



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud
DIRECCIÓN PROVINCIAL RED DE MEDICAMENTOS
Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Santa Fe, 02 de marzo de 2020

PROGRAMA PROVINCIAL DE FARMACOVIGILANCIA

BOLETÍN INFORMATIVO: N° 03/2020

NOVEDADES NACIONALES E INTERNACIONALES EN SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

NOVEDADES INTERNACIONALES DE AGENCIAS REGULADORAS

DOMPERIDONA / ATC: A03FA03 Propulsivo –Recordatorio acerca de la falta de eficacia en niños y de las contraindicaciones en adultos y adolescentes (MHRA)

La agencia MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) de Reino Unido emitió un recordatorio acerca de la Domperidona, allí la domperidona no se encuentra indicada en niños menores de 12 años o en aquéllos que pesan menos de 35 Kg.

Recomendaciones a los profesionales:

Cambio en la indicación:

- La domperidona se encuentra actualmente autorizada para el alivio de síntomas de náuseas y vómitos solamente en adultos y adolescentes de 12 años o mayores y que pesen 35 kg o más.
- Considerar tratamientos alternativos en niños menores de 12 años que necesiten un alivio de los síntomas de náuseas y vómitos.

Recordatorio de las contraindicaciones:

- Estudios regulatorios europeos muestran que algunos médicos, incluidos los del Reino Unido, no se encuentran informados acerca de las importantes precauciones introducidas en el año 2014.

La domperidona se encuentra contraindicada:

- en pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa, con enfermedades cardíacas subyacentes como la insuficiencia cardíaca congestiva, con trastornos electrolíticos significativos,
- durante la coadministración de fármacos que pueden provocar la prolongación del QT, o fármacos inhibidores potentes de la CYP3A4 (independientemente de su efecto de prolongación del QT),
- en pacientes con hipersensibilidad a la domperidona, con tumor hipofisario secretor de prolactina,
- en pacientes en quienes la estimulación de la motilidad gástrica podría ser perjudicial (por ejemplo, en pacientes con hemorragia gastrointestinal, obstrucción mecánica o perforación)

Recordatorio de las recomendaciones de dosis y duración del tratamiento:

- Para adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores y que pesan 35 Kg o más, la dosis máxima recomendada en 24 h es de 30 mg (intervalo de dosis: 10 mg hasta 3 veces por día)
- La domperidona debería utilizarse a la menor dosis efectiva por la menor duración de tiempo posible y una duración máxima de tratamiento que usualmente no debería exceder 1 semana.

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/852497/Dec-2019-PDF.pdf.pdf

DIRECCIÓN RED DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Bv. Gálvez 1563 CP:S3000AAG - Santa Fe

Tel:(0342)4573710/3713/1930

farmacovigilancia_dbyfcia@santafe.gov.ar



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud
DIRECCIÓN PROVINCIAL RED DE MEDICAMENTOS
Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Santa Fe, 02 de marzo de 2020

GABAPENTIN Y PREGABALINA / ATC: N03AX12 Y N03AX16 Antiepilépticos – Advertencia acerca de trastornos respiratorios severos cuando son coadministrados con depresores del sistema nervioso central o en pacientes con enfermedades pulmonares (FDA)

La evaluación de la FDA muestra que el uso de estos medicamentos, frecuentemente denominados como gabapentinoides, se ha incrementado en el uso bajo prescripción médica, así como el uso incorrecto y el abuso. Los gabapentinoides son frecuentemente combinados con depresores del SNC, lo que incrementa el riesgo de depresión respiratoria. Los depresores del SNC incluyen los opioides, los ansiolíticos, antidepresivos y antihistamínicos. Existe menor evidencia que respalde el riesgo de dificultades respiratorias severas en individuos sanos que reciben solamente gabapentinoides. La FDA continuará monitoreando estos medicamentos como parte del monitoreo de rutina de todos los fármacos aprobados y requieren nuevas advertencias acerca del riesgo de depresión respiratoria para que sea agregado a la información de prescripción de los gabapentinoides. Además han requerido a los laboratorios farmacéuticos realizar ensayos clínicos para evaluar el potencial de abuso, particularmente en combinación con opioides, debido a que el uso incorrecto y el abuso de estos medicamentos en forma conjunta se encuentra en ascenso y el uso concomitante puede incrementar el riesgo de depresión respiratoria.

Recomendaciones a los profesionales:

- La FDA advierte acerca del reporte de depresión respiratoria severa con el uso de gabapentinoides: gabapentin y pregabalina. La mayoría de los casos ocurrieron en asociación con depresores del SNC, especialmente opioides, en situación de un trastorno respiratorio subyacente o en los ancianos.
- La evaluación de la FDA sobre la depresión respiratoria con los gabapentinoides provee cierta evidencia que es contraria a la creencia sostenida de la falta de interacción de los gabapentinoides y al índice terapéutico elevado. Estudios publicados demuestran que estos fármacos pueden comportarse de una manera aditiva en potenciar el SNC y la depresión respiratoria.
- Cuando se prescriben los gabapentinoides junto con otros depresores del SNC, particularmente un opioide, o en pacientes con discapacidad respiratoria subyacente, iniciar el gabapentinoide a la menor dosis.
- Ajustar la dosis de ambos, gabapentin y pregabalina en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes sometidos a hemodiálisis, debido a que ambas son excretadas por riñón.
- Monitorear la aparición de síntomas de depresión respiratoria y sedación, especialmente cuando se prescriben en forma conjunta los gabapentinoides con un opioide u otro depresor de SNC como una benzodiacepina, o cuando se prescribe en pacientes con un trastorno respiratorio subyacente, o en pacientes ancianos.
- El manejo de la depresión respiratoria puede incluir la observación estrecha, medidas de sostén y reducción o suspensión de los depresores del SNC, incluyendo el gabapentinoide. Los gabapentinoides utilizados para la analgesia o control de convulsiones deberían ser reducidos antes de su discontinuación.
- Incentive a los pacientes a leer la Guía de Medicación que reciban con cada prescripción de gabapentinoide, que explique los riesgos de seguridad y provea de otra información importante.

DIRECCIÓN RED DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Bv. Gálvez 1563 CP:S3000AAG - Santa Fe

Tel:(0342)4573710/3713/1930

farmacovigilancia_dbyfcia@santafe.gov.ar



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud
DIRECCIÓN PROVINCIAL RED DE MEDICAMENTOS
Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Santa Fe, 02 de marzo de 2020

-Reporte todos los eventos adversos.

La FDA reconoce que incorporar uno o más medicamentos con terapias no farmacológicas es el abordaje prevalente para optimizar la analgesia. Sin embargo, coadministrar un opioide con cualquier depresor de SNC (gabapentinoides, benzodiacepinas, antidepresivos, antipsicóticos, antihistamínicos u otros productos) incrementará el riesgo de depresión respiratoria. Cambiar el tratamiento de un antidepresivo de SNC por otro puede plantear riesgos similares. Esté consciente de los efectos aditivos potenciales de todos estos depresores del SNC y sus síntomas .

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-seriousbreathing-problems-seizure-and-nerve-pain-medicines-gabapentin-neurontin>

ONDANSETRÓN/ ATC: A04AA01 Antiemético –Nuevos estudios sobre el riesgo de malformaciones congénitas luego de la exposición intraútero durante el primer trimestre de embarazo (ANSM)

La Agencia Nacional de Seguridad de Medicamentos y Productos de la Salud (ANSM) de Francia, en acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), informa que sobre la base de estudios epidemiológicos publicados relativos a la utilización del ondansetrón, el mismo sería susceptible de provocar malformaciones congénitas orofaciales (fisura labial y palatina) luego de una exposición durante el primer trimestre de embarazo. Los estudios disponibles sobre malformaciones congénitas cardíacas han proporcionado resultados contradictorios. **Como medida de precaución, el ondansetrón no debería utilizarse durante el primer trimestre de embarazo.** Las mujeres embarazadas o en edad de procrear deberían estar informadas acerca de este riesgo; estas últimas deberían ejercer una contracepción eficaz durante el curso de tratamiento con ondansetrón.

https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5acfa4b2a7a463524bd90924e0d43944.pdf

ALEMTUZUMAB / ATC: L04AA34 Inmunosupresores selectivos (ANSM)

En Abril de 2019 ANMAT informó que la EMA había iniciado una revisión del medicamento para la esclerosis múltiple Lemtrada® (Alemtuzumab) luego de reportes de trastornos inmuno-mediados y problemas cardíacos y vasculares con el medicamento, incluyendo casos fatales. En noviembre de 2019 ANMAT también se refirió a un comunicado de la AEMPS con las medidas provisionales adoptadas. La ANSM de Francia ha emitido una carta a los profesionales de la salud en cuanto a la restricción de indicaciones, las contraindicaciones adicionales y medidas de reducción del riesgo.

Hace referencia a las medidas adoptadas:

-Restricción de la utilización de Alemtuzumab en los adultos que padecen esclerosis en placa remitente y altamente activa a pesar de haber recibido un tratamiento inmunomodulador o si la enfermedad se agrava rápidamente con al menos dos recaídas incapacitantes en un año, más la visualización en la resonancia magnética cerebral de nuevas lesiones.

-Introducción de nuevas contraindicaciones en los pacientes que presentan ciertos trastornos cardíacos, circulatorios o hemorrágicos y en los pacientes con trastornos autoinmunitarios distintos a la esclerosis en placa.

DIRECCIÓN RED DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Bv. Gálvez 1563 CP:S3000AAG - Santa Fe

Tel:(0342)4573710/3713/1930

farmacovigilancia_dbyfcia@santafe.gov.ar



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud
DIRECCIÓN PROVINCIAL RED DE MEDICAMENTOS
Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Santa Fe, 02 de marzo de 2020

-Obligación de administrar el tratamiento en un hospital que cuente con acceso inmediato a una unidad de cuidados intensivos para hacerse cargo de los efectos adversos graves.

-Actualizaron la “Guía destinada al médico” y el “Archivo de información para el paciente” con el fin de reducir el riesgo de trastornos cardíacos graves que pueden ocurrir poco después de la infusión, así como trastornos autoinmunes que pueden ocurrir varios meses después de la última dosis de Alemtuzumab.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/LEMTRADA-alemtuzumab-Restrictions-d-indication-contre-indications-supplementaires-et-mesures-de-reduction-du-risque-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

CLOZAPINA / ATC: N05AH02 Antipsicótico –La FDA advierte acerca de la constipación ocasionada por clozapina y los problemas intestinales severos que puede ocasionar, por su falta de tratamiento (FDA)

La FDA advierte que la constipación ocasionada por clozapina, puede llevar a la hospitalización o incluso la muerte si no se diagnostica y se trata rápidamente.

-Clozapina disminuye la función intestinal en la mayoría de los pacientes. Produce efectos que van desde la constipación (común) a obstrucción intestinal completa, íleo paralítico e isquemia intestinal o infarto (poco comunes). La constipación es una reacción adversa frecuente y conocida, pero se continúan reportando reacciones adversas serias y fatales.

-El riesgo es mayor con clozapina que con otros medicamentos revisados por la FDA para la esquizofrenia, pertenecientes a la misma clase, debido a su potente actividad anticolinérgica.

-El riesgo se incrementa adicionalmente con las dosis elevadas o cuando se prescribe con agentes anticolinérgicos y otros medicamentos que producen constipación, incluyendo los opioides.

-Como resultado, la FDA está requiriendo una nueva advertencia y actualización en cuanto a este riesgo para incorporar a la información de prescripción de todos los medicamentos con clozapina.

-El profesional debe estar al tanto de que los síntomas subjetivos de constipación reportados por los pacientes pueden no reflejar en forma precisa la hipomotilidad intestinal; por lo tanto, es esencial preguntar a los pacientes acerca de la frecuencia y características de los movimientos intestinales y cualquier modificación. (Debe advertirse a los pacientes que se contacten con el profesional de la salud desde un primer momento si presenta dificultad en tener movimientos intestinales o en el progreso de la materia fecal, no ha tenido movimiento intestinal por lo menos 3 veces por semana o es menor a su frecuencia habitual, o no expulsa gases. Monitorear a los pacientes en cuanto a síntomas de potenciales complicaciones asociadas con hipomotilidad gastrointestinal como náusea, distensión abdominal o dolor y vómitos).

-Evitar la coprescripción de clozapina con otro medicamento anticolinérgico que pueda ocasionar hipomotilidad gastrointestinal.

-Considerar el uso profiláctico de laxantes cuando comience la administración de clozapina en los pacientes de alto riesgo.

-Si se identifica constipación, tratar inmediatamente con laxantes y adaptar el tratamiento de acuerdo a necesidad. En casos más serios consultar con un gastroenterólogo.

DIRECCIÓN RED DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Bv. Gálvez 1563 CP:S3000AAG - Santa Fe

Tel:(0342)4573710/3713/1930

farmacovigilancia_dbyfcia@santafe.gov.ar



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud
DIRECCIÓN PROVINCIAL RED DE MEDICAMENTOS
Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Santa Fe, 02 de marzo de 2020

- Incentivar una hidratación apropiada, actividad física y alimentos ricos en fibra.
- Educar a los pacientes y cuidadores acerca de los riesgos, prevención y tratamiento de la constipación inducida por clozapina y también sobre medicamentos a evitar como otros fármacos anticolinérgicos.
- Enfatizar acerca de que la inmediata atención y tratamiento para la constipación y otros síntomas gastrointestinales es crítica para prevenir complicaciones severas.
- Incentivar a los pacientes a leer información de prescripción en el prospecto
<https://www.fda.gov/media/134733/download>

ETONORGESTREL / ATC: G03AC08 Anticonceptivo hormonal – Progestágeno –La ANSM ha actualizado las instrucciones de inserción y de retiro del implante subdérmico a fin de reducir los riesgos de lesión neurovascular y de migración (ANSM)

La ANSM de Francia informa acerca del reporte de casos de lesión neurovascular y de migración del implante desde el sitio de inserción hacia el interior del brazo o, más raramente, hacia la arteria pulmonar. Esto puede estar relacionado a una inserción incorrecta demasiado profunda del implante. Cabe recordar que se recomienda fuertemente que la inserción y el retiro se efectúe solamente por profesionales de la salud que hayan realizado una formación práctica sobre las técnicas de colocación y retiro de este implante. Para reducir el riesgo de lesión neurovascular y de migración del implante, se han actualizado las recomendaciones de colocación y retiro en cuanto a: Posición del brazo, Precisión sobre el sitio de inserción y Verificación de la presencia del implante.

Contexto del problema de seguridad:

Se trata de un implante anticonceptivo hormonal que contiene el progestágeno etonorgestrel. Es de acción prolongada, no biodegradable, para ser insertado en tejido subcutáneo por medio de un aplicador específico. Se han reportado lesiones nerviosas, manifestadas por parestesias, o lesiones vasculares, pudiendo en casos raros llegar a una migración del implante hacia la arteria pulmonar. Esto podría estar relacionado a una “inserción profunda” del implante, más profunda que el plano subcutáneo. Una encuesta de farmacovigilancia ha estimado que la incidencia del riesgo de migración del implante a la arteria pulmonar fue de aproximadamente 3,17 cada 100.000 inserciones en 2017. A fin de disminuir el riesgo de lesión neurovascular en el momento de la colocación del implante, se ha actualizado la información sobre el sitio de inserción y la posición del brazo de la mujer durante el procedimiento. Se educará a la paciente en verificar ella misma la presencia del implante mediante la palpación delicada (rozamiento) y ocasionalmente (1 a 2 veces por mes).

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Implant-contraceptif-Nexplanon-renforcement-des-mesures-de-reduction-du-risque-de-migration-notamment-dans-l-artere-pulmonaire-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

INGENOL MEBUTATO (Gel)/ ATC: 06BX02 Agente quimioterápico de uso dermatológico. Suspensión de la comercialización como medida de precaución mientras continúa la revisión sobre el riesgo de incremento en la incidencia de tumores de piel (EMA)



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud
DIRECCIÓN PROVINCIAL RED DE MEDICAMENTOS
Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Santa Fe, 02 de marzo de 2020

El Comité de seguridad de la EMA (PRAC) se encuentra actualmente revisando los datos sobre cáncer de piel en pacientes que utilizaron Ingenol mebutato. Los resultados finales de un estudio que lo comparó con Imiquimod (otro medicamento para la queratosis actínica) indican una mayor ocurrencia de cáncer de piel en el área de tratamiento con Ingenol mebutato. Mientras permanezca la incertidumbre, existe preocupación acerca del posible vínculo entre el uso de Ingenol mebutato y el desarrollo de cáncer de piel.

Información para los profesionales de la salud:

-Los resultados finales de un estudio de 3 años en 484 pacientes mostraron una mayor incidencia de lesiones malignas de piel con Ingenol mebutato que con el comparador Imiquimod (3.3 % de pacientes desarrollaron cáncer versus 0.4 % en el grupo comparador).

-En un ensayo clínico controlado durante 8 semanas en 1.262 pacientes se observó una mayor incidencia de tumores en piel (1 % de pacientes con Ingenol mebutato versus 0,1 % en la rama del vehículo).

-Además, en 4 ensayos clínicos que involucraban 1.234 pacientes con un éster relacionado, Ingenol disoxato, hubo una mayor incidencia de tumores de piel con este último que con el vehículo de control (7,7 % versus 2,9 % de pacientes respectivamente). Como el Ingenol disoxato se encuentra estrechamente relacionado con Ingenol mebutato, los resultados fueron considerados relevantes.

-Los profesionales de la salud deberán suspender la prescripción de Ingenol mebutato y considerar diferentes opciones de tratamiento, mientras las autoridades revisan los datos.

-Debería advertirse a los pacientes que estén vigilantes para detectar cualquier lesión de piel que se desarrolle y en caso que ocurra buscar inmediatamente asesoramiento médico.

-La EMA continuará la revisión de los datos disponibles y proveerá un posterior informe cuando concluya con la misma.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/ema-suspends-picato-precaution-while-review-skin-cancer-risk-continues_en.pdf

NOVEDADES NACIONALES

NIVOLUMAV E IPILIMUMAB

Bristol-Myers Squibb Argentina SRL, ha remitido información sobre la **notificación de linfocitosis hemofagocítica (HLH)** a la Agencia Suiza de Productos Terapéuticos Swissmedic y que esta ha solicitado incluir en la información del producto suizo a este evento, **como un efecto indeseable raro**. Por el momento la FDA o la EMA no se han expedido con dicha exigencia

INGENOL MEBUTATO (Gel)/ ATC: D06BX02 Agente quimioterápico de uso dermatológico

Laboratorios Andrómaco SAICI suspende la comercialización y refiere que la medida no impactará en el tratamiento de los pacientes ya que existen otros en el país para tratar la patología para la que el producto fue aprobado.

Menciona entonces los pasos que seguirá el laboratorio:



PROVINCIA DE SANTA FE
Ministerio de Salud
**DIRECCIÓN PROVINCIAL RED DE MEDICAMENTOS
Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA**

Santa Fe, 02 de marzo de 2020

- Suspensión de la comercialización de PICATO.
- Comunicación interna a toda la fuerza de ventas.
- Comunicación a médicos dermatólogos de nuestro país que hayan recetado PICATO.
- Información al servicio de atención del laboratorio sobre esta novedad, instruyendo para evacuar dudas al respecto, siguiendo los lineamientos de Farmacovigilancia si se reportara algún evento adverso.
- Inclusión en la página web del laboratorio de un apartado sobre Información de interés de PICATO con el mismo mensaje.

Fuentes: Novedades internacionales y nacionales de Seguridad de medicamento. Departamento Farmacovigilancia, ANMAT.

https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/farmacovigilancia-novedades_fvg_dic_2019.pdf;

https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/novedades_enero-2020.pdf

**SE RECUERDA LA IMPORTANCIA DE NOTIFICAR LAS SOSPECHAS DE EVENTOS
ADVERSOS RELACIONADOS CON EL USO DE UN MEDICAMENTO
PUEDE HACERLO *ON LINE*, EN LA SIGUIENTE DIRECCIÓN:**

<https://salud.santafe.gov.ar/farmacovigilancia/>

PARA EL CASO DE REPORTE DE EVENTOS ASOCIADOS A VACUNAS:

<https://salud.santafe.gov.ar/farmacovigilancia/index.php?section=cargaDenunciaEsavi>

DIRECCIÓN RED DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Bv. Gálvez 1563 CP:S3000AAG - Santa Fe

Tel:(0342)4573710/3713/1930

farmacovigilancia_dbyfcia@santafe.gov.ar