corriente año para compartir toda la información disponible hasta la fecha en Francia y Europa sobre Docetaxel.

Dentro de lo mencionado, sobre la base de los datos europeos, el PRAC señaló que la frecuencia de los efectos reportados no parece haber aumentado durante los últimos dos años y recuerda que estos efectos son conocidos con Docetaxel (mencionados en los documentos de información para los profesionales y los pacientes). Se esperan datos adicionales, que serán discutidos durante la reunión del PRAC del mes de junio.

Además, la ANSM y el INCa consideran que, a la espera de elementos, la recomendación de evitar temporalmente el uso de Docetaxel en cáncer de mama infiltrante no metastásico, tomado como medida de precaución en febrero de 2017, no puede ser levantada.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Docetaxel-point-d-etape-sur-les-investigations-en-cours-Point-d-information>

CLORURO DE POTASIO POR VÍA INTRAVENOSA

Electrolito – Riesgo de errores de medicación: Recordatorio de las reglas de buena utilización.

(ANSM, Francia, 30/05/2017)

La ANSM recibió reportes de errores de medicación relacionados principalmente con la administración intravenosa directa, sin dilución, de ampollas concentradas de Cloruro de Potasio (KCl). Estos errores pueden tener consecuencias graves o fatales para los pacientes.

A pesar de la implementación de acciones correctivas (modificación del rótulo, de la información presente en el prospecto del producto, difusión de afiche...), la ANSM todavía reconoce casos de errores de medicación, particularmente en relación con la técnica de preparación y con la administración.

La agencia recuerda que el KCl en solución hipertónica debe ser administrado por infusión intravenosa lenta, únicamente después de la dilución. Además, "los errores de administración de Cloruro de Potasio inyectable" son parte de la lista de 12 "eventos que nunca deberían suceder / *Never Events*" y debe ser parte de las prioridades de prevención los establecimientos de salud.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Chlorure-de-potassium-par-voie-intraveineuse-et-erreurs-medicamenteuses-rappel-des-regles-de-bon-usage-Point-d-Information>

ANTIDEPRESIVOS

Recordatorio del riesgo del uso en niños y adolescentes.

(AIFA, Italia, 16/05/2017)

Se recuerda que, en la información relativa a estos medicamentos, se señaló que la Paroxetina no debe utilizarse para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de edad debido a la falta de datos significativos de eficacia, frente a un aumento del riesgo de comportamiento suicida y hostilidad.

<http://www.aifa.gov.it/content/comunicazione-sullutilizzo-degli-antidepressivi-16052017>

FLUTAMIDA

Anti-andrógeno - Casos graves de hepatotoxicidad asociados al uso fuera de las condiciones autorizadas.

(AEMPS, España, 23/05/2017)

La AEMPS recuerda que la única indicación autorizada para Flutamida es el carcinoma de próstata, y que no debe utilizarse en mujeres para el tratamiento de patologías como la seborrea, acné, hirsutismo y alopecia androgenética.

A raíz de la notificación de un caso de hepatotoxicidad con desenlace fatal en una mujer que utilizaba Flutamida para la alopecia androgenética, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) llevó a cabo una revisión del uso de este fármaco en indicaciones no autorizadas.

Durante esta revisión, se constató que Flutamida se emplea fuera de las condiciones autorizadas para el tratamiento del síndrome de SAHA (seborrea, acné, hirsutismo y alopecia). Se han notificado casos de alteraciones hepáticas en mujeres tratadas con Flutamida para algunas de las situaciones clínicas antes mencionadas. Asimismo, diversas publicaciones científicas documentan casos de daño hepático grave asociado al uso de este fármaco en mujeres fuera de las condiciones autorizadas.

<https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2017/abril/boletin-abril.htm#infoSeg>

ENOXAPARINA SÓDICA (CLEXANE®)

Antitrombótico – Actualización sobre el uso en pacientes con insuficiencia renal grave y la expresión de la concentración y posología en trombosis venosa profunda/embolia pulmonar.

(AEMPS, España, 23/05/2017)

Se informa de la armonización a nivel europeo de la información de producto de Enoxaparina sódica (Clexane®) en referencia a la expresión de las concentraciones de Enoxaparina y a posología en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP).

La concentración de Enoxaparina se expresará a partir de ahora tanto en unidades internacionales (UI) de actividad antiXa como en miligramos (mg): **1 mg de Enoxaparina sódica equivale a 100 UI de actividad del antifactor Xa.**

Las pautas posológicas en TVP y EP serían las siguientes:

- Pacientes no complicados con riesgo bajo de recurrencia de TEV: inyección diaria y única de 150 UI/kg (1,5 mg/kg).
- Pacientes obesos, con EP sintomática, con cáncer, con TEV recurrente o trombosis proximal (vena ilíaca): inyección de 100 UI/kg (1 mg/kg) dos veces al día.
- Pacientes con insuficiencia renal terminal (clearance de creatinina <15 ml/min): no se recomienda su uso.

<https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2017/abril/boletin-abril.htm#infoSeg>

DESLORATADINA

Antihistamínico – Riesgo de agravamiento de crisis convulsivas preexistentes, prolongación del intervalo QT y comportamiento anormal/agresión.

(AEMPS, España, 23/05/2017)

Luego de una evaluación, se llegó a la conclusión de que Desloratadina puede agravar crisis convulsivas preexistentes en pacientes con antecedentes personales de crisis (principalmente en niños), y por lo tanto se debe recomendar precaución en el tratamiento con Desloratadina de los pacientes epilépticos.

Además, de acuerdo a la publicación de casos de prolongación del intervalo QT en pacientes tratados con Desloratadina, esta reacción adversa se incluirá en todos los medicamentos que contengan Desloratadina.

Asimismo, debido a la identificación de una posible relación entre reacción de agresividad / comportamiento anormal y el uso de Desloratadina, considerando la potencial gravedad de estos episodios en niños, estos eventos también se deben añadir a la lista de reacciones adversas a medicamentos que contengan Desloratadina.

<https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2017/abril/boletin-abril.htm#infoSeg>

Otros ítems de interés

Para ampliar las novedades internacionales, se sugiere la lectura del **WHO Pharmaceuticals Newsletter**, en las cuales, entre otros temas, se informa sobre búsqueda de señales del IFA IDELASILIB aún no comercializado en nuestro país, disponible en:

http://www.who.int/medicines/publications/WHO_Pharmaceuticals_Newsletter_No2_2017_Rev.pdf?ua=1

Se recuerda que para enviar una notificación de sospecha de reacción adversa a medicamentos, puede ingresar en el siguiente enlace:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

Para enviar notificaciones de sospechas de ESAVIs (eventos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización), ingresar en el siguiente enlace:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

Departamento de Farmacovigilancia

Administración Nacional de Medicamentos,
Alimentos y Tecnología Médica

Alsina 671, piso 1(Entrepiso)
C1087AAI - Ciudad Autónoma de Buenos Aires
República Argentina
Tel. (+54-11) 4340-0866
snfvg@anmat.gov.ar
www.anmat.gov.ar



Se agradecerá la divulgación de la información contenida en el presente informe con mención de la fuente.