

Año IV - Nº 44 – Agosto de 2013

*El Boletín Drogas y Medicamentos es una publicación electrónica del Sistema de Información de Medicamentos (SIM), del Departamento de Actualización Profesional (DAP), del Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Santa Fe - 1a Circunscripción, destinado a Farmacéuticos y otros profesionales de la salud.*

## EQUIPO DE PRODUCCIÓN

### Selección, traducción y elaboración

*Farm. Ana María González*

*Farm. Silvina Fontana*

*Farm. María Rosa Pagani*

### Colaboración

*Celia Rudi*

*Adriana Gitrón*

## ÍNDICE

• <b>INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA</b>	
- Donepecilo	2
• <b>NOTAS</b>	
- <b>Semana Mundial de la Lactancia Materna. 2013.</b>	7
• <b>FARMACOVIGILANCIA</b>	
- Metoclopramida. Restricciones de uso, actualización de indicaciones y posología. AEMPS.	8
- Codeína. Restricciones de uso en pediatría. AEMPS. EMA. ANMAT.	10
- Soluciones de Hidroxietilalmidón. Revisión del balance beneficio-riesgo. EMA. AEMPS. FDA. HC. MHRA. ANMAT.	12
- Diclofenac. Revisión del riesgo cardiovascular y restricciones de uso. EMA. AEMPS. ANMAT.	14
- Estatinas. Riesgo de daño musculoesquelético. Estudio postcomercialización. ANMAT.	15
- Estatinas. Riesgo de diabetes mellitus. Estudios postcomercialización. ANMAT.	15
- Vemurafenib (Zelboraf®). Riesgo de hepatotoxicidad con el uso concomitante de vemurafenib e ipilimumab. ANMAT.	16
- Panitumumab (Vectibix®) en combinación con quimioterapia basada en oxaliplatino. Recomendaciones. ANMAT.	17
- Pertuzumab (Perjeta®). Presencia de partículas visibles relacionadas con la formulación. ANMAT.	19
- Paracetamol. Riesgo de reacciones cutáneas poco frecuentes, pero graves. FDA.	20
- Ketoconazol uso sistémico. Restricciones de uso. FDA. EMA. HC. ANMAT.	21
• <b>BOLETÍN OFICIAL</b>	
Disposiciones y Resoluciones	24
• <b>OTRAS COMUNICACIONES</b>	26
• <b>AGENDA DE ACTUALIZACIÓN PROFESIONAL</b>	29
• <b>ESPACIO PUBLICITARIO</b>	29
Productos y servicios ofrecidos por el Departamento de Actualización Profesional	

## CONTENIDOS

- **INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA**

### Donepecilo

Inhibidor de la colinesterasa de acción central. Código ATC: N06DA02

#### Mecanismo de acción

El *donepecilo* es un derivado de la piperidina que inhibe reversible y no competitivamente la colinesterasa de acción central. Esta enzima es responsable de la hidrólisis de la acetilcolina, por lo que su inhibición provoca un aumento de las concentraciones de acetilcolina disponible para la transmisión sináptica.

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por deficiencia colinérgica en la corteza y el cerebro anterior basal, lo cual contribuye al déficit cognitivo.

El *donepecilo* no altera el curso del proceso de demencia subyacente.

#### Dosificación

##### Adultos

*Demencia leve a moderada - Enfermedad de Alzheimer*

La dosis inicial recomendada es de 5 mg, una vez al día, vía oral, antes de acostarse.

Si la respuesta clínica resultó subóptima luego de 4 a 6 semanas, puede aumentarse la dosis a un máximo de 10 mg, una vez al día.

Una dosis mayor de 10 mg, una vez al día, produjo mayor beneficio aunque éste no fue significativo, y la toxicidad gastrointestinal tendió a ser más frecuente.

*Demencia moderada a severa - Enfermedad de Alzheimer*

La dosis recomendada es de 10 mg, una vez al día, vía oral, antes de acostarse.

Para reducir al mínimo la intolerancia gastrointestinal y otros efectos colinomiméticos, se debe comenzar el tratamiento con una dosis de 5 mg/día, seguido de un ajuste de la dosis a 10 mg, una vez al día, luego de 4 a 6 semanas.

##### Discontinuación del tratamiento

- No hubo evidencia de efecto de discontinuación en 326 pacientes con enfermedad de Alzheimer que suspendieron el *donepecilo* debido a falta de eficacia.

- Los resultados de un ensayo abierto sugieren que la interrupción abrupta de la administración de *donepecilo* es perjudicial y puede producir el deterioro cognitivo y conductual, agudo.

Los pacientes con demencia con cuerpos de Lewy (n=8) y los pacientes con enfermedad de Parkinson con demencia (n=11) fueron tratados con hasta 10 mg de *donepecilo*/día por 20 semanas, seguido por un periodo de abstinencia de 6 semanas. Ambos grupos de pacientes mostraron mejoras significativas en la cognición con el tratamiento, pérdida del mejoramiento cuando se retiró el medicamento y restauración de los efectos en la readministración. Los autores recomiendan evitar la interrupción brusca en esa población de pacientes, hasta que estudios controlados aclaren y confirmen los resultados.

##### Niños

La seguridad y efectividad de *donepecilo* no se ha establecido en pacientes pediátricos.

#### Poblaciones especiales

*Pacientes con insuficiencia renal*

En un estudio con 11 voluntarios sanos, apareados por edad y sexo, se observó que la insuficiencia renal moderada a severa (CrCl < 18 mL/min) no afectó el clearance del *donepecilo*, lo que sugiere que no hay necesidad de ajuste de dosis en este grupo de pacientes.

*Pacientes con insuficiencia hepática*

El clearance del *donepecilo* se redujo aproximadamente un 20 % en pacientes con cirrosis alcohólica estable (n=10) comparado con voluntarios sanos (n=10).

En pacientes con cirrosis hepática compensada crónica, la modificación de los parámetros farmacocinéticos del *donepecilo* no se tradujeron en cambios clínicamente significativos.

### Farmacocinética

*Absorción:* la biodisponibilidad oral es del 100%, y no es afectada por los alimentos.

*Distribución:* se une 96% a proteínas. Principalmente a albúmina (75%) y a glicoproteína ácida alfa-1 (21%).

*Metabolismo:* Hepático, vía el citocromo P-450 isoenzima 2D6 y 3A4. También ocurre glucuronidación.

Metabolitos: 6-O-desmetil *donepecilo* (activo), metabolitos demetilados y sus glucurónidos, metabolitos hidroxilados, metabolitos debenzilados y cis-N-óxido de *donepecilo*.

El metabolito 6-O-desmetil *donepecilo* posee actividad inhibitoria de la acetilcolinesterasa comparable al *donepecilo* y representa hasta el 11% de la dosis en plasma.

*Excreción:* Renal, 57% (17% como droga sin cambios, 40% es excretado como metabolitos). Los metabolitos predominantes en la orina son los glucurónidos demetilados y el metabolito debenzilado. Heces, 9-15 % (2% como droga sin cambios).

*Tiempo de vida media:* 70 hs. En sujetos mayores a 55 años de edad es de 104 hs.

### Efectos adversos

*Efectos cardiovasculares:* hipertensión (3%), síncope (2%). Se notificó un caso de bloqueo auriculoventricular en un paciente de 90 años sin antecedentes de enfermedad cardiovascular ni síncope y un caso de *Torsade de pointes* en una mujer de 83 años con antecedentes de hipertensión, diabetes mellitus, fibrilación auricular paroxística e infarto miocárdico anterior.

*Efectos dermatológicos:* rash (1%).

*Efectos endócrinos/metabólicos:* aumento de peso (3-5%).

*Efectos gastrointestinales:* diarrea (5-15%), hemorragia gastrointestinal (1%), pérdida del apetito (2-8%), náuseas (3-19%), vómitos (3-9%).

*Efectos hematológicos:* anemia (1%), contusión (2%), equimosis (4-5%).

*Efectos músculo-esqueléticos:* calambres (3-8%), aumento en los niveles de creatinfosfoquinasa (3%).

*Efectos neurológicos:* astenia (1-2%), mareos (2-8%), dolor de cabeza (3-4%), insomnio (2-14%), somnolencia (1-2%).

Se notificó casos de: atetosis<sup>1</sup>, parkinsonismo, pleurotótono<sup>2</sup>, síndrome de piernas inquietas, convulsiones.

*Efectos psiquiátricos:* depresión (2-3%), trastornos del sueño (3%).

Se reportaron casos de comportamiento anormal, delirio.

*Efectos renales:* incontinencia urinaria (1-3%).

*Efectos respiratorios:* bronquitis (1%), disnea (1%), neumonía (1%).

*Otros:* fatiga (1-8%). Se reportaron casos de síndrome de retirada.

### Embarazo

Se desconoce si atraviesa la placenta. *Donepecilo* ha sido clasificado por la FDA como **categoría C** en embarazo **para todos los trimestres** (algunos estudios en animales han mostrado efectos teratogénicos, embriocidas u otros, pero no hay estudios disponibles en humanos).

Hasta que se disponga de más información, solo debería utilizarse durante el embarazo si las condiciones clínicas de la madre justifican los potenciales riesgos para el feto.

<sup>1</sup> Movimientos de retorcimiento repetitivo, involuntarios, lentos y sinuosos, que se observan especialmente en las manos.

<sup>2</sup> Flexión tetánica del cuerpo hacia un lado.

Limitados estudios en animales sugieren escasa posibilidad de que en dosis altas induzca muerte fetal intrauterina.

### **Lactancia**

La evidencia disponible y los consensos de expertos son inconclusos o inadecuados para determinar el riesgo en los niños cuando el fármaco es usado por la madre, durante la lactancia.

Se desconoce si los efectos de *donepecilo* modifican la cantidad y composición de la leche materna.

Se deben evaluar los beneficios potenciales del tratamiento con el fármaco contra los riesgos potenciales antes de indicarlo durante la lactancia.

### **Precauciones**

- Anestesia; puede exacerbar los efectos del bloqueo neuromuscular de tipo succinilcolina y agentes neuromusculares similares.
- Asma o enfermedad pulmonar obstructiva; acciones colinomiméticas de los inhibidores de la colinesterasa pueden agravar estas condiciones.
- Obstrucción del flujo urinario; puede ser causada por colinomiméticos.
- Bradicardia y bloqueo cardíaco puede ocurrir en pacientes con y sin alteraciones de la conducción cardíaca subyacente.
- Antecedentes de úlcera péptica, así como el uso concurrente de AINEs; mayor potencial para el desarrollo de úlceras y sangrado gastrointestinal activo u oculto.
- Convulsiones generalizadas, debido a que los inhibidores de la acetilcolinesterasa presentan un mayor potencial para provocarlas.
- Se han reportado casos de síncope.
- Hay algunos estudios que sugieren que la interrupción repentina de la administración de *donepecilo* podría producir deterioro cognitivo y conductual agudo.
- Los efectos adversos más frecuentes se asocian con efectos secundarios colinérgicos, tales como náuseas, anorexia, vómitos, y diarrea. Los pacientes a menudo desarrollan tolerancia a esos efectos secundarios. Si se interrumpe el tratamiento durante varios días y debido a la susceptibilidad renovada a las reacciones adversas, los inhibidores de la acetilcolinesterasa deben reiniciarse con la dosis más baja, para luego ajustarse.

### **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al *donepecilo* o derivados de la piperidina.

### **Indicaciones Terapéuticas**

*Usos aprobados por la ANMAT:*

- para el tratamiento de la demencia del tipo Alzheimer de leve a moderada.

*Usos aprobados por la FDA:*

- para el tratamiento de la demencia en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada y severa.

### **Eficacia comparativa**

#### **Galantamina**

El tratamiento con *donepecilo* fue significativamente más efectivo que galantamina, en un estudio comparativo abierto. Los pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada fueron randomizados para recibir *donepecilo* (n=64) hasta dosis de 10 mg/una vez al día, o galantamina (n=56) hasta 12 mg/ 2 veces por día, por 12 semanas. Las medidas de eficacia primarias fueron los resultados de los cuestionarios de satisfacción del médico y los cuidadores. Las medidas de resultados secundarios incluyeron la subescala cognitiva de la Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer (ADAS-cog) y la subescala de las Actividades de la Vida Diaria (ADL).

La incidencia de eventos adversos fueron similares entre los grupos de *donepecilo* y galantamina (67,2% y 73,2%, respectivamente), sin embargo, se notificaron eventos gastrointestinales más frecuentes en el grupo de galantamina (46%) en comparación con el grupo de *donepecilo* (25%).

### Rivastigmina

En un estudio abierto de 12 semanas, el *donepecilo* y la rivastigmina resultaron igualmente efectivos con respecto a la mejoría cognitiva alcanzada por los pacientes (n=11) con enfermedad de Alzheimer leve a moderada, según la medición con la subescala de la Escala de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer. No obstante, el *donepecilo* causó menos efectos secundarios colinérgicos. Debido a la diferencia en intervalos de evaluación entre los 2 grupos de tratamiento (rivastigmina cada 2 semanas versus *donepecilo*, solamente, a las 4 y 12 semanas) se sugiere que más pacientes en el grupo de rivastigmina tenían mayor oportunidades para informar efectos secundarios en comparación con el grupo de *donepecilo*. Además, el estudio fue abierto y tuvo la posibilidad de sesgo en los informes de efectos secundarios.

### Bibliografía

- Dorland. Diccionario Médico Ilustrado de Bolsillo. Mc Graw Hill. 26 ed. Madrid. 2001.
- Micromedex Inc-2013

### Especialidades medicinales que contienen *donepecilo*. Argentina. Septiembre 2.013

Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA)	Nombre Comercial	Laboratorio
<b>Donepecilo</b>	Aurobral <sup>®</sup>	Astrazeneca
	Cebrocal <sup>®</sup>	Temis-Lostaló
	Crialix <sup>®</sup>	Investi Farma
	Cristaclar <sup>®</sup>	Beta
	Donepes <sup>®</sup>	Richmond
	Donpex <sup>®</sup>	Schafer
	Endoclar <sup>®</sup>	Baliarda
	Lirpan <sup>®</sup>	Casasco
	Oldinot <sup>®</sup>	Elea
	Onefin <sup>®</sup>	LKM Pharma
Valpex <sup>®</sup>	Ivax Arg.	
<b>Donepecilo clor + memantine clorh</b>	Carrier Plus <sup>®</sup>	Casasco
	Valpex Duo <sup>®</sup>	Ivax Arg.
<b>Donepecilo + memantine</b>	Neuroplus Dual <sup>®</sup>	Baliarda
	Tonibral MD <sup>®</sup>	Gador

Fuente: Manual Farmacéutico. N°: 640. Setiembre 2013.

## ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer (EA) **es un proceso neurodegenerativo multisistémico** y constituye la principal causa de demencia<sup>3</sup> senil (60-70%), en occidente.

<sup>3</sup> Se define como el deterioro adquirido en las capacidades cognitivas que entorpece la realización satisfactoria de actividades de la vida diaria.

La **causa** de esta patología es aún desconocida pero se han identificado lesiones características en el cerebro, las placas de amiloide y los ovillos fibrilares, y una disminución de neurotransmisores principalmente de la acetilcolina.

Esta enfermedad compromete, en su inicio, determinadas áreas cerebrales y va progresando de manera característica y predecible. Las primeras lesiones se sitúan en el hipocampo, estructuras cerebrales claves para la capacidad de memorizar nueva información. Es así como los primeros signos de la EA consisten en una pérdida progresiva de la memoria. También aparecen dificultades en tareas de mayor complejidad que la persona solía hacer bien. Además de los trastornos de la memoria y otras capacidades intelectuales, se presentan diversos problemas de comportamiento tales como, disminución en la capacidad de tomar iniciativas, sintomatología depresiva, irritabilidad y agresividad, alucinaciones y creencias falsas.

Con el fin de describir la **evolución** de la enfermedad se distinguen **tres etapas**:

- *Etapa leve*: el paciente presenta déficit de la memoria reciente, desorientación temporal y dificultades para realizar tareas complejas. También, puede mostrar síntomas como ansiedad o depresión y negación de la enfermedad. En esta etapa la persona puede mantener su autonomía como vivir solo o realizar un trabajo relativamente simple.

- *Etapa moderada*: el paciente presenta alteraciones graves en la memoria y en la orientación. Aumentan los problemas de comunicación y las reacciones emocionales se acentúan. Se incrementa la dependencia en las actividades de la vida diaria, tales como vestirse y asearse.

- *Etapa severa*: el paciente presenta desorientación total con severos problemas de comunicación. Muchos de los pacientes manifiestan gran agitación, trastorno del sueño, comportamiento repetitivo e incontinencia de esfínteres. La persona es dependiente para todas las actividades diarias.

El **diagnóstico** de la EA se puede realizar de manera definitiva únicamente después de ocurrida la muerte del paciente. Pero se cuenta con varios métodos y herramientas que ayudan a determinar con bastante precisión si una persona que está teniendo problemas de la memoria "posiblemente tiene Alzheimer" (la demencia puede ser debida a otra causa) o "probablemente tiene Alzheimer" (no se encuentra otra causa que explique la demencia). Dentro de esos métodos y herramientas se incluyen:

- *Anamnesis*: entrevista al paciente y/o a familia o al cuidador al fin de obtener;
  - antecedentes familiares y personales,
  - historia actual,
  - evolución de la enfermedad.
- *Exploración*:
  - física general y neurológica,
  - neuropsicológica mediante "tests" preestablecidos: para la detección si el paciente presenta demencia<sup>4</sup>, para determinar el grado de demencia y el seguimiento del paciente con demencia<sup>5</sup>,
  - psicopatológica.
- *Valoración funcional*:
  - actividades instrumentales de la vida diaria,
  - actividades básicas de la vida diaria<sup>6</sup>.
- *Pruebas complementarias*:
  - de laboratorio,

<sup>4</sup> Se utiliza la Escala Minimental (MMSE) que es un análisis breve y estandarizado del estado mental, detecta el trastorno cognitivo asociado a trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer. La subescala cognitiva de Evaluación de la Enfermedad de Alzheimer (ADAS-cog) fue ideada para valorar los cambios asociados a un deterioro cognitivo y se aplica en ensayos clínicos en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

<sup>5</sup> Se recomienda la utilización de escalas como la Escala de Deterioro Global (GDS, GDS-FAST).

<sup>6</sup> Se puede valorar a través de Escalas funcionales como Escala para el deterioro de las actividades de la vida diaria (AVL).

- neurofisiológicas, electroencefalogramas,
- neuroimagen: Tomografía axial computada (TAC), Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

Los **principales factores de riesgo** de padecer EA son:

- edad avanzada;
- antecedente familiar positivo, lo que sugiere que la EA tiene una causa genética. Existen datos (ausencia de concordancia en los estudios de gemelos) que indican la posible influencia de factores ambientales;
- pertenecer al género femenino, independientemente de la mayor longevidad de las mujeres;
- antecedentes de traumatismo craneoencefálico;
- posiblemente: hipertensión arterial, niveles altos de homocisteína y colesterol, entre otros.

### Bibliografía

- Kasper, DL y col. Ed. Harrison Principios de Medicina Interna. 16° ed. Mc Graw Hill. México. 2005.
- Medline Plus. Enfermedad de Alzheimer. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/alzheimersdisease.html> Fecha última consulta: 23/09/2013
- Slachevsky y col. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias: Guías para familiares y cuidadores. 1° ed. LOM Ediciones. Santiago. 2007.
- Tuneu Valls L. y col. Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico de los pacientes con Alzheimer. Disponible en: [http://www.ugr.es/~cts131/esp/guias/GUIA\\_ALZHEIMER.pdf](http://www.ugr.es/~cts131/esp/guias/GUIA_ALZHEIMER.pdf) Fecha última consulta: 24/09/2013
- Valsecia M. y col. Bases fisiopatológicas y terapéuticas de la Enfermedad de Alzheimer. Disponible en: [http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas\\_farma/volumen5/9-alzheimer.pdf](http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen5/9-alzheimer.pdf) Fecha última consulta: 24/09/2013

### • NOTAS

#### Semana Mundial de la Lactancia Materna. 2013.

Del 1 al 7 de agosto del 2013 se celebró la Semana Mundial de la Lactancia Materna. El tema de este año, "Apoyo a las madres que amamantan: ¡cercano, continuo y oportuno!", pone de relieve la importancia de brindar el apoyo necesario para que las madres puedan amamantar a sus bebés en condiciones óptimas.



Aunque la lactancia materna ha aumentado en muchos países del continente americano, queda mucho trabajo de educación por delante para lograr que la práctica sea óptima. En la mayoría de los países de la Región, menos de la mitad de los bebés empiezan a amamantarse en la primera hora de vida, a pesar de la recomendación de la OPS/OMS. El porcentaje de lactancia materna exclusiva (solo leche materna, según las recomendaciones) durante los seis primeros meses es también bajo, de 8% a 68% de los bebés en distintos países de América Latina y el Caribe. Aunque la lactancia materna debe durar dos años o más, el promedio para la Región es de solo un poco más de 13 meses, y en algunos países abarca de 7 a 18 meses. **El apoyo a las madres durante el embarazo y los días cruciales después del parto mediante la consejería, en grupos de apoyo de madres o a cargo de profesionales de la salud, puede mejorar estas prácticas.**

Este llamado tiene como fin que todos los sectores de la sociedad se comprometan a redoblar sus esfuerzos en apoyo de las madres que amamantan, para que todas ellas y todos los bebés puedan gozar de los muchos beneficios de la lactancia materna.

**El farmacéutico, en su rol de educador sanitario y como profesional accesible a la población, colabora permanentemente brindando información acerca de los beneficios de la lactancia y consejos sobre el correcto amamantamiento.**

**Material informativo en la página web del Colegio en:**  
 > **Profesionales > Farmacéutico, dispensador de salud**  
 > **Folletos**



- **FARMACOVIGILANCIA**

### **Metoclopramida. Restricciones de uso, actualización de indicaciones y posología. AEMPS.**

Finalizada la revisión del balance beneficio-riesgo de metoclopramida en sus indicaciones autorizadas, se recomienda:

- **No utilizar** metoclopramida en niños menores de 1 año.
- **Restringir** su uso en niños y adolescentes de 1 a 18 años como segunda línea de tratamiento en prevención de náuseas y vómitos retardados en quimioterapia y en tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios.
- **Restringir** su uso en pacientes adultos para prevención y tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (retardados), radioterapia, cirugía y migraña.
- **Limitar** la duración del tratamiento a un máximo de 5 días.
- **Limitar** la dosis máxima a 0,5 mg por kg de peso en 24 horas.

Se recomienda asimismo revisar el tratamiento de los pacientes que utilizan metoclopramida de forma habitual.

Metoclopramida es una benzamida perteneciente al grupo de los neurolépticos que se utiliza por sus propiedades antieméticas y procinéticas para la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos, así como en los trastornos funcionales del aparato digestivo. En España, metoclopramida se encuentra comercializada como monofármaco y en asociación con otros principios activos.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), ha revisado el balance beneficio-riesgo de metoclopramida en sus indicaciones autorizadas tanto para adultos como para pediatría.

El motivo de esta revisión ha sido la evaluación de los riesgos asociados a metoclopramida, en particular los efectos neurológicos (p. ej. alteraciones extrapiramidales y discinesia tardía) y cardiovasculares, así como sus datos de eficacia en distintas indicaciones ya que estas no son uniformes en distintos países de la Unión Europea (UE). Previamente se había revisado la seguridad de metoclopramida en la población pediátrica.

Esta revisión confirma el riesgo ya conocido de **reacciones extrapiramidales a corto plazo y de discinesia tardía**. Este riesgo de reacciones adversas neurológicas agudas es mayor en niños, con dosis altas y en tratamientos a largo plazo, y es más probable que ocurran tras la administración de varias dosis. Los pacientes de edad avanzada mostraron un mayor riesgo de discinesia tardía irreversible tras tratamientos prolongados.

También se han notificado algunos casos de **reacciones adversas cardiovasculares graves** (incluyendo hipotensión, shock, síncope, bradicardia, bloqueo auriculo-ventricular y paro

cardiaco), fundamentalmente tras la administración intravenosa en pacientes que presentaban factores de riesgo para patologías cardíacas.

En base a los datos disponibles, el CHMP ha recomendado restringir las condiciones de uso de metoclopramida en relación a sus indicaciones terapéuticas, duración de tratamiento y dosis máxima diaria, suspendiéndose las formulaciones de concentraciones más altas.

Las modificaciones en las condiciones de uso de metoclopramida se harán efectivas mediante la correspondiente decisión de la Comisión Europea.

Mientras tanto, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios seguir las condiciones de uso que figuran en el anexo de esta Nota y revisar el tratamiento de aquellos pacientes que actualmente utilizan metoclopramida de forma habitual.

### **Modificaciones de las condiciones de uso de metoclopramida (España):**

- No prolongar el tratamiento durante más de 5 días.
  - Restricción de indicaciones:
    - *Adultos:* No debe usarse en tratamientos de alteraciones clínicas (p. ej. gastroparesis, dispepsia, reflujo gastroesofágico) ni como un complemento en los procedimientos quirúrgicos o radiológicos. Se mantiene indicada en la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios, inducidos por radioterapia o asociados a migraña aguda, así como náuseas y vómitos retardados (no agudos) inducidos por quimioterapia.
    - *Pediatría:* no debe usarse en niños menores de un año. Para los mayores de esta edad su uso queda restringido a segunda línea de tratamiento de náuseas y vómitos post-operatorios y prevención de náuseas y vómitos retardados tras quimioterapia.
  - Posología: En adultos la dosis recomendada (para todas las vías de administración) es de 10 mg hasta tres veces al día, en niños, de 0,1 a 0,15 mg por kg de peso corporal hasta tres veces al día. La dosis máxima en adultos y niños en 24 horas será de 0,5 mg/kg de peso corporal.
  - Precauciones y prevención de reacciones adversas:
    - Las dosis intravenosas deben ser administradas lentamente (bolo lento), durante al menos 3 minutos.
    - La administración intravenosa a pacientes con mayor riesgo de reacciones cardiovasculares debe realizarse con especial precaución (p. ej. pacientes de edad avanzada, con alteraciones en la conducción cardíaca, desequilibrio electrolítico no corregido, bradicardia o aquellos en tratamiento con medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT).
  - Suspensión de formulaciones: las formas orales líquidas con concentración superior a 1 mg/ml y las parenterales (intravenosas) con más de 5 mg/ml deberán suspenderse.
1. Dosis mayores de 10 mg no demostraron un aumento de eficacia. Los efectos de metoclopramida sobre la motilidad pueden mejorar la absorción de los analgésicos administrados por vía oral.
  2. Los datos de eficacia en náuseas y vómitos agudos inducidos por quimioterapia son limitados y sugieren que metoclopramida fue inferior a los antagonistas de 5HT<sub>3</sub> y requirió altas dosis que están asociadas con un aumento del riesgo de reacciones adversas.

**Fuente:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Metoclopramida: restricciones de uso, actualización de indicaciones y posología. 30/07/2013. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH\\_FV\\_22-2013-metoclopramida.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_22-2013-metoclopramida.htm)

### **Codeína. Restricciones de uso en pediatría. AEMPS. EMA. ANMAT.**

La codeína es un opioide que, entre otras indicaciones, se encuentra autorizado como analgésico, bien como monofármaco o en combinación con otros principios activos (por ejemplo paracetamol, ibuprofeno o ácido acetil salicílico).

El efecto farmacológico de la codeína se debe a su transformación en morfina a través de la enzima CYP2D6 del citocromo P450. Existen diferencias genéticas en cuanto a la expresión de esta enzima que determinan el grado de esta metabolización. Así las personas con deficiencia en la enzima CYP2D6 obtendrán un menor efecto analgésico mientras que aquellas que tengan más de dos copias del gen que la codifica (metabolizadores ultra-rápidos) transformarán la codeína en morfina más rápidamente y por tanto tendrán más posibilidades de presentar reacciones adversas derivadas de la intoxicación por morfina.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha revisado el balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen codeína indicados para el tratamiento del dolor en la población pediátrica.

Esta revisión se ha llevado a cabo tras haberse conocido varios casos de niños que fallecieron o padecieron síntomas graves de intoxicación por morfina, después de administrárseles codeína como analgésico tras una intervención de amigdalectomía o adenoidectomía, con motivo de padecer síndrome de apnea obstructiva del sueño. Todos los niños que fallecieron resultaron ser metabolizadores ultra-rápidos o extensos de codeína.

Durante la revisión, se analizó toda la información disponible incluyendo los datos procedentes de ensayos clínicos, datos farmacocinéticos, de publicaciones científicas y los relativos a la experiencia poscomercialización.

Dicha revisión ha concluido que los niños menores de 12 años de edad presentan un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas tras la administración de codeína, y que estas reacciones pueden resultar muy graves en aquellos que son metabolizadores extensos o ultra-rápidos. El porcentaje de niños metabolizadores extensos o ultra-rápidos es variable dependiendo de su origen étnico y no existe ninguna prueba disponible en la práctica clínica que permita conocer el grado de actividad enzimática. Asimismo, el análisis de los datos puso de manifiesto que la eficacia de este medicamento para el tratamiento del dolor en población pediátrica es limitada y no es significativamente superior a la de otros analgésicos no opioides.

Dado que la conversión de codeína a morfina es impredecible, y debido a la variabilidad de la actividad de la enzima CYP2D6, el PRAC ha emitido una serie de recomendaciones para minimizar el riesgo de casos graves de intoxicación por morfina. Dichas recomendaciones se harán efectivas en los próximos meses incluyéndose en la ficha técnica y prospecto de los medicamentos que contienen codeína para el tratamiento del dolor en niños.

Mientras tanto **la AEMPS considera necesario que los profesionales sanitarios sigan dichas recomendaciones:**

- La codeína se utilizará para **el tratamiento del dolor agudo moderado en pacientes mayores de 12 años de edad cuando no se consideren adecuados otros analgésicos como el paracetamol o el ibuprofeno.**

- El **uso** de codeína **se contraindica en:**

- **Pacientes menores de 18 años que vayan a ser intervenidos de amigdalectomía/adenoidectomía por síndrome de apnea obstructiva del sueño**, debido al incremento de riesgo de presentar reacciones adversas graves.

- Aquellos **pacientes que se sabe son metabolizadores ultra-rápidos**, debido a que presentan un riesgo extremadamente alto de sufrir una intoxicación por morfina.

- **Mujeres durante la lactancia**, debido al riesgo que presentaría el niño de sufrir reacciones adversas graves en caso de que la madre fuese metabolizadora ultrarápida.

- **La codeína deberá utilizarse en niños mayores de 12 años a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible.** La dosis podrá repartirse hasta en 4 tomas diarias, administradas a intervalos no inferiores a 6 horas. La duración total del tratamiento deberá limitarse a 3 días. Se deberá informar a los pacientes o sus cuidadores para que consulten a su médico si al cabo de los tres días no se ha alcanzado alivio sintomático del dolor.

- **No se recomienda el uso de codeína en niños en los que pueda existir un compromiso de la respiración** como es el caso de trastornos neuromusculares, patología respiratoria o cardíaca grave, infecciones pulmonares o de vías aéreas superiores, trauma múltiple o aquellos niños que hayan sido sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos.

En lo que respecta al uso de codeína como antitusígeno en niños, se va a proceder a revisar los datos disponibles y si éstos tienen un impacto en su relación beneficio-riesgo. Mientras esto no finalice, se recomienda aplicar las restricciones arriba indicadas.

*Fuente: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Notas informativas. Medicamentos de uso humano. Seguridad. Codeína: restricciones de uso como analgésico en pediatría. 17/06/2013. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH\\_FV\\_17-2013-codeina.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_17-2013-codeina.htm)*

### **Alerta de Farmacovigilancia. ANMAT**

Tras el reporte de eventos adversos serios e incluso muertes en niños tratados con codeína, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la agencia europea de medicamentos, la agencia de medicamentos canadiense y la agencia española han recomendado restringir el uso de codeína a mayores de 12 años, en la menor dosis y durante el menor tiempo posible, y que sólo se utilice cuando los beneficios esperados superen a los riesgos. Asimismo, se contraindica su uso en pacientes con enfermedades respiratorias conocidas, en menores de 18 años sometidos a amigdalectomía/adenoidectomía por síndrome de apnea obstructiva del sueño (debido al riesgo de reacciones adversas serias), en metabolizadores ultra-rápidos conocidos dado el elevado riesgo de intoxicación por morfina, y en mujeres durante la lactancia debido al riesgo de intoxicación del lactante si su madre fuese metabolizadora ultra-rápida.

La ANMAT recomienda seguir los lineamientos detallados más arriba. Asimismo, se recuerda a los titulares de autorización de registros de comercialización de productos que contienen codeína que deberán actualizar la información contenida en los prospectos.

**Fuente:** ANMAT. Novedades Internacionales y Nacionales en Seguridad de Medicamentos. Junio 2013. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Informe\\_junio\\_2013.pdf](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Informe_junio_2013.pdf)

### **Soluciones de Hidroxietilalmidón. Revisión del balance beneficio-riesgo. EMA. AEMPS. FDA. HC. MHRA. ANMAT.**

Las agencias de medicamentos de Europa, Estados Unidos, España y Canadá han difundido información relativa a la seguridad de las soluciones expansoras de volumen que contienen hidroxietilalmidón. Se analizaron datos de estudios controlados, metaanálisis y estudios observacionales, y los resultados indicaron que existe un aumento del riesgo de mortalidad y/o daño renal serio cuando se utilizan soluciones expansoras que contienen hidroxietilalmidón en pacientes críticos, con sepsis o internados en unidades de cuidados intensivos.

Además, en un metaanálisis de 18 estudios aleatorizados y controlados que incluían sujetos sometidos a cirugía a corazón abierto y *bypass* cardiopulmonar, el uso de soluciones con hidroxietilalmidón se asoció con aumento del sangrado.

**El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA ha concluido que el balance beneficio-riesgo es desfavorable y recomienda que se suspendan las autorizaciones de comercialización de las soluciones para perfusión que contienen hidroxietilalmidón.**

*Fuente: Agencia Europea de Medicamentos (EMA, sigla en inglés). PRAC recommends suspending marketing authorisations for infusion solutions containing hydroxyethyl starch. 14/06/2013. Disponible en:*

*[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/06/news\\_detail\\_001814.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001814.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)*

**La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda, como medida de precaución, y en espera de la confirmación de la recomendación del PRAC, no utilizar soluciones para perfusión que contienen hidroxietilalmidón en pacientes en estado crítico.**

*Fuente: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Soluciones para perfusión que contienen hidroxietil-almidón: revisión del balance beneficio-riesgo. 18/06/2013. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/N1-MUH\\_FV\\_18-2013-hidroxietil.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/N1-MUH_FV_18-2013-hidroxietil.pdf)*

**La FDA, por su parte, recomienda:**

- No utilizar soluciones que contienen hidroxietilalmidón en enfermos críticos.
- Evitar utilizarlas en pacientes con disfunción renal preexistente.
- Discontinuar el uso si aparecieran signos de daño renal.
- Monitorear la función renal en pacientes que recibieron soluciones con hidroxietilalmidón incluso hasta 90 días luego de su administración.
- Evitar el uso en pacientes sometidos a cirugía a corazón abierto y *bypass* cardiopulmonar debido al aumento del riesgo de sangrado.
- Discontinuar su uso ante la aparición de signos de coagulopatía.

*Fuente: FDA. FDA Safety Communication: Boxed Warning on increased mortality and severe renal injury, and additional warning on risk of bleeding, for use of hydroxyethyl starch solutions in some settings. 24/06/2013. Disponible en:*

*<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ucm358271.htm>*

**La agencia canadiense (HC, sigla en inglés), por otro lado, ha recomendado que no se utilicen soluciones con hidroxietilalmidón en pacientes con:**

- sepsis.
- disfunción hepática severa.
- disfunción renal.

*Fuente: Healthy Canadians. Hydroxyethyl starch solutions should not be used in some critically ill patients. 24/06/2013. Disponible en: <http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/34299a-eng.php>*

**La agencia de medicamentos del Reino Unido (MHRA, sigla en inglés) ha decidido suspender el uso de soluciones de hidroxietilalmidón** en el Reino Unido luego de la recomendación del PRAC.

*Fuente: MHRA. Press release: MHRA suspends use of hydroxyethyl starch (HES) drips. 27/06/2013. Disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/NewsCentre/Pressreleases/CON287028>*

**En Argentina, el laboratorio Fresenius Kabi S.A.** ha informado que realizará una comunicación a los profesionales médicos conteniendo las siguientes advertencias, precauciones y contraindicaciones adicionales para el uso seguro de estos productos:

- Los cristaloides debieran ser usados como primera elección y los productos con hidroxietilalmidón debieran ser usados sólo si las soluciones de cristaloides no son suficientes para estabilizar al paciente, y si el beneficio esperado justifica el riesgo.
- Se debería considerar una reducción de la dosis en función de las necesidades reales del paciente y la gravedad de su condición clínica. Se debería administrar la menor dosis efectiva posible.

Además, recomiendan no utilizar soluciones con hidroxietilalmidón en:

- Pacientes con sepsis.
- Pacientes con enfermedad hepática grave.

**El laboratorio B. Braun Argentina S.A.** también difundirá una carta a los profesionales de la salud que incluye las siguientes medidas de precaución:

- En general:
  - La perfusión de hidroxietilalmidón para el tratamiento de la hipovolemia debe interrumpirse tan pronto como se haya logrado la normovolemia. No deben administrarse dosis adicionales de la solución, a menos que el paciente se vuelva hipovolémico de nuevo.
  - Deben controlarse atentamente los electrolitos séricos, el equilibrio hídrico y la función renal. Puede que sea necesario ajustar la dosis.
- En los pacientes en estado crítico:
  - El hidroxietilalmidón solamente debe usarse cuando los cristaloides por sí solos no sean suficientes para el tratamiento de la hipovolemia. No deben administrarse dosis adicionales de hidroxietilalmidón después de una estabilización inicial de la volemia del paciente, a menos que éste se vuelva hipovolémico y responda de nuevo a los líquidos. El médico a cargo solamente deberá usar el hidroxietilalmidón después de considerar detenidamente los beneficios frente a los riesgos del uso del producto.
  - Antes de la administración de hidroxietilalmidón, la indicación de la hipovolemia debe confirmarse mediante la respuesta positiva del paciente a los líquidos (por ejemplo, elevación pasiva de la extremidad inferior u otro tipo de prueba a los líquidos). A partir de entonces, debe aplicarse la dosis eficaz más baja posible.
- Las soluciones para perfusión de hidroxietilalmidón no deben usarse:
  - en pacientes con sepsis;
  - en pacientes con insuficiencia renal (con oliguria o anuria, o creatinina sérica  $\geq 2$  mg/dL (177 micromol/L) o con un tratamiento de depuración extrarrenal);

--en pacientes con la función hepática gravemente alterada.

El Sistema Nacional de Farmacovigilancia no ha recibido ninguna notificación de eventos adversos de este tipo en pacientes tratados con expansores de volumen que contienen hidroxietilalmidón.

Se recuerda a los profesionales de la salud y pacientes, la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas a medicamentos al Departamento de Farmacovigilancia de ANMAT.

**Fuente:** ANMAT. Novedades Internacionales y Nacionales en Seguridad de Medicamentos. Junio 2013. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Informe\\_junio\\_2013.pdf](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Informe_junio_2013.pdf)

### **Diclofenac. Revisión del riesgo cardiovascular y restricciones de uso. EMA. AEMPS. ANMAT.**

Las agencias europea y española de medicamentos y productos sanitarios han comunicado las conclusiones y recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) europeo, luego de la revisión de los datos recientemente disponibles sobre el riesgo cardiovascular asociado al uso de diclofenac por vía sistémica.

Las conclusiones de esta revisión han sido que el balance beneficio-riesgo se mantiene favorable; no obstante, los datos indican un incremento en el riesgo de tromboembolismo arterial asociado al uso de diclofenac, similar al observado con los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 ("coxib"), particularmente cuando se utiliza en dosis altas (150 mg/día) y durante períodos prolongados.

En base a estas conclusiones, el PRAC ha recomendado aplicar para diclofenac las mismas condiciones de uso que para los "coxib":

- Diclofenac no se debe utilizar en pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (clasificación II-IV de New York Heart Association-NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular.
- En pacientes con factores de riesgo cardiovascular (diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, hábito tabáquico), se debe utilizar con precaución después de considerar detalladamente el balance entre beneficios esperados y el riesgo particular de cada paciente.
- Se recomienda revisar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento.

*Fuente:*

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Diclofenaco y riesgo cardiovascular: restricciones de uso. 17/06/2013. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH\\_FV\\_16-2013-diclofenaco.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_16-2013-diclofenaco.htm)

- Agencia Europea de Medicamentos (EMA, sigla en inglés). PRAC recommends the same cardiovascular precautions for diclofenac as for selective COX-2 inhibitors. 14/06/2013. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/06/news\\_detail\\_001816.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001816.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

El **Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT** no ha recibido ninguna notificación de sospecha de tromboembolismo arterial asociado al uso de diclofenac desde 2006 hasta la fecha.

Se recomienda seguir las recomendaciones detalladas más arriba, y se recuerda a los laboratorios que comercializan productos que contienen diclofenac, la importancia de mantener actualizada la información de los prospectos.

**Fuente:** ANMAT. Novedades Internacionales y Nacionales en Seguridad de Medicamentos. Junio 2013. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Informe\\_junio\\_2013.pdf](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Informe_junio_2013.pdf)

### **Estatinas. Riesgo de daño musculoesquelético. Estudio postcomercialización. ANMAT.**

En un estudio publicado recientemente se comparó un grupo de más de 6000 pacientes tratados con estatinas como hipolipemiantes con un grupo control de similar tamaño. Los investigadores hallaron que en aquellos tratados, el riesgo de presentar lesiones musculoesqueléticas de cualquier tipo es 19% mayor ( $p < 0,01$ ); además, informaron que aumenta un 13% el riesgo de dislocaciones, desgarros musculares y esquinces ( $p=0,02$ ), y existe un 7% más de riesgo de presentar osteoartritis/artropatías (aunque en este último caso la diferencia no fue estadísticamente significativa).

Los autores consideran que los efectos adversos musculoesqueléticos asociados al uso de estatinas deberían estudiarse en mayor profundidad, sobre todo en aquellos individuos que continúan siendo físicamente activos.

*Material extraído de: O'Riordan M. Statins Linked With Risk of Musculoskeletal Injury. Medscape. 05/06/2013. Publicado online. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/805369>*

**Fuente:** ANMAT. Novedades Internacionales y Nacionales en Seguridad de Medicamentos. Junio 2013. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Informe\\_junio\\_2013.pdf](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Informe_junio_2013.pdf)

### **Estatinas. Riesgo de diabetes mellitus. Estudios postcomercialización. ANMAT.**

El objetivo de este estudio retrospectivo de cohorte que se llevó a cabo en Canadá fue determinar el riesgo de diabetes mellitus en sujetos mayores de 66 años tratados con estatinas. Los autores informaron que el riesgo de presentar diabetes fue mayor en pacientes tratados con simvastatina, rosuvastatina y atorvastatina en comparación con aquellos que recibían pravastatina. Este riesgo aumentó independientemente de si las estatinas se utilizaron para prevención primaria o secundaria de la enfermedad cardiovascular.

*Fuente: Carter, A. pharmacist, pharmD, et al. "Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study". BMJ 2013; 346:f2610. Publicado online. 23/05/2013. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/346/bmj.f2610>*

Estos resultados son consistentes con otros datos publicados recientemente, como los del estudio JUPITER, que informó un incremento del 27% de diabetes mellitus en pacientes tratados con rosuvastatina en comparación con placebo, o los del estudio PROVE-IT TIMI 22 sobre trombólisis en infarto de miocardio, que reveló que dosis altas de atorvastatina pueden empeorar el control glucémico.

*Información disponible en: ANMAT. Novedades Internacionales y Nacionales en Seguridad de Medicamentos. Marzo 2012. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Informe\\_marzo\\_2012.pdf](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Informe_marzo_2012.pdf)*

El Sistema Nacional de Farmacovigilancia de la ANMAT no ha recibido hasta la fecha ningún reporte de sospecha de diabetes mellitus en sujetos tratados con estatinas.

Si bien el perfil de seguridad de este grupo farmacológico se mantiene favorable, se solicitará a los titulares de autorización de registros de comercialización de productos que contienen estatinas que actualicen los prospectos, donde deberá figurar esta información de seguridad.

**Fuente:** ANMAT. Novedades Internacionales y Nacionales en Seguridad de Medicamentos. Junio 2013. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Informe\\_junio\\_2013.pdf](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Informe_junio_2013.pdf)

### **Vemurafenib (Zelboraf®). Riesgo de hepatotoxicidad con el uso concomitante de vemurafenib e ipilimumab. ANMAT.**

El laboratorio Roche ha comunicado a la ANMAT, mediante Expediente N° 1-0047-8001-13-2, acerca del riesgo de hepatotoxicidad cuando se usan conjuntamente vemurafenib e ipilimumab. Se ha reportado un aumento considerable de las transaminasas hepáticas e hiperbilirrubinemia en pacientes con melanoma metastático que recibían ese tratamiento combinado.

En el Expediente de referencia se adjunta una copia de una carta de comunicación directa a los profesionales de la salud que contiene esta información.

### **La ANMAT recomienda no administrar vemurafenib e ipilimumab en forma concomitante.**

Se recuerda a los titulares de autorización de registro de comercialización de productos que contengan vemurafenib o ipilimumab la importancia de mantener actualizada la información de los prospectos.

**Fuente:** ANMAT. Novedades Internacionales y Nacionales en Seguridad de Medicamentos. Junio 2013. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Informe\\_junio\\_2013.pdf](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Informe_junio_2013.pdf)

#### **Información complementaria**

El **vemurafenib** es un inhibidor de algunas formas mutadas de serina-treonina quinasa BRAF, incluyendo la BRAF V600E.

Las mutaciones en el gen BRAF, las cuales sustituyen el aminoácido valina en la posición 600, dan lugar a la activación de las proteínas BRAF, las cuales actúan promoviendo la proliferación celular en ausencia de los factores de crecimiento que normalmente son requeridos para la proliferación.

Está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no reseccable o metastático con mutación de BRAF V600 positiva.

El **ipilimumab** es un anticuerpo monoclonal recombinante que se une a los linfocitos T citotóxicos asociados al antígeno 4 (CTLA-4), un regulador negativo de la activación de las células T y, subsecuentemente, bloquea la interacción de los CLTA-4 con sus ligandos (CD80 y CD86). Este bloqueo produce un aumento de la activación y proliferación de las células T. El efecto de ipilimumab en pacientes con melanoma es indirecto y se piensa que es debido a una respuesta inmune antitumor mediada por células T.

Ipilimumab está indicado para el tratamiento del melanoma no reseccable o metastático.

En Argentina, actualmente, se encuentra:

- disponible comercialmente el producto Zelboraf® Lab. Roche, que contiene como Ingrediente Farmacéuticamente Activo *vemurafenib*.
- aprobado por la ANMAT, no disponible comercialmente, el producto Yervoy® Lab. Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L., que contiene como Ingrediente Farmacéuticamente Activo *ipilimumab*.

#### **Fuente**

- Micromedex Inc. 2013
- ANMAT. Listado Oficial de Medicamentos Actualmente Comercializados (LOMAC). Zelboraf® (vemurafenib). Proyecto de prospecto. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/prospectos/ROCHE/DISPO\\_5955-12\\_C56887.PDF](http://www.anmat.gov.ar/prospectos/ROCHE/DISPO_5955-12_C56887.PDF)
- ANMAT. Disposición N°: 7312/11. 26 de octubre de 2011. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/octubre\\_2011/Dispo\\_7312-11.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2011/Dispo_7312-11.pdf)

## **Panitumumab (Vectibix®) en combinación con quimioterapia basada en oxaliplatino. Recomendaciones. ANMAT.**

El laboratorio Amgen ha difundido una carta para los profesionales de la salud con información de seguridad referida al uso de panitumumab en combinación con oxaliplatino.

Esta nueva información se basa en un análisis retrospectivo de un subgrupo de datos del estudio aleatorizado, multicéntrico, fase 3 (estudio PRIME 20050203) de panitumumab más FOLFOX<sup>7</sup> contra FOLFOX solo, en pacientes sin tratamiento previo para cáncer colorrectal metastásico con KRAS de tipo salvaje (no mutado).

En este estudio, se analizó el estatus de las muestras tumorales de pacientes con KRAS exón 2 de tipo salvaje (codones 12/13) en paralelo con mutaciones adicionales RAS: en KRAS exón 3 (codones 59/61), KRAS exón 4 (codones 117/146), NRAS exón 2 (codones 12/13), NRAS exón 3 (codones 59/61), y NRAS exón 4 (codones 117/146).

La incidencia de estas mutaciones adicionales RAS en la población con KRAS (exón 2) de tipo salvaje fue aproximadamente de 16%.

Los resultados de este análisis indican una sobrevida libre de progresión y sobrevida global inferiores en pacientes con RAS mutado además del gen KRAS exón 2 en quienes fue administrado panitumumab en combinación con quimioterapia FOLFOX contra FOLFOX solo.

Amgen actualizará la información contenida en el prospecto de Vectibix®.

### **Esta Administración recomienda:**

- No utilizar panitumumab en combinación con quimioterapia basada en oxaliplatino en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con RAS mutado (exones 2, 3, 4 de KRAS y NRAS) o para los que se desconoce el estatus de RAS.
- El estatus mutacional de RAS debe ser determinado por un laboratorio experimentado usando un método de análisis validado antes de iniciar el tratamiento con Vectibix en combinación con quimioterapia basada en oxaliplatino.

Se recuerda a los titulares de autorización de registro de comercialización de productos que contengan panitumumab, la necesidad de mantener actualizada la información de los prospectos.

**Fuente:** ANMAT. Novedades Internacionales y Nacionales en Seguridad de Medicamentos. Junio 2013. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Informe\\_junio\\_2013.pdf](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Informe_junio_2013.pdf)

### **Información adicional**

#### **Panitumumab**

##### *Mecanismo de acción*

Panitumumab es un anticuerpo monoclonal recombinante totalmente humano IgG2, que se une con gran afinidad y especificidad al Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR, sigla en inglés) humano. El EGFR es una glucoproteína transmembrana que pertenece a una subfamilia de receptores de las tirosinquinasa de tipo I, que incluye el EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 y HER4. El EGFR potencia el crecimiento celular en tejidos epiteliales normales, incluidos la piel y los folículos pilosos, y se expresa en una variedad de células tumorales.

Panitumumab se une al dominio de fijación al ligando del EGFR e inhibe la autofosforilación del receptor inducida por todos los ligandos conocidos del EGFR. La unión del panitumumab al EGFR provoca la internalización del receptor, la inhibición del crecimiento celular, la inducción de la apoptosis y un descenso en la producción de interleuquina 8 y del factor de crecimiento del endotelio vascular.

El protooncogen *KRAS* codifica una pequeña proteína de unión a GTP implicada en la transducción de señales. Varios estímulos, incluido el del EGFR, activan el protooncogen *KRAS*

<sup>7</sup> Esquema de tratamiento quimioterápico ácido folínico o leucovorina, fluorouracilo, oxaliplatino.

que, a su vez, estimula otras proteínas intracelulares para favorecer la proliferación celular, la supervivencia celular y la angiogénesis.

En diversos tumores humanos se producen con frecuencia mutaciones activadoras del gen *KRAS*, que se han relacionado tanto con la oncogénesis como con la progresión tumoral.

*Indicaciones aprobadas por ANMAT*

Vectibix® (panitumumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma colorrectal metastático (mCRC) con *KRAS* del tipo salvaje:

- en primera línea en combinación con FOLFOX,
- en segunda línea en combinación FOLFIRI<sup>8</sup> para pacientes que han recibido quimioterapia de primera línea basada en fluoropirimidina (excluyendo irinotecan);
- como monoterapia luego del fracaso de los regímenes de quimioterapia con fluoropirimidina, oxaliplatino, e irinotecan.

**Protooncogenes RAS. Generalidades.**

Se conocen dos grandes clases de genes vinculados al cáncer. La primera incluye aquellos que de manera directa alteran en forma positiva (oncogén) o negativa (genes oncosupresores) el crecimiento y proliferación de las células. Estos genes actúan en la proliferación tumoral por su capacidad de controlar la división celular (nacimiento) o la muerte de las células (apoptosis). La segunda clase son los "cuidadores", que no afectan directamente la proliferación celular, sino la capacidad de la célula para conservar la integridad de su genoma.

La proliferación y diferenciación normales de las células son controladas por factores de crecimiento, que se ligan a receptores de membrana en la superficie de las células. Las señales generadas por los receptores de membrana son transmitidas al interior de la célula a través de cascadas de señales en que intervienen cinasas, proteínas G y otras proteínas reguladoras. Al final, las señales en cuestión modifican la actividad de los factores de transcripción del núcleo, que regulan la expresión de genes cruciales para la proliferación, la diferenciación y muerte celular.

Los protooncogenes<sup>9</sup> son regulados de manera muy estricta en las células normales. En las células neoplásicas estos protooncogenes han experimentado mutaciones (activación) que han anulado tal control y originado una mayor actividad del producto génico. Esta mutación surge típicamente en un solo alelo del oncogén y actúa en forma dominante.

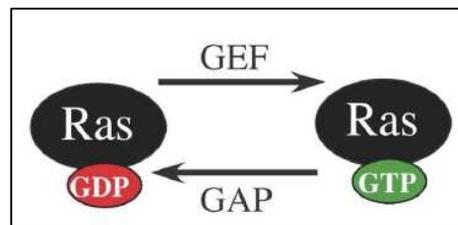
En mamíferos, la familia de protooncogenes RAS está formada por tres miembros, H-, N- y K-RAS, de los que se han encontrado mutaciones activantes en aproximadamente un 25% de los tumores humanos. Estas mutaciones no se encuentran igualmente distribuidas entre las tres isoformas ya que la gran mayoría ocurre en K-RAS y N-RAS, mientras que su detección en H-RAS es mucho más escasa.

Los protooncogenes RAS codifican, en condiciones normales, una serie de proteínas RAS, las cuales transmiten la señalización que se produjo mediante la activación de receptores de membrana.

<sup>8</sup> Esquema de tratamiento quimioterápico: leucovorina, fluorouracilo e irinotecán.

<sup>9</sup> Aunque, en el vocabulario corriente se utilizan indistintamente como sinónimos, un oncogén es un protooncogén alterado. El proceso por el cual los protooncogenes se alteran constituye el mecanismo de activación de los oncogenes.

La proteína RAS inactiva está unida a GDP (GDP-ras) y, al estimularse, un factor intercambiador de nucleótidos de guanina (GEF) favorece la formación de GTP-ras (forma activa). Rápidamente, dicho GTP es hidrolizado a GDP por la actividad GTPasa (GAP) intrínseca de las proteínas RAS, inactivándolas.



Cuando hay mutaciones de protooncogenes RAS, la actividad GTPasa queda bloqueada y la proteína RAS permanece constitutivamente activada y unida a GTP, lo que estimula señales mitogénicas en las células afectadas sin necesidad de que ocurra una activación de los receptores de membrana localizados más arriba en el proceso de señalización. Esta independencia de las señales exógenas del crecimiento confiere a las células modificadas una autonomía que disrupta el control correcto de la proliferación celular.

Las mutaciones en los protooncogenes RAS (mutaciones puntuales) suelen ocurrir en los codones 12 y 13, y con menor frecuencia en el codón 61.

### Bibliografía

- Agencia Europea de Medicamentos (EMA, sigla en inglés). Vectibix® (panitumumab). Ficha Técnica. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000741/WC500047710.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000741/WC500047710.pdf)
- ANMAT. Listado Oficial de Medicamentos Actualmente Comercializados (LOMAC). Vectibix® (panitumumab). Prospecto. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/prospectos/MONTEVERDE/DISPO\\_1876-13\\_C56066.PDF](http://www.anmat.gov.ar/prospectos/MONTEVERDE/DISPO_1876-13_C56066.PDF) Fecha última consulta: 16/08/2013.
- Brandan, Nora y col. Oncogenes y genes supresores de tumores. Cátedra de Bioquímica. Facultad de Medicina. UNNE. 2002. Disponible en: <http://med.unne.edu.ar/catedras/bioquimica/pdf/oncogenes.pdf>
- Hernández-Losa J, y col. Recomendaciones para la determinación de mutaciones de K-RAS en cáncer de colon. RevEsp Patol. 2012. doi:10.1016/j.patol.2011.11.005. Disponible en: [http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/eop/S1699-8855\(11\)00159-0.pdf](http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/eop/S1699-8855(11)00159-0.pdf)
- Kasper DL; Fauci AS; Longo DL; Braunwald E et al. Ed. Harrison Principios de Medicina Interna. Mc Graw Hill. 16° ed. México. 2005.
- Santos E. Biología Molecular del Cáncer: Del Laboratorio a la Clínica. Real Academia de Medicina de Salamanca. 2003. Disponible en: <http://www.cicancer.org/elcancer.php>

### Pertuzumab (Perjeta®). Presencia de partículas visibles relacionadas con la formulación. ANMAT.

El laboratorio Roche ha comunicado a la ANMAT acerca del reciente hallazgo de la presencia de partículas visibles en el producto farmacéutico Perjeta®, almacenado a 2-8 °C durante 30 meses o más. Estas partículas estarían relacionadas con la formulación de la forma farmacéutica, y no se han observado en el producto almacenado por 24 meses o menos.

La investigación preliminar de la naturaleza de las partículas indica que se trata de ácidos grasos saturados, producto de degradación del excipiente polisorbato 20, presente en la formulación del producto. Además, no existe evidencia derivada de los estudios de estabilidad que indique que la presencia de partículas de degradación del polisorbato 20 afecte negativamente la calidad global del componente proteico de Perjeta®. Según se informa, los datos indican que no se espera que existan riesgos para los pacientes que reciben el producto, y se mantiene favorable la relación beneficio/riesgo.

**Fuente:** ANMAT. Novedades Internacionales y Nacionales en Seguridad de Medicamentos. Julio 2013. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Novedades\\_FVG\\_Julio\\_2013.pdf](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Novedades_FVG_Julio_2013.pdf)

## Pertuzumab

### *Mecanismo de acción*

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que se une al dominio de dimerización extracelular (subdominio II) de la proteína receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), por lo que bloquea la heterodimerización dependiente del ligando de HER2 con otros miembros de la familia HER, como EGFR, HER3 y HER4. Como resultado, inhibe la señalización intracelular iniciada por el ligando a través de dos vías de señalización importantes, la proteincinasa activada por mitógenos (MAP) y la fosfoinositido 3-cinasa (PI3K). La inhibición de estas vías de señalización puede originar detención del crecimiento y apoptosis de las células, respectivamente. Además, el pertuzumab media en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA).

### *Indicaciones*

Pertuzumab (Perjeta®) está indicado en combinación con trastuzumab (Herceptin®) y docetaxel en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o localmente recurrente irresecable que no han recibido tratamientos previos, o cuya enfermedad ha recurrido después de administrar terapia adyuvante.

### **Fuente**

- Micromedex Inc 2013

.- ANMAT. Listado Oficial de Medicamentos Actualmente Comercializados (LOMAC). Perjeta® (Pertuzumab) Proyecto de prospecto. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/prospectos/ROCHE/DISPO\\_2473-13\\_C57113.PDF](http://www.anmat.gov.ar/prospectos/ROCHE/DISPO_2473-13_C57113.PDF)

### **Paracetamol. Riesgo de reacciones cutáneas poco frecuentes, pero graves. FDA.**

La FDA informa a la población que el paracetamol (acetaminofén) se ha asociado con riesgo de reacciones cutáneas poco frecuentes, pero serias. Esas reacciones dérmicas, conocidas como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), pueden ser fatales. El paracetamol es un Ingrediente Farmacéuticamente Activo de medicamentos de venta libre y de venta bajo receta, muy utilizado para tratar la fiebre y el dolor.

El uso de medicamentos que contienen paracetamol puede provocar: enrojecimiento, rash, ampollas, y descamación de las capas superficiales de la piel. Esas reacciones pueden ocurrir cuando se utiliza por primera vez o en cualquier momento durante su administración.

Otros fármacos indicados para tratar la fiebre y el dolor (por ej., antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como el ibuprofeno y naproxeno) también conllevan el riesgo de provocar reacciones cutáneas graves, lo cual ya se describe en la sección de advertencias de los prospectos de los medicamentos que los contienen.

Ante la aparición de un sarpullido en la piel o una reacción durante el uso de paracetamol o algún otro analgésico/antipirético, debe suspenderse el medicamento y acudir a la atención médica de inmediato.

Si una persona ha experimentado una reacción grave en la piel con paracetamol no debe administrarse nuevamente el fármaco y debe comunicarse con el médico para seleccionar un tratamiento analgésico/antifebril alternativo.

Los profesionales de la salud deberían tener en cuenta este riesgo poco frecuente y, considerar al paracetamol, tanto como monodroga o en asociación, a la hora de evaluar los pacientes con reacciones cutáneas potencialmente inducidas por fármacos.

Es difícil determinar con qué frecuencia se producen reacciones cutáneas graves con paracetamol, debido a la utilización generalizada del fármaco, diferencias del uso entre los individuos (por ej., uso ocasional vs. a largo plazo) y al tiempo prolongado desde que el fármaco está en el mercado; sin embargo es probable que estos eventos (SSJ, NET, y EPGA) raramente ocurran.

La FDA requerirá que se añada un aviso a los prospectos de los medicamentos de venta bajo receta y de venta libre que contienen paracetamol, referido al riesgo de reacciones cutáneas graves.

**Fuente:** FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA warns of rare but serious skin reactions with the pain reliever/fever reducer acetaminophen. 01/08/2013. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm363041.htm>

### **Ketoconazol uso sistémico. Restricciones de uso. FDA. EMA. HC. ANMAT.**

Las agencias reguladoras de medicamentos de distintos países, tales como, Estados Unidos (FDA), Canadá (HC), Argentina (ANMAT) y la europea (EMA), han realizado diversas recomendaciones y llevado a cabo distintas acciones respecto a las restricciones de uso del ketoconazol en comprimidos por vía oral. A continuación, se resume la información publicada por dichas agencias.

#### **Agencia reguladora de medicamentos de Estados Unidos. FDA.**

Esta agencia está llevando a cabo diversas **acciones relacionadas con Nizoral® (*ketoconazol*) comprimidos orales**, tales como: **limitación del uso del fármaco, advertencia de que puede causar lesiones severas en el hígado y problemas de la glándula suprarrenal, y asesoramiento acerca del riesgo de interacciones con otros medicamentos.** Además, ha aprobado cambios en el prospecto y ha agregado una nueva Guía de Medicación para abordar esos temas de seguridad. En síntesis, Nizoral® (*ketoconazol*) comp. no debería ser utilizado como primera línea de tratamiento para ninguna infección fúngica. El fármaco debe ser usado para el tratamiento de ciertas infecciones, conocidas como micosis endémicas, sólo cuando no estén disponible tratamientos antifúngicos alternativos o no sean bien tolerados.

Las formulaciones tópicas de Nizoral® (*ketoconazol*) no se han asociado con daño hepático, problemas adrenales o interacciones con otros fármacos. Esas formulaciones incluyen: cremas, champús, espumas y geles aplicados en la piel; a diferencia de los comprimidos de Nizoral®, que son de administración oral.

#### **Daño hepático (Hepatotoxicidad)**

Nizoral® (*ketoconazol*) comprimidos puede causar daño hepático, el cual, potencialmente, puede llevar a trasplante de hígado o muerte. La FDA ha revisado las advertencias del producto, agregó una fuerte recomendación contra su uso (contraindicaciones) en pacientes con enfermedad hepática e incluyó nuevas recomendaciones referidas a la evaluación y monitoreo de los pacientes por la hepatotoxicidad.

El daño hepático grave se produjo en pacientes que recibieron altas dosis de Nizoral® por cortos períodos, así como aquellos que recibieron dosis bajas por largos períodos. Algunos de estos pacientes no tenían factores de riesgo obvios de enfermedad hepática. La lesión en el hígado es a veces reversible al suspender la administración del fármaco.

#### **Problemas de la Glándula Adrenal (Insuficiencia Adrenal)**

Nizoral® (*ketoconazol*) comprimidos puede causar insuficiencia adrenal por disminución de la producción de corticoesteroides. Los corticoesteroides afectan el balance del agua, sales y

minerales (electrolitos) en el organismo. Los profesionales de la salud deberían monitorear la función adrenal en pacientes que se están administrando este medicamento y que tienen problemas en esta glándula o en pacientes que están bajo periodos prolongados de estrés tales como quienes tuvieron una cirugía mayor reciente o están bajo cuidados intensivos en el hospital.

### **Interacciones con fármacos**

Nizoral® (*ketoconazol*) comprimidos puede interactuar con otros fármacos que esté tomando el paciente y tener consecuencias serias, con riesgo potencial de vida; por ejemplo, problemas del ritmo cardíaco. Todos los medicamentos que un paciente comúnmente toma deberían ser chequeados por posibles interacciones con Nizoral® (*ketoconazol*) comprimidos.

En resumen, el prospecto de Nizoral® (*ketoconazol*) comprimidos ha sido actualizado para incluir la siguiente información:

- Limitación del uso de Nizoral® (*ketoconazol*) comprimidos, eliminando las indicaciones en las cuales los riesgos son mayores que los beneficios. El uso de Nizoral® (*ketoconazol*) comprimidos en infecciones por *Candida* y dermatofitos ya no está indicado. Este medicamento sólo debería usarse cuando otros antifúngicos no estén disponibles o no sean tolerados por el paciente. (Secciones: *Recuadro de advertencias, advertencias, precauciones e indicaciones y uso*).
- Nizoral® comprimidos está indicado solamente para el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas: blastomycosis, coccidioidomycosis, histoplasmosis, cromomycosis y paracoccidioidomycosis en pacientes en los que otros tratamientos fracasaron o no fueron tolerados. (Sección: *Indicaciones y Usos*).
- Nizoral® comprimidos no está indicado para el tratamiento de infecciones fúngicas de la piel o uñas.
- Una nueva contraindicación: Nizoral® comprimidos no debería ser usado en pacientes con enfermedad hepática aguda o crónica. (Sección: *Contraindicaciones*).
- Información actualizada sobre el riesgo de daño hepático, o hepatotoxicidad, con nuevas recomendaciones de evaluación y monitoreo. (Secciones: *Recuadro de advertencias, advertencias y precauciones*).
- Información actualizada acerca de interacciones con otros fármacos. (sección: *Precauciones*).
- Una advertencia con respecto a la insuficiencia suprarrenal con recomendaciones para realizar el monitoreo de las poblaciones de riesgo. (sección: *Advertencias*).

*Fuente: FDA Drug Safety Communication: FDA limits usage of Nizoral (ketoconazole) oral tablets due to potentially fatal liver injury and risk of drug interactions and adrenal gland problems. 26/07/2013. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm362415.htm>*

### **Agencia reguladora de medicamentos de Europa. EMA.**

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, sigla en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, sigla en inglés) **recomendó que deben suspenderse las autorizaciones de comercialización de medicamentos que contienen ketoconazol orales** en toda la Unión Europea (UE). El CHMP concluyó que el riesgo de daño hepático es mayor que los beneficios en el tratamiento de las infecciones fúngicas.

Luego de evaluar los datos disponibles sobre los riesgos con ketoconazol oral, el CHMP concluyó que, a pesar de que la lesión hepática como la hepatitis es un efecto secundario conocido de los medicamentos antimicóticos, la incidencia y la gravedad de la lesión hepática con ketoconazol oral, fueron mayores que con otros antifúngicos. El CHMP se preocupó porque en los informes,

los daños hepáticos ocurrieron poco después de iniciar el tratamiento con las dosis recomendadas, y no fue posible identificar medidas adecuadas para reducir este riesgo.

Asimismo, la Comisión concluyó que el beneficio clínico de ketoconazol oral es incierto ya que los datos sobre su efectividad son limitados y no se ajustan a las normas vigentes, y existen tratamientos alternativos disponibles.

Las formulaciones tópicas de ketoconazol (tales como cremas, pomadas y champús) pueden continuar utilizándose ya que la cantidad de ketoconazol absorbida es muy baja con estas formulaciones.

La opinión del CHMP se enviará ahora a la Comisión Europea para una decisión jurídicamente vinculante.

*Fuente: Agencia de Medicamentos Europea (EMA, sigla en inglés). European Medicines Agency recommends suspension of marketing authorisations for oral ketoconazole. 26/07/2013. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2013/07/WC500146613.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/07/WC500146613.pdf)*

### **Agencia reguladora de medicamentos de Canadá. HC.**

Los laboratorios Apotex Inc. y Teva Canada Limited en conjunto con la agencia de medicamentos de Canadá, **han publicado una carta** dirigida a los profesionales de la salud **advirtiendo acerca del riesgo de hepatotoxicidad seria, incluyendo casos fatales, en pacientes tratados con ketoconazol por vía sistémica**. Este riesgo se observó incluso en sujetos sin enfermedad hepática preexistente ni enfermedades subyacentes significativas.

Se destaca que, según los reportes, la hepatotoxicidad y muerte ocurrieron en las dosis recomendadas y con cursos de tratamiento de más de 10 días.

**Las secciones de Advertencias** de las monografías de los productos **han sido actualizadas para incluir las siguientes instrucciones adicionales:**

- Ketoconazol comprimidos están indicados para el tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas graves o potencialmente mortales y no debe ser considerado para infecciones leves a moderadas.
- Ketoconazol oral se ha asociado con toxicidad hepática, incluyendo casos fatales.
- Se deben realizar pruebas de función hepática en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento, en la semana 2 y 4, y posteriormente cada mes.
- El tratamiento debe suspenderse si los parámetros hepáticos son elevados (> 3 veces el límite normal), o si los pacientes desarrollan síntomas o signos clínicos compatibles con enfermedad hepática, tales como: anorexia, náuseas, vómitos, ictericia, fatiga, dolor abdominal, orina oscura o heces pálidas.

*Fuente: Healthy Canadians. (HC). Ketoconazole. Risk of Potentially Fatal Liver Toxicity. For Health Professionals. 19/06/2013. Disponible en: <http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/34173a-eng.php>*

### **Agencia reguladora de medicamentos de Argentina. ANMAT.**

El Sistema Nacional de Farmacovigilancia de la ANMAT ha recibido 3 notificaciones de insuficiencia hepática en pacientes tratados con ketoconazol y 2 notificaciones de pacientes con aumento de transaminasas hepáticas.

Esta agencia **recomienda:**

- Limitar el uso de ketoconazol a los casos de infecciones sistémicas serias. El ketoconazol ya no se recomienda para el tratamiento de las infecciones por *Candida* y dermatofitosis.

- Monitorear los parámetros de función hepática (enzimas, bilirrubina, fosfatasa alcalina, tiempo de protrombina, RIN) antes de comenzar un tratamiento con ketoconazol, y medir los valores de alanina aminotransferasa (ALAT) de forma semanal mientras dure el tratamiento.
- Suspender el ketoconazol si los valores de ALAT se elevan por encima de los valores normales o aumentan un 30% por sobre el valor basal, o si el paciente presenta signos y/o síntomas de hepatopatía.
- No utilizar ketoconazol en pacientes con alteraciones de la función hepática, y evitar combinarlo con alcohol u otras drogas hepatotóxicas.
- Monitorear la función suprarrenal en pacientes tratados con ketoconazol que tengan trastornos adrenales preexistentes o que estén sometidos a situaciones de estrés prolongado (cirugías mayores, unidades de cuidados intensivos).
- Evitar el uso concomitante de ketoconazol y drogas que se metabolizan a través del citocromo P450 3A4.

**Fuente:** ANMAT. Novedades Internacionales y Nacionales en Seguridad de Medicamentos. Julio 2013. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Novedades\\_FVG\\_Julio\\_2013.pdf](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Novedades_FVG_Julio_2013.pdf)

Se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas mediante **la hoja amarilla**. La misma puede solicitarla en el DAP u obtenerla de la página web del Colegio [www.colfarsfe.org.ar](http://www.colfarsfe.org.ar)

#### • **BOLETÍN OFICIAL**

#### **SALUD PÚBLICA**

##### **Resolución Nº 1186/2013**

Apruébese el Listado de Especialidades Farmacéuticas que como ANEXO I integra la presente, en el cual se incluyen las especialidades de FARMACIA HOSPITALARIA, FARMACIA COMUNITARIA, ESTERILIZACION, FARMACIA INDUSTRIAL, FARMACIA SANITARIA Y LEGAL, NUTRICION Y ANALISIS DE LOS ALIMENTOS Y BIO FARMACIA.

**BOLETÍN OFICIAL 32.710. Miércoles 28 de agosto de 2013.**

#### **ESPECIALIDADES MEDICINALES, COSMÉTICOS Y OTROS PRODUCTOS**

##### **Disposición 4344/2013**

Prohíbese preventivamente la comercialización y uso en todo el territorio nacional del producto rotulado como ULTRA COMODIN - TOALLAS HUMEDAS ADULTOS CON ALOE VERA, 60 unidades individuales para aseo íntimo 25 x 21 cm, Industria Argentina - Hisan S.A., fabricado por legajo Nº 2777, Resolución 155/98, Lote: 5707 con vencimiento 22/02/2014, 23/02/2014 y 24/02/2014, por las razones descriptas en el Considerando de la presente.

**BOLETÍN OFICIAL 32.693. Viernes 02 de agosto de 2013.**

##### **Disposición 4971/2013**

Prohíbese la comercialización en todo el territorio nacional de los productos: "Suplemento dietario en polvo a base de proteínas lácteas y vitaminas, Nutrilab Professional Whey Pro, sabor chocolate, RNE 21-085980, RNPA 21-098988", "Suplemento dietario en polvo a base de proteínas lácteas y vitaminas, Nutrilab Professional Whey Pro, sabor cookies, RNE 21-085980, RNPA 21-098988" y "Suplemento Dietario en comprimidos a base de vitaminas, minerales, aminoácidos y extractos vegetales marca Nutrilab professional (CNH), RNE 21- 085980", por las razones expuestas en el Considerando.

**BOLETÍN OFICIAL 32.697. Jueves 08 de agosto de 2013.**

**Disposición 5001/2013**

Prohíbese la comercialización y uso de todos los lotes y contenidos netos de los productos rotulados como:

- 1) FAMAUX Gel refrescante post depilatorio - Cont. Neto 250g, Industria Argentina;
- 2) FAMAUX ESPUMA BASE REDUCTORA CON CENTELLA ASIATICA por 240gr;
- 3) OXIDANTE CAPILAR HIERBAS HIGH SALOON by Famaux - sachet;
- 4) GEL PARA ECOGRAFIA ECOGEL por 5 kg.;
- 5) Ampollas LINDIUM OPTIMIZADOR CAPILAR FAMAUX por 10 gr.;
- 6) ATOMIZADOR CAPILAR FAMAUX -ampollas por 2 mg;
- 7) ABLANDADOR QUERATOLITICO HIGH SALOON by Famaux - Contenido Neto 500 cc Lote N° 135 Vto: 01/10/2015 -MS y AS Resolución 4028/00 - Industria Argentina;
- 8) CREMA PULIDORA MICROGRANULADA - EXCLUSIVO PROFESIONAL - FAMAUX NUEVA GENERACION - por 1 kg. - Legajo 2481 - Lote N° 135- Vto. 01/10/2015 y Lote N° 122 - Vto. 01/10/2014;
- 9) CREMA BASE MASAJES - COSMETICA PROFESIONAL FAMAUX NUEVA GENERACION - por 1 kg. - Legajo 2481 - Lote N° 135 - Vto 01/10/2015;
- 10) CREMA DE ORDEÑE - COSMETICA PROFESIONAL - FAMAUX NUEVA GENERACION - por 1 kg. - Legajo 2481 - Lote N° 135 - Vto. 01/10/2015;
- 11) CREMA HUMECTANTE CON COLAGENO Y ADN VEGETAL - FAMAUX NUEVA GENERACION - por 1 kg. - Legajo 2481 - Lote N° 122 - Vto.: 01/10/2014;
- 12) CREMA SEDANTE MUSCULAR - FAMAUX USO PROFESIONAL - por 1 kg. - Lote 121 - Vto. 01/10/2012;
- 13) TALCO FINO FAMAUX - NUEVA GENERACION - por 900gr - Lote 120 - Vto. 01/10/2012;
- 14) SHAMPOO HIGH SALOON by Famaux - EXCLUSIVO PROFESIONAL - por 5 kg. - Est. Elab. Legajo 2481 - M.S. y A.S. Res. 155/98 - Lote N° 135 - Vto. 01/10/2015;
- 15) SHAMPOO HIGH SALOON by Famaux - Exclusivo Profesional - Colágeno y Elastina - Cont. Neto 1 Litro - M.S. y A.S. Res. 4018/00 - Lote N° 135 - Vto: 01/10/2015;
- 16) ENJUAGUE ACONDICIONADOR HIGH SALOON by Famaux - Cont. Neto 1 Litro - M.S. y A.S. Res. 4018/00 - Lote N° 135 - Vto. 01/10/2015, por los argumentos expuestos en el considerando de la presente.

***BOLETÍN OFICIAL 32.698. Viernes 09 de agosto de 2013.***

**Disposición 5101/2013**

Prohíbese la comercialización y uso en todo el territorio nacional del producto rotulado como BUSCAPINA COMPOSITUM N por 50 comprimidos, Lote B1123, Vto. 10/2016 Laboratorio Boehringer Ingelheim, por los argumentos expuestos en el considerando de la presente Disposición.

***BOLETÍN OFICIAL 32.703. Viernes 16 de agosto de 2013.***

**Disposición 5242/2013**

Prohíbese preventivamente el uso y la comercialización en todo el territorio nacional de los productos rotulados como:

- "NIXO ROSARIO pomada, queratolítico, cont. Aprox. 26 g., industria Boliviana, fabricado por Industrias Torrico Antelo S.R.L - venta libre - R.S. BOLIVIA NN-29939/2009, Regente Farmacéutico: Dr. Miguel Torrico S. - Registro profesional T-22, L: 12094 VENC: 06-2016. Sin datos del establecimiento importador en Argentina;
- "KALOS SPORT esika - Cologne for men / colonia, 100 ml. - PERU: fabricado por Yobel Supply Chain Managment S.A., Av. San Genaro 150 - Lima 39, para CETCO S.A. COLOMBIA: fabricado y distribuido por BEL STAR S.A.,- Tocancipá - Colombia". Sin datos del establecimiento importador en Argentina;
- "YOU LIVE! Esika - eau de toilettes / colonia / 100 ml. - hecho en Perú, fabricado por Yobel Supply chain Managment S.A, Av. San Genaro 150 - Lima 39, para CETCO S.A.". Sin datos de establecimiento importador en Argentina;
- "SEX IN THE CITY - eau de toilettes men DOLCE - 100 ml. - Made in France". Sin datos del establecimiento importador en Argentina;
- "SEX IN THE CITY - eau de toilette men SEXY - 100 ml. - Made in France". Sin datos del establecimiento importador en Argentina;
- "VENENO DE SERPIENTE CON ALOE VERA - MAYUEL crema antiarrugas, reduce las arrugas y líneas de expresión - 60 grs. - elaborado por Prame Cosmetic, Av. José Carlos Mariategui Mz. F Lote 02 Lima 02,

DT Juan Pérez León - producto peruano - LOTE: 001G0101 VENCE 07-17". Sin datos del establecimiento importador en Argentina;

- "PEDIAGLOS pomada Anti - escaldante, Composición: Óxido de Zinc 21,3 g. extracto de manzanilla 0,70 ml, Talco de Venecia 7 g., Vaselina Sólida c.s.p. 100 g. - cont. aprox. 26 gr. Industria Boliviana, Industrias Torrico Antelo SRL - venta libre - R.S. BOLIVIA NN-39171/2009, Regente Farmacéutico: Dr. Miguel Torrico S. - Registro profesional T-22, L: 12101, VENC: 06-2016;

- "SULFATIAZOL Pomada, cont. aprox. 15 gr., Laboratorio El Rosario, Cochabamba, Bolivia, Registro M.P.S.S.P.M-01495, L: 12047, VEN: 04-2016";

- "EXTRA BALSAMO CHINO FORTE - USO EXTERNO - Venta sin receta médica - Elaborado por Laboratorios Shangai para Productos Acuarios REG. MR. 149322 - Elementos esenciales: mentol 14.0 grs., aceite alcanforado 14.0 grs., aceite eucalipto moreno 3.4 grs., aceite de menta 29.0 grs., aceite clavo moreno 4.0 grs., aceite de canela 3.8 grs., aceite de alcanfor blanco cant. conveniente, parafina dura y blanca cant. conveniente", por los argumentos expuestos en el considerando de la presente Disposición.

**BOLETÍN OFICIAL 32.708. Lunes 26 de agosto de 2013.**

## DROGUERÍAS Y LABORATORIOS

### Disposición 4843/2013

**Prohíbese la comercialización de medicamentos y especialidades medicinales en todo el territorio nacional a la firma denominada NECOD ARGENTINA S.R.L.** con depósito sito en la calle Adolfo Alsina 1170, 1º piso, oficina 102 de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y con domicilio administrativo en la Av. Carlos Pellegrini 125, piso 7º A, de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, hasta tanto obtenga la correspondiente habilitación sanitaria jurisdiccional y su posterior habilitación para efectuar tránsito interjurisdiccional de especialidades medicinales en los términos de la Disposición ANMAT N° 5054/09, por los fundamentos expuestos en el considerando.

**Instrúyase sumario sanitario a la firma denominada NECOD ARGENTINA S.R.L.** con depósito sito en la calle Adolfo Alsina 1170, 1º piso, oficina 102 de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y con domicilio Administrativo en la Av. Carlos Pellegrini 125, piso 7º A, de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires **y a quien ejerza su dirección técnica**, por presuntas infracciones al artículo 2º de la Ley 16.463, al artículo 3º del Decreto 1299/97 y a los Artículos 1º y 2º de la Disposición ANMAT N° 5054/09.

**BOLETÍN OFICIAL 32.692. Jueves 01 de agosto de 2013.**

Los textos completos de las presentes disposiciones, pueden ser consultados en el Departamento de Actualización Profesional (DAP).

## • OTRAS COMUNICACIONES

### Información recibida de ANMAT

#### Retiro del mercado de un lote del medicamento Rifocina

La ANMAT informa que la firma Sanofi Aventis Argentina S.A. ha iniciado el retiro voluntario del mercado de un lote de la especialidad medicinal RIFOCINA/Rifamicina SV 1% - Spray x 30 ml.

El lote en cuestión es el codificado como 1L225, con fecha de vencimiento 04/2015. El retiro obedece a que el laboratorio titular ha detectado en dicha partida un resultado fuera de especificación respecto al contenido de principio activo.

Esta Administración Nacional se encuentra realizando el seguimiento del retiro del mercado y recomienda a la población que se abstenga de utilizar cualquier unidad correspondiente al lote detallado.

**Fuente:** ANMAT. Comunicados. 09/08/2013. Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/comunicados/Rifocina.pdf>

#### Retiro del mercado de un lote de Eculizumab

La ANMAT informa a los profesionales de la salud que el laboratorio **Alexion Pharma International Sarl** ha iniciado el retiro voluntario del mercado de un lote del siguiente medicamento:

**"Soliris 300 mg Vial 30 ml conteniendo 300 mg de Eculizumab (10mg/ml), concentrado para solución de uso intravenoso. 1 vial por estuche.  
Número de lote: 00010  
Fecha de vencimiento: 11/2014".**

La medida fue adoptada luego de que el laboratorio advirtiera la presencia de partículas visibles en algunos viales del lote mencionado, lo que constituye un riesgo potencial para los pacientes. En Argentina, el medicamento se encuentra disponible bajo la modalidad de uso compasivo. Por lo tanto, se recomienda a los profesionales que hayan solicitado su importación, revisar los datos del producto y abstenerse de utilizar las unidades correspondientes al lote detallado.

**Fuente:** ANMAT. Comunicados. 26/08/2013. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/comunicados/Comunicado\\_Eculizumab.pdf](http://www.anmat.gov.ar/comunicados/Comunicado_Eculizumab.pdf)

#### **LA ANMAT AMPLIA INFORMACIÓN RESPECTO DE PEDICULICIDA NO AUTORIZADO**

Luego de haber realizado los análisis físico químicos correspondientes al producto **"ACEITE MAGICO PEDICULICIDA Resina de Pino 40%, Amamelis 20%, Raíz de Jarilla 20%, Cuasia 20%. Colocar 1 gota en la mollera y otra en la nuca durante 4 días, luego 1 vez por semana durante 1 mes. No ingerir"**, prohibido por **Disposición 4610/13**, esta Administración Nacional comunica que se ha confirmado la presencia del plaguicida conocido como **FIPRONIL**.

Se trata de un conocido pesticida de uso veterinario con efectos nocivos en la salud humana, componente de las pipetas utilizadas para el control de ectoparasitosis en animales domésticos.

El producto se encuentra prohibido por ANMAT desde el 17 de junio del corriente año, habiéndose advertido previamente a la población abstenerse de adquirirlo y consumirlo al comprobar que no contaba con la debida autorización sanitaria. Al mismo tiempo, solicitó la baja del anuncio publicado en el sitio web "Mercado Libre".

**Por lo expuesto, y en salvaguarda de la salud, la ANMAT reitera a la población que se abstenga de usar el mencionado producto.**

**Fuente:** ANMAT. Comunicados. 29/08/2013. Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/comunicados/fipronil.pdf>

#### **Información recibida del Programa Provincial de Farmacovigilancia de la Prov. de Santa Fe**

El Departamento de Inspección de Farmacia de la Provincia de Santa Fe, 2º Circunscripción informa que:

**Desde fecha 19/11/2012 el Nuevo Laboratorio Paez presenta cese de producción e inicia trámite de cierre definitivo.**

**Información extraída de:** Programa Provincial de Farmacovigilancia. Dirección Provincial de Bioquímica, Farmacia y Droguería Central. Ministerio de Salud. Provincia de Santa Fe. Alerta N° 13/13. 15/08/2013.

#### **Información recibida de la Red Provincial de Vigilancia Farmacéutica. Col. de Farm. de la Pcia. de Bs. As**

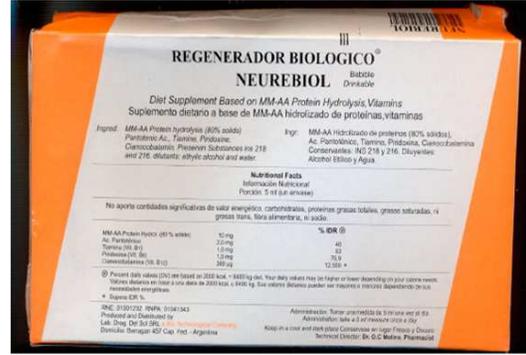
**Neurebio® (hidrolizado de proteínas y vitaminas), RNPA 01-041343, elaborado por Laboratorio Droguería Del Sol SRL, RNE 01-001232 (Suplemento Dietario)**

**Motivo:** No cumple con el Código Alimentario Argentino

Se recibió una muestra del producto de referencia, el cual presentaba datos fuera de la reglamentación vigente. Por lo tanto se envió la misma para la evaluación por parte del INAL (Instituto Nacional de Alimentos) de la ANMAT. A tal efecto, se recibió la siguiente respuesta: "El Departamento de Evaluación Técnica de este Instituto, luego de evaluar su rótulo, informó que el producto infringe la normativa vigente en cuanto a composición y rotulado, debido a que:

- La resolución GMC N° 34/07 incorporada por resolución conjunta SPReI y SAGPyA N° 178/2008 y N° 394/2008 (Reglamento Técnico Mercosur sobre la exclusión de uso de aditivos alimentarios) no permite el uso del aditivo INS 216 propil parahidroxibenzoato (propilparabeno).
- La marca otorgada no se corresponde con la naturaleza de un suplemento dietario.

- La denominación no consta en la cara principal, según exige la normativa vigente.
- La declaración de advertencias obligatorias para suplementos dietarios no cumple con las exigencias del art 1381.
- El producto se presenta con folleto interno, el cual, debe ajustarse a las mismas exigencias que el rótulo y, evaluada la información allí contenida, excede lo permitido para suplementos dietarios.



**NEUREBIOL**

Unter Lizenz von Pharmaherzog

COMPOSICIÓN: Cada ampolla de 5 ml, contiene:

Microagregados de α- aminoácidos (80 % sólidos): 10 mg ; Ac. Pantoténico: 2,0 mg ; Tiamina (Vit. B1): 1,0 mg ; Piridoxina (Vit. B6): 1,0 mg ; Cianocobalamina (Vit B12) : 300 µg ; Substancias conservantes INS 216 y 218; Alcohol etílico; Agua c.s.p. 5 ml.

**CAMPO de APLICACIÓN:** Antineurítico, Repercusión Neurológica de Inflammaciones ; Cólica; Lumbago; Neuritis ; Neuralgias ; Migraigo ; Antineurítico; Neurorífico.

**ADMINISTRACIÓN:** Se sugiere el siguiente cuadro orientativo

TRATAMIENTO INICIAL	SUSTENTO
1 (una) Ampolla por día, durante 5 días seguidos por semana.	1 (una) Ampolla por día, 2 a 3 veces en la semana.
Durante 2 a 4 semanas	Durante 12 semanas

**PRESENTACIÓN:** Estuches con 10 (diez) ampollas de vidrio color caramelo

**CARACTERÍSTICAS:**

**Tiamina:** La absorción tiene lugar en el intestino delgado, preferentemente en el yeyuno. El patrón de absorción intestinal in vivo de la Tiamina indica la presencia de un transporte transmembrana saturable. Grandes dosis orales, únicas mayores a 2,5 mg quedan sin absorberse en su mayor parte, siendo la captación intestinal una función de saturación.

El proceso de absorción de Tiamina en los tejidos se hace por 2 (dos) mecanismos: 1) A concentraciones menores de 1 µmol/l, se absorben en todo el sistema activo por medio de la fosforilación. Este mecanismo es dependiente de la edad del individuo. 2) En concentraciones mayores, prevalece la difusión pasiva.

En la sangre la Tiamina es transportada por los eritrocitos y por el plasma. Se calcula que el contenido de Tiamina en glóbulos de de unos 30 µg, con una semivida biológica de 10 a 18 días.

**Funciones:** a) Enzimáticas: Participa la Tiamina en varias enzimas y cataliza reacciones, tanto en la descarboxilación no oxidativa de los á - cetoácidos. Esta última va tiene importantes misiones en el metabolismo de los carbohidratos y de los lípidos. También interviene en la transcolocación, que es una fuente importante de pentosas para la síntesis de ac. Nucleicos y NADPH. b) No Enzimáticas: Por esta vía, ejerce su actividad la tiamina en tejido nervioso. En su forma de 5-fosfato de tiamina se concentra en las células neuronales y en otros tejidos excitables como el músculo esquelético. Se hidroliza con mayor rapidez durante la estimulación nerviosa.

**Antagonistas:** Los compuestos antitiamina naturales actúan modificando la estructura de la Tiamina por vía enzimática. Los helechos, arándanos, grosella roja, repollo de bruxelas y el repollo rojo, contienen unos polihidroifenoles que inactivan la Tiamina por oxidación reductora. En los burros y ovejas alimentados con pastos donde hay helechos abundantes, genera enfermedad de necrosis cerebral cortical. La ingesta de algunos tipos de pescados crudos que en su intestino tienen la degradativa Tiaminasa I, genera en crisis de zorros pastados y gatos domésticos signos neurológicos de deficiencia de Tiamina. Las hojas de té, por su alto contenido en polihidroifenoles, puede menoscabar las reservas orgánicas de Tiamina. Deficiencia - Las causas fundamentales son: la ingesta insuficiente por tipos de dietas, y la otra frecuente es el alcoholismo, pues el alcohol altera el mecanismo de absorción de la Tiamina, las manifestaciones de esta afecta a los sistemas cardiovascular y nervioso.

**Piridoxina:** La absorción se hace por un proceso pasivo no saturable. Tiene lugar, sobre todo, en el yeyuno. El transporte de la piridoxina es por la sangre, tanto en el plasma como en las hemates.

**Metabolismo:** La mayor parte de la vit. B6 absorbida pasa al hígado. El metabolismo está muy regulado en el hígado y de forma menos eficaz, en los demás tejidos.

Se calcula que la cantidad total en el organismo es de unos 1.000 µmol. El 80 % al 90 % se encuentra en los músculos. La cantidad circulante es menor a 1 µmol. Se considera que el recambio lento dura de 20 a 32 días.

La Piridoxina es responsable de aproximadamente 100 reacciones enzimáticas. La misión de ésta también puede verse desde la función sistema - célula. Desde ese ángulo se tiene:

a) Glucogénesis: Interviene en la producción de glucosa a través de las reacciones de transaminación y en la de glucoquinasa (fosfofructasa)

b) Formación de niacina: Por conversión del triptófano a niacina a través de un paso enzimático que requiere Piridoxina. El efecto de subdosis de Piridoxina es solo moderado en este caso.

c) Metabolismo de lípidos: Aquí desempeña un papel importante. La deficiencia de Piridoxina no es asociada con variaciones de colesterol sérico.

d) Sistema nervioso: La función y la bioquímica del sistema nervioso central tiene reacciones con la Piridoxina. Un grupo de numerosas reacciones enzimáticas que dan lugar a neurotransmisores como: serotonina, histamina, dopamina, noradrenalina, histamina y ácido γ- aminobutírico. Así, adultos alimentados con dietas bajas en Piridoxina, han mostrado registros de electroencefalogramas normales.

e) Sistema inmunológico: La Piridoxina interviene en el sistema inmunológico tanto de los animales, como en el del hombre. En los animales con deficiencia de Piridoxina se ha observado un descenso en la respuesta inmunitaria.

f) Modulación hormonal: Recientes estudios demostraron que Piridoxina es una a receptores esteroides, modulando por lo tanto las acciones de varias hormonas esteroides.

Deficiencia - Las deficiencias más probables son las marginales, que se asocia a deficiencia de otros nutrientes. Existen fármacos que acompañan la Piridoxina como la isoniazida, cefalosporina y penicilamina, que causa deficiencia de piridoxina. Cianocobalamina (B12). Se absorbe por endocitosis en el íleon terminal. Esta puede ser activa, que es mediada por el factor intrínseco o pasiva, que es independiente del factor intrínseco. La situación en la que la cantidad de B12 absorbida elementalmente es inferior a la que se pierde, se denomina balance negativo. Este balance provoca la depleción rápida. El diagnóstico de la hipocobalamina es el hipo TC (II), es el primer indicador del balance negativo de B12. La hipo TC II es la proteína circulante que libera la B12 hacia todas las células que sintetizan ADN.

La disminución de absorción de B12 reduce el emparejamiento de la vitamina en la proteína hipo TC II, y, por lo tanto, su liberación hacia las células hematopoyéticas, de la glía encefálica y otra células, que dependen exclusivamente de sus receptores superficiales de la hipo TC II para adquirir B12 que necesitan. El buen estado de las células gliales es importante para la protección del encéfalo frente a las lesiones.

Efectos de mega dosis de Vitamina C: cantidades mayores a 500 mg por día pueden afectar la biodisponibilidad de B12. Si la ingesta de mega dosis se prolonga, altera la biodisponibilidad de B12, debido a la acción rectora de la Vitamina C junto con el hierro.

**Metabolismo:** La enzima que contiene la B12 elimina el grupo metilo del metilfolato, regenera el THF (tetrahidrofolato) (metilotetrahidrofolato) del que se reduce el 5,10- metileno THF necesario para la síntesis del timidato. Como el metilfolato es la forma predominante en el suero e hígado, y como solo regresa a la reserva orgánica de folato a través de un paso dependiente de la vitamina B12, la deficiencia de esta hace que el folato quede atrapado en forma de metilfolato metabólicamente inútil. Esto explica el hecho de que la lesión hematológica de la deficiencia de folato, sea indistinguible de la de B12. En ambos casos la alteración en la síntesis del ADN da lugar a un defecto en la vía común final.

La deficiencia de B12, produce una neuropatía con desmielinización discontinua, difusa y progresiva. Muy a menudo comienza con una neuropatía insidiosa en los nervios periféricos que progresa en dirección central hacia los cordones posteriores y laterales de la médula espinal y hacia el encéfalo. La lesión neurológica de la deficiencia de B12 podrá deberse a una carencia de grupos metilo como consecuencia de la imposibilidad de sintetizar metionina y S - adenosilmetionina, o de terminar la homocisteína tóxica para el encéfalo. La deficiencia de B12 o de folato, pero no es el alcoholismo, determina una elevación de la homocisteína sérica. La homocisteína acumulada, tanto en la deficiencia de B12 como la de folato, es neurotóxica y vasculotóxica y favorece las ataxias cerebelosas, los accidentes cerebrovasculares trombóticos y las oscusiones vasculares periféricas.

**CONSERVACIÓN:** En su envase original en lugar fresco y oscuro.

**CONTRAINDICACIONES:** El uso del producto no es recomendado en el caso de insuficiencia renal grave con oliguria, insuficiencia hepática grave o uremias, o afecciones congénitas en el metabolismo de aminoácidos. En caso de usar anticoagulantes orales (warfarina), tetraciclina, penicilina o cefamandol, consultar al médico antes de usar el producto.

**EFFECTOS COLATERALES Y/o SECUNDARIOS:** No presenta a la ingesta indicada. En el caso de vomitar o no la toma acompañada y durante un tiempo prolongado,

Consulte a su Médico antes de consumir este producto.  
No utilizar en caso de embarazo, lactancia, ni en niños.  
Mantener fuera del alcance de los niños.

Lab. Drog. Del Sol S.R.L.  
Barragan 455 Cap. Fed. - Argentina -

Reporte de la RPVF N° 152. Julio 2013. Disponible en: [www.colfarma.org.ar](http://www.colfarma.org.ar)

- **AGENDA DE ACTUALIZACIÓN PROFESIONAL**

### ACTIVIDADES NACIONALES E INTERNACIONALES

**XIII Congreso Argentino de Farmacia Hospitalaria 2013. AAFH**  
**San Juan. 3 al 5 de octubre de 2013**

### ACTIVIDADES ORGANIZADAS POR FEFARA

**Cursos a Distancia**

**Se puede consultar en:** <http://www.fefara.org.ar/educacion-continua/cursos/>

Para realizar cursos a **distancia**, contactarse a: [caf@fefara.org.ar](mailto:caf@fefara.org.ar)

### ACTIVIDADES ORGANIZADAS POR NUESTRO COLEGIO

**Curso Teórico Práctico de Química Cosmética**  
**Santa Fe. 18 y 19 de octubre**

**Curso Teórico Práctico "Farmacología pediátrica. Generalidades y su aplicación a problemas frecuentes"**  
**Santa Fe. 9 de noviembre**

- **ESPACIO PUBLICITARIO**

Es este espacio se dan a conocer y promocionan productos y servicios del Departamento de Actualización Profesional (DAP) del Colegio de Farmacéuticos de Santa Fe 1ºC.



### CENTRO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS

#### Una herramienta para el uso racional de los medicamentos

*Este centro de información de medicamentos, S.I.M., tiene como objetivo promover el uso racional de los medicamentos a través de la información técnico-científica objetiva, actualizada, oportuna y pertinente, debidamente procesada y evaluada eficientemente. El acceso a la información está disponible para los farmacéuticos, otros profesionales de la salud, estudiantes e instituciones sanitarias que lo requieran.*

<p><b>S</b>istema de <b>I</b>nformación <b>M</b>de edicamentos</p>	<p><b>Consultas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Personalmente en 9 de julio 2932. Santa Fe</li> <li>• Vía postal: 9 de julio 2967 (3000). Santa Fe</li> <li>• Vía telefónica 0342-4101022 Fax: 0342-4550189</li> <li>• E-mail: <a href="mailto:dap@colfarsfe.org.ar">dap@colfarsfe.org.ar</a></li> </ul> <p><b>Horarios de atención:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Personalmente o vía telefónica: lunes a viernes de 7.30 a 18 horas.</li> <li>• Vía fax o correo electrónico: todos los días se <u>repcionan</u> consultas, las 24 horas.</li> </ul>
--	---



## CURSOS A DISTANCIA

*Para desempeñarse con aptitud en el ejercicio de la profesión farmacéutica es indispensable mantenerse actualizado científica y técnicamente. Los cursos a distancia son una opción educativa que permite compatibilizar las exigencias de capacitación con las limitaciones espaciotemporales que impone el ejercicio profesional.*

### Nuestros cursos...

- **Curso Teórico Práctico: Información de Medicamentos para la Atención Farmacéutica. Medicamentos utilizados en Patologías Crónicas.**
  - Medicamentos utilizados en el tratamiento de la hipertensión
  - Medicamentos utilizados en el tratamiento de la diabetes
- **Curso Teórico Práctico: Clozapina. Su Dispensación y Farmacovigilancia.**
- **Curso Teórico Práctico: Nuevos Medicamentos Aprobados en Argentina.**
  - Acitretina y Tazaroteno: retinoides para el tratamiento de la psoriasis

Información e inscripción en [www.colfarsfe.org.ar](http://www.colfarsfe.org.ar). En el apartado: > **Profesionales** > **Cursos** > **Cursos a Distancia**



## REVISTA POR NUESTRA SALUD

*Publicación mensual con contenidos de interés sanitarios destinados a la población, de distribución gratuita en las Farmacias. Su tirada mensual: 35.000 ejemplares.*

***19 años difundiendo información a través de las farmacias.***

Una herramienta del Farmacéutico al servicio de la salud

**Revista POR NUESTRA SALUD**

Para apoyar el marketing farmacéutico y difundir temas de interés sanitario desde la oficina de farmacia.

Informes:  
Para publicidad o suscripción  
Tel.: 0342-4550189

Últimos números publicados en: [www.colfarsfe.org.ar](http://www.colfarsfe.org.ar). Apartado: Publicaciones

*Para recibir y poder distribuir mensualmente las revistas en sus Farmacias, los farmacéuticos deben suscribirse en el Departamento de Actualización Profesional.*



**PÁGINA WEB**

**www.colfarsfe.org.ar**

*Puerta de entrada a información científica y técnica para los profesionales de la salud...*

**Ingresá y buscá:**

Cursos presenciales y a distancia

Disposiciones legales sobre medicamentos

Psicotrópicos y estupefacientes

Nuevos medicamentos en el mercado

Vacunas

Farmacovigilancia

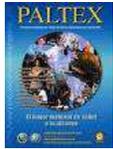
...Y mucho más...

- ✓ Desde cualquier lugar
- ✓ A cualquier hora
- ✓ Más rápido

**Ingresá a: [www.colfarsfe.org.ar](http://www.colfarsfe.org.ar)**

The screenshot shows the website interface for the Colegio de Farmacéuticos de Santa Fe 1° C. The left sidebar contains a navigation menu with categories such as 'Categorías', 'Profesionales', 'Del Colegio', 'Chateamos', 'Actualidad', 'Farmacovigilancia', 'Publicaciones', 'Newsletter', and 'Sitios de Interés'. Below the menu are search and login options. The main content area features a grid of news articles with titles like 'Noticias Locales', 'Noticias Nacionales', and 'Encuentro Decan FEFARA 2011 INSCRIPCIÓN'. There are also promotional banners for 'pami Pañales 2010', 'Digitalización de recetas', 'INFORMATE', 'Extensión Comunitaria', and 'Medicamentos'.

El Colegio de Farmacéuticos de Santa Fe 1° C., trabaja constantemente con las nuevas herramientas tecnológicas para poner a disposición de los profesionales de la salud, información actualizada y confiable, contribuyendo así, al uso racional del medicamento.



**PALTEX**

**Programa Ampliado de Libros de Texto y Materiales de Instrucción (PALTEX)**

*El PALTEX fue creado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Fundación Panamericana para la Salud y Educación (PAHEF) con el objetivo de mejorar y expandir la educación en ciencias de la salud haciendo accesibles a los estudiantes, profesionales y trabajadores de la salud de América Latina y el Caribe, libros de texto y material de aprendizaje de alta calidad, a bajo costo.*

Su **misión** es contribuir al desarrollo de la educación de recursos humanos en salud para el fortalecimiento de la atención de la salud en la Región de las Américas, como componente de la cooperación técnica de la OPS/OMS.

**El Colegio es representante del PALTEX desde hace más de 25 años.**

**Certificado de excelencia en el 2011**



**Atención: lunes a viernes de 10 a 13 horas.**