



ANMAT

Administración Nacional de Medicamentos,
Alimentos y Tecnología Médica

NOVEDADES EN SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS DEL AÑO 2010

Durante el año 2010 se elaboraron más de 50 informes semanales, basados en los datos publicados por las diferentes agencias internacionales, por publicaciones científicas y por la propia información generada por el Departamento. A continuación se expone un resumen de las recomendaciones más importantes y de los comunicados emitidos por la ANMAT.

CAMBIOS EN LA PRESCRIPCIÓN DE OLANZAPINA EN ADOLESCENTES (29/01/10)

El laboratorio Lilly y la FDA notificaron a los profesionales de la salud sobre los cambios en la información relacionada con la prescripción de Olanzapina para el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar de tipo I en adolescentes (13-17 años) indicando lo siguiente:

- Sección 1, indicaciones y uso: los médicos deben considerar el potencial aumento de peso e hiperlipidemia (más en los adolescentes, en comparación con los adultos).

- Sección 17.14, Olanzapina está indicado como parte integral de un programa de tratamiento para pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar, que puede incluir otras medidas (psicológicas, educativas, sociales). La eficacia y seguridad de Olanzapina no ha sido establecida en pacientes pediátricos menores de 13 años.

ACTUALIZACIÓN DE INFORMACIÓN DE NATALIZUMAB (05/02/10)

Se utilizó en la Argentina bajo un sistema de uso compasivo, y recién a partir de octubre de 2009 se comercializa normalmente. Aquellos profesionales que indican este principio activo, deben hacerlo según el plan de minimización de riesgo establecido conjuntamente entre el laboratorio productor y el Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT.

La FDA notificó a los profesionales sanitarios y a los pacientes tratados con esta droga que el riesgo de desarrollar leucoencefalopatía multifocal progresiva aumenta con el número de infusiones de Tysabri recibidas. Esta nueva información de seguridad, basada en informes de 31

casos confirmados de LMP, fue incluida en el prospecto del medicamento Tysabri y en la guía de medicación para el paciente. Basándose en la información disponible, la FDA considera que los beneficios clínicos de Tysabri siguen siendo superiores a los riesgos potenciales. Las revisiones del prospecto de Natalizumab y de la guía del paciente, con el uso continuo del Programa de Prescripción, están destinadas a maximizar el uso seguro de Tysabri y la identificación de nuevos casos de LMP. En la Argentina no se han registrado casos de LMP, y actualmente el laboratorio comercializador (Biogen Idec) ha enviado el "Programa de Manejo de Riesgos", actualizado a noviembre de 2010.

NUEVOS REQUISITOS DE SEGURIDAD PARA LOS AGONISTAS BETA ADRENÉRGICOS DE ACCIÓN PROLONGADA (18/02/10)

La FDA anunció cambios en las indicaciones de los beta agonistas de acción prolongada utilizados en el tratamiento del asma. Las modificaciones se basan en el análisis que se efectuó sobre los estudios clínicos disponibles, que demostraron un mayor riesgo de exacerbaciones graves que provocaron la hospitalización de pacientes pediátricos y adultos, así como la muerte de algunos de ellos. La agencia norteamericana también solicitó la implementación de un Programa de Minimización de Riesgos, a fin de ayudar a garantizar el uso seguro de estos productos.

A pesar de los beneficios conocidos de la utilización de estos fármacos, los análisis indican que existe un aumento en el riesgo de exacerbación grave de asma en algunos pacientes que utilizan un agonista beta adrenérgico de acción prolongada, comparado con aquellos que no los utilizan.

Con el fin de garantizar el uso seguro de estos medicamentos, la FDA requirió a los fabricantes que desarrollen este Programa de Minimización de Riesgos para los profesionales sanitarios y los pacientes.

SAQUINAVIR: PROLONGACION INTERVALO QT (23/02/10)

La FDA notificó a los profesionales de la salud y a los pacientes que está llevando a cabo una revisión de los datos, surgidos a partir de ensayos clínicos, que alertan sobre los potenciales efectos adversos serios a nivel cardiovascular asociados al uso de saquinavir, en combinación con ritonavir. Estas dos drogas se utilizan para el tratamiento de la infección por el VIH: el ritonavir es administrado a una dosis baja en forma concomitante con saquinavir, determinando de esta manera un incremento en la concentración de este último (este proceso es conocido como "boosting").

Los datos sugieren que la administración concomitante de las dos drogas podría afectar la actividad eléctrica del corazón, determinando la

prolongación del intervalo Qt o PR. La prolongación del intervalo Qt puede incrementar el riesgo de desarrollar una arritmia potencialmente fatal denominada "torsión de punta", en tanto que la prolongación en el intervalo PR puede ocasionar desde la disminución en la frecuencia cardíaca hasta la producción de bloqueo auriculo-ventricular.

Ambas drogas no deberían ser prescritas conjuntamente en pacientes que están recibiendo fármacos que prolongan el intervalo QT.

RETIRO DE LOTES DE IBUPIRAC SUSPENSIÓN AL 2% (22/03/10)

Las alteraciones organolépticas (sabor y olor) que motivaron el recupero de los 33 lotes de Ibupirac suspensión 2% Sabor Naranja, se debieron a una alteración de la capacidad de conservación del producto que originó un crecimiento de levaduras. Los análisis para la identificación de microorganismos, realizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas "Dr. Carlos Malbrán" y en el Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas "Dr. Julio Maiztegui", dieron por resultado que se trata de una levadura que normalmente se encuentra distribuida normalmente en el ambiente y la piel.

Consultados cuatro expertos infectólogos, tres de ellos informaron que esta levadura no comportaría riesgo sanitario. Una cuarta opinión refiere virulencia baja, considerándola un patógeno oportunista que no constituye riesgo sanitario.

El Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT ha recibido reportes de efectos adversos presuntamente relacionados a la administración de Ibupirac 2%. Asimismo el Laboratorio Pfizer, titular de la marca registrada del producto, ha informado a esta Administración que recibió notificaciones del mismo carácter. Las reacciones adversas probablemente relacionadas son de tipo gastrointestinal, erupciones cutáneas y fiebre.

Se recomienda que, ante cualquier duda sobre la aparición de los síntomas antes descriptos, se realice una consulta con el pediatra.

ACTUALIZACION VACUNA ROTAVIRUS (23/03/10)

La ANMAT informa que, en base a los últimos anuncios de la FDA y la EMA referidos al uso de Rotarix (vacuna de rotavirus), la OMS recomienda a todos los países que no discontinúen el uso de la vacuna, pues las últimas investigaciones en la materia arrojaron como resultado que no representa una amenaza para la salud pública. De esta manera, la OMS reafirma la condición de vacuna precalificada y establece un seguimiento cercano del tema.

La vacuna mencionada no se encuentra incluida en el Programa Nacional de Inmunización del Calendario Nacional de Vacunación del Ministerio de Salud. La ANMAT tiene registrada la vacuna con la indicación "prevención de gastroenteritis causada por serotipos de rotavirus tipo G1 y no G1 a partir de 6 semanas de edad". Esta vacuna está sujeta al plan de vigilancia de efectos postvacunales de la Oficina Sanitaria Panamericana, llamado SANEVA.

La ANMAT adhiere a la recomendación de la OMS de continuar con el uso de la vacuna, y ha requerido además una modificación en el plan de vigilancia vigente para aumentar la detección de posibles efectos adversos referidos al uso de la misma.

COTRIMOXAZOL: INCREMENTO DEL RIESGO DE SANGRADO INTESTINAL EN PACIENTES CON WARFARINA (14/04/10)

La Drug Information Association (DIA) informó que científicos del Instituto de Ciencias Clínicas de Evaluación Canadiense alertaron a los pacientes bajo tratamiento con warfarina que deben evitar el uso concomitante con Cotrimoxazol. Ello debido a que evidencia publicada recientemente demostró que los pacientes en tratamiento con warfarina que reciben cotrimoxazol en forma concomitante, presentan un riesgo casi cuatro veces mayor de padecer una hemorragia gastrointestinal, en comparación con aquellos que no recibieron este antibiótico. Cabe recordar que el Cotrimoxazol es un inhibidor del citocromo P450 2C9, el cual participa activamente en el metabolismo de la warfarina.

ACTUALIZACIÓN DE INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE AGONISTAS GNRH (03/05/10)

La FDA notificó sobre la revisión preliminar en curso, que sugiere un aumento en el riesgo de diabetes y otras enfermedades cardiovasculares en los hombres tratados con agonistas de la GnRH. Ambas drogas suprimen la producción de testosterona, hormona que interviene en el crecimiento del cáncer de próstata.

La mayoría de los estudios revisados por la agencia norteamericana evidenciaron un pequeño, pero estadísticamente significativo aumento, en el riesgo de desarrollar diabetes y/o eventos cardiovasculares en pacientes bajo tratamiento con agonistas GnRH.

En consecuencia, la FDA recomienda que los pacientes que recibieron agonistas de la GnRH deben efectuar controles de glucemia y descartar la presencia de enfermedades cardiovasculares, no suspendiendo el tratamiento con estos agonistas a menos que su profesional de la salud así lo indique.

POSIBLE INCREMENTO EN EL RIESGO DE FRACTURAS ASOCIADAS AL USO DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (25/05/10)

La FDA notificó a los profesionales sanitarios y a los pacientes sobre las revisiones que actualmente se están efectuando a los prospectos de todos los fármacos de la familia de los inhibidores de la bomba de protones. Ello a fin de incluir una nueva información de seguridad que alerte sobre el posible aumento del riesgo de desarrollar fracturas de cadera, de muñeca y de la columna vertebral en pacientes tratados con estos medicamentos.

La nueva información de seguridad se basa en la revisión que efectuó la agencia norteamericana, a partir de varios estudios epidemiológicos que demostraron que los pacientes que presentaron mayor riesgo de desarrollar estas fracturas recibieron altas dosis de inhibidores de la bomba de protones y/o los utilizaron durante más de un año.

En consecuencia, la FDA está recomendando a los profesionales de la salud que, cuando decidan prescribir inhibidores de la bomba de protones, consideren en forma prioritaria la posibilidad de optar por la dosis más baja de los mismos y durante el tiempo más breve posible.

ACTUALIZACION DE SEGURIDAD DE VARENICICLINA (31/05/10)

La Agencia Canadiense publicó nueva información sobre Vareniciclina, la cual también fue incluida en el prospecto aprobado en nuestro país:

- Se incorporó un BOXED WARNING remarcando la importancia de las recomendaciones para los profesionales de salud, acerca de la detección de eventos adversos neuropsiquiátricos. También se incluyó un alerta sobre los raros reportes de reacciones de hipersensibilidad, tales como el angioedema, y de reacciones cutáneas serias incluyendo casos de Síndrome de Stevens-Johnson y de eritema multiforme;
- Se adicionó una sección en la cual se aconseja qué información deben compartir los prescriptores con los pacientes, tanto antes como durante el tratamiento con esta especialidad medicinal.

ACTUALIZACIÓN DE SEGURIDAD EN LEFLUNOMIDA: RIESGO DE DAÑO HEPÁTICO SEVERO (13/07/10)

La FDA incorporó al prospecto de leflunomida, un medicamento utilizado para el tratamiento de la artritis reumatoidea, la siguiente información sobre la posibilidad de desarrollar lesión hepática severa:

- Los pacientes con enfermedad hepática preexistente o con elevación de enzimas hepáticas (ALT superior a dos veces el límite superior de lo normal) no deben recibir tratamiento con leflunomida.

- Deberá tenerse precaución respecto a los pacientes que estén recibiendo otros fármacos que puedan causar daño hepático.

- Durante los tres primeros meses de comenzado el tratamiento, las enzimas hepáticas deben controlarse al menos una vez al mes, y luego trimestralmente.

- Si la ALT aumenta más de dos veces el límite superior de lo normal en los pacientes tratados, la droga debe ser suspendida.

En la Argentina se notificó un caso de insuficiencia hepática, con necesidad de trasplante, en una paciente que había recibido leflunomida conjuntamente con otros medicamentos.

NIMODIPINA: ERRORES DE MEDICACION ASOCIADOS A SU USO POR VÍA ENDOVENOSA (02/08/10)

La nimodipina es un medicamento indicado para el tratamiento de las complicaciones neurológicas de la hemorragia subaracnoidea (ruptura de vasos sanguíneos en el cerebro) y sólo está disponible en forma de cápsulas.

La FDA recordó a los profesionales sanitarios que las cápsulas orales de nimodipina deben ser administradas exclusivamente por vía oral o a través de una sonda nasogástrica, y nunca por vía intravenosa. La administración intravenosa de nimodipina puede ocasionar la muerte, producir paro cardíaco y ocasionar importantes descensos de la presión arterial y otras complicaciones diferentes a nivel cardiovascular.

MENINGITIS ASÉPTICA ASOCIADA AL USO DE LAMOTRIGINA (12/08/10)

La FDA notificó que la especialidad medicinal Lamictal, que contiene el principio activo lamotrigina, puede causar meningitis aséptica. La agencia norteamericana está revisando la sección de advertencias y precauciones del prospecto del medicamento, para incluir información que alerte sobre este posible riesgo.

En la Argentina se notificó un caso de meningitis aséptica por dicho principio activo.

Carbidopa/levodopa/entacapone (STALEVO): POSIBLE INCREMENTO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR (20/08/10)

La FDA se encuentra evaluando los datos de ensayos clínicos que sugieren que los pacientes bajo tratamiento con Stalevo ®, una

combinación de carbidopa/ levodopa y entacapone, pueden presentar un mayor riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte por causa cardiovascular) en comparación con los pacientes que tomaban carbidopa/levodopa, disponible comercialmente bajo el nombre Sinemet ®.

Ambas especialidades medicinales, Stalevo ® y Sinemet ®, han demostrado ser efectivas para el tratamiento de los síntomas de la enfermedad de Parkinson.

La FDA está explorando otras maneras de evaluar si Stalevo ® aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares, y publicará la información cuando la revisión en curso se encuentre terminada.

NUEVAS ADVERTENCIAS SOBRE EL USO DE GADOLINIO EN PACIENTES CON ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL (09/09/10)

La FDA solicitó cambios en el prospecto de los agentes de contraste a base de gadolinio, a fin de minimizar el riesgo de desarrollar fibrosis sistémica nefrogénica, una rara pero grave entidad clínica asociada con el uso de GBCAs en ciertos pacientes con disfunción renal.

Los agentes de contraste a base de gadolinio son fármacos intravenosos utilizados en los procedimientos de diagnóstico por imagen para mejorar la calidad de la imagen de la resonancia magnética (RM) o de la angiografía por resonancia magnética. Estas modificaciones en el prospecto se llevan a cabo para ayudar a asegurar que estos medicamentos se usen apropiadamente, y que los pacientes en riesgo de desarrollar fibrosis nefrogénica sistémica reciban un seguimiento activo para la detección precoz del desarrollo de esta entidad infrecuente. Los síntomas incluyen el endurecimiento y estrechamiento de la piel, manchas rojas u oscuras en la piel y rigidez de la misma. Cabe destacar que esta entidad también puede causar la fibrosis de los órganos internos que conduzca a la muerte de los pacientes. Actualmente, no existe un tratamiento eficaz para la NSF.

En la Argentina, también fueron solicitados tales cambios en los prospectos.

PIOGLITAZONA: POTENCIAL DE INCREMENTO EN EL RIESGO DE DESARROLLAR CÁNCER DE VEJIGA (17/09/10)

La FDA notificó que actualmente se están revisando los datos de un estudio epidemiológico en curso, diseñado para evaluar si los pacientes bajo tratamiento con pioglitazona presentan un mayor riesgo de desarrollar cáncer de vejiga. Los resultados de los estudios efectuados en animales y en humanos sugieren que el desarrollo de esta neoplasia es un riesgo potencial que necesita más estudio para ser confirmado.

A la fecha, la revisión está en curso y no hay conclusiones definitivas sobre el tema, pero la agencia norteamericana actualizará la información cuando la misma esté disponible.

Además, el fabricante del medicamento, Takeda, llevó a cabo un análisis preliminar de los datos y presentó sus resultados a la FDA. Si bien globalmente no hubo asociación estadísticamente significativa entre la exposición y el riesgo de desarrollar cáncer de vejiga, se efectuaron análisis detallados sobre tiempo y cantidad total de la droga recibida. Cabe destacar que se observó un mayor riesgo de cáncer de vejiga en los pacientes que presentaron mayor tiempo de exposición, así como en las personas expuestas a la dosis acumulada más alta de la misma.

ACTUALIZACIÓN INFORMACIÓN DE SEGURIDAD: BIFOSFONATOS (13/10/10)

La FDA actualizó la información disponible en relación al comunicado efectuado previamente en el mes de marzo del corriente año, el cual describía el posible incremento en el riesgo de desarrollar fracturas atípicas de fémur (fracturas diafisarias y subtrocantéreas) en los pacientes que reciben bisfosfonatos para el tratamiento y/o prevención de la osteoporosis.

Esta información se añadirá a la sección de advertencias y precauciones del prospecto de todos los medicamentos aprobados con bisfosfonatos para la prevención y/o el tratamiento de la osteoporosis. Aunque no está claro si los bisfosfonatos son la causa de las mismas, las fracturas de fémur atípicas se han presentado predominantemente en pacientes bajo tratamiento con estos medicamentos, lo cual podría estar relacionado con el uso a largo plazo de los mismos.

La agencia norteamericana solicitará a todos los titulares de los productos comercializados con bisfosfonatos que confeccionen una guía de medicación, la cual deberá ser entregada a los pacientes cuando recojan su prescripción. Esta Guía del Medicamento deberá describir los síntomas principales de la fracturas atípicas de fémur, recomendando a los pacientes que, ante la presencia de dichos síntomas, notifiquen inmediatamente a su médico de cabecera.

ROSIGLITAZONA: RECOMENDACIONES PARA LOS MÉDICOS (29/10/10)

En concordancia con los informes previos disponibles en nuestra página web y la información emitida a nivel internacional por otras agencias regulatorias, acerca de los potenciales riesgos cardiovasculares derivados de la administración del principio activo rosiglitazona, esta Administración Nacional recomienda a los profesionales médicos:

- No iniciar nuevos tratamientos con medicamentos que contengan rosiglitazona.

- Evaluar los factores de riesgo cardiovascular a cada paciente en forma individualizada.

- Implementar la sustitución de rosiglitazona por otras alternativas terapéuticas, manteniendo su administración sólo para los casos estrictamente necesarios.

Por último, se hace saber que la ANMAT exigirá a los titulares de los registros de todas las especialidades medicinales que contengan rosiglitazona, sola o en asociación, que junto al análisis de la información disponible del perfil de seguridad cardiovascular de la droga presenten además un plan de minimización de riesgos.

ACTUALIZACIÓN SOBRE LA INFORMACIÓN DE SIBUTRAMINA: LA FDA RECOMIENDA DISCONTINUAR SU USO (10/08/10)

La FDA recomendó discontinuar la prescripción y el uso de Meridia® (sibutramina), ya que puede generar innecesarios riesgos cardiovasculares para los pacientes bajo tratamiento con dicha especialidad medicinal. La agencia norteamericana ha solicitado que Abbott Laboratories, el fabricante de Meridia®, retire voluntariamente este medicamento del mercado de los Estados Unidos, medida que ha sido llevada a cabo por la firma.

La especialidad medicinal Meridia® fue aprobada por la FDA en noviembre de 1997 para bajar de peso y para el mantenimiento de la pérdida de peso en pacientes con un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 30 (≥ 30) Kg./m² o para los pacientes con un IMC ≥ 27 Kg./m² que presentan otros factores de riesgo cardiovascular.

Debe tenerse en cuenta que el IMC es una medida de la grasa corporal en adultos que se basa en la estatura y el peso. Los pacientes son considerados obesos si presentan un IMC ≥ 30 kg /m² m.

La recomendación de la agencia norteamericana se basa en nuevos datos de los resultados del estudio (llamado SCOUT) el cual demuestra un aumento del 16% en el riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores (IAM no mortal, ACV no mortal y muerte de causa cardiovascular) en pacientes tratados con Meridia® en comparación con los pacientes que tomaron un placebo. Al final de la prueba (60 meses) los pacientes en el grupo de Meridia® perdieron una pequeña cantidad de peso corporal, en comparación con los pacientes del grupo placebo. Por lo tanto, la FDA ha concluido que el riesgo de sufrir un evento adverso cardiovascular asociado al uso de Meridia® en la población estudiada superan cualquier beneficio de la modesta pérdida de peso obtenida con el fármaco.

LA ANMAT SUSPENDE COMERCIALIZACIÓN DE MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN SIBUTRAMINA (19/10/10)

La ANMAT ha suspendido la comercialización y uso de todas las especialidades medicinales que contengan en su formulación la droga sibutramina, indicada para el tratamiento de la obesidad.

La medida fue adoptada luego de que esta Administración Nacional revisara la información difundida recientemente por distintas agencias regulatorias internacionales y por diversas publicaciones especializadas. Luego de un análisis exhaustivo, la ANMAT ha llegado a la conclusión de que los beneficios que aporta la sibutramina para la reducción del peso corporal no justifican los riesgos cardiovasculares potenciales que se han reportado como consecuencia de su uso.

Atento lo expuesto, la ANMAT recomienda a los pacientes que actualmente están recibiendo sibutramina que consulten con su médico otras opciones de tratamiento.

DEXTROPROPOXIFENO (24/11/10)

El dextropropoxifeno es una droga ampliamente utilizada en la Argentina, habiendo sido aprobado su uso en el mercado local hace más de 40 años.

El Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT no ha recibido, en los últimos seis años, ninguna notificación de toxicidad cardíaca relacionada con las distintas especialidades medicinales que contienen el principio activo en cuestión.

En una primera búsqueda en la base de datos del Centro Colaborador de la OPS para la Vigilancia Farmacéutica (Uppsala Monitoring Centre) que contiene aproximadamente 5.000.000 de notificaciones durante más de 30 años, sólo aparecen 120 reportes referidos a la droga mencionada. Sin embargo, en ninguno de ellos se ha probado causalidad entre el dextropropoxifeno y los presuntos efectos adversos que dieran lugar al retiro del mercado por parte de la FDA (arritmias, taquicardia).

En virtud de todo lo expuesto, esta Administración Nacional informa que **se encuentra evaluando** la necesidad de introducir **modificaciones en los prospectos** de las especialidades medicinales que contienen dextropropoxifeno. Asimismo, la ANMAT implementará un **programa de farmacovigilancia proactiva** respecto a dicho principio activo. Los resultados de estas acciones serán comunicados en su oportunidad por las vías de difusión correspondientes, incluyendo esta página web.

Por otra parte, se recomienda a los profesionales de la salud que realicen un **seguimiento de los pacientes** que se encuentran bajo tratamiento con la droga en cuestión, fundamentalmente en lo relacionado con modificaciones en el ECG, alargamiento del PR, ensanchamiento del complejo QRS y prolongación del intervalo QT.