

NOVEDADES INTERNACIONALES Y NACIONALES EN SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS – AGOSTO 2013

INTERNACIONALES DE AGENCIAS REGULATORIAS

PARACETAMOL – Analgésico y antipirético – Riesgo de reacciones cutáneas serias.

(FDA, Estados Unidos, 01/08/2013)

La agencia de medicamentos de Estados Unidos ha informado acerca del riesgo de reacciones cutáneas serias, tales como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y pustulosis exantemática aguda generalizada, asociadas al uso de paracetamol.

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm363041.htm>

El Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFVG) no ha recibido desde el 2006 hasta la fecha ninguna notificación de reacciones cutáneas serias asociadas al uso de paracetamol.

Se recuerda a los titulares de autorización de registro y comercialización (TARC) de productos que contengan paracetamol la importancia de mantener actualizada la información de los prospectos.

Esta Administración recomienda:

- **Suspender el tratamiento con paracetamol si se presentara alguna reacción cutánea como urticaria, eritema o ampollas, y realizar una consulta médica rápidamente.**
- **Evitar la re-exposición al paracetamol en individuos que hayan presentado reacciones cutáneas serias.**

VEMURAFENIB – Antineoplásico - Riesgo de progresión de malignidades y síndrome DRESS.

(Health Canada, Canadá, 20/08/2013)

El laboratorio Roche Canadá en conjunto con la agencia de medicamentos de ese país, han comunicado que existe riesgo de progresión de aquellos cánceres asociados a mutaciones del gen RAS en sujetos tratados con vemurafenib; asimismo, se han reportado casos de síndrome DRESS (rash, eosinofilia y síntomas sistémicos como fiebre, adenopatías, alteración de la función hepática, entre otros) en individuos tratados con esa droga.

[http://healthy Canadains.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/35165a-eng.php](http://healthy Canadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/35165a-eng.php)

El SNFVG ha recibido una sola notificación de progresión de melanoma en un individuo medicado con vemurafenib.

Se recuerda que el vemurafenib tiene un Plan de Gestión de Riesgo.

La ANMAT recomienda:

- **Utilizar vemurafenib con precaución en pacientes con tumores malignos con mutaciones del gen RAS o antecedentes de tumores asociados a mutaciones de RAS.**
- **Suspender inmediatamente el uso de vemurafenib si se presentaran signos y/o síntomas compatibles con síndrome DRESS.**

**FLUOROQUINOLONAS – Antibióticos – Riesgo de neuropatía periférica.
(FDA, Estados Unidos, 15/08/2013)**

La *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos informó recientemente sobre el riesgo de neuropatía periférica asociado al uso de fluoroquinolonas por vía sistémica. Este efecto adverso parece ser más frecuente al inicio del tratamiento y puede ser permanente.

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm365050.htm>

El SNFVG no ha recibido desde 2006 hasta la fecha ninguna notificación de sospecha de neuropatía periférica en sujetos tratados con fluoroquinolonas.

Se recuerda a los TARC de productos que contengan fluoroquinolonas la importancia de mantener actualizada la información de los prospectos.

Para notificar la sospecha de eventos adversos ingresar en el siguiente enlace:

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

**CLOPIDOGREL – Antiagregante plaquetario – Riesgo de hemofilia A adquirida.
(IMB, Irlanda, 23/08/2013)**

El laboratorio Sanofi, en conjunto con la autoridad sanitaria de Irlanda, ha publicado una carta dirigida a los profesionales que informa que se han reportado 11 (once) casos de hemofilia A adquirida en sujetos sin antecedentes de trastornos de la hemostasia tratados con clopidogrel.

http://www.imb.ie/images/uploaded/documents/Clopidogrel%20DHPC_acquired%20haemophilia_Final%2023%20Aug%202013.pdf

El SNFVG no ha recibido desde 2006 hasta la actualidad ninguna notificación de sospecha de hemofilia A adquirida en pacientes tratados con clopidogrel.

Se recuerda a los TARC la importancia de mantener actualizada la información de los prospectos.

Para notificar la sospecha de eventos adversos con clopidogrel o cualquier otro ingrediente farmacéutico activo, ingresar en el siguiente enlace:

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

**FILGRASTIM – Factor estimulante de colonias granulocíticas – Riesgo de síndrome de extravasación capilar sistémica.
(IMB, Irlanda, 21/08/2013)**

El laboratorio AMGEN de Irlanda ha difundido una carta dirigida a los profesionales de la salud en la que se advierte acerca del riesgo de síndrome de extravasación capilar sistémica en pacientes con cáncer y en sujetos sanos a los que se administre filgrastim.

<http://www.imb.ie/images/uploaded/documents/MP-IRL-AMG-228-2013-P%20DHPC IE clean%20FINAL.pdf>

La ANMAT recomienda monitorear la aparición de signos y/o síntomas compatibles con síndrome de extravasación capilar sistémica en aquellos individuos tratados con filgrastim (hipotensión arterial, hipoalbuminemia, edema, hemoconcentración).

Se recuerda a los TARC de especialidades medicinales que contengan el IFA filgrastim la importancia de mantener actualizada la información de los prospectos.

NACIONALES

**COLISTINA – Antibiótico – Armonización de prospectos.
(ANMAT, agosto de 2013)**

La colistina es un antibiótico comercializado hace más de 50 años, pero que se ha utilizado con mayor frecuencia en el último tiempo debido a la aparición de bacterias resistentes. El Departamento de Farmacovigilancia y la Dirección de Evaluación de Medicamentos de ANMAT han realizado una revisión de la información de los prospectos de las especialidades medicinales comercializadas que contienen como ingrediente farmacéutico activo (IFA) colistina para administración parenteral.

Esta revisión se inició debido a que han sido notificados al Sistema Nacional de Farmacovigilancia eventos adversos y errores de medicación con el uso de colistina, relacionados con errores en el cálculo de dosis.

La Sociedad Argentina de Infectología ha expresado su preocupación al respecto, elevando un informe sobre colistina y se ha realizado una reunión con representantes de dicha Sociedad en el contexto del Observatorio ANMAT. Asimismo, se ha escuchado la opinión de los titulares de autorización de registro y comercialización de las especialidades medicinales que contienen como IFA colistina para administración parenteral.

En la información contenida en los prospectos se han detectado diferencias y controversias en los siguientes ítems:

- Expresión de la fórmula cuali-cuantitativa.
- Posología.
- Ajuste de dosis en insuficiencia renal.
- Microbiología e indicaciones.
- Contraindicaciones.

De acuerdo a los resultados de esta revisión, se ha decidido armonizar la información que contienen los prospectos.

Cabe destacar que ya se ha solicitado a los TARC la modificación de los prospectos vía expediente 1-47-12365-12-2 y que se encuentra en revisión el proyecto de Disposición para su armonización.

DIANE 35 Y SIMILARES – Acetato de ciproterona combinado con etinilestradiol – Actualización de prospectos. (ANMAT, agosto de 2013)

Luego de que Francia informara la suspensión de comercialización del producto Diane-35 y sus genéricos, la EMA realizó la revisión de las autorizaciones de comercialización de estos productos en el resto de Europa, y concluyó que el balance beneficio-riesgo continúa siendo favorable para su uso en indicaciones precisas.

En este contexto, la ANMAT comenzó, en febrero de 2013, la revisión de las condiciones de autorización de comercialización, indicaciones, aspectos de seguridad e información contenida en los prospectos de los productos que contienen etinilestradiol + acetato de ciproterona.

Así, se decidió modificar las Indicaciones de todos los productos comercializados que contienen los IFAs etinilestradiol + acetato de ciproterona, que serán las que se detallan en el siguiente texto:

"(PRODUCTO)" está indicado para el tratamiento de las enfermedades andrógeno-dependientes en mujeres, tales como acné, especialmente las pronunciadas y aquellas que van acompañadas de seborrea o de inflamación o formación de nódulos (acné papulopostuloso, acné noduloquístico), alopecia androgenética y formas leves de hirsutismo y también para la anticoncepción oral en mujeres con estas enfermedades.

Nota: "(PRODUCTO)" no debe emplearse en mujeres únicamente para la anticoncepción, pero debe reservarse para aquellas mujeres que requieren tratamiento para las condiciones dependientes de andrógenos descriptas.

Además, se deberá incorporar un texto adicional en la sección Advertencias, que deberá contener la siguiente información:

"En mujeres con una combinación de factores de riesgo o que presenten mayor severidad de un factor de riesgo individual debe considerarse el potencial de que actúen de una manera sinérgica en el aumento de riesgo de trombosis. Este riesgo aumentado puede ser mayor que un simple riesgo acumulado de los factores. "(PRODUCTO)" no debe prescribirse en caso de una evaluación riesgo-beneficio negativa".

[http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Novedades_FVG febrero 2013.pdf](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Novedades_FVG_febrero_2013.pdf)

[http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Novedades_FVG Mayo 2013.pdf](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Novedades_FVG_Mayo_2013.pdf)

El Departamento de Farmacovigilancia iniciará Expediente solicitando a los titulares de autorización de registro y comercialización de los productos Diane 35, Avancel (Bagó S.A.), Mileva 35 (Elea S.A.C.I.F. y A.), Tess 35 (Biotenk S.A.) y Zinnia (Bernabó S.A.) la modificación correspondiente de los prospectos de estas especialidades medicinales.

KANTRILEX RIVERO – Solución cardioplégica – Recupero de lotes (ANMAT, agosto de 2013)

El Instituto Nacional de Medicamentos de la ANMAT (INAME) ha retirado muestras del producto KANTRILEX RIVERO solución con Histina, Triptofano y Cetoglutarato (HTC) correspondientes al lote 0129951 vto. 11/13 que posteriormente se sometieron a análisis, verificándose que los ensayos fisicoquímicos no mostraron

alteraciones en la composición cuali-cuantitativa, no así los ensayos de color y determinación de pH que arrojaron resultados fuera de los criterios de aceptación. Asimismo, se detectaron en algunas muestras provenientes del mercado de los lotes N° 0127956 vto. 04/14, 0126959 vto 07/14 y 0122960 vto. 02/14 cambio de color y/o pH; y en una muestra del lote N° 0129951 vto. 11/13 disminución del componente alfa-cetoglutarato ácido monopotásico.

En virtud de investigar las causales que podrían haber producido las alteraciones enunciadas y hasta tanto se concluya el informe técnico correspondiente, el INAME ordenó las medidas detalladas a continuación:

- Reducir el período de vida útil a doce meses.
- Modificar las condiciones de conservación, estableciendo una temperatura de conservación entre 2-8 °C
- La firma iniciará el recupero de los lotes vigentes e implementará acciones correctivas bajo la supervisión de INAME.

TRENAZIN/Tetrabenazina – Antidisquinético – Registro voluntario de pacientes en el programa “Soluciones Compartidas”.

El laboratorio IVAX Argentina S.A. ha comunicado a esta Administración por Expediente N° 1-0047-0000-012714-13-1 que implementará como medida adicional al Plan de Gestión de Riesgo del producto Trenazin, el registro voluntario de pacientes que se encuentren en tratamiento con el producto de referencia a través de un programa denominado “Soluciones Compartidas”. Éste consiste en un programa de asistencia a los individuos con patologías crónicas, cuya finalidad es educar a los pacientes acerca del tratamiento y brindar asesoramiento especializado, además de registrar los efectos adversos sospechados. Funcionará mediante una línea telefónica 0800.

VACUNAS

VACUNAS CONTRA ROTAVIRUS – Riesgo de invaginación intestinal. (TGA, Australia, 28/08/2013)

Las autoridades sanitarias de Australia han completado una investigación sobre la asociación entre la vacunación contra rotavirus con Rotarix (GSK) y RotaTeq (Merck/CSL) y la aparición de invaginación intestinal en los niños vacunados.

El estudio incluyó datos de niños de 1 a 12 meses en un período de tres años (entre 2007 y 2010). Se encontraron 306 casos de invaginación intestinal, de los cuales 260 habían recibido la vacuna previamente. Se informó un riesgo aumentado de invaginación intestinal durante la primera dosis de ambas vacunas. Rotarix tuvo un riesgo relativo (RR) de 6.8 (IC 95% 2.4 – 19.0, $p < 0.001$) y 3.5 (IC 95% 1.3 – 8.9, $p = 0.01$) para los periodos de 1 a 7 y 8 a 21 días posteriores a la vacunación, respectivamente; para RotaTeq, por otro lado, se informó un RR de 9.9 (IC 95% 3.7 – 26.4, $p < 0.001$) y 6.3 (IC 95% 2.8 – 14.4, $p < 0.001$) para los mismos periodos.

Se observó asimismo un riesgo aumentado de invaginación intestinal durante la primera semana posterior a la segunda dosis para ambas vacunas.

Los autores concluyeron que, si bien se demostró un aumento del riesgo relativo de invaginación intestinal en niños vacunados contra rotavirus, este evento es raro, y el los beneficios de recibir la vacuna son mayores que los riesgos de presentar este efecto adverso.

<http://www.tga.gov.au/safety/alerts-medicine-rotavirus-130828.htm>

El SNFVG ha recibido desde 2006 hasta la fecha 21 notificaciones de invaginación intestinal en niños ocurridas posteriormente a la vacunación contra rotavirus (1 caso en 2012, 1 caso en 2011, 2 casos en 2010, 4 casos en 2008, 13 casos entre 2006 y 2007).

En nuestro país se comercializan las mismas dos vacunas que fueron estudiadas en Australia. En los prospectos de ambas marcas figura el riesgo de invaginación intestinal secundario a la vacunación.

INFORME PARCIAL ESAVI 2013 (ENERO-JUNIO) - Departamento de Farmacovigilancia – ANMAT.

Las vacunas se elaboran en base a normas estrictas de seguridad y eficacia, y aún así existe la posibilidad de que se produzcan eventos adversos en una persona vacunada.

Un *evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización* (ESAVI) es un cuadro clínico que tiene lugar después de la administración de una vacuna, que puede o no estar relacionado con ésta y que causa gran preocupación en la población.

La mayoría de los ESAVI son comunes y leves, desaparecen sin tratamiento y no ocasionan trastornos a largo plazo. Los más graves son raros y menos frecuentes.

Presentamos a continuación los resultados de los reportes enviados al Sistema Nacional de Farmacovigilancia durante la primera mitad del año 2013.

Se reportaron 203 eventos, con el mayor número de reportes durante el mes de junio. La edad media de notificación fue de 27 años, con un rango entre los 2 meses y los 80 años. El 56.2% de las notificaciones ocurrieron en mujeres, y el 40.4% en hombres.

Los principales notificadores fueron EFECTORES PERIFÉRICOS (49.8%), LABORATORIOS (39.9%), y PARTICULARES (9.4%). Las provincias de procedencia de los reportes fueron: Santa Fe (24.6%), Ciudad Autónoma de Buenos Aires (20.7%) y Buenos Aires (10.3%). Cabe destacar que en el 39.4% de las notificaciones no se pudo determinar la procedencia de la notificación por la ausencia del dato.

Los ESAVI reportados se asociaron principalmente a las siguientes vacunas: antigripal, antimeningocócica, antineumocócica, varicela, rotavirus y triple viral.

Los eventos más frecuentemente reportados fueron: reacciones locales (25,6%), errores programáticos (13,3%), eventos dermatológicos (11,3%), infecciones (9,4%), eventos neurológicos (8,9%), sistémicos (7,9%) y digestivos (6,4%).

Las vacunaciones se produjeron principalmente en el ámbito hospitalario (24.6%), centros de atención primaria (16.3%), vacunatorios (13.3%) y otros (1.5%).

El 32% de los ESAVI ocurrieron en individuos vacunados con vacunas del calendario nacional, el 16.3% de los ESAVI se asociaron a vacunas aplicadas por indicación médica, y el 12.3%, durante campañas de vacunación.

De los 203 eventos notificados la causalidad asignada fue: relacionada con la vacunación 44.8%, no concluyente 19.7%, coincidente o no relacionado 15.8%, errores programáticos 14.8% y falta de eficacia en un 4.9%.

En el sub-análisis de los eventos relacionados (91/203), el 83.5% (76/91) correspondieron a eventos no serios y el 16.5% (15/91) a eventos serios.

Las principales vacunas implicadas en eventos relacionados serios fueron: antigripal (33.3%), pentavalente (20%), fiebre hemorrágica argentina (13.3%) y otras (6.7%).

Destacamos la importancia de notificar los eventos relacionados con la administración de vacunas al Sistema Nacional de Farmacovigilancia. También enfatizamos la importancia de la calidad de los reportes, de modo tal que el análisis de los eventos permita detectar posibles señales no conocidas hasta ahora.