

Noticiero Epidemiológico: Novedades en seguridad de medicamentos

News about drugs safety

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT) de Argentina

Resumen

Este artículo resume recientes comunicados de alertas sobre los siguientes fármacos que fueron emitidos por diversas agencias de control de medicamentos: Darifenacina, nitrofurantoína, inhibidores de la bomba de protones (IBP), aliskiren, fluoroquinolonas, ranelato de estroncio, bifosfonatos y ondasetrón.

Abstract

This article summarizes recent press alerts about the following drugs that were issued by various control drugs agencies: Darifenacin, nitrofurantoin, inhibitors of proton pump inhibitors (PPI), aliskiren, fluoroquinolones, strontium ranelate, bisphosphonates and ondansetron.

Palabras clave: efectos adversos, darifenacina, nitrofurantoína, inhibidores de la bomba de protones (IBP), aliskiren, fluoroquinolonas, ranelato de estroncio, bifosfonatos y ondasetrón. **Key words:** adverse effects, darifenacina, nitrofurantoína, inhibidores de la bomba de protones (IBP), aliskiren, fluoroquinolonas, ranelato de estroncio, bifosfonatos y ondasetrón.

Novedades en seguridad de medicamentos. Evid Act Pract Ambul. 2012. Oct-Dic 15(4): 136-139. Resumido de: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Novedades internacionales y nacionales en seguridad de Medicamentos. Abril 2012. Disponible en URL: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Informe_abril_2012.pdf (último acceso: 23/12/12).

Efectos de la darifenacina sobre el sistema nervioso central

FDA, EE.UU, 03/2012

La agencia regulatoria de los Estados Unidos ha comunicado que se han reportado varios efectos adversos sobre el sistema nervioso central como cefalea, confusión, alucinaciones y somnolencia, relacionados con el uso de darifenacina¹, un anticolinérgico indicado para el tratamiento de la vejiga hiperactiva. Estos efectos se observaron particularmente al inicio del tratamiento y/o al aumentar la dosis.

El Sistema Nacional de Farmacovigilancia de Argentina no ha recibido reportes de ninguno de los efectos adversos con darifenacina señalados anteriormente.

Actualmente, se encuentran comercializadas en la Argentina las siguientes especialidades medicinales:

- Continex: Laboratorio Baliarda.
- Dariseq: Laboratorio Elea.
- Enablex: Laboratorio Novartis.

Esta Administración recomienda advertir a los pacientes de que no deben conducir vehículos ni utilizar maquinaria pesada, hasta conocer si la darifenacina produce efectos sobre el sistema nervioso central y suspender el tratamiento si ocurren reacciones adversas como confusión, alucinaciones y somnolencia*.

Restricción del uso del agente antibacteriano nitrofurantoína

Afssaps, Francia, 12/03/2012

La agencia francesa ha reevaluado el balance riesgo beneficio de las especialidades medicinales que contienen nitrofurantoína², introduciendo nuevas restricciones de uso. Estas son: tratamiento de la cistitis en mayores de seis años, cuando no haya otro antibiótico con una mejor relación riesgo beneficio. Debido a reacciones inmunoalérgicas graves, el tratamiento repetido debe ser evitado, salvo en los casos de infecciones urinarias recurrentes causadas por bacterias multirresistentes. Debe seguir utilizándose nitrofurantoína para la profilaxis de las infecciones urinarias recurrentes.

Desde 2004 a la fecha, se han recibido en Argentina¹ 13 reportes de eventos adversos con especialidades medicinales que contienen nitrofurantoína. Tres de esos reportes corresponden a reacciones cutáneas (ninguna de ellas seria) y cinco a alteraciones respiratorias, de las cuales una fue reportada como seria.

Ninguna de las reacciones mencionadas ocurrió en pacientes pediátricos. Se ha notificado una sola reacción adversa en un paciente de seis años, que correspondió a intolerancia digestiva

Prolongación del intervalo QT por parte del antidepresivo citalopram

FDA, EEUU, 28/03/2012

En agosto de 2011, la FDA³ comunicó un mayor riesgo de prolongación del intervalo QT, asociado al uso de citalopram en dosis mayores a 40 mg/día. En diciembre de 2011, la agencia del Reino Unido advirtió también sobre la misma situación. En marzo de 2012, la agencia de EE.UU comunicó que se habían revisado nuevamente los prospectos de las especialidades medicinales que contienen citalopram, habiéndose incorporado nuevas precauciones y recomendaciones de uso.

Los pacientes con síndrome de QT largo congénito tienen un riesgo elevado de presentar torsión de puntas "torsade de pointes", taquicardia ventricular y muerte súbita. Sin embargo la contraindicación en ese grupo no es absoluta ya que hay pacientes que podrían beneficiarse con este tratamiento en dosis bajas, especialmente cuando no hay otras alternativas terapéuticas.

No se recomienda el uso de citalopram en pacientes con infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca descompensada y alteraciones electrolíticas, como hipopotasemia e hipomagnesemia; y la dosis máxima recomendada para pacientes mayores de 60 años de edad es 20 mg/día.

En cualquier caso en el que se detecte un intervalo QT mayor a 500 ms, el tratamiento debe interrumpirse.

Debe tenerse especial precaución en pacientes que consuman en forma concomitante fármacos que prolongan el intervalo QT o inhibidores del sistema de citocromos, ya que las concentraciones de citalopram podrían aumentar en este último caso*.

* Se ha iniciado en Argentina el expediente número 1-47-7190-12-7, a fin de solicitar a los titulares del registro de las especialidades medicinales mencionadas la modificación de la información de las reacciones adversas en los prospectos.

¹Se ha iniciado el expediente número 1-47-7191-12-0, a fin de solicitar a los titulares del registro de las especialidades medicinales que contienen nitrofurantoína mencionadas la modificación de la información de las indicaciones de uso en los prospectos.

²En agosto de 2011 se ha solicitado, a los titulares de registro de especialidades medicinales que contienen citalopram, la modificación de los prospectos con estas nuevas precauciones y recomendaciones de uso (expediente número 1-47-16396-11-3). Esta Administración recomienda mantener las precauciones e indicaciones expuestas.

Asociación entre el uso de antiulcerosos inhibidores de la bomba de protones y el desarrollo de hipomagnesemia

MHRA, Reino Unido, 04/2012

De acuerdo a lo publicado por la agencia de medicamentos del Reino Unido, la hipomagnesemia severa ha sido reportada en forma infrecuente con el uso de inhibidores de bomba de protones (IBP). Algunos casos se presentaron al tercer mes de tratamiento, pero la mayoría ocurrió aproximadamente al año. Por lo tanto, los pacientes que reciben tratamiento en forma prolongada con IBP o que consumen digoxina u otros medicamentos que causan hipomagnesemia (ej.: diuréticos) deben realizar dosajes de magnesio en forma periódica durante el tratamiento⁴. En marzo de 2011, la FDA, agencia regulatoria de Estados Unidos, publicó acerca de la asociación entre inhibidores de bomba de protones e hipomagnesemia.

El Sistema Nacional de Farmacovigilancia no ha recibido reportes de hipomagnesemia con IBP, pero ello puede deberse al desconocimiento de la asociación entre hipomagnesemia e IBP. Debe recordarse que la condición de venta de algunas especialidades medicinales que contienen IBP es de venta libre.

Esta Administración recomienda realizar en forma periódica dosajes de magnesio en pacientes que reciben IBP en forma prolongada y/o con drogas que producen hipomagnesemia; y recomendar que los pacientes que utilizan IBP sin prescripción médica (venta libre) no prolonguen el tratamiento más allá de dos semanas. Si los síntomas digestivos no mejoran, debe realizarse una consulta a un profesional.

Riesgo de tromboembolismo e hipersensibilidad grave asociado al uso de ranelato de estroncio para el tratamiento de la osteoporosis

Afssaps, Francia, 03/04/2012

En marzo de 2012, la Agencia Europea de Medicamentos y la agencia española han comunicado acerca de los riesgos de tromboembolismo e hipersensibilidad grave asociados a la utilización de ranelato de estroncio⁵.

En abril, la agencia francesa advirtió estos riesgos y afirmó que el ranelato de estroncio conserva una relación riesgo beneficio favorable, manteniendo la indicación de uso para mujeres postmenopáusicas con osteoporosis.

La ANMAT recuerda que en marzo se solicitó a los titulares del registro de especialidades medicinales que contienen ranelato de estroncio, el cambio de prospecto en el cual se incluyeran estos nuevos riesgos (expediente número 1-47-5668-12-7). Las especialidades medicinales comercializadas en la Argentina son:

- Osteovital: Laboratorio Investi.
- Prodinam: Laboratorio Astra Zeneca.
- Protos: Laboratorio Servier.
- Troncel: Laboratorio Roux Ocefa.

Riesgo de metahemoglobinemia asociado al uso del anestésico local benzocaína

Health Canada, Canada, 05/04/2012

En abril de 2011, la agencia de Canadá y la FDA advirtieron

sobre los riesgos de metahemoglobinemia con el uso de benzocaína en forma tópica⁶. En abril de 2012, la agencia canadiense comunicó que se modificarían los prospectos de las especialidades medicinales que contienen benzocaína, agregando el riesgo de metahemoglobinemia, incluyendo la importancia de utilizar la menor dosis posible y orientando sobre el reconocimiento de los signos y síntomas de esta condición.

Las concentraciones de las especialidades medicinales que contienen benzocaína en nuestro país son menores a las presentes en las especialidades medicinales comercializadas en Estados Unidos y Canadá.

No se han reportado casos de metahemoglobinemia al Sistema Nacional de Farmacovigilancia. La ANMAT recuerda que muchas de estas especialidades medicinales son de venta libre y que deben utilizarse por el menor tiempo posible y en las dosis más bajas.

Riesgo de tromboembolismo asociado al uso del anticonceptivo oral drospirenona

FDA, EEUU, 10/04/2012

La FDA ha finalizado una revisión de los estudios epidemiológicos sobre el riesgo de tromboembolismo en mujeres que consumen drospirenona. En base a esta revisión, la agencia estadounidense ha concluido que los anticonceptivos que contienen drospirenona conllevan un riesgo aumentado de presentar eventos trombóticos en comparación con otros anticonceptivos.

Los estudios revisados no proveen estimadores consistentes sobre el riesgo comparativo de trombosis entre anticonceptivos, con o sin drospirenona. Además, los estudios tampoco consideraron características de los pacientes que pudieran influir en la prescripción y que pudieran afectar el riesgo de trombosis. Por estas razones, no es claro si el riesgo aumentado observado se debe únicamente a la drospirenona.

En consecuencia, la FDA⁷ procederá a modificar los prospectos. Éstos indicarán que algunos estudios epidemiológicos mostraron un aumento del riesgo de trombosis, mientras que en otros no se verificó un riesgo adicional respecto de las especialidades medicinales que contienen drospirenona.

Durante 2011, en el contexto del Observatorio ANMAT, esta Administración se ha reunido con la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires (SOGIBA), la Asociación Médica Argentina de Anticoncepción (AMADA), la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva (SAEGRE), la Sociedad Argentina de Ginecología Infante-Juvenil (SAGIJ) y la Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (FASGO). Se concluyó que, antes de indicar drospirenona, debe evaluarse el riesgo de trombosis que presenta la paciente y considerar el riesgo-beneficio de indicar la droga.

Esta Administración modificará los prospectos de las especialidades medicinales que contienen drospirenona sobre la base de la evidencia médica actual y agregará otras modificaciones que se consideren pertinentes.

Nuevas contraindicaciones y advertencias sobre el inhibidor de la renina aliskirén

FDA, EEUU, 20/04/2012

En el informe de "Novedades en Farmacovigilancia" de enero y febrero de 2012 se informó que la agencia regulatoria de

España, Canadá, Reino Unido y la Unión Europea, habían comunicado la reevaluación del balance riesgo-beneficio de Aliskiren. Esto sucedió como consecuencia de la interrupción del ensayo clínico Altitude, en el que se observaron casos de ictus, complicaciones renales, hiperpotasemia e hipotensión en los pacientes que venían recibiendo Aliskiren, que en ese ensayo clínico estaba siendo comparado contra placebo.

Las agencias mencionadas revisaron el balance entre los riesgos y los beneficios asociado al uso de esta droga e introdujeron nuevas restricciones para el uso de Aliskiren en combinación con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECA) y de antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II).

No se recomienda el uso combinado de Aliskiren con IECA o ARA II. En pacientes con diabetes y en aquellos con insuficiencia renal moderada o grave, está contraindicado.

Asimismo, la agencia de los Estados Unidos (FDA) actualizará los prospectos de las especialidades medicinales que contienen Aliskiren⁹.

Trastornos del ritmo cardíaco asociados al uso de fingolimod para el tratamiento de la esclerosis múltiple

EMA, Unión Europea, 20/04/2012

Tras una revisión de la seguridad de fingolimod, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) recomienda no indicarlo en pacientes con antecedentes de enfermedad cardio y/o cerebrovascular o que consumen medicamentos bradicardizantes. Debido a la posibilidad de ocurrencia de alteraciones del ritmo cardíaco, fingolimod no debe utilizarse en pacientes con bloqueo auriculoventricular de segundo grado o superior, enfermedad del nodo sinusal o prolongación del QT.

Dado que hay pocos datos respecto de las interacciones entre fingolimod y agentes antiarrítmicos del grupo Ia, grupo III, beta bloqueantes y bloqueantes cálcicos, y la posibilidad de efectos aditivos a nivel cardíaco, tampoco se recomienda su uso concomitante. En estos pacientes, el tratamiento debe indicarse sólo si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales. Los pacientes que reciben la primera dosis deben ser controlados mediante monitoreo cardíaco durante el menos seis horas.

En pacientes que desarrollan disminución de la frecuencia cardíaca basal, bradicardia, bloqueo auriculoventricular o prolongación del intervalo QT, el monitoreo debe extenderse como mínimo durante dos horas y prolongarse hasta la resolución del cuadro⁹.

Se recuerda que el fingolimod se encuentra bajo un Plan de Gestión de Riesgo y que, dentro las acciones del mismo, está el monitoreo cardíaco durante las horas posteriores a la primera toma de este medicamento. La ANMAT recomienda mantener las precauciones mencionadas.

Riesgo de uveítis y escleritis asociado al uso de bifosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis

Mahyar Etminan et al. Inflammatory Canadian Medical Association Journal. 02/04/2012. Publicado on-line.

Según un estudio de cohorte retrospectivo¹⁰, los pacientes que consumen bifosfonatos orales por primera vez pueden estar en mayor riesgo de desarrollar uveítis y escleritis. La tasa de inci-

dencia entre los 10.827 usuarios de bifosfonatos por primera vez fue de 29/10.000 personas-año para la uveítis y 63/10.000 para la escleritis. Con respecto a los no usuarios, el riesgo relativo de uveítis entre los usuarios por primera vez es de 1,15 (IC95%: 1,25 a 1,68) y el de escleritis, de 1,51 (IC95% 1,34 a 1,68).

En el análisis estadístico, se realizaron ajustes por edad, sexo, historia de espondililitis anquilosante, diabetes, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus, esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoidea y sarcoidosis. También se realizó un ajuste para usuarios de medicamentos que contienen sulfas, ya que presentan un riesgo aumentado de desarrollar enfermedad inflamatoria ocular. Sin embargo, al tratarse de un estudio retrospectivo, el mismo posee limitaciones, como por ejemplo el haberse basado en la recolección de información de historias clínicas, muchas de las cuales estaban incompletas¹¹.

De 2004 a 2012, han sido reportados cuatro casos de eventos adversos oculares con el uso de bifosfonatos: un caso de blefaritis con alendronato, uno de ojo seco, uno de uveítis y uno de úlcera ocular con ibandronato.

Esta Administración recomienda a todos los profesionales de la salud que, ante un paciente que desarrolla escleritis o uveítis, se investigue el uso de bifosfonatos.

Desprendimiento de retina asociado al uso de fluoroquinolonas

Mahyar Etminan et al. Oral Journal of the American Medical Association. 2012; 307(13): 1414-1419.

Según un estudio retrospectivo¹², los pacientes que consumen fluoroquinolonas (ej. ciprofloxacina, levofloxacina) pueden tener un riesgo aumentado de presentar desprendimiento de retina.

Estos antibióticos producen otras reacciones adversas oculares como visión borrosa, queratitis y fotofobia. Etminan y col. revisaron historias clínicas de los pacientes que habían visitado a un oftalmólogo entre enero de 2000 y diciembre de 2007 en British Columbia, Canadá. De todos estos pacientes, 4.300 tuvieron desprendimiento de retina y un 3,3% estaba tomando quinolonas cuando ocurrió el evento, frente al 0,6% que no las consumían¹³.

Desde 2004 a la fecha, el Sistema Nacional de Farmacovigilancia ha recibido una sola notificación de un evento adverso ocular con fluoroquinolonas, que corresponde a disminución de la visión bajo tratamiento con norfloxacina.

Dentro de las limitaciones del estudio mencionado, se verificó una asociación entre quinolonas y desprendimiento de retina, pero no se estableció una causa-efecto. Esta Administración recuerda que las fluoroquinolonas deben ser prescritas por el menor tiempo posible adecuado para cada patología. La dispensación de éstos y todos los antibióticos requiere de una receta médica, ya que su condición de venta es bajo receta archivada.

Hasta obtener resultados concluyentes, el Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT seguirá realizando el monitoreo postcomercialización de las especialidades medicinales que contienen fluoroquinolonas. Las notificaciones de eventos adversos pueden ser enviadas vía mail a snfvg@anmat.gov.ar o ingresando en <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/principal.asp>.

⁹ La ANMAT ya ha iniciado el cambio del prospecto con estas nuevas contraindicaciones y advertencias (expediente número 1-47-3510-12-7).

Trastornos gastrointestinales serios asociados al uso del antineoplásico e inmunosupresor everolimus

WHO collaborating centre for international drug monitoring.
marzo 2012.

Fueron reportados 47 casos de eventos gastrointestinales serios con el uso de everolimus: hemorragia gastrointestinal, úlcera (duodenal, gástrica y péptica), hematemesis y melena. Las drogas concomitantes notificadas fueron sorafenib, anticoagulantes orales y bevacizumab, todas pasibles de producir trastornos gastrointestinales serios.

A pesar de que en muchos pacientes es difícil concluir una relación causal, ya que presentan otros factores de riesgo y drogas concomitantes, al tratarse de una especialidad medicinal cuyo uso va en aumento, es importante tener en cuenta este riesgo con el uso de everolimus, solo o en asociación con drogas como el sorafenib o el bevacizumab.

Es importante continuar con la vigilancia de las toxicidades asociadas a everolimus. La ANMAT recuerda que el everolimus se encuentra bajo un Plan de Gestión de Riesgo y que, hasta el momento, no han sido notificados al Sistema Nacional de Farmacovigilancia trastornos gastrointestinales serios asociados al uso de esta especialidad medicinal.

Síndrome serotoninérgico asociado al antiemético ondasetron

Han sido publicados en la bibliografía casos de síndrome serotoninérgico con el uso de ondasetron. Hay reportados nueve casos con ondasetron, y cinco con otros antagonistas 5-HT₃. En siete de los casos, los pacientes tenían otras medicaciones concomitantes, como antipsicóticos y antidepressivos, que también pueden explicar el trastorno.

Los casos publicados, junto con los reportes a Vigilase, indican que el ondasetron podría contribuir al desarrollo de síndrome serotoninérgico. No es posible evaluar por completo la participación de ondasetron en los casos en donde hay explicaciones alternativas, pero tampoco se puede descartar que haya contribuido al evento. También hay que tener en cuenta que el síndrome serotoninérgico muchas veces no es reconocido como tal, y que por lo tanto puede haber subnotificación.

El síndrome serotoninérgico es una reacción muchas veces prevenible y predecible. Los signos y síntomas incluyen alteraciones mentales, hiperactividad autonómica y trastornos neuromusculares.

Debe tenerse en cuenta al ondasetron como posible factor adyuvante o contributivo en la génesis del síndrome en pacientes predispuestos, como los tratados con psicofármacos.

Recibido en 06/08/12 y aceptado el 25/12/12.

Referencias

1. U.S. Food and Drug Administration. Enblex (darifenacin) extended-release tablets. Disponible en URL: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm233702.htm> (último acceso: 23/12/12).
2. Agence nationale de sécurité de médicament et des produits de santé. Nitrofurantoïne. Restriction d'utilisation en raison d'un risque de survenue d'effets indésirables graves hépatiques et pulmonaires - Lettre aux professionnels de santé. Disponible en URL: <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nitrofurantoine-Restriction-d-utilisation-en-raison-d-un-risque-de-survenue-d-effets-indesirables-graves-hepatiques-et-pulmonaires-Lettre-aux-professionnels> (último acceso: 23/12/12).
3. U.S. Food and drug administration. Revised recommendations for Celexa (citalopram hydrobromide) related to a potential risk of abnormal heart rhythms with high doses <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm297391.htm> (último acceso: 23/12/12).
4. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Proton pump inhibitors in long-term use: reports of hypomagnesaemia. Disponible en URL: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON149774>. (último acceso: 23/12/12).
5. Agence nationale de sécurité de médicament et des produits de santé. Nitrofurantoïne. Protelos® (ranélate de strontium) : nouvelles contre-indications afin de minimiser le risque thrombo-embolique veineux après la réévaluation européenne - Point d'information. <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Points-d-information/Protelos-R-ranelate-de-strontium-nouvelles-contre-indications-afin-de-minimiser-le-risque-thrombo-embolique-veineux-apres-la-reevaluation-europeenne-Point-d-information2> (último acceso: 23/12/12).
6. Health Canada. Benzocaine health products: new risk statements to be added to product labels. http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2012/2012_52-eng.php (último acceso: 23/12/12).
7. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Updated information about the risk of blood clots in women taking birth control pills containing drospirenone. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm299305.htm> (último acceso: 23/12/12).
8. U.S. Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm300889.htm?source=govdelivery>. (último acceso: 23/12/12).
9. European Medicines Agency. European Medicines Agency gives new advice to better manage risk of adverse effects on the heart with Gilenya. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/04/news_detail_001498.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&jsenabled=true (último acceso: 23/12/12).
10. Mahyar Etminan et al. Inflammatory ocular adverse events with the use of oral bisphosphonates: a retrospective cohort study. Canadian Medical Association Journal. 02/04/2012. Publicado on-line. (último acceso: 23/12/12).
11. Mahyar Etminan et al. Inflammatory ocular adverse events with the use of oral bisphosphonates: a retrospective cohort study. Disponible en URL: <http://www.cmaj.ca/content/early/2012/04/02/cmaj.111752.full.pdf> (último acceso: 23/12/12).
12. Mahyar Etminan et al. Oral Fluoroquinolones and the Risk of Retinal Detachment. Journal of the American Medical Association. 2012; 307(13): 1414-1419. (último acceso: 23/12/12).
13. Mahyar Etminan et al. Oral Fluoroquinolones and the Risk of Retinal Detachment. JAMA. 2012;307(13):1414-1419. doi:10.1001/jama.2012.383. Disponible en URL: <http://jama.ama-assn.org/content/307/13/1414.short> (último acceso: 23/12/12).