

## Notas Informativas de Seguridad.

---

En esta sección te queremos entregar, de manera resumida, la información de seguridad de medicamentos que hemos dado a conocer en el último tiempo:

*Nota publicada el 13/04/2017*

### **EL USO DE MEDIOS DE CONTRASTE YODADOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS HA SIDO ASOCIADO CON HIPOTIROIDISMO.**

 **VER COMUNICADO**

Los medios de contraste yodados contienen una cantidad importante de yodo y son los más utilizados hoy en día. Estos agentes han sufrido significativas mejoras en cuanto a su seguridad y tolerancia, pero el riesgo asociado a su empleo no ha podido ser eliminado del todo. En noviembre de 2015, la agencia de medicamentos estadounidense, Food and Drug Administration (FDA) informó haber identificado casos poco comunes de hipotiroidismo en bebés tras el uso de medios de contraste yodados. Las evidencias disponibles sugieren que éste es un problema poco común y normalmente transitorio, que se resuelve sin tratamiento y sin ocasionar ningún efecto duradero.

La base de datos de reportes de sospechas de RAM del Subdepartamento de Farmacovigilancia del ISP registra sólo 8 reportes por medios de contraste yodados en población pediátrica durante los últimos 5 años, ninguno de ellos involucrado a la función tiroidea. No obstante,

ello no significa que esta situación no pueda estar produciéndose en nuestro país, por lo que el ISP recomienda a los padres y/o personas a cargo de un bebé, que soliciten información adicional a su profesional de la salud si tienen alguna pregunta o inquietud en cuanto a que éste reciba un medio de contraste yodado. Se debe tener en cuenta que los niños, por lo general, no muestran ninguna señal visible de hipotiroidismo. El profesional de la salud a cargo deberá evaluar las recomendaciones de las fichas técnicas de los medios de contraste y hará uso de su juicio clínico para determinar si es necesario o no realizar pruebas en busca de hipotiroidismo.

*Nota publicada el 17/07/2017*

### **MALFORMACIONES CONGÉNITAS ASOCIADAS AL USO DE MEDICAMENTOS.**

 **VER COMUNICADO**

A pesar de la persistente preocupación por la utilización segura de los medicamentos, las mujeres embarazadas pueden verse expuestas intencional o inadvertidamente a diversos medicamentos recetados para indicaciones relacionadas o no a su embarazo.

Recientemente, el Centro Nacional de Farmacovigilancia recibió la notificación de un caso de fisura palatina en un recién nacido expuesto involuntariamente in útero a letrozol, clomifeno y anticoagulantes, tras someterse la madre a una estimulación ovárica controlada como parte

de una técnica de reproducción asistida. En la literatura se han descrito casos de malformaciones asociadas a le-trozol y clomifeno, ambos incluidos en la categoría X de la FDA, que relatan fisura palatina, aunque su asociación no está completamente establecida. Este caso fue evaluado por el Comité de Expertos de Farmacovigilancia, clasificándolo como posible, ya que no hay una causa única atribuible al desarrollo de dicha anomalía congénita.

El ISP recuerda a los profesionales de la salud la importancia de tomar los resguardos señalados por los registros de algunos medicamentos, en el sentido de descartar un embarazo y/o aplicar en método anticonceptivo antes de comenzar con la terapia en mujeres en edad fértil; del mismo modo, recomienda hacer un seguimiento adecuado de las mujeres embarazadas que hayan tenido la necesidad de administrarse algún medicamento, seguimiento que debe incluir la evaluación del desarrollo fetal y el estado de salud del hijo después del alumbramiento; así mismo, notificar al Centro Nacional de Farmacovigilancia las sospechas de RAM que generen malformaciones congénitas. A las mujeres embarazadas o con posibilidad ciertas de estarlo, se le insta a consultar al profesional sanitario más cercano, de preferencia su ginecólogo u obstetra, antes de tomar un medicamento, e informarle si ha experimentado algún efecto adverso con el uso de alguno, ya sea le hubiere afectado directamente a ella o pudiera haber afectado a su hijo.

*Nota publicada el 27/07/2017*

### **INTOXICACIÓN POR ANÍS ESTRELLADO.**

 **VER COMUNICADO**

El anís estrellado es utilizado tradicionalmente en infusiones como “remedio casero” para favorecer la expulsión de gases, disminuir las flatulencias y cólicos en los lactantes y se le atribuyen, además, propiedades diaforéticas, expectorantes, galactógenas, antimicrobianas, antiinflamatorias y antioxidantes, entre otras.

Aunque el anís estrellado pudiese tener alguna utilidad terapéutica, su utilización no controlada conlleva un riesgo potencial para la salud. Por un lado, a dosis altas, los aceites esenciales anetol y estragol

pueden producir neurotoxicidad, provocando delirios, convulsiones e incluso depresión del sistema nervioso central, coma, depresión respiratoria y muerte. Por otro lado, existe una planta de características morfológicas muy similares, la bandiana de Japón (*Illicum anisatum*), que no tiene propiedades medicinales, pero sí efectos secundarios muy graves para la salud debido a su contenido de anisatina, neoanisatina y pseudoanisatina, compuestos reconocidos como potentes neurotóxicos. A veces se confunden las dos especies, lo cual provoca la contaminación en los productos comercializados y, con ello, el aumento de la toxicidad.

En Chile se han informado intoxicaciones por anís estrellado en lactantes provocando convulsiones y otros síntomas neurológicos. Debido a todos estos antecedentes, el ISP recomienda no consumir infusiones elaboradas con anís estrellado, sobretudo en lactantes y niños, por su potencial tóxico.

*Nota publicada el 22/08/2017*

### **ISP ADVIERTE SOBRE PELIGROS AL UTILIZAR CLORITO DE SODIO.**

 **VER COMUNICADO**

El ISP advierte que el producto Clorito de Sodio, denominado Solución Mineral Milagrosa o Miracle Mineral Solution (MMS), no corresponde a un medicamento y no cuenta con autorización de este Instituto para ser usado en el tratamiento o prevención de enfermedades tales como: infecciosas, cardiovasculares o tumorales, entre otras, y no existen antecedentes científicos que avalen las condiciones que se publicitan a través de medios de comunicación, por lo que su uso representa un riesgo para la salud de las personas

El año 2012, el ISP emitió una nota informativa, en la cual advertía que la utilización de esta sustancia era peligrosa y diferentes agencias de medicamentos internacionales alertaron sobre el riesgo que representa para las personas adquirir y utilizar medicamentos ilegales, publicitados como productos “milagrosos”, realizando retiros del mercado del “MMS”, por parte de la FDA, AEMPS, Health Canada y TGA.

Nota publicada el 07/11/2017

## RIESGOS RECIENTEMENTE ASOCIADOS A LOS ANTIDIABÉTICOS INHIBIDORES DE LA SGLT2: AMPUTACIONES NO TRAUMÁTICAS DE MIEMBROS INFERIORES, CETOACIDOSIS DIABÉTICA E INSUFICIENCIA RENAL.

 **VER COMUNICADO**

El ISP está en proceso de revisión del contenido de seguridad de los folletos de información al profesional y al paciente de los productos farmacéuticos que contienen canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina, solos o en combinación con otros fármacos y, de estimarlo necesario, solicitará su actualización correspondiente.

Esta revisión se enfoca en aspectos de seguridad que han sido dados a conocer durante el último año, como un aumento en el riesgo de amputación no traumática, en especial en los dedos de los pies, asociado a canagliflozina, como también casos de cetoacidosis diabética de presentación inusual y casos graves de insuficiencia renal aguda con el uso de estos tres antidiabéticos, estimándose necesario advertir a los profesionales de la salud y a los pacientes acerca de estos nuevos riesgos y las medidas destinadas a prevenir su aparición.

La información de las notas informativas de Farmacovigilancia publicadas por el ISP, se encuentra detallada en la página web del Instituto [www.ispch.cl](http://www.ispch.cl). Para acceder a ella, presione (+ ver más) en "Farmacovigilancia" en la página principal del sitio web. Para buscar una nota informativa específica, puedes utilizar también el buscador de contenidos escribiendo la palabra clave.

Facilitamos tu búsqueda, incluyendo el enlace directo a la nota informativa citada en el presente boletín

## RESOLUCIONES:

A continuación, te entregamos un listado de las Resoluciones que se han emitido por parte del Instituto de Salud Pública en relación a la seguridad de los medicamentos. Puedes revisarlas en el link que se señala para cada una:

### AÑO 2017:

#### Res. 2994/2017:

Suspende distribución y venta de los productos farmacéuticos que contienen el principio activo Nimesulida.

<http://www.ispch.cl/resolucion/2994-1>

#### Res. 2783/2017:

Instruye el envío de Informes Periódicos de Seguridad y Plan de Manejo de Riesgos para los productos farmacéuticos que contienen el principio activo Rituximab.

<http://www.ispch.cl/resolucion/2783-0>

#### Res. 2667/2017:

Modifica folleto de información al profesional y paciente de productos farmacéuticos que contienen Vareniclina, incorporando nuevas reacciones adversas, advertencias y precauciones.

<http://www.ispch.cl/resolucion/2667-0>

## Alertas Internacionales

En esta sección, el Subdepartamento Farmacovigilancia hace mención a comunicados emanados de otras organizaciones internacionales, que por razones de prioridad, oportunidad o pertinencia, no han dado lugar a un proceso de emisión de una nota informativa o una medida regulatoria a nivel local, no obstante se hace mención de ellos para fines de información de la comunidad farmacovigilante.

### **Advertencias adicionales importantes de hemorragia y rabdomiólisis con Cotellic® (cobimetinib), incluyendo nuevas recomendaciones de modificación de dosis.**

[https://assets.publishing.service.gov.uk/media/59241d98e5274a5e5100009c/Cotellic\\_dHCP\\_\\_1\\_.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/media/59241d98e5274a5e5100009c/Cotellic_dHCP__1_.pdf)

Roche Products Ltd., de acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA) informan de dos advertencias adicionales para Cotellic®, incluyendo nuevas recomendaciones de modificación de dosis:

#### Hemorragia grave

- Eventos hemorrágicos graves, incluyendo hemorragias intracraneales y del tracto gastrointestinal en pacientes que recibieron este fármaco en ensayos clínicos y post comercialización.
- El tratamiento debe interrumpirse en el caso de episodios de hemorragia grado 3 o 4 y no debe reanudarse después de eventos grado 4 o hemorragia cerebral debida a Cotellic®. Un juicio clínico se debe aplicar cuando se considera reanudar el tratamiento después de hemorragias grado 3. La dosificación de vemurafenib puede continuar si se indica cuando se interrumpe Cotellic®.

- Debe ser usado con precaución cuando se prescribe a pacientes con factores de riesgo adicionales de sangrado, tales como metástasis cerebrales y/o medicamentos concomitantes que aumenten el riesgo de sangrado (tales como antiplaquetarios y anticoagulantes)

#### Rabdomiólisis y elevaciones de la creatina fosfoquinasa (CPK)

- Rabdomiólisis y elevaciones de CPK han sido reportadas en pacientes que recibieron Cotellic® en ensayos clínicos y post comercialización.
- Niveles séricos basales de CPK y creatinina deben ser medidos antes de comenzar el tratamiento, y monitorizados mensualmente durante el tratamiento o según se indica clínicamente. Si CPK sérica está elevada, verificar si hay signos y síntomas de rabdomiólisis u otras causas.
- Si se produce una elevación asintomática de CPK de grado  $\leq 3$  y se ha descartado la rabdomiólisis, no es necesario modificar la dosis de Cotellic®.
- El tratamiento debe interrumpirse si se produce rabdomiólisis, elevación de CPK sintomática o elevación de CPK asintomática grado 4.
- Si no mejoran dentro de 4 semanas, Cotellic® no debe ser reiniciado.
- Si la gravedad mejora en al menos un grado en 4 semanas, Cotellic® puede reiniciarse bajo estrecha vigilancia, con la dosis anterior reducida en 20 mg.
- La dosificación de vemurafenib puede continuar durante cualquier cambio en la dosificación de Cotellic®.



## EMA recomienda medidas para garantizar el uso seguro de la solución oral de Keppra® (levetiracetam)

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2016/10/news\\_detail\\_002622.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/10/news_detail_002622.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

El medicamento sólo debe usarse con la jeringa dosificadora incluida en el envase.

Se han puesto en marcha varias medidas para asegurar que la jeringa de dosificación correcta se utiliza para medir la solución oral de Keppra®, y así evitar errores de medicación. Keppra® (levetiracetam) es un medicamento usado para tratar la epilepsia en adultos y niños.

Se han notificado casos de sobredosis accidental con solución oral de levetiracetam; la mayoría de los casos se produjeron en niños de entre 6 meses y 11 años, cuando se usó el medicamento con una jeringa de dosificación errónea (por ejemplo, se usó una jeringa de 10 ml en lugar de una de 1 ml, lo que provocó una sobredosis de 10 veces), o por una medición inadecuada de la dosis. La sobredosis de levetiracetam a menudo no presenta síntomas, pero puede causar somnolencia, agitación, dificultad para respirar y coma.

Recomendaciones:

- Los médicos deben asegurarse de que se prescriba la presentación apropiada y la dosis en mg/mL de equivalencia basada en la edad correcta del paciente.
- Con cada receta, los profesionales de la salud deben informar al paciente y/o al cuidador sobre la forma de medir la dosis prescrita, además de recordarles que utilicen sólo la jeringa incluida en el paquete del medicamento. Una vez que la botella esté vacía, la jeringa debe desecharse.

## El uso de Metformina para tratar la diabetes se expande a pacientes con función renal moderadamente reducida.

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2016/10/news\\_detail\\_002620.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/10/news_detail_002620.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

La EMA ha llegado a la conclusión de que los medicamentos que contienen metformina pueden utilizarse ahora en pacientes con función renal moderadamente reducida (TFG [tasa de filtración glomerular] = 30-59 mL/min) para el tratamiento de diabetes tipo 2.

Las conclusiones de la revisión realizada por esta agencia, fueron las siguientes:

- Los medicamentos que contienen metformina pueden utilizarse en pacientes con función renal moderadamente reducida (TFG = 30-59 ml/min). El uso en pacientes con TFG <30 mL/min sigue estando contraindicado. La TFG debe evaluarse antes del inicio del tratamiento y al menos una vez al año.
- Si se utilizan productos de combinación de dosis fija que contienen metformina en pacientes con función renal reducida, deben considerarse las restricciones y eficacia respecto a la otra sustancia activa en la combinación, además de la viabilidad del ajuste de la dosis y la alternativa de usar tabletas individuales.
- Algunos productos de combinación de dosis fija todavía no se recomiendan en pacientes con función renal moderadamente reducida porque la otra sustancia activa en la combinación no debe ser utilizada en estos pacientes. Por ejemplo, la dapagliflozina/metformina (Xigduo®) no se recomienda en pacientes con TFG <60 mL/min; canagliflozina/metformina (Vokanamet®) y empagliflozina/metformina (Jardiance duo®) no se recomiendan en pacientes con TFG <45 mL/min y no deben iniciarse en pacientes con TFG <60 mL/min.

## Medicamentos de anestesia general y sedantes: Nuevas advertencias para niños pequeños y mujeres embarazadas.

<https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm533195.htm>

La Food and Drug Administration (FDA), agencia de medicamentos estadounidense, advierte que el uso repetido o prolongado de fármacos de anestesia general y sedantes durante cirugías o procedimientos en niños menores de 3 años o en mujeres embarazadas durante su tercer trimestre puede afectar el desarrollo del cerebro de los niños.

En concordancia con los estudios en animales, estudios humanos recientes sugieren que una sola exposición, relativamente corta, a medicamentos de anestesia general y sedantes en bebés o niños pequeños es poco probable que tenga efectos negativos sobre el comportamiento o el aprendizaje. Sin embargo, se necesita más investigación para caracterizar completamente cómo esta exposición temprana afecta el desarrollo del cerebro de los niños.

Recomendación: Los profesionales de la salud deben equilibrar los beneficios de la anestesia adecuada en niños pequeños y mujeres embarazadas frente a los riesgos potenciales, especialmente para procedimientos que pueden durar más de 3 horas o si se requieren procedimientos múltiples en niños menores de 3 años.

## N-acetilcisteína intravenosa (NAC) para sobredosis de paracetamol: recordatorio del régimen de dosis autorizada; posible necesidad de continuar el tratamiento con NAC.

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/intravenous-n-acetylcysteine-nac-for-paracetamol-overdose-reminder-of-authorised-dose-regimen-possible-need-for-continued-treatment-with-nac>

La NAC intravenosa es el antídoto para tratar la sobredosis de paracetamol y es 100% efectiva en la prevención del daño hepático cuando se administra antes de 8 horas luego de la sobredosis. Después de este tiempo, la eficacia disminuye sustancialmente, proporcionando sólo una ventana de tiempo muy limitada para prevenir con éxito la hepatotoxicidad grave.

Recomendaciones:

- La posología autorizada para la NAC en el tratamiento de la sobredosis de paracetamol es de 3 infusiones intravenosas consecutivas.
  - Primera infusión: dosis de carga inicial de 150 mg/Kg durante 1 hora.
  - Segunda infusión: 50 mg/Kg durante las próximas 4 horas.
  - Tercera infusión: 100 mg/Kg durante las siguientes 16 horas.
- El paciente debe recibir una dosis total de 300 mg/Kg de peso corporal durante un período de 21 horas. Se debe utilizar un peso máximo de 110 Kg para calcular la dosis en pacientes obesos.
- Puede ser necesario continuar el tratamiento con NAC (administrado a la dosis y la tasa de la tercera infusión), dependiendo de la evaluación clínica del paciente individual.