

Noticiero Farmacológico

SELECCIÓN A CARGO DE RAÚL PLAGER* Y PATRICIA CARDOSO*

Marzo 2012

NOVEDADES INTERNACIONALES Y NACIONALES DE AGENCIAS REGULATORIAS EN SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

Las dosis ya se encuentran distribuidas en todos los centros de vacunación del país.

ORLISTAT (Xenical)

Tratamiento de la obesidad.

Contraindicación en el embarazo

La *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos, en Febrero de 2012 ha incluido al embarazo entre las contraindicaciones del producto Xenical, considerando al Orlistat como droga "X", según la clasificación de exposición que utiliza la FDA. El cambio se basa en que la pérdida de peso no ofrece ningún beneficio potencial para una mujer embarazada y puede resultar en daños al feto. No se ha visto en animales embriotoxicidad o teratogenicidad.

En nuestro país, actualmente existen ocho laboratorios que comercializan especialidades medicinales que contienen Orlistat. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo post-natal. Sin embargo, dado que la pérdida de peso no ofrece ningún beneficio potencial para una mujer embarazada y puede resultar en daños al feto, se contraindica su uso durante el embarazo.

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

ESTATINAS

Agentes hipolipemiantes.

Nueva información de seguridad

La *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos, en Febrero de 2012 ha introducido importantes cambios en la información de seguridad para las estatinas.

Los cambios incluyen:

1. La remoción de un control rutinario de las enzimas hepáticas en pacientes asintomáticos, recomendando que sólo se efectúen al inicio y luego según evolución clínica.

La FDA modifica el monitoreo de enzimas hepáticas, ya que el daño hepático irreversible por estatinas es excepcionalmente raro e impredecible (probablemente de naturaleza idiosincrática), y el monitoreo rutinario no parece ser eficaz en detectar o prevenir las lesiones hepáticas graves relacionados con las estatinas.

La FDA ha conducido varias revisiones post-marketing sobre estatinas y hepatotoxicidad entre los años 2000 y 2009, notando que el reporte de injuria hepática severa, en la base de datos AERS (*Agency's Adverse Event Reporting System*), fue extremadamente baja (≤ 2 por un millón de pacientes por año)

El tratamiento con estatinas debe interrumpirse si se sospecha el daño hepático severo, con síntomas clínicos, hiperbilirrubinemia o ictericia. Debe advertirse a la familia acerca de contactar al médico si aparece fatiga inusual o debilidad, pérdida de apetito, dolor abdominal, orina de coloración oscura o coloración amarillenta de conjuntiva y piel.

2. Posibilidad de aparición de alteraciones cognitivas reversibles:

La revisión efectuada por la FDA generalmente describe individuos mayores de 50 años que experimentan notable disminución o pérdida de memoria, que fue reversible luego de discontinuar la medicación. El tiempo de comienzo fue altamente variable, y se reporta desde un día hasta años luego de la exposición a estatinas. La revisión de la FDA no ha revelado una asociación entre el evento adverso y una estatina específica, la edad de los individuos, la dosis de estatina o medicación concomitante.

* Unidad de Toxicología.
Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez".

3. Aumento de la hemoglobina glicosilada: Con respecto al control glucémico, el estudio Júpiter, un ensayo sobre el uso de Rosuvastatina en prevención primaria, demostró un incremento del 27% de diabetes mellitus en pacientes tratados con Rosuvastatina en comparación con placebo. Asimismo, el estudio PROVE-IT TIMI 22 sobre trombólisis en infarto de miocardio, reveló que dosis altas de Atorvastatina pueden empeorar el control glucémico. No obstante, los beneficios cardiovasculares de las estatinas superan a estos nuevos riesgos.

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>

El Sistema Nacional de Farmacovigilancia, de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) ha recibido, desde el 2004 a la fecha, 350 reportes que incluyen especialidades medicinales que contienen estatinas. De entre ellos, 3 corresponden a alteraciones cognitivas, 4 a hiperglucemia y 1 a elevación de hemoglobina glicosilada. La ANMAT les recuerda a los profesionales que el evento adverso "diabetes" se encuentra descrito en algunos prospectos de especialidades medicinales que contienen estatinas. Por otra parte, los eventos adversos neuropsiquiátricos descritos hasta el momento en los prospectos son cefalea y mareos. Ante la aparición de diabetes, hiperglucemia, hemoglobina glicosilada elevada o alteraciones neuropsiquiátricas, debe tenerse en cuenta que estos eventos pueden deberse a las estatinas, a pesar de que también pueden ser explicados por condiciones subyacentes de los pacientes tratados con estos medicamentos, como edad avanzada y síndrome metabólico.

ESTATINAS

Agentes hipolipemiantes.

Interacción con inhibidores de proteasa de HIV y Hepatitis C

La FDA ha comunicado en marzo de 2012 un aumento del riesgo de miopatía con el uso concomitante de estatinas e inhibidores de proteasa que se utilizan para el tratamiento del HIV y la hepatitis C. La interacción produce un aumento de las concentraciones de estatinas en sangre, llevando al riesgo de miopatía, que en su forma más grave puede causar rabdomiólisis e insuficiencia renal agu-

da. La agencia estadounidense ha establecido las siguientes restricciones de uso:

- Contraindica el uso concomitante de Simvastatina con estos inhibidores.
- La dosis máxima de Rosuvastatina es de 10 mg/día cuando se utilizan estos fármacos en forma concomitante, ya que las concentraciones de la estatina aumentan hasta tres veces.
- Se debe utilizar la menor dosis posible de Atorvastatina.

Limitaciones de dosis de estatinas

(Datos obtenidos de www.fda.gov)

- Estatinas / Inhibidor(es) de proteasa.

Recomendaciones

- Atorvastatina:
 - Tipranavir (no comercializado) + ritonavir.
 - Telaprevir (no comercializado). Evitar Atorvastatina.
 - Lopinavir + ritonavir.

Utilizar con precaución y la dosis más baja de Atorvastatina

- Darunavir + ritonavir.
- Fosamprenavir.
- Fosamprenavir + ritonavir.
- Saquinavir + ritonavir. No exceder los 20 mg/día de Atorvastatina.
- Nelfinavir. No exceder los 40 mg/día de Atorvastatina.
- Fluvastatina: No hay datos disponibles.
- Lovastatina (no comercializado):
 - Inhibidores de proteasa de HIV.
 - Boceprevir (no comercializado).
 - Telaprevir (no comercializado).

Contraindicados

- Pitavastatina (no comercializado):
 - Atazanavir ± ritonavir.
 - Darunavir + ritonavir.
 - Lopinavir + ritonavir.

Sin limitaciones de dosis

- Pravastatina:
 - Darunavir + ritonavir.
 - Lopinavir + ritonavir.

- Rosuvastatina:
 - Atazanavir + ritonavir.
 - Lopinavir + ritonavir.Dosis máxima de Rosuvastatina 10 mg/día
- Simvastatina:
 - Inhibidores de proteasa de HIV.
 - Boceprevir (no comercializado).
 - Telaprevir (no comercializado).

Contraindicados

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293877.htm>

La ANMAT recomienda seguir las dosis y contraindicaciones antes expuestas. También se recuerda que, en las novedades de diciembre de 2011, ya han sido publicados los riesgos de la asociación de simvastatina con amiodarona, limitando la dosis máxima de simvastatina a 20 mg/día cuando se utiliza en forma concomitante con amiodarona, por el riesgo de rabdomiólisis.

http://www.anmat.gov.ar/webanmat/farmaco/Informe_diciembre_2011.pdf

INTERNACIONALES DE ESTUDIOS POSTCOMERCIALIZACIÓN

GLUCOCORTICOIDES

Antiinflamatorio, inmunosupresor, antialérgico.

Riesgo de alteraciones neuropsiquiátricas

En un gran estudio poblacional de pacientes adultos en el Reino Unido, se observó que los pacientes que recibieron glucocorticoides tuvieron 7 veces más probabilidades de cometer o intentar el suicidio, más de 5 veces de desarrollar delirio, más de 4 veces de desarrollar manía, y casi dos veces más de desarrollar depresión, que aquellos con las mismas condiciones subyacentes que no recibieron tratamiento con glucocorticoides.

La ANMAT ha recibido, en el período 2004-2012, 10 notificaciones de eventos adversos neuropsiquiátricos relacionados con la administración de glucocorticoides. Las alteraciones neuropsiquiátricas son reacciones adversas conocidas de este grupo de fármacos. A pesar que estas alteraciones pueden deberse a la enfermedad subyacente del

paciente, las reacciones adversas a glucocorticoides deben tenerse en cuenta como diagnóstico alternativo en todo paciente que desarrolla alteraciones neuropsiquiátricas. También se recuerda que estos fármacos deben ser usados por el menor intervalo de tiempo y con las dosis más bajas, adecuadas para la patología.

<http://psychiatryonline.org/article.aspx?articleID=519047>

Fardet L. et al. Suicidal behavior and severe neuropsychiatric disorders following glucocorticoid therapy in primary care. *American Journal of Psychiatry*, 17/02/2012, publicado on-line.

CLOZAPINA

Antipsicótico - ANMAT:

Programa de farmacovigilancia intensiva

La clozapina es un antipsicótico atípico que se utiliza para el tratamiento de la esquizofrenia resistente a otros antipsicóticos. Uno de los efectos adversos más importantes y serios es la leucopenia, que puede llevar a agranulocitosis, con el consiguiente riesgo de infecciones. Para prevenir esta complicación se ha creado un Programa de Farmacovigilancia Intensiva (según Disposición ANMAT N° 935/2000) que se lleva a cabo en conjunto con los laboratorios titulares de especialidades medicinales que contienen clozapina. Entre otras actividades, dicho Programa incluye un seguimiento hematológico estricto a todos los pacientes que participan del mismo. Para el funcionamiento óptimo del sistema, es necesario que todos los pacientes que vayan a ser tratados con clozapina sean previamente ingresados al Programa. Estas incorporaciones son responsabilidad del médico psiquiatra tratante y controladas luego por el respectivo laboratorio titular del certificado. Cabe recordar que, en su artículo quinto, la mencionada norma prohíbe la utilización de clozapina en preparaciones magistrales por farmacias y/o droguerías.

http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Disposicion_935-2000.pdf
http://www.anmat.gov.ar/farmaco_vigilancia/Informe_marzo_2012.pdf