

Vol. VIII (nº 2) -ABRIL DE 2000-

ANMAT - Departamento de Farmacovigilancia

Informe de las actividades desarrolladas durante el período 1999

ANMAT informa

Farmacovigilancia: recopilación de Cartas a los Médicos

Novedades científicas

Nuevos estudios sobre implantes mamarios

Ficha farmacológica

Farmacovigilancia intensiva

* Programa de monitoreo para pacientes tratados con clozapina

* Disposición ANMAT 935/00

MINISTRO DE SALUD
Dr. HÉCTOR LOMBARDO

SECRETARIO DE POLÍTICAS Y
REGULACIÓN SANITARIA
DR. HÉCTOR MOGUILLEVSKY

A N M A T
ADMINISTRACIÓN
NACIONAL DE
MEDICAMENTOS,
ALIMENTOS Y
TECNOLOGÍA MÉDICA

Sub Directora Nacional de la ANMAT
Prof. Tit. Dra. Estela R. Giménez

Consejo Asesor Permanente
Dr. Alberto Álvarez
Prof. Tit. Dr. Rodolfo Rothlin
Prof. Tit. Luis María Ziehr
Lic. Carlos Napolitani

**Dto. de Relaciones Institucionales y
Comunicación Social**
Prof. Adj. Dr. Roberto Ledesma

Servicio de Comunicación Social
Dr. Pablo U. Copertari

Supervisión
Prof. Adj. Dr. Mauricio Garfinkel

Diagramación y textos
Lic. Martín de Biase
Santiago Manuel Terrizzano
Juan José Fontana
Iván Marcos

Queda hecho el depósito que marca la ley
11.723

Copyright 1995 ANMAT
Printed in Argentina

ANMAT RESPONDE

ANMAT
ADMINISTRACIÓN
NACIONAL DE
MEDICAMENTOS,
ALIMENTOS Y
TECNOLOGÍA MÉDICA

**CONSULTAS ACERCA
DE LA LEGALIDAD DE
MEDICAMENTOS**



**ANMAT
RESPONDE**

**RESPUESTA
AL USUARIO
ADQUIRENTE**

ANMAT

AV. DE MAYO 869, CAP FED

**CONSULTAS O DENUNCIAS SOBRE ALIMENTOS,
SUPLEMENTOS DIETARIOS O ALIMENTOS ESPECIALES:**

Vigilancia Alimentaria:

Tel. 4340-0800 ó 4340-0900 interno 3526 ó 3537

e-mail: tvelich@anmat.gov.ar

**CONSULTA SOBRE FALTA DE EFICACIA, FALLAS DE CALI-
DAD Y EFECTOS ADVERSOS DE MEDICAMENTOS:**

Farmacovigilancia

Tel. idem internos 1164/66

e-mail: snfvg@anmat.gov.ar

CONSULTAS SOBRE FARMACIAS Y DROGUERÍAS:

Dirección de Fiscalización Sanitaria

Tel. 4379-9000



0800-3331234



4342-4578



E MAIL

responde@anmat.gov.ar

ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA, DEPARTAMENTO DE FARMACOVIGILANCIA

INFORME DE LAS ACTIVIDADES DESARROLLADAS DURANTE EL PERIODO 1999

Foppiano - Cardoso - Bologna

Número de notificaciones recibidas

Durante el año 1999 se recibieron 1426 notificaciones (ver gráfico 1), las que se distribuyeron trimestralmente del siguiente modo:

·	Primer trimestre:	173
·	Segundo trimestre:	231
·	Tercer trimestre:	297
·	Cuarto trimestre:	725

El 94,1% de las notificaciones fueron sobre eventos adversos, y el 5,9% sobre fallas en la calidad de los productos.

Número de consultas recibidas

Se recibieron 199 consultas sobre medicamentos y sobre el funcionamiento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, distribuidas del siguiente modo:

·	Primer trimestre:	57
·	Segundo trimestre:	20
·	Tercer trimestre:	55
·	Cuarto trimestre:	67

Estos datos promedian 17 consultas/mensuales.

Seminarios dictados

Durante 1999, se realizaron seminarios y jornadas de farmacovigilancia en distintas instituciones públicas y privadas, algunas de las cuales se incorporaron luego como efectores periféricos. La nómina es la siguiente:

- Hospital Churrucá-Visca.
- Asociación Argentina de Alergia.
- Ministerio de Salud de la Pcia. de Santa Fe.
- Ministerio de Salud de la Pcia. de Córdoba.
- Hospital Zubizarreta.
- Colegio de Farmacéuticos de la Pcia. de Bs. As. (V. Gesell).
- CediQUIFA.
- Amaifa.
- Cátedra de Toxicología (UBA).

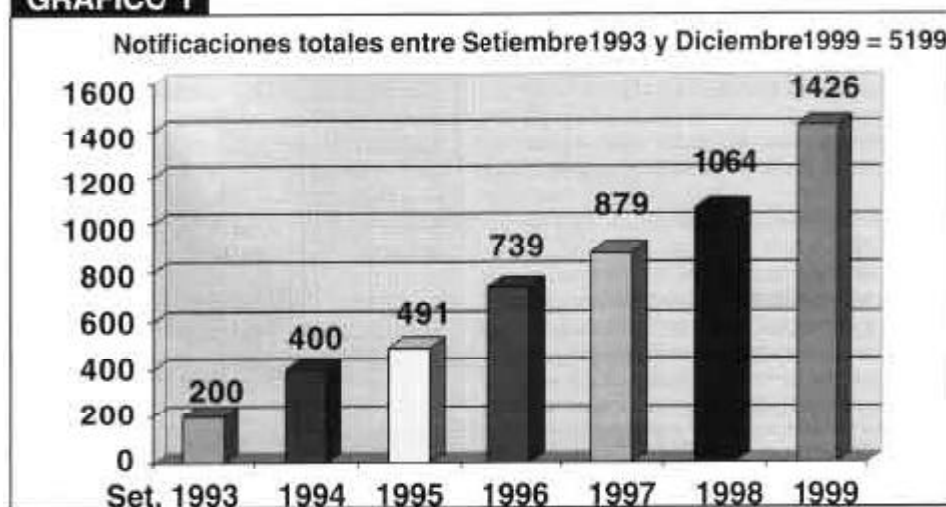
En total, la cantidad de asistentes a los seminarios superó los 800 profesionales de la salud.

Cursos dictados

- Curso de Actualización en Farmacovigilancia auspiciado por la OPS/OMS.
Asistentes: 40.

- Curso de Farmacovigilancia y Toxicología-UBA.
Asistentes: 30.

GRÁFICO 1



-Curso de entrenamiento en Farmacovigilancia Col. Farmacéuticos de la Capital Federal. Asistentes: 10.

El equipo docente de Farmacovigilancia estuvo integrado por las Dras. Mabel Foppiano, Beatriz Cardoso, María Rosa Gonzalez Negri y Susana Frade.

Incorporación de Efectores Periféricos durante 1999

- Colegio de Farmacéuticos de Salta
Responsable: Farm. Marcela M. Mandrile,
Entre Ríos 853 — Salta Capital — CP: 4400 -
Te: 0387-4312127 —Fax: 0387-4212568.
E-mail: colfarmcsal @ impsatl .com.ar

-Colegio de Odontólogos — Pcia. de Bs. As.
Responsable: Odont. Petcoff -Dra. Rodoni, Calle 3 N°
471- La Plata (1900).
Te y fax: 421-4512 y 427-0967.

- Asociación Argentina de Alergia e Inmunología
Responsable: Dr. Isaac Ricardo Chalhoun
Moreno 909-Capital Federal (1091)
Te/Fax: 5411-4334-7680/4331-7356
E-mail:

- 1° Cátedra de Toxicología- Fac. de Medicina - UBA
Responsable: Paraguay 2200-Cap. Fed.
Cátedra de Neurología - Servicio de Neurología
Hosp. de Clínicas José de San Martín
Responsable: Dr. Alberto Brizuela
Córdoba 2351 (1120)-Cap. Fed.

- Subcomisión de Farmacovigilancia - Red de Farmacia
Secretaría de Salud - Gob. de la Ciudad de Bs. As.
Responsable: Farm. Filardo
Gallo 1330-Cap. Fed. (1425). Te/fax: 5411-962-6317.

Colegio de Farmacéuticos del Partido de San Isidro
Responsable: Farm. María Rosa Smith y Farm. Mónica Luzón.
Don Bosco 74 - San Isidro (1642) Pcia. de Bs. As.
Tele/fax: 4743-3065

TOTAL DE EFECTORES PERIFÉRICOS: 31

A partir de la Disposición n° 3870/99, los laboratorios elaboradores de medicamentos deberán designar un profesional con funciones de enlace con la ANMAT, por medio del Depto. de Farmacovigilancia.

Para tratar el tema, esta Administración Nacional, junto con la Asociación de Médicos Asesores de la Industria Farmacéutica (AMAIFA), organizó el Workshop de "Buenas Prácticas de Farmacovigilancia". Durante el curso, al cual asistieron 130 profesionales de la industria, se trataron temas como: pautas sobre comunicación de eventos adversos, actividades del profesional de enlace, y un proyecto de disposición sobre Buenas Prácticas de Farmacovigilancia.

En el gráfico 2, puede observarse el porcentaje de notificaciones enviadas por los laboratorios desde septiembre de 1993 hasta diciembre de 1999.

Actividades Generales del Departamento de Farmacovigilancia

"Evaluación y registro de las notificaciones de efectos adversos y de las fallas en la calidad de los medicamentos comercializados en Argentina".

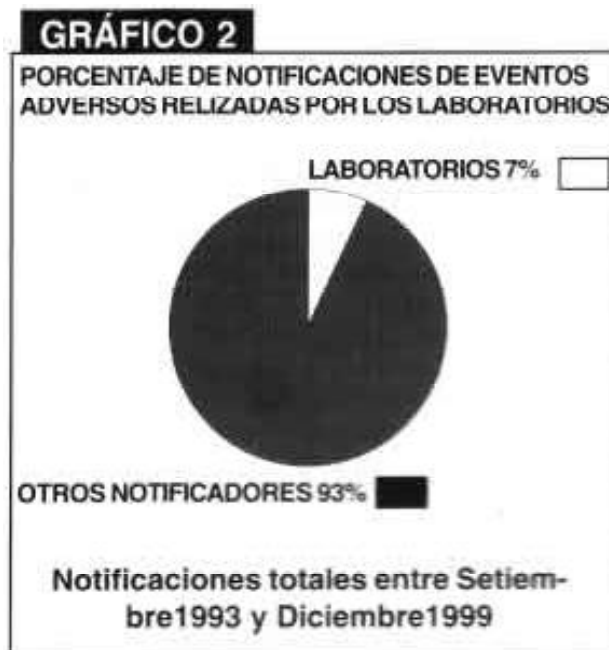
- "Mantenimiento y actualización de la base de datos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia".

- «Envío de notificaciones al Centro Colaborador de Monitoreo de Drogas de la OMS».

- «Farmacovigilancia en la industria farmacéutica».

- «Reuniones de la Comisión Nacional Farmacovigilancia».

Intervención como miembros de comisiones transitorias y permanentes de la ANMAT y del Ministerio de Salud de la Nación.



FARMACOVIGILANCIA: RECOPIACIÓN DE CARTAS A LOS MEDICOS

Durante los dos últimos años, y los primeros meses del corriente, la ANMAT envió una serie de cartas a diversas instituciones médicas, con el fin de alertar sobre reportes de efectos adversos de medicamentos aprobados. Teniendo en cuenta que dichas notificaciones fueron remitidas en distintas fechas, a continuación ofrecemos una recopilación de todas ellas, a fin de que los profesionales de la salud puedan contar con un archivo completo sobre el tema.

Para obtener información complementaria o para realizar el reporte correspondiente acerca de cualquiera de los productos que fueron objeto de las cartas, puede comunicarse con el Sistema Nacional de Farmacovigilancia de la ANMAT por los siguientes medios:

Personalmente o por correo postal: a Av. de Mayo 869, 1V (C.P. 1084), Buenos Aires.

Por teléfono o fax: comunicándose con el número (011) 4340-0866

Por correo electrónico: a la dirección snfvg © anmat.gov.ar

Buenos Aires, 11 de junio de 1998

Al cuerpo médico y farmacéutico:

Al igual que su par estadounidense, la Food & Drug Administration (FDA), la ANMAT hace suyas las recomendaciones sugeridas por el laboratorio Pfizer Inc., a propósito de la necesidad de enfatizar la prescripción responsable de su nueva especialidad farmacéutica para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina, con el principio activo citrato de sildenafil.

Estas recomendaciones destacan la necesidad de que el producto sea prescripto luego de una valoración minuciosa del paciente, en referencia a si sus condiciones físicas le permiten la práctica segura de la actividad sexual, y a observar estrictamente la contraindicación del mismo en quienes estén medicados con nitratos orgánicos o nitroprusiato de sodio, dado que la interacción con cualquiera de dichos medicamentos puede provocar hipotensión súbita y severa.

Es pertinente que la advertencia alcance a los sistemas médicos de atención de urgencias, puesto que la administración de estos vasodilatadores, frecuente ante el cuadro anginoso, puede agravar sustancialmente al paciente en caso de que esté aún bajo el efecto del sildenafil.

Es importante destacar que la resolución del cuadro de disfunción eréctil no debe ser óbice para relegar el estudio clínico de las causas que le dieron origen.

La prescripción sabia y responsable contribuye a incrementar la eficacia de las medidas terapéuticas, con el consiguiente beneficio para los usuarios.

Dr. Pablo M. Bazerque
Director Nacional

Buenos Aires, 10 de julio de 1998

Al cuerpo médico y farmacéutico:

Esta Administración Nacional considera oportuno ampliar la información ya suministrada con respecto a las precauciones en la prescripción del citrato de sildenafil, y difundir las sugerencias enviadas por el Public Citizen's Health Research Group Wednesday de los Estados Unidos. Este es un prestigioso grupo de defensa del consumidor, que solicitó a la Food & Drug Administration (FDA) el agregado de ciertas advertencias al prospecto del medicamento que contiene la droga mencionada, haciendo hincapié en que las investigaciones que respaldan la utilización clínica del producto excluyeron a determinado tipo de pacientes, logrando, consecuentemente, que las personas con dichos padecimientos sean igualmente medicadas a pesar de que la seguridad para su uso no estaría satisfactoriamente avalada para quienes padecen: hipertensión o hipotensión arterial severa; úlcera péptica activa; necesidad de tratamiento anticoagulante; retinitis pigmentaria; diabetes incontrolable; falla cardíaca; angina pectoris inestable; accidente cerebrovascular; infarto de miocardio y arritmia cardíaca grave.

Hasta el momento, la FDA no considera que la relación riesgo/beneficio de este medicamento se haya modificado, a pesar de los informes de efectos adversos recibidos.

Es sabido que el real desempeño de una droga se manifiesta plenamente recién durante su etapa de comercialización, que acaba de iniciarse. Para que los efectos adversos e interacciones negativas que pudieran existir causen el menor daño posible a los usuarios, remarcamos la necesidad de extremar la cautela en las indicaciones de este nuevo tratamiento de la disfunción eréctil masculina.

Dr. Pablo M. Bazerque
Directo Nacional

Buenos Aires, 19 de noviembre de 1998

Estimado Doctor:

Nos dirigimos a Ud. para transmitirle una importante información. Se trata de la ocurrencia de algunos casos de hepatitis fulminante asociados con la administración de Tasmar (tolcapone), un producto elaborado en la Argentina por Productos Roche S.A.Q. e I., y utilizado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

La Food and Drug Administration (FDA) y el laboratorio productor de Tasmar han advertido a los médicos sobre los reportes mencionados, y han recomendado cambios significativos en el modo de administrar la droga. Su empleo, entonces, quedará reservado solamente a aquellos pacientes que no presenten severos trastornos en el movimiento, o a aquellos que no respondan en forma apropiada a otras formas de tratamiento disponibles.

Aunque la tasa de mortalidad no es todavía bien conocida, alrededor de 60.000 pacientes en todo el mundo han sido tratados con Tasmar, habiéndose obtenido una tasa aproximada de muertes de una cada 20.000 pacientes medicados.

Es de notar que la ocurrencia de hepatitis fulminante es en general impredecible. Sin embargo, es probable que muchos casos de injuria hepatocelular severa puedan prevenirse si se controlan los síntomas del paciente y se realizan tests de función hepática en forma frecuente.

En consecuencia, es necesario enfatizar que 100 mg., tres veces por día, debería ser la dosis estándar recomendada. Además, debe destacarse la importancia de monitorear la función hepática y de tener bien en cuenta los siguientes cambios que se introducirán en la información para prescribir el producto:

* La dosis recomendada de Tasmar es de 100 mg., tres veces por día. Sólo en circunstancias excepcionales, cuando el incremento en el beneficio clínico previsto justifique el aumento del riesgo de reacciones adversas hepáticas, debería considerarse el tratamiento con 200 mg., tres veces por día. Si se aumenta la dosis de Tasmar a 200 mg., tres veces por día, es necesario un monitoreo de la función hepática adicional en el momento en que se incrementa la dosis, y luego a las 3, 6, 9, 12, 16, 20 y 24 semanas subsiguientes. Si con 200 mg., tres veces por día, no se observa un beneficio adicional, entonces debe volverse a la dosis de 100 mg., tres veces por día.

* Resaltar y enfatizar la recomendación de monitorear la función hepática antes de iniciar el trata-

miento, y a las 3, 6, 9, 12, 16, 20 y 24 semanas subsiguientes.

* Enfatizar la recomendación de que si las enzimas hepáticas se encuentran entre el límite superior de lo normal y tres veces sobre el límite superior de lo normal, y se decide continuar el tratamiento del paciente, se recomienda entonces un monitoreo completo de la función hepática más frecuente.

* Reducir el umbral para la discontinuación del tratamiento, de 5 veces el límite superior de lo normal a 3 veces el límite superior de lo normal.

* En caso de signos o síntomas que sugieran el comienzo de una hepatitis, discontinuar el tratamiento y realizar inmediatamente un control de la función hepática.

* Se agregará «hepatitis fatal» en la sección de Efectos Secundarios del prospecto de envase y la información para la prescripción.

A la luz de la información antedicha, el beneficio esperado debe ser determinado por el médico tratante. En aquellos pacientes ya en tratamiento con Tasmar, se debería evaluar el riesgo/beneficio individual.

Dr. Pablo M. Bazerque
Director Nacional

Buenos Aires, 15 de diciembre de 1998

Estimado Doctor:

Durante 1998, la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica aprobó el empleo de Mabthera (rituximab) para su empleo en el tratamiento de pacientes portadores de Linfomas No Hodgkin de células B indoloros, en recaída o resistentes a la quimioterapia.

El Departamento de Farmacovigilancia no ha recibido hasta el día de la fecha ninguna comunicación vinculada con efectos adversos consecutivos a la administración de la droga.

Sin embargo, desde su aprobación en los Estados Unidos, en 1997, y en la Unión Europea, en junio de 1998, se estima que un total de 12.000 a 14.000 pacientes fueron tratados con rituximab, habiéndose detectado a través de un comunicado de la EMEA (European Medicines Evaluation Agency). severas ac-

ciones adversas, algunas de ellas mortales.

La EMEA ha registrado ocho casos de síndrome severo relacionado con la liberación de citoquinas con desenlace fatal (síndrome de lisis tumoral), que fueron reportados espontáneamente por los médicos tratantes. Es importante destacar que tres de los ocho casos ocurrieron en pacientes que padecían una enfermedad de base diferente a la de un linfoma folicular.

Los síntomas comunes de estas reacciones adversas fatales son el desarrollo de reacciones adversas graves y tempranas, que ya aparecen en la primera infusión de la droga, como la disnea acompañada de broncoespasmo severo y/o hipoxia.

En vista de la información disponible, la ANMAT le recomienda tomar en cuenta las precauciones del caso ante la necesidad de su administración, remarcando que el suministro de rituximab no debe efectuarse en ningún caso fuera de las indicaciones aprobadas para su uso, con la sola excepción de estudios clínicos autorizados y monitoreados por esta Administración Nacional.

Dr. Pablo M. Bazerque
Director Nacional

Buenos Aires, 22 de febrero de 1999

Estimado Doctor:

El Colegio de Farmacéuticos de la Capital Federal nos informó que es de su conocimiento que se preparan y expenden recetas magistrales que contienen la droga clozapina.

La ANMAT recuerda que, por Disposición 2534/96, la clozapina se encuentra sometida al régimen de farmacovigilancia intensiva, dado su alto potencial de complicaciones hematológicas graves.

En el momento actual existe un solo laboratorio farmacéutico autorizado para producir un específico comercial con dicho constituyente. Esa empresa ha asumido y cumple el compromiso de ejercer la vigilancia intensiva de la tolerancia de los pacientes medicados, así como del tratamiento de las complicaciones derivadas de su administración.

El uso racional del medicamento requiere que las prescripciones se efectúen luego de una evaluación minuciosa de los riesgos y beneficios que se derivan de la patología a tratar y del medicamento a emplear.

Dr. Pablo M. Bazerque
Director Nacional

Buenos Aires, 10 de junio de 1999

Estimado Doctor:

Ante las informaciones provenientes de la farmacovigilancia internacional, la ANMAT comunica que está analizando la inclusión de nuevas recomendaciones a los prospectos de los productos farmacéuticos que contengan trovafloxacina o alatrofloxacina.

El análisis se debe a que se han detectado evidencias que asocian a dichos genéricos con daño hepático, en algunos casos seguido de muerte, que no se habían manifestado en los 7.000 pacientes enrolados en los estudios clínicos precedentes. La frecuencia con la que ocurre dicho daño es extremadamente baja, pero el mismo es lo suficientemente serio como para adoptar medidas precautorias. Entre ellas no se incluye el retiro de las drogas mencionadas del mercado, ya que el balance riesgos/beneficios todavía se considera favorable a estos últimos.

Hasta la confección del nuevo prospecto, se recomienda:

1. Restringir las indicaciones del principio activo mencionado a las estrictamente justificadas.
2. Prestar especial atención a los pacientes que presenten síntomas vinculables a alteración hepática (somnolencia, náuseas, ictericia).
3. No indicar cursos de tratamiento superiores a los 14 días.
4. Pasar a vía oral, tan pronto como las condiciones del paciente lo permitan.
5. Los pacientes no deben suspender los tratamientos sin consultar con su médico.

Una vez más, le recordamos que el uso racional de los medicamentos exige que las prescripciones se efectúen luego de una evaluación minuciosa de los riesgos y beneficios derivados de la condición clínica a tratar y del fármaco a emplear.

Dr. Pablo M. Bazerque
Director Nacional

Buenos Aires, 19 de julio de 1999

Estimado Doctor:

La ANMAT, siguiendo la advertencia emitida por la FDA, pone en conocimiento del cuerpo médico las precauciones a observar en relación a la droga etanercept (EMBREL). La agencia sanitaria norteamericana concluyó que dicho fármaco, destinado al tratamiento de la artritis de grado moderado a severo, incrementa el

riesgo de infección debido a su capacidad inmunodepresora. Los pacientes particularmente susceptibles son aquellos que padecen condiciones clínicas que aumentan, per se, el riesgo de infección (ej.: diabetes mellitus).

La advertencia de la FDA se basa en la detección de 30 casos de septicemia, 6 de ellos seguidos de muerte, acaecidos sobre unas 25.000 prescripciones formuladas desde la fecha en que fuera autorizada su comercialización en los Estados Unidos de Norteamérica (noviembre de 1998).

Si bien la droga mencionada aún no está disponible en el mercado, ya que la ANMAT aprobó recientemente su comercialización, esta Administración Nacional ha tomado los recaudos pertinentes a fin de convalidar la información en los prospectos, como así también las advertencias para los pacientes.

La advertencia anticipada al cuerpo médico que efectuamos en esta ocasión obedece a que podría ser utilizado por la vía compasional.

Dr. Pablo M. Bazerque
Director Nacional

Buenos Aires, 31 de agosto de 1999

Estimado doctor:

Recientemente, la FDA emitió una serie de avisos, en los que se alertaba acerca del riesgo de infecciones virales adquiridas por la utilización terapéutica de la urokinasa producida a partir de tejidos orgánicos obtenidos de fetos humanos. Dichas infecciones podrían deberse a deficiencias en la elaboración del producto. Por ese motivo, esta Administración Nacional hace saber:

1- Que bajo el certificado n° 35.471 se autorizó, en 1979, la comercialización en el territorio nacional de la especialidad medicinal Abbokinase, propiedad de Abbott Laboratories Argentina S.A..

2- Que por declaración jurada elevada por dicha empresa, se tiene constancia de que el mencionado producto nunca fue importado ni puesto a la venta en el mercado argentino.

3- Que en razón de la alerta mencionada, ANMAT ya ha efectuado las modificaciones pertinentes al prospecto del producto.

4- Que no existe riesgo de la contaminación mencionada por tales productos en la República Argentina.

Dr. Pablo Bazerque
Director Nacional

Buenos Aires, 24 de noviembre de 1999

Estimado Doctor:

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) cumple en hacer llegarle la notificación difundida por la FDA con respecto a los efectos tóxicos relacionados con el principio activo didanosina, un inhibidor de la transcriptasa reversa que se indica asociado a otros medicamentos antirretrovirales en el tratamiento de la infección por HIV.

Desde su aprobación, la didanosina ha estado vinculada a advertencias asociadas a la posibilidad de contribuir al desarrollo de casos de pancreatitis fatales y no fatales.

En estudios de fase III, se encontró una mayor incidencia de pancreatitis fatal (4 casos) en pacientes con enfermedad avanzada. La aparición de esta grave complicación se produjo luego de varios meses de tratamiento con la droga mencionada, y tres de los pacientes que fallecieron tenían factores de riesgo adicionales para pancreatitis, tales como obesidad mórbida, hipertrigliceridemia y colelitiasis.

En consecuencia, la posibilidad de desarrollo de pancreatitis debe ser evaluada precozmente, y el tratamiento con didanosina debe ser discontinuado definitivamente en pacientes con pancreatitis confirmada, como así extremarse las precauciones cuando se indica en pacientes con factores de riesgo asociados a ella.

Simultáneamente con la emisión de este alerta, la ANMAT se halla abocada al estudio de las advertencias pertinentes a incluir en el rótulo de las especialidades farmacéuticas que contengan este principio activo.

Dr. Pablo M. Bazerque
Director Nacional

Buenos Aires, 7 de febrero de 2000
Al cuerpo médico:

ADVERTENCIA SOBRE CISAPRIDE

La ANMAT hace suya una advertencia difundida recientemente por la FDA con respecto a precauciones para la prescripción de la droga CISAPRIDE, la cual se

utiliza en el tratamiento de casos especiales de pacientes con reflujo gastroesofágico que no responden a las terapias habituales.

Se han detectado situaciones en las que la administración de CISAPRIDE se asoció a la aparición de efectos cardíacos severos. Los datos más recientes al respecto informan que, de 270 eventos adversos (incluidas 70 muertes), el 85% ocurrió en pacientes con factores de riesgo identificables.

Dr. Pablo M. Bazerque
Director Nacional

Buenos Aires, 7 de febrero de 2000
Al cuerpo médico:

ADVERTENCIA SOBRE ASOCIACIÓN

La Administración Nacional de Medicamentos,

Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) recomienda la vigilancia de los niveles de anticoagulación de los pacientes a los cuales, encontrándose en tratamiento anticoagulante con warfarina, les sea indicada la droga celecoxib. La advertencia se basa en que, a pesar de lo comprobado en los estudios clínicos previos, la asociación entre ambos principios activos provocó un incremento llamativo de complicaciones hemorrágicas.

La vigilancia deberá extremarse durante los primeros días de administración del celecoxib, con la finalidad de proceder a eventuales ajustes de la medicación.

Esta recomendación no significa que el celecoxib se encuentre contraindicado en pacientes bajo warfarina, sino que debe tomarse el recaudo antes mencionado.

Dr. Pablo M. Bazerque
Director Nacional

**SUSCRIPCIÓN PARA RECIBIR EL BOLETIN PARA
PROFESIONALES DE LA ANMAT**

Nombre y Apellido.....

Domicilio.....

Piso.....Localidad.....

Cod. Postal.....Provincia.....

Teléfono.....Fax.....

Profesión.....email.....

Observaciones.....

.....

Firma.....

NUEVOS ESTUDIOS SOBRE IMPLANTES MAMARIOS

Una reciente publicación del New England Journal of Medicine (N Engl J Med 2000;342:781-90) presenta un meta-análisis completo de los estudios de calidad metodológica apropiada para analizar un controvertido tema: el de la asociación de los implantes mamarios rellenos con siliconas con el desarrollo de enfermedades autoinmunes y del tejido conectivo.

Desde hace algunos años, se conocen opiniones diversas imputando a tales implantes como causantes de daños diversos de aparición tardía, que llevaron a decisiones judiciales de importancia.

El meta-análisis es una técnica de investigación que identifica, analiza y sintetiza, por medio de rigurosos procedimientos cualitativos y estadísticos, la evidencia existente sobre un tema determinado en salud. Esta metodología es reconocidamente superior a la utilizada habitualmente: la consulta con expertos, en los que éstos expresan su opinión personal. Es el camino apropiado para aumentar las bases científicas de la actividad asistencial, al reducir su enorme componente empírico.

Los autores de este trabajo revisaron las bases de datos bibliográficos más importantes y rescataron nueve estudios con diseño de cohorte, nueve del tipo caso-control y dos transversales. No hallaron, en cambio, estudios experimentales. Si bien es sabido que la mejor evidencia es la que proviene de estos últimos, dado que son los de mayor calidad metodológica para evaluar cuidados para la salud, la probabilidad de que se lleven a cabo es remota, pues los eventos a estudiar son muy infrecuentes y se requerirían gigantescas cantidades de participantes. Esta situación, junto a ciertas consideraciones éticas, los hacen impracticables en este contexto particular.

Volviendo al artículo, los autores analizaron sus resultados controlando los efectos observados por una amplia lista de variables de confusión, a fin de reducir la probabilidad de alcanzar conclusiones erróneas.

Los resultados muestran que no existen evidencias atendibles acerca de que la asociación causal exista. El riesgo de adquirir las diversas afecciones fue el siguiente:

artritis reumatoidea: 1.04 (IC95% 0.72 a 1.51)
 lupus eritematoso sistémico: 0.65 (IC95% 0.35 a 1.23)
 esclerosis sistémica: 1.01 (IC95% 0.59 a 1.73)
 síndrome de Sjogren: 1.42 (IC95% 0.65 a 1.04)

enfermedades del tejido conectivo en conjunto: 0.80 (IC95% 0.74 a 1.25)

enfermedades autoinmunes combinadas: 0.96 (IC95% 0.74 a 1.25)

Como es posible observar, el valor de los riesgos relativos de esta intervención es muy próximo a la unidad (valor 1), y se interpreta como que el riesgo es prácticamente similar para quien haya recibido el trasplante o no. Los límites del intervalo de confianza (1095%) informan los extremos entre los cuales se hallarían el 95% de los valores probables que podría asumir el verdadero valor del riesgo relativo. A través de todos ellos se constata que los implantes podrían ejercer tanto un incremento del riesgo (valores superiores a 1), como una disminución del mismo o efecto protector (valores inferiores a 1).

Esta falta de asociación se observó tanto cuando los análisis se efectuaron considerando a las mujeres que recibieron implantes mamarios de cualquier tipo, como también cuando se analizó sólo a las que habían recibido implantes rellenos con siliconas.

En definitiva, el análisis sistemático de la información arroja resultados que contradicen las opiniones esgrimidas hasta el presente. Este es un fenómeno que se observa con mucha frecuencia, en particular cuando los eventos adversos que se analizan son de aparición infrecuente.

La medicina está plagada de ejemplos de lo antedicho. La evidencia observacional no sistemática obtenida de la práctica diaria tiene un alto riesgo de estar condicionada por la impresión personal de aquellos que participaron de los sucesos. Así, es factible comprobar como los hechos infrecuentes se convierten en numeradores de tasas en las cuales se desconoce el denominador.

Ello provoca que la anécdota predomine sobre la visión del conjunto, distorsionando la interpretación de las asociaciones. Por ello, se debe tener siempre presente que los datos científicos deben ser juzgados por sus propios méritos, y no por otros valores.

El conocimiento de este riesgo debe poner alerta a todos aquellos que informan de hallazgos que puedan condicionar el comportamiento de la opinión pública.

FICHA FARMACOLÓGICA

Rimantadina

Categoría

Antiviral (sistemático).

Indicaciones

La rimantadina está indicada para la profilaxis de infecciones del tracto respiratorio causadas por el virus Influenza A, en adultos y niños, y para el tratamiento de la misma afección sólo en adultos.

Farmacología y Farmacocinética

Mecanismo de acción

Se piensa que la rimantadina ejerce un efecto inhibitorio temprano en el ciclo replicativo viral, posiblemente por bloqueo o importante reducción del desenrollamiento del RNA viral en el interior de la célula huésped. Estudios genéticos sugieren que la sustitución de un único aminoácido sobre la porción transmembrana de la proteína M2, puede eliminar completamente al virus Influenza A susceptible a rimantadina.

Absorción

Buena absorción por vía oral luego de la administración de tabletas y jarabe de rimantadina.

Unión a proteínas

Moderada (aproximadamente 40%).

Biotransformación

Extensiva metabolización hepática. Los principales caminos metabólicos son las reacciones de glucuronización e hidroxilación.

Vida media

Adultos jóvenes (22 a 44 años): 25 a 30 hs.

Adultos mayores (71 a 79 años) y pacientes con enfermedad hepática crónica: aprox. 32 hs.

Niños (4 a 8 años): 13 a 38 hs.

Eliminación

Renal. Dentro de las 72 hs., el 90% de la droga es eliminada en la orina, en su mayor parte como metabolitos, y menos del 25% es excretada en orina como droga inalterada.

Precauciones a considerar

Sensibilidad cruzada y/o problemas relacionados

Aquellos pacientes que son sensibles a amantadina también pueden ser sensibles a rimantadina.

Embarazo y reproducción

Fertilidad: Los estudios llevados a cabo en animales no han demostrado deterioro de la fertilidad.

Embarazo: No se han efectuado estudios adecuados y controlados en humanos.

FDA: Categoría C

Lactancia

No se sabe si la rimantadina se distribuye en la leche materna.

Pediátricos

No se han realizado estudios apropiados sobre la relación edad/efectos de la rimantadina en neonatos e infantes de hasta un año de edad. Sin embargo, el uso de rimantadina en niños de un año de edad no ha demostrado que cause algún problema pediátrico específico que limite la administración de dicha droga.

Geriátricos

Los pacientes de edad avanzada son más susceptibles a experimentar efectos adversos asociados a rimantadina, principalmente en el SNC, y efectos secundarios gastrointestinales.

Interacciones con drogas y/o problemas relacionados

Las siguientes interacciones con drogas y/o problemas relacionados deben ser seleccionados sobre las bases de la significancia clínica potencial.

-Acetaminofeno o aspirina: El uso concurrente de acetaminofeno o aspirina con rimantadina reduce la concentración plasmática pico de rimantadina en aproximadamente un 11%.

-Cimetidina: El uso concurrente de cimetidina con rimantadina reduce el clearance de rimantadina en un 18% en adultos sanos.

Consideraciones médicas. Contraindicaciones

La relación riesgo-beneficio debe considerarse ante la presencia de los siguientes problemas médicos:

-Historia de epilepsia o de otros desórdenes o ataques: la rimantadina incrementa el riesgo de ataques.

-Deterioro de la función hepática: estudios de dosis simple realizados en pacientes con disfunción hepática severa han demostrado una reducción del 50% del clearance de rimantadina en comparación con individuos sanos.

-Hipersensibilidad a rimantadina o amantadina

-Deterioro severo de la función renal: estudios de dosis simples realizados en pacientes con falla renal terminal demostraron una reducción del clearance de rimantidina del 40%, y un incremento de la supresión de la vida media del 60%, en comparación con individuos sanos.

Una reducción en la dosis es recomendada en pacientes con un clearance de creatinina de $< 0 = 10\text{ml/min}$ (0.17ml/seg).

Efectos adversos

Las siguientes indicaciones necesitan de atención médica únicamente si continúan o son molestas.

- Incidencias menos frecuentes:

Efectos sobre SNC: dificultad en la concentración, dificultad en el sueño, discinesia, cefalea y nerviosismo.

Efectos gastrointestinales: boca seca, pérdida del apetito, náuseas, epigastralagía y vómitos.

Dosificación

La administración quimioprofiláctica debe ser iniciada en anticipación al contacto, o lo más pronto posible luego de la explosión con personas que presenten infección por el virus Influenza A. La administración debe ser continuada por lo menos durante los 10 días siguientes a la exposición.

Durante las epidemias de influenza, la rimantadina debe ser administrada usualmente por 6 a 8 semanas en el mayor número de comunidades, o bien hasta que la actividad inmunitaria puede ser adquirida a partir de la administración de la vacuna de virus inactivos de Influenza A.

Si la rimantadina es administrada concurrentemente con la vacuna del virus inactivo de Influenza A, debe ser continuada quimioprofilácticamente por 2 o 3 semanas. Sin embargo, puesto que la vacuna sólo es efectiva en 70 u 80%, puede ser beneficioso continuar la administración de rimantadina en mayores de edad o en pacientes de alto riesgo.

Si la vacuna está contraindicada en un caso particular, en casos de posible exposición repetida o desconocida la rimantadina debe ser administrada por 90 días.

El tratamiento de la infección por el virus de influenza A con rimantadina debe ser iniciado dentro de las 24 a 48 hs., luego del inicio de los síntomas, y debe ser continuado por 5 a 7 días.

La duración óptima de la terapéutica no ha sido establecida.

Formas Farmacéuticas

Rimantadina clorhidrato Jarabe.

Dosis adulta usual.

Profilaxis: 100mg., 2 veces al día.

Tratamiento: 100mg., 2 veces al día, aproximadamente de 5 a 7 días desde el inicio de los síntomas.

En adultos con deterioro de la función renal o severa disfunción hepática, en pacientes de edad avanzada o en madres en período del lactancia, la dosis recomendada es de 100mg. por día.

Dosis pediátrica usual

-Niños menores de 10 años de edad: 5mg./kg. de peso corporal, una vez por día.

La máxima dosis diaria no debe exceder los 150mg.

-Niños mayores de 10 años de edad: ver dosis adulta usual.

Condiciones de almacenamiento

Conservar entre 15 y 30°

Rimantadina clorhidrato. Tabletas

Ver rimantadina clorhidrato jarabe.

Hasta la fecha, la ANMAT ha autorizado siete productos que contienen el principio activo rimantadina bajo las formas farmacéuticas jarabe (en dosis de 1g.) y comprimidos recubiertos (en dosis de 100 y 200mg.).

FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA

Programa de monitoreo para pacientes tratados con clozapina Disposición ANMAT 935/00

La clozapina es un antipsicótico «atípico» indicado en pacientes esquizofrénicos resistentes a otros tratamientos. Este fármaco, que a diferencia de otros neurolepticos clásicos posee muy baja incidencia de efectos adversos del tipo extrapiramidal, ¹ fue aprobado en Europa en 1966² y retirado del mercado en 1975, luego de la aparición de un número importante de casos de granulocitopenia/agranulocitosis (1 a 3% y 0.3% respectivamente)³.

Sin embargo, dadas las características especiales de la droga y a pedido de los médicos psiquiatras, en 1990 se introdujo nuevamente en el mercado farmacéutico europeo y se aprobó por primera vez en los EEUU, con un programa especial de seguimiento, a fin de minimizar los riesgos de depresión medular. El laboratorio productor asumió el compromiso de convenir planes de acceso limitados a la medicación, los cuales se basan en controles hematológicos seriados. En nuestro país esta droga fue aprobada en 1974, y su uso fue restringido en instituciones a partir de 1977.

Más adelante, en 1992, se implementó el primer plan de monitoreo sistemático de Clozapina en el país. Teniendo en cuenta que este programa detectó casos no controlados y fatales, en 1996 la ANMAT elaboró, conjuntamente con la empresa farmacéutica, un plan de seguimiento más estricto. El laboratorio productor asumió una participación más activa, financiando los análisis hematológicos de los pacientes incluidos en el programa (Disposición ANMAT n° 2534/96).

Luego de dos años de funcionamiento del programa se evaluaron los resultados⁴ llegándose a las siguientes conclusiones:

- 1- Entre 6301 pacientes ingresados al programa (septiembre de 1996 – septiembre de 1998), la incidencia de agranulocitosis más neutropenia moderada/severa fue de 1,39%.
- 2- Se observó agranulocitosis en 14 pacientes (incidencia acumulada 0,23% -CI95 0.14-0.40%). Todos los pacientes recibieron molgramostrim.
- 3- El monitoreo del recuento de glóbulos blancos de los pacientes bajo tratamiento con clozapina minimizó el riesgo de desarrollar agranulocitosis, y el tratamiento con factores estimulantes de colonias resultó muy bajo número de casos fatales (ver cuadros pags. 30 y 31).

A tres años de funcionamiento, y al agregarse

nuevos laboratorios interesados en comercializar productos con el principio activo clozapina, se hizo necesaria una actualización del programa de monitoreo. Ello se realizó mediante la disposición ANMAT n° 935/00, que creó el "Programa actualizado de monitoreo para pacientes ambulatorios e internados tratados con clozapina".

Al igual que lo establecido con anterioridad, los pacientes o sus representantes legales, antes de comenzar con la medicación, deben firmar un consentimiento informado. Luego de ello, el médico deriva al paciente a un laboratorio de análisis hematológicos elegido por el laboratorio titular del certificado de la especialidad medicinal. Allí se realizan los controles de glóbulos blancos y neutrófilos: semanalmente durante las primeras 18 semanas, y luego, durante el período de medicación con clozapina y hasta 30 días después de suspendida, en forma mensual. Además, de acuerdo a la cantidad de glóbulos blancos totales y neutrófilos, se establecieron los niveles de alerta y las conductas médicas a seguir en cada caso. En pacientes con neutropenias severas y agranulocitosis, el laboratorio debe hacerse cargo de parte del tratamiento (factores estimulantes de colonias).

La norma también señala que los productos que contienen la droga sólo pueden expandirse en farmacias especialmente adheridas al Programa de Monitoreo, y únicamente cuando en la receta figure que el paciente tiene un hemograma normal. Asimismo, se establece un programa similar al anterior, pero con las particularidades del caso para los pacientes internados (Anexo III/Disp.935/00).

Por otra parte, los laboratorios (1) que comercialicen productos con clozapina deben presentar un Plan de Cumplimiento del programa de monitoreo (aprobado por la Comisión de Farmacovigilancia Intensiva), y enviar la información actualizada de los pacientes incluidos, de acuerdo con una base de datos creada a tal fin.

Se prohíbe también la utilización de Clozapina en preparaciones magistrales de droguerías y/o farmacias (art. 5° Disp. 935/00). La clozapina integra la lista III de la ley de Psicotrópicos.

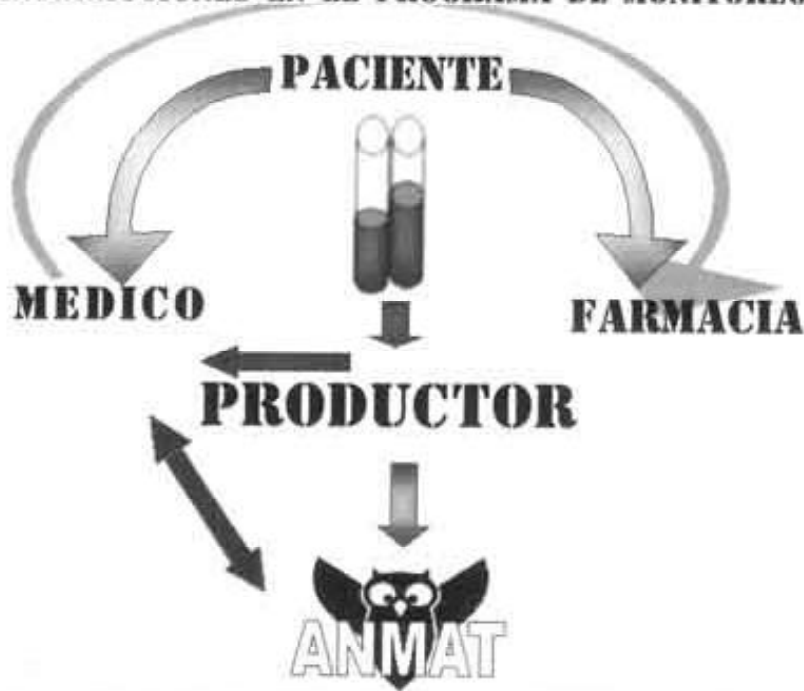
Los importantes resultados obtenidos con el programa de farmacovigilancia intensiva-preventivo, que es llevado a cabo por el/laboratorios y consensuado y su-

pervisado por la ANMAT, han hecho que pueda ser considerado com modelo para otras drogas con características similares a la clozapina, cuyo beneficio sea aceptable sólo si se realizan monitoreos específicos

que reduzcan el margen de riesgo que su utilización acarrea.

(1)Laboratorios que comercializan clozapina: Novartis-Lapanex/ Fabra-Clozapina Fabra.

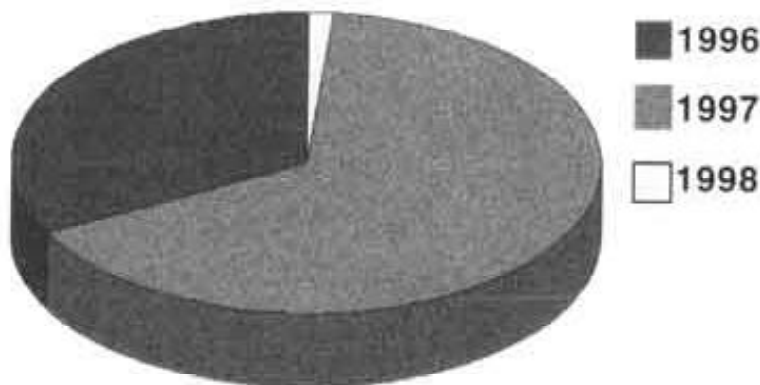
INTERACCIONES EN EL PROGRAMA DE MONITOREO



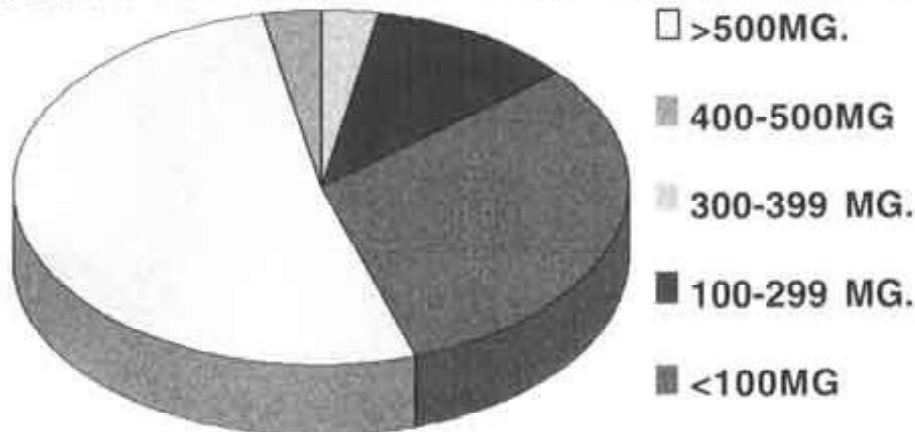
LEUCOPENIA	DEFINICION(RGB/RAN)	Nº	PORCEN.(%)
LEVE	3000-3500/mm ³ / 1500-2000/mm ³	260	4.12
MODERADA	3000-2000/mm ³ / 1000-1500/mm ³	57	0.9
SEVERA	2000-1000/mm ³ / 1000-500/mm ³	17	0.26
AGRANULOCITOSIS	<1000/mm ³ / <500/mm ³	14	0.23

RGB: recuento de glóbulos blancos; RAN: recuento absoluto de neutrófilos

DISTRIBUCION ANUAL DE PACIENTES INCLUIDOS EN EL PROGRAMA



DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES DE ACUERDO A LAS DOSIS RECIBIDAS



CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES CON AGRANULOCITOSIS

Iniciales paciente	Sexo	Edad (años)	Dosis de clozapina (mg/día)	Tiempo al evento (días)	GM-CSF (Número de dosis)	Infecciones severas	Drogas coadministradas
QG	F	25	250	56	10	SI	
NLM	M	26	300	7	5	NO	
ME	F	61	450	38	13	NO	
GN	F	51	200	52	13	NO	Clotiapina /Clomipramina Levomepromazina
CR	M	NR	100	572	5	NO	Carbamazepina
ZF	M	18	NR	74	16	SI	Levomepromazina/Etilefrina
BC	M	26	250	87	11	NO	
AV	M	35	600	31	6	SI	
TB	F	57	50	109	5	NO	Carbamazepina /Clonazepam
GC	F	67	50	49	12	NO	Diltiazem
MM	M	22	225	197	10	SI	
NA	F	77	75	202	2	NO	Zolpidem/Alprazolam
CC	F	32	50	2	1	NO	Sulfametoxazol trimetoprima

Bibliografía : 1. Baldessarini R.J. Clozapine, a novel antipsychotic agent NEJM 1991; 324 (11) 746-754.
 2. Heinrich K. Psychopharmacology since 1952 . Fortschr Neurol Psychiatr 1994 : 62(2) 31-9.
 3. Stephens P. A review of clozapine: an antipsychotic for treatment-resistant schizophrenia. Compr Psychiatry 1990: 31(4) 315-26.
 4. Gimenez E., Bignone I., Bolaños R., Foppiano M., Saidon P., Bazerque M., Corazza S. Effect of the patient monitoring program on the risk of clozapine-induced agranulocytosis in Argentina. 1999. 15th International Conference on Pharmacoepidemiology.