



Nº 8159 SS/DIGEMID/DAS/ERPF

RESOLUCION DIRECTORAL

Lima, 07 de 07 del 2009

VISTO: el MEMORANDO Nº 041-2008-DIGEMID-DAUM-FCEPI y FCVG-MINSA que adjunta el INFORME TECNICO Nº 008-2008 sobre la seguridad de los **INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA TIPO 5 – PDE 5 (SILDENAFILO, VARDENAFILO y TADALAFILO)** y MEMORANDO Nº 627-2008-DIGEMID-DAUM-FCEPI y FCVG-MINSA;

CONSIDERANDO:

Que, el Laboratorio Pfizer S. A. por medio de 2 comunicaciones escritas y firmadas por el Gerente de los servicios regulatorios de calidad, comunica a la DIGEMID información correspondiente a Inhibidores fosfodiesterasa 5 (PDE 5) y Pérdida de la Audición;

Que, en la primera comunicación refieren que se encuentran realizando discusiones al respecto con la FDA, asimismo refieren haber recibido una solicitud de la EMEA (5 de junio 2007) para una revisión acumulativas de casos de pérdida de la audición/sordera repentina para diciembre de 2007;

Que, a la vez manifiestan que ellos y otros comercializadores de PDE 5 están comprometidos con la FDA para actualizar los rotulados que reflejen información adicional respecto a la pérdida de la audición, así como seguirá realizando el monitoreo respectivo;

Que, en el segundo documento refieren que la FDA, ha emitido un texto final que deben contener los insertos de los inhibidores de PDE 5. Asimismo, manifiestan que continuarán con el monitoreo de la pérdida de la audición;

Que, el 18 de octubre de 2007 la FDA comunica a los especialistas en urología, otros profesionales de la salud y a los consumidores sobre disminución o pérdida repentina auditiva después del uso de los inhibidores PDE5 (Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil) utilizados para el tratamiento de la disfunción eréctil y el producto Revatio para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Esta acción se basó en un análisis realizado por la FDA después de la publicación del reporte, en la revista de Laringología y Otolología de abril de 2007, que involucraba pérdida de oído repentina en un hombre que tomaba Viagra, lo que incitó a la FDA para buscar los casos de pérdida de oído y los inhibidores PDE5 en el sistema. La FDA encontró un total de 29 reportes post comercialización de pérdida de oído repentina, con y sin el acompañamiento del tinnitus y vértigo o solo vértigos. En la mayoría de los casos, la pérdida de oído implicó un oído. La pérdida de oído era generalmente una pérdida parcial o completa de audición. En aproximadamente un tercio de casos, el acontecimiento fue temporal. En el resto, la pérdida de oído estaba en curso o el resultado final no fue descrito. La carta resalta a los médicos, que estos





R.D. N° 8159 SS/DIGEMID/DAS/ERPF

informes a menudo eran limitados, lo que dificultaba determinar, si la pérdida auditiva fue relacionada con el uso de una de las drogas o de una condición médica subyacente u otros factores de riesgo para la pérdida de la audición o también una combinación de estos factores o de otros factores;

Que, en su comunicado la FDA manifiesta que se han revisado las secciones correspondientes a Precauciones, Reacciones Adversas para Viagra (Sildenafil), Levitra (Vardenafil), y Cialis (Tadalafil). Asimismo informa que la FDA está trabajando con el fabricante en la revisión del etiquetado para Revatio. El 18 de octubre de 2007, la FDA remite cartas a los laboratorios que comercializan Viagra, Cialis y Levitra en la que les solicita adecuen los insertos de sus productos de acuerdo a la decisión adoptada, para que realicen los cambios en las secciones de Precauciones: Información para los pacientes, Reacciones Adversas, Ensayos Clínicos, Sensaciones Especiales y Posibles efectos secundarios del PPI;

Que, el mismo día (18 de diciembre de 2007), la FDA remite una carta al laboratorio Pfizer que comercializa Revatio que tiene como indicación el tratamiento de la hipertensión pulmonar arterial, solicitando que adecuen el inserto de su producto conforme a la decisión adoptada;

Que, en julio de 2005, la FDA emitió una primera alerta relacionada a informes de ceguera por neuropatía óptica isquémica anterior de origen no arterítico (NAION) en personas que utilizaban sildenafil, 38 casos en usuarios de Sildenafil (Viagra Pfizer), cuatro casos de Tadalafil Cialis (Eli Lilly) y un caso en consumidores de Vardenafil (Levitra GlaxoSmithKline). Una vocera de la FDA dijo que la relación causal entre la ceguera y el consumo de Viagra no estaba del todo esclarecida pero que estaban trabajando con Pfizer para asegurar que los médicos y los pacientes reciban información sobre los casos reportados;

Que, de acuerdo a los documentos enviados a nuestra institución por el laboratorio Pfizer S.A. a través del cual manifiesta que el CHMP de la EMEA en su sesión del 7 de octubre de 2007, en el cual trataron la revisión de los ensayos clínicos y los datos post mercadeo sobre sildenafil, con la misma información proporcionada a la FDA, los miembros del comité refirieron que hasta ese momento no existía una relación causal de sildenafil citrato y la pérdida de audición, pero la revisión en la Unión Europea continúa en proceso;

Que, la Constitución Política del Perú y la Ley General de Salud establecen que toda persona tiene derecho a la vida y a la protección de la salud; esto con la finalidad de evitar eventos serios o graves en nuestra población;

Estando a lo informado por la Dirección de Acceso y Uso de Medicamentos de ésta Institución;

Con la visación del Equipo de Registro de Productos Farmacéuticos y el Área Legal de la Dirección de Autorizaciones Sanitarias; y,



**R.D. N° 8159 SS/DIGEMID/DAS/ERPF**

De conformidad con lo dispuesto en el Decreto Supremo N° 013-2002-SA, Decreto Supremo N° 023-2005-SA, Ley N° 27657 Ley del Ministerio de Salud, Ley N° 26842 Ley General de Salud y Constitución Política del Perú;

SE RESUELVE:

Artículo 1°.- Disponer que todos los Titulares de Registros Sanitarios de los medicamentos registrados vigentes con **INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA TIPO 5 – PDE 5 (SILDENAFILO, VARDENAFILO y TADALAFILO)** deben modificar los insertos según los ítems siguientes:

ADVERTENCIAS

- Luego de la comercialización de los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 - PDE 5, se ha observado muy raramente que pacientes que ingirieron estos medicamentos, mostraron una disminución o pérdida de la visión causada por una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA). La mayoría de estos pacientes presentaban factores de riesgo tales como bajo índice excavación / disco ("disco apretado", en el fondo de ojo), edad por encima de los 50 años, hipertensión arterial, enfermedad coronaria, hiperlipidemia y/o hábito de fumar. No se ha podido aún establecer una relación causal entre el uso de inhibidores de la PDE5 y la NOIA-NA.
- El médico deberá informar a sus pacientes con factores de riesgo sobre la posibilidad de padecer NOIA-NA; y que, en caso de presentar una pérdida repentina de la visión de uno o ambos ojos, mientras están tomando inhibidores PDE5, deben suspender la medicación y consultar a un médico especialista.
- En la post comercialización se han reportado y observado en algunos pacientes que usaron inhibidores de la PDE5, disminución de la audición o pérdida repentina del oído, estos acontecimientos pueden acompañarse con zumbido y vértigos, No es posible determinar si estos acontecimientos están relacionados directamente con el uso de los inhibidores de la PDE5 o de otros factores.

PRECAUCIONES

Información para los Profesionales de la salud:

- Los médicos deben aconsejar a sus pacientes dejar de usar los inhibidores de la PDE5, y buscar atención médica, en caso de pérdida repentina de la visión en uno o en ambos ojos. Esta manifestación puede ser un signo de neuropatía óptica isquémica anterior no-arterítica (NAION), que puede producir la disminución temporal de la visión e inclusive la pérdida permanente de la visión, aunque se ha reportado raramente en la post-comercialización con el uso de todos los inhibidores de la PDE5. No es posible determinar si estos acontecimientos están relacionados directamente con su uso o con otros





R.D. N° 8159 SS/DIGEMID/DAS/ERPF

factores. Los médicos deben conversar con sus pacientes sobre el riesgo creciente de NAION en individuos que han experimentado antes NAION en un ojo, incluyendo aquellos que pudieran haber tendido alguna reacción adversa con el uso de vasodilatadores, por ejemplo los inhibidores PDE5.

- El médico tratante debe aconsejar a sus pacientes que deben dejar de tomar los inhibidores de la PDE5, y buscar atención médica oportuna, en caso de presentar disminución o pérdida repentina de la audición. Estos acontecimientos pueden acompañarse de zumbido y vértigos, los cuales se han reportado en asociación al uso de los inhibidores de la PDE5. No es posible determinar si estos acontecimientos están relacionados directamente con el uso de los inhibidores de la PDE5 o de otros factores.
- Los médicos deben advertir a sus pacientes que se han reportado casos pocos frecuentes de erecciones mayores de 4 horas y priapismo mayor (erecciones dolorosas mayores de 6 horas de duración). En el caso que una erección persista más de 4 horas, el paciente debe buscar ayuda médica inmediata. Si el priapismo no se trata inmediatamente, puede producirse daño del tejido fino del pene y consecuentemente pérdida permanente de la potencia.
- El uso de los inhibidores de la PDE5 no ofrece ninguna protección contra enfermedades de transmisión sexual. Debe realizarse asesoramiento a los pacientes sobre medidas protectoras necesarias para evitar enfermedades de transmisión sexual, incluyendo el virus de inmunodeficiencia humano (VIH).

REACCIONES ADVERSAS

- Poco frecuentes: Disminución de la audición o pérdida auditiva repentina, midriasis, conjuntivitis, fotofobia, tinnitus o acúfenos, dolor de ojo, dolor de oído, hemorragia ocular, catarata, ojo seco.
- En la post comercialización se han reportado acontecimientos serios cardiovasculares, cerebro vasculares, y vasculares, incluyendo al infarto del miocardio, muerte cardiaca repentina, arritmia ventricular, hemorragia cerebro vascular, ataque isquémico transitorio, hipertensión, hemorragias subaracnoideas e intracerebrales, y hemorragia pulmonar en asociación temporal con el uso de los inhibidores de la PDE5. La mayoría de estos pacientes, presentaban factores de riesgo cardiovasculares preexistentes. Muchos de estos acontecimientos fueron reportados por ocurrir durante o poco después de la actividad sexual y algunos ocurrieron poco después del uso de los inhibidores de la PDE5 sin actividad sexual. Otros fueron reportados hasta después de 22 días del uso de los inhibidores de la PDE5 y de la actividad sexual. No es posible determinar si estos acontecimientos están relacionados directamente con el uso de los inhibidores de la PDE5, con la actividad sexual, con la enfermedad cardiovascular subyacente del paciente, con una combinación de estos factores o con otros factores.





R.D. N° 8159 SS/DIGEMID/DAS/ERPF

➤ Otros eventos

En la post comercialización se han reportado otros acontecimientos observados y asociados al uso temporal de los inhibidores de la PDE5 y no referido en la sección de las reacciones adversas de la pre-comercialización que incluye:

Sistema Nervioso: Convulsiones, convulsiones recurrentes, ansiedad.

Urogenital: Priapismo, (erección prolongada y dolorosa) y hematuria.

Sentidos especiales: Diplopía, pérdida temporal de la visión/disminución de la visión, enrojecimiento ocular o hemorragia conjuntival, ardor ocular, edema/presión retiniano, desprendimiento/tracción del vítreo, edema para-macular y epistaxis.

La neuropatía óptica isquémica anterior no-arterítica (NAION), una causa de visión disminuida que incluye pérdida permanente de visión, se ha reportado raramente en la post comercialización asociada al uso temporal de los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5). La mayoría de estos pacientes tenían factores de riesgo anatómicos o vasculares subyacentes para desarrollar NAION como mayores de 50 años, diabetes, hipertensión, enfermedad coronaria, hiperlipidemia y fumadores. No es posible determinar si estos acontecimientos están relacionados directamente con el uso de los inhibidores PDE5, a factores de riesgo vascular subyacente del paciente, a los defectos anatómicos, a una combinación de estos factores u otros factores.

Información a los pacientes

Posibles efectos secundarios.

Los efectos secundarios son generalmente suaves - moderados y no duran más que algunas horas. Algunos de estos efectos secundarios son más probables que ocurran con dosis más altas.

Los efectos secundarios más comunes: Dolor de cabeza, rubor y calor de la cara, y malestar estomacal.

Los efectos secundarios menos comunes: Cambios temporales en la visión de los colores (como dificultad para diferenciar entre los objetos azules y verdes o que los objetos se observan con tinte azulado), los ojos son más sensibles a la luz o visión borrosa.

En casos raros, los hombres que toman los inhibidores de la PDE5 (medicinas orales para la disfunción eréctil) reportaron disminución o pérdida repentina de visión en uno o ambos ojos. No es posible determinar si estos acontecimientos están relacionados directamente con estos medicamentos u otros factores como tensión arterial alta o diabetes o a una combinación de éstos. Si el paciente experimenta la disminución o la pérdida repentina de visión, debe dejar de tomar inhibidores de la PDE5 y comunicarse de forma inmediata con su médico. Otro caso raro, es que los hombres han reportado una erección que dura muchas horas, si sucediera esto debe llamar a un médico, ya que si no es tratado inmediatamente podría ocurrir un daño permanente a el pene.

Se ha divulgado raramente pérdida o disminución repentina de la audición a veces con sonido en los oídos y vértigos, en la gente que tomaba inhibidores PDE5. No es posible determinar si estos acontecimientos están relacionados directamente con los inhibidores de la PDE5, con otras enfermedades o medicaciones, con otros factores o con una combinación de factores. Si el paciente experimenta estos síntomas, deje de tomar el inhibidores de la PDE5 y entre en contacto con su médico enseguida.





PERÚ

Ministerio
de SaludDECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERÚ
"Año de la Unión Nacional Frente a la Crisis Externa"

R.D. N° 8159 SS/DIGEMID/DAS/ERPF

Asimismo, se han reportado raramente en los hombres que toman inhibidores de la PDE5 ataque al corazón, convulsiones, arritmia cardíaca, y muerte. La mayoría de estos hombres tenían problemas del corazón antes de tomar este medicamento. No es posible determinar si estos acontecimientos fueron relacionados directamente con los inhibidores de la PDE5.

Los inhibidores de la PDE5 pueden causar otros efectos secundarios además de los enumerados. Si el paciente desea más información o desarrolla otros efectos secundarios o síntomas que note, llame a su médico.

Artículo 2º.- Disponer que en un plazo no mayor de treinta (30) días hábiles contados a partir del día siguiente de la publicación de la presente Resolución Directoral en la dirección electrónica <http://www.digemid.minsa.gob.pe> del portal de Internet de DIGEMID, los Titulares de los Registros Sanitarios efectúen las modificaciones señaladas en el Artículo 1º. El inserto remitido deberá ser modificado solo con la información requerida, considerando el resto de la información según lo último autorizado.

REGISTRESE, COMUNIQUESE Y PUBLIQUESE

MINISTERIO DE SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE ALIMENTOS, INSUMOS Y DROGAS

Q.F. FERNANDO ELVIS GUZMAN CORAL
Director Ejecutivo
Dirección de Autorizaciones Sanitarias

FEGC/RPCH/AMR/SGA

www.digemid.minsa.gob.peCalle Coronel Odriozola N° 103 - 111
San Isidro, Lima 27, Perú
T(511) 422-9200