

BOLETÍN PARA PROFESIONALES

ANMAT

ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS,
ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

NOVEDADES EN SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS **ENERO-FEBRERO 2012**

Presentamos a continuación las novedades en seguridad de medicamentos, correspondientes al período enero-febrero de 2012. La información, que involucra a distintos principios activos comercializados, incluye las acciones generadas a nivel internacional y nacional. El resumen de novedades es elaborado periódicamente y puede ser consultado en la página web de la ANMAT (www.anmat.gov.ar) ingresando en "Sistemas de Vigilancia" y luego en "Farmacovigilancia".

ATOMOXETINA: Simpaticomimético de acción central- Aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial.

(Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, España 5/12/2011)

(MHRA, Reino Unido, 5/12/2011)

Ambas agencias han publicado nuevas recomendaciones para el uso de atomoxetina en niños y adolescentes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Las mismas fueron elaboradas a partir de la revisión de datos procedentes de ensayos clínicos, que evidencian aumentos significativos en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca asociados al fármaco.

Además, se actualizaron las fichas técnicas y los prospectos de los productos que contienen atomoxetina en los países de referencia.

http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_25-2011.htm

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/Monthlylistsofinformationforhealthcareprofessionalsonthesafetyofmedicines/CON140590>

En la Argentina, el laboratorio Eli Lilly informó en un IPAS (Informe Periódico de Actualización de Seguridad) correspondiente a 2011 que incorporó feocromocitoma como contraindicación.

Esta Administración ha iniciado el expediente Nº 1-47-1913-12-7, por el cual solicita a los titulares de certificados de medicamentos que contienen Atomoxetina que modifiquen la información en sus prospectos, adecuándolos a la siguiente advertencia:

- El uso de atomoxetina esta contraindicado en pacientes con trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares graves.
- Si se considera iniciar un tratamiento con este fármaco, se recomienda un minucioso examen físico y de la historia clínica, para evaluar la presencia de enfermedad cardíaca.
- Debe utilizarse con precaución en pacientes que pudiesen empeorar su condición por un aumento de la presión arterial o de la frecuencia cardíaca (pacientes

con hipertensión, taquicardia, o enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares).

- La frecuencia cardíaca y la presión arterial deben medirse y registrarse antes de comenzar el tratamiento, después de cada ajuste de dosis y al menos cada seis meses durante el tratamiento. Si, durante el tratamiento, el paciente desarrolla sintomatología cardiológica, debe ser derivado a un cardiólogo para su evaluación inmediata.

QUININA: Metanolquinolina, fármacos que se utilizan en trastornos músculo-esqueléticos - Restricción de la indicación y actualización de los datos de seguridad.

(AFSSAPS, Francia 16/01/2012)

La agencia francesa, tras una revisión de los datos de seguridad, decidió restringir las indicaciones de los productos que poseen quinina sólo para los casos de calambres nocturnos idiopáticos que no respondieron a las medidas no farmacológicas. Aclara que, en ausencia de respuesta tras cuatro semanas de tratamiento, el mismo debe suspenderse. Además, alerta sobre el riesgo de aparición de eventos adversos inmunoalérgicos (pancitopenia, trombocitopenia, shock anafiláctico y hepatitis) en especial al inicio del tratamiento, y de cuadros de cinchonismo. Si ello ocurre, debe suspenderse de inmediato la administración del fármaco.

<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Quinine-indiquee-dans-le-traitement-des-crampes-idiopathiques-restriction-de-l-indication-et-mise-a-jour-des-donnees-de-securite-des-specialites-concernees-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

En nuestro país, actualmente se comercializa un producto que contiene quinina, cuya indicación es concordante con la propuesta por la agencia francesa.

Se recomienda a los médicos tratantes

que presten atención ante la aparición de efectos adversos inmunoalérgicos (pancitopenia, trombocitopenia, shock anafiláctico y hepatitis) y cuadros de cinchonismo, sobre todo al inicio del tratamiento con quinina. Además, se recomienda la suspensión del fármaco ante el desarrollo de cualquiera de los efectos adversos mencionados anteriormente. De la misma manera, debe suspenderse el mismo si, tras cuatro semanas de tratamiento, no se observan beneficios.

FINGOLIMOD: Modulador de los receptores de la esfingosina-1-fosfato. Eventos adversos cardiovasculares y muerte.

(EMA, Unión Europea 20/01/2012)

(Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, España 20/01/2012)

(AFSSAPS, Francia 20/01/2012)

Teniendo en cuenta los casos de muerte y eventos cardiovasculares reportados en pacientes que habían iniciado tratamiento con fingolimod, las agencias mencionadas comunicaron recientemente que iniciarán una revisión de los riesgos y beneficios asociados a dicha droga en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

En espera de los resultados finales, las agencias recomiendan:

- Antes de la primera dosis de fingolimod, realizar un ECG basal a los pacientes;
- Durante las seis horas siguientes, realizar un monitoreo continuo con ECG y mediciones de presión arterial y frecuencia cardíaca al menos cada hora;
- Si durante estas seis primeras horas postratamiento el paciente presenta alguna manifestación cardiológica, será necesario prolongar la monitorización.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/20

12/01/human_pha_detail_000050.jsp&mid=WC0b01ac058001d126

http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_01-2012.pdf

<http://www.afssaps.fr/index.php/Infos-de-securite/Points-d-information/Gilenya-R-fingolimod-renforcement-de-la-surveillance-cardio-vasculaire-de-tous-les-patients-durant-les-24-heures-suivant-la-premiere-prise-Point-d-information>

Continuando con la información de seguridad brindada respecto a este medicamento en las novedades internacionales en seguridad de medicamentos de diciembre de 2011, y a la espera de conclusiones finales, esta Administración recomienda a los profesionales de la salud:

- Antes de administrar la primera dosis de fingolimod, se realizara un electrocardiograma a todos los pacientes;
- Durante las seis horas siguientes a la administración de la primera dosis de fingolimod, se recomienda realizar la monitorización electrocardiográfica continua y mediciones de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca al menos cada hora;
- Si durante este tiempo el paciente presenta algún signo o síntoma cardiológico, será necesario prolongar el tiempo de monitorización,
- Se deberá instruir a los pacientes para que, si presentan algún signo o síntoma cardiológico, se pongan en contacto con un médico inmediatamente.

En nuestro país, este fármaco se encuentra bajo un Plan de Gestión de Riesgos (PGR). Esta Administración continuará con la evaluación de la información de seguridad

surgida a partir del mismo.

NATALIZUMAB: Anticuerpo monoclonal - Nuevo factor de riesgo para la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al uso de natalizumab.

(FDA, EEUU 20/01/2012)

La FDA informa que se ha identificado la presencia de anticuerpos anti-virus JC como un nuevo factor de riesgo para la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al uso de natalizumab. Por ello, recomienda que se consideren los riesgos y beneficios del tratamiento en pacientes con anticuerpos positivos y con uno o más factores de riesgo para LMP, como tratamiento prolongado con natalizumab (especialmente más de 2 años) o tratamiento previo con un inmunosupresor. Se actualizó el prospecto del producto con esta información y se brinda información adicional para los pacientes y los profesionales de la salud.

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm288186.htm>

Ante la información surgida en relación al efecto adverso leucoencefalopatía multifocal progresiva, esta Administración comunica a los pacientes:

- Que, a partir de esta nueva información, el médico tratante pueda solicitar una prueba en sangre para detectar anticuerpos contra el virus que causa esta enfermedad.
- En el caso de que se detecten anticuerpos contra este virus, y de que existan otros factores de riesgo para esta enfermedad, el riesgo de presentar esta afección se encuentra aumentado.
- Que toda duda o preocupación sobre el uso de natalizumab y sobre la aparición de LMP debe ser discutida con el médico

tratante.

- Que toda reacción adversa que se presente durante el tratamiento con natalizumab debe ser comunicada al médico.

Por otra parte, esta Administración recomienda a los médicos tratantes:

- Informar a los pacientes que la LMP puede presentarse durante el tratamiento con natalizumab.
- Considerar realizar la detección de anticuerpos anti-virus JC previo al inicio del tratamiento o durante el mismo.
- Considerar que los pacientes con anticuerpos negativos también tienen posibilidades de desarrollar LMP (por falsos negativos de la prueba o nuevas infecciones). Además, considerar en estos pacientes la repetición de la prueba en forma periódica.
- Informar a los pacientes que consulten ante cualquier síntoma sugestivo de LMP.
- Ante el primer signo o síntoma de LMP, discontinuar el tratamiento con natalizumab.
- Reportar al Sistema Nacional de Farmacovigilancia los efectos adversos relacionados con este fármaco.

En nuestro país, este fármaco se encuentra bajo un Plan de Gestión de Riesgos (PGR). Esta Administración continuará con el análisis de la información de seguridad surgida a partir del mismo, y evaluará la necesidad de modificar el prospecto de los productos que contengan este principio activo.

DORIPENEM: Antibióticos Betalactámicos, Carbapenemes - Aumento de la tasa de mortalidad y disminución de la tasa de curación de las neumonías asociadas a ventilación en un ensayo clínico.

(31/01/2012 Health Canada, Canadá)

La agencia canadiense ha comunicado, en conjunto con Janssen Inc., que un ensayo clínico que evaluaba la seguridad y la eficacia de un tratamiento fijo de 7 días de doripenem para las neumonías asociadas a ventilador (NAV) ha sido suspendido prematuramente. Esta decisión fue consecuencia del hallazgo de una mayor tasa de mortalidad y de una menor tasa de curación en pacientes tratados durante 7 días con este fármaco, a una dosis de 1g cada 8 horas, en comparación con aquellos tratados por un periodo de 10 días con imipenem-cilastatina. En base a estos datos, se decidió actualizar la información de la monografía del producto. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2012/doribax_nth-aah-eng.php

Teniendo en cuenta estos hallazgos, la ANMAT recomienda que la duración del tratamiento de la neumonía asociada a ventilación con doripenem sea establecida en base a la severidad de la enfermedad, el patógeno aislado y la respuesta clínica del paciente. La dosis recomendada en neumonía intrahospitalaria, incluida neumonía asociada a ventilación, es de 500 mg cada 8 hs.

El laboratorio Janssen-Cilag, titular de la especialidad medicinal, informó a la Dirección de Evaluación de Medicamentos de esta Administración el cierre de todos los ensayos clínicos en curso con doripenem, iniciando el expediente Nº 1-47-556-12-8 con la información pertinente.

BORTEZOMIB: Agente antineoplásico – Riesgo de muerte asociado a la administración intratecal.

(31/01/2012 Health Canada, Canadá)

La agencia canadiense ha alertado, en conjunto con Janssen Inc., que existe riesgo de

muerte asociado a la administración intratecal de este fármaco. Se han reportado tres casos de muerte a nivel mundial, al administrar bortezomib por vía intratecal en forma concomitante con la administración parenteral.

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2012/velcade_hpc-cps-eng.php

Basándose en esta información, la ANMAT recomienda a los profesionales de la salud:

- Administrar bortezomib sólo por vía intravenosa, ya que es la única aprobada para este fármaco,
- Administrar la quimioterapia destinada a la vía intratecal en otro momento diferente al de la administración de la quimioterapia parenteral.
- Etiquetar las jeringas con el nombre del fármaco y la vía de administración, y procurar un doble chequeo de la información antes de administrarlo.

MEPROBAMATO – Tratamiento de la cefalea tensional y de la ansiedad - Suspensión de la comercialización.

(EMA, Unión Europea, 20/01/2012)

La Agencia Europea de Medicamentos ha realizado una revisión de la seguridad y eficacia de las especialidades medicinales que contienen Meprobamato, y ha llegado a la conclusión de que su uso conlleva un desequilibrio en la relación riesgo-beneficio, ya que produce efectos adversos serios.

Entre los eventos adversos fueron reportados los siguientes: confusión y pérdida de conciencia (en especial en personas de edad avanzada) y adicción cuando se usa durante períodos prolongados, con graves síntomas de abstinencia al interrumpir bruscamente el tratamiento.

También se ha observado mal uso del medicamento con tratamientos por períodos

mayores a los recomendados, y casos de sobredosis con coma y muerte. Por este motivo, la EMA ha decidido suspender la comercialización de las especialidades medicinales que contienen Meprobamato.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/meprobamate/human_referral_000293.jsp&mid=WC0b01ac0580024e99

En nuestro país se encuentran registradas cinco especialidades medicinales que contienen Meprobamato, pero ninguna de ellas se comercializa. Esta Administración dará curso a la cancelación de los certificados de todas las especialidades medicinales que contienen Meprobamato.

INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES - Agentes antiulcerosos - Diarrea asociada a Clostridium Difficile.

(FDA, EEUU, 08/02/2012)

(Health Canada, Canadá, 16/02/2012)

Las agencias norteamericana y canadiense publicaron en sus páginas web que existe mayor riesgo de diarrea asociada a Clostridium Difficile en pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de bomba de protones (IBP).

El diagnóstico debe tenerse en cuenta en el caso de pacientes que presenten diarrea que no mejora y consuman estos medicamentos.

Ambas agencias recomiendan realizar tratamiento con IBP durante el menor período de tiempo posible y con las dosis más bajas, como así también consultar inmediatamente a un profesional en caso de diarrea, dolor abdominal y fiebre que no mejora.

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm290510.htm>

http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2012/2012_23-eng.php

Durante el período 2009-2011, esta Administración Nacional recibió 35 reportes de eventos adversos de pacientes que se encontraban recibiendo IBP, de los cuales 8 fueron por diarrea, aunque ninguna reportada por *Clostridium Difficile*.

Es preciso mencionar que los estudios en los que se basa esta advertencia tienen limitaciones importantes en cuanto al diseño. Por otro lado, debe considerarse la existencia de otros factores relacionados con la aparición de diarrea por *Clostridium Difficile*, como edad avanzada, uso de antibióticos y hospitalización.

Por lo tanto, esta Administración recomienda:

- Realizar tratamiento con IBP por el menor período de tiempo posible y con las dosis más bajas adecuadas para la patología.

- Notificar a los pacientes que, en el caso de que experimenten diarrea, dolor abdominal y fiebre que no desaparece, consulten inmediatamente a un profesional.

- Reportar todos los eventos de diarrea por *Clostridium Difficile* por IBP al Departamento de Farmacovigilancia. snfvg@anmat.gov.ar

METOCLOPRAMIDA – Antinauseoso y antiemético – Contraindicación en menores de 18 años.

(AFFSAPS, Francia, 08/02/2012)

La Agencia Francesa ha reevaluado el riesgo-beneficio del uso de metoclopramida en menores de 18 años, y ha concluido que existe un riesgo significativo de eventos adversos extrapiramidales y que el beneficio del producto en este grupo etario no está suficientemente fundamentado. Por ello, contraindica su uso en menores de 18 años.

<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Contre-indication-de-s-specialites-a-base-de-metoclopramide-Primper>

an-R-et-generiques-chez-l-enfant-et-l-adolescent-et-renforcement-des-informations-sur-les-risques-neurologiques-et-cardiovasculaires-Lettre-aux-professionnels-de-sante

Esta Administración Nacional, por su parte, recomienda utilizar Metoclopramida en menores de 18 años, con las dosis más bajas y por el menor intervalo de tiempo.

De ser posible, la ANMAT sugiere sustituirlo por otros medicamentos antieméticos, según criterio médico. Se recuerda que la única indicación con probada eficacia en este grupo etario es la intubación del intestino delgado.

Por otro lado, el Departamento de Evaluación de Medicamentos de la ANMAT realizará una reevaluación de todos los prospectos de las especialidades medicinales que contienen Metoclopramida.

BEVACIZUMAB (AVASTIN) - Falsificación de producto. (FDA, EEUU, 14/02/2012)

La agencia norteamericana publicó en su página web una advertencia destinada a profesionales de la salud y pacientes, en relación a una presentación falsificada de Avastin 400mg/16ml. La versión falsificada lleva el nombre de Avastin, fabricado por Roche, y no contiene el ingrediente activo Bevacizumab. Los lotes en cuestión son los siguientes: B6010, B6011B02 y B86017.

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm291968.htm>

La firma Productos Roche S.A.Q. e I. comunicó mediante expediente (N° 1-47-3221-12-9) la situación en nuestro país e informó que los lotes detallados del producto no se encuentran en circulación en el mercado argentino.

Esta Administración Nacional recibió consultas sobre el uso oftálmico de Bevacizumab. Se solicitó la modificación de la información contenida en el prospecto, incluyendo la contraindicación de esta especialidad medicinal en esta forma farmacéutica para la vía oftálmica.

ALISKIREN – Inhibidor de la renina – Aumento del riesgo cardiovascular y efectos adversos renales.

(EMA, Unión Europea, 17/02/2012)

(Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, España, 17/02/2012)

(MHRA, Reino Unido, 27/02/2012)

Poco tiempo atrás, las agencias regulatorias de España, Canadá, Reino Unido y la Unión Europea habían comunicado la reevaluación del balance riesgo-beneficio de Aliskiren. Ello a partir de la interrupción del ensayo clínico Altitude, en el que se observaron casos de ictus, complicaciones renales, hiperpotasemia e hipotensión en los pacientes que recibieron Aliskiren en comparación con placebo.

Más recientemente, las agencias revisaron el balance riesgo-beneficio e introdujeron nuevas restricciones para el uso de Aliskiren en combinación con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECA) y antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II). El uso combinado de Aliskiren con IECA o ARA II está contraindicado en pacientes diabéticos y en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, y para el resto de los pacientes no recomiendan el uso combinado de Aliskiren junto con IECA o ARA II.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/02/WC500122913.pdf

<http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012>

/NI-MUH_03-2012.htm

Esta Administración Nacional recomienda:

-En pacientes diabéticos o con insuficiencia renal moderada o grave, que utilizan IECA o ARAII: suspender el tratamiento con Aliskiren y no iniciar uno nuevo.

-Para aquellos pacientes que utilizan este tratamiento en combinación: valorar cuidadosamente si los beneficios para el paciente superan los riesgos potenciales, y evaluar en consecuencia la pertinencia de la continuación del tratamiento.

Por otro lado, se ha iniciado el expediente número 1-47-3510-12-7, en el que se solicita a los titulares del registro de especialidades medicinales que contienen Aliskiren la modificación de la información de las contraindicaciones y advertencias en los prospectos.

CEFTRIAXONA– Antibiótico beta-lactámico – Riesgo de precipitación con infusiones de calcio en neonatos.

(FDA, EEUU, 02/2012)

La agencia norteamericana ha incluido, entre las contraindicaciones y advertencias del antibiótico ceftriaxona, a los recién nacidos (hasta 28 días de vida) que requieren tratamiento con soluciones endovenosas que contengan calcio, tales como nutrición parenteral, debido al riesgo de precipitación de ceftriaxonato de calcio.

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm215504.htm>

En nuestro país se comercializan ocho especialidades medicinales que contienen Ceftriaxona.

Por medio del expediente N° 1-47-3511-12-0, se ha solicitado a los titulares de registro de estos productos la modificación de la información contenida en los prospectos, incluyendo esta nueva contraindicación.



ANMAT

Administración Nacional de Medicamentos
Alimentos y Tecnología Médica

0800-333-1234 | 4340-0800 int. 1159, 1169 y 1170

ANMAT Responde

responde@anmat.gov.ar

- CONSULTAS SOBRE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS, PRODUCTOS MÉDICOS,
COSMÉTICOS Y DOMISANITARIOS



- RESPUESTA AL CONSULTANTE

ANMAT - Av. de Mayo 869 (1084) Capital Federal

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

Vigilancia Alimentaria
0800-222-6110
vigi.alimentaria@anmat.gov.ar

**CONSULTAS SOBRE FALTA DE EFICACIA, FALLAS DE CALIDAD Y
EFECTOS ADVERSOS DE MEDICAMENTOS:**

Farmacovigilancia
(011) 4340-0800 internos 1164/66
snfvg@anmat.gov.ar

CONSULTAS SOBRE FARMACIAS Y DROGUERÍAS:

Ministerio de Salud de la Nación
Dirección de Fiscalización Sanitaria
(011) 4379-9000