

**Novedades**  
**Internacionales y Nacionales en Seguridad de**  
**Medicamentos**

**Noviembre de 2015**

**Departamento de Farmacovigilancia**  
**Administración Nacional de Medicamentos,**  
**Alimentos y Tecnología Médica**

## Índice

### Novedades Internacionales de Agencias Regulatorias

#### **MODIFICACIONES DE SEGURIDAD EN PROSPECTOS DE LA FDA**

Modificaciones de seguridad del mes de octubre.....4

#### **CLOZAPINA**

Antipsicótico - La FDA modifica el monitoreo de neutropenia y se aprueba un nuevo REMS compartido.....4

#### **MEDIOS DE CONTRASTE IODADO PARA ESPECTROSCOPIA MÉDICA**

Casos raros de hipotiroidismo en bebés.....5

#### **CLOPIDOGREL (PLAVIX®)**

Antiagregante plaquetario - El tratamiento a largo plazo no modifica el riesgo de muerte.....5

#### **CRIZOTINIB (XALKORI®)**

Antineoplásico - Riesgo de insuficiencia cardíaca.....6

#### **VEMURAFENIB (ZELBORAF®)**

Antineoplásico - Riesgo de potenciación de la toxicidad por radiación.....7

#### **ARIPIIPRAZOL**

Antipsicótico - Riesgo de juego patológico e hipersexualidad.....8

#### **INHIBIDORES SGLT2**

Hipoglucemiantes - Riesgo potencial de daño renal agudo.....8

#### **PRODUCTOS CON ESTRONCIO**

Antiosteoporótico - Efectos adversos serios cardíacos y circulatorios.....9

#### **PAZOPANIB (VOTRIENT®)**

Antineoplásico - Riesgo potencial de derrame pericárdico.....9

#### **BEVACIZUMAB (AVASTIN®)**

Antineoplásico - Evaluación del riesgo potencial de necrosis de cuerdas vocales.....10

#### **MICOFENOLATO MOFETIL (CELLCEPT®), SIMILARES Y MICOFENOLATO SÓDICO (MYFORTIC®)**

Inmunosupresores - Serio riesgo de teratogenicidad.....11

#### **DIMETILFUMARATO**

Inmunomodulador - Nuevas medidas para minimizar el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva.....12

#### **TALIDOMIDA**

Inmunosupresor - Reducción de la dosis de inicio al combinarse con Melfalan en mayores de 75 años.....14

### **GALANTAMINA (REMINYL®)**

Anticolinesterásico – Nueva advertencia sobre el riesgo de reacciones cutáneas serias.....14

### **ISOTRETINOÍNA ORAL**

Retinoide – Actualización para minimizar los riesgos en el embarazo.....15

### **VALPROATO Y DERIVADOS**

Anticonvulsivantes – Actualización para minimizar los riesgos en el embarazo.....16

### **DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS DE COBRE Y SISTEMAS DE LIBERACIÓN INTRAUTERINOS DE LEVONORGESTREL (MIRENA®)**

Anticonceptivos – Actualización sobre el riesgo de perforación uterina.....17

## **Novedades en Vacunas**

### **VACUNAS ANTIGRIPALES**

Composición recomendada para las vacunas antigripales de uso en la temporada de influenza 2016 en el hemisferio sur.....18

### **VACUNAS CONTRA EL HPV**

La EMA confirma que no existe evidencia en la relación de estas vacunas con los síndromes de dolor regional complejo o taquicardia postural ortostática.....18

## Novedades Internacionales de Agencias Regulatorias

### MODIFICACIONES DE SEGURIDAD EN PROSPECTOS DE LA FDA

#### Modificaciones de seguridad del mes de octubre

---

**(FDA, EEUU, 18/11/2015)**

La FDA realizó modificaciones en la información de seguridad de los prospectos de varios productos, en las secciones Recuadro de Advertencia (*Boxed Warning*), Contraindicaciones, Advertencias, Precauciones, Reacciones Adversas, o Información para el Paciente/Guía de Medicación.

Una tabla de vista rápida proporciona el nombre del medicamento y las secciones modificadas. Haciendo click en el nombre del medicamento se puede acceder a la vista detallada, que incluye las secciones y subsecciones modificadas, una descripción de la información nueva o modificada de seguridad y un enlace a la información de prescripción revisada.

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm471840.htm>

---

#### CLOZAPINA

**Antipsicótico - La FDA modifica el monitoreo de neutropenia y se aprueba un nuevo REMS compartido**

---

**(FDA, EEUU, 19/11/2015)**

La *Food and Drug Administration* (FDA) realizó cambios en los requisitos para el monitoreo, prescripción, dispensación y recepción de Clozapina. Aprobó una nueva estrategia de evaluación y minimización de riesgos (REMS) compartida, llamada "Programa REMS Clozapina".

Entre otras cosas, explica cómo monitorear a los pacientes que presentan neutropenia durante el tratamiento con Clozapina. Se espera que el nuevo programa compartido reduzca la posible confusión de tener registros separados a cargo de cada TARC de este IFA.

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm462229.htm>

*En nuestro país, Clozapina se encuentra en un programa especial de Farmacovigilancia Intensiva por Disposición ANMAT N° 935/2000. Para mayor información, puede acceder a esta disposición mediante el enlace:*

[http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Disposicion\\_935-2000.pdf](http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Disposicion_935-2000.pdf)

**Información relacionada con Clozapina fue publicada por este Departamento en las Novedades de septiembre 2015.**

---

## **MEDIOS DE CONTRASTE IODADO PARA ESPECTROSCOPIA MÉDICA**

### **Casos raros de hipotiroidismo en bebés**

---

**(FDA, EEUU, 17/11/2015)**

La *Food and Drug Administration* (FDA) advierte que se han reportado casos raros de hipotiroidismo en bebés luego del uso de medios de contraste que contienen yodo (MCI) para radiografías y otros procedimientos de espectroscopía médica. En todos los casos reportados, los bebés eran prematuros o tenían otras condiciones médicas subyacentes serias. La evidencia disponible conduce a la FDA a creer que esta ocurrencia rara suele ser temporal y se resuelve sin tratamiento o efectos duraderos.

La FDA aprobó cambios en los prospectos de todos los productos de MCI para incluir información sobre estos casos. No se recomiendan cambios en la actual prescripción, administración o prácticas de monitoreo. La FDA continuará evaluando esta cuestión y actualizará al público cuando haya información adicional. A los fabricantes de productos de MCI se les ha requerido llevar a cabo un estudio para investigar más a fondo este problema de seguridad.

#### Recomendación:

Los padres y cuidadores de los bebés que reciben un MCI deben contactarse con un profesional de salud en caso de requerir información adicional. Los bebés generalmente no muestran signos visibles de hipotiroidismo. Los profesionales de la salud deben continuar siguiendo las recomendaciones del prospecto de productos de MCI y utilizar el juicio clínico para determinar si es necesario realizar tests en busca de hipotiroidismo.

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm474120.htm>

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm472995.htm>

---

## **CLOPIDOGREL (PLAVIX®)**

### **Antiagregante plaquetario - El tratamiento a largo plazo no modifica el riesgo de muerte**

---

**(FDA, EEUU, 06/11/2015)**

Una revisión de la *Food and Drug Administration* (FDA) ha determinado que el uso a largo plazo de Clopidogrel (Plavix®) no aumenta o disminuye el riesgo general de muerte en pacientes con, o en riesgo de, enfermedades cardíacas. La evaluación del ensayo *Dual Antiplatelet Therapy* (DAPT) y otros varios ensayos clínicos además, no sugirieron que el Clopidogrel aumente el riesgo de cáncer o de muerte por cáncer.

La FDA examinó los resultados del ensayo DAPT y de otros ensayos clínicos grandes y a largo plazo de Clopidogrel con los datos disponibles sobre las

tasas de muerte, muerte por cáncer, o cáncer reportado como un evento adverso. Además, realizó un meta-análisis de otros ensayos clínicos a largo plazo para evaluar los efectos de Clopidogrel en las tasas de mortalidad por cualquier causa. Los resultados indican que la terapia antiagregante dual con Clopidogrel y Aspirina a largo plazo (12 meses o más) no parece cambiar el riesgo general de muerte en comparación con el tratamiento a corto plazo (6 meses o menos) con Clopidogrel y Aspirina, o Aspirina sola. Además, no hubo un aumento en los riesgos de muerte relacionados con cáncer o eventos adversos relacionados con cáncer con el tratamiento a largo plazo.

La FDA está trabajando con los fabricantes de Clopidogrel para actualizar el prospecto para reflejar los resultados de este meta-análisis.

Recomendación:

Los pacientes no deben dejar de tomar Clopidogrel u otros medicamentos antiplaquetarios, ya que hacerlo puede resultar en un aumento del riesgo de ataques cardíacos y de coágulos sanguíneos.

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm471531.htm>

***Información relacionada con Clopidogrel fue publicada por este Departamento en las Novedades de febrero 2015.***

---

## **CRIZOTINIB (XALKORI®)**

### **Antineoplásico – Riesgo de insuficiencia cardíaca**

---

**(MHRA, Reino Unido, 12/11/2015)**

**(AEMPS, España, 20/11/2015)**

Se reportaron casos de insuficiencia cardíaca grave, algunas veces fatal, en pacientes tratados con Crizotinib.

Una revisión ha concluido que este efecto adverso es común (ocurre entre 1 de cada 10 y 1 de cada 100 pacientes que toman Crizotinib). En la mayoría de los casos la insuficiencia cardíaca ocurrió dentro del mes de iniciar el tratamiento con Crizotinib, y afectó a pacientes con o sin trastornos cardíacos preexistentes. Los reportes incluyeron algunos casos con evidencia de síntomas de insuficiencia cardíaca que resolvía al suspender Crizotinib, y casos con evidencia de síntomas recurrentes cuando Crizotinib se reintrodujo.

Recomendaciones para profesionales de la salud:

- Monitorear a todos los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (incluyendo disnea, edema o aumento rápido de peso por retención de líquidos).
- Considerar reducir la dosis o interrumpir el tratamiento si se presentan síntomas de insuficiencia cardíaca.

En Octubre de 2015, el laboratorio Pfizer, en acuerdo con la *European Medicines Agency*, la *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), envió cartas a los profesionales de la salud para proveer información de seguridad de Crizotinib.

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/crizotinib-xalkori-risk-of-cardiac-failure>

<http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2015/octubre/boletin-octubre.htm>

***En los últimos tres años (2012 – noviembre 2015) se han recibido 30 notificaciones de sospechas de reacciones adversas con Crizotinib, no relacionadas al tema mencionado.***

***Información relacionada con Crizotinib fue publicada por este Departamento en las Novedades de octubre 2015.***

---

## **VMURAFENIB (ZELBORAF®)**

**Antineoplásico - Riesgo de potenciación de la toxicidad por radiación**

---

**(MHRA, Reino Unido, 12/11/2015)**

**(AEMPS, España, 20/11/2015)**

Vemurafenib debe utilizarse con precaución cuando se administra antes, durante o después de la radioterapia ya que puede potenciar la toxicidad por radiación.

En ensayos clínicos de fase III y fase IV, aproximadamente 1 de cada 20 pacientes que recibieron Vemurafenib tuvo una lesión relacionada con la radiación. Estos casos ocurrieron en pacientes que recibieron radiación antes, durante o después del tratamiento con Vemurafenib. La mayoría de los casos se limitaron a la piel, pero algunos involucraron órganos viscerales y resultaron en un desenlace fatal (incluyendo un caso de necrosis por radiación del hígado y dos casos de esofagitis por radiación). La mayoría de los pacientes habían recibido dosis de radiación  $\geq 2\text{Gy/día}$ .

En Octubre de 2015, el laboratorio Roche, en acuerdo con la *European Medicines Agency*, la *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), envió cartas a los profesionales de la salud para proveer información de seguridad de Vemurafenib.

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/vemurafenib-zelboraf-risk-of-potential-of-radiation-toxicity>

<http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2015/octubre/boletin-octubre.htm>

***En los últimos tres años (2012 – noviembre 2015) se han recibido 51 notificaciones de sospechas de reacciones adversas con Vemurafenib, no relacionadas al tema mencionado.***

***Información relacionada con Vemurafenib fue publicada por este Departamento en las Novedades de octubre 2015.***

---

## **ARIPIPRAZOL**

### **Antipsicótico - Riesgo de juego patológico e hipersexualidad**

---

**(Health Canada, Canadá, 02/11/2015)**

Los prospectos del IFA Aripiprazol se han actualizado para informar un riesgo aumentado de conductas impulsivas.

*Health Canada* encontró un riesgo aumentado de juego patológico e hipersexualidad asociado con Aripiprazol. La revisión identificó 18 casos internacionales de juego patológico y 6 casos internacionales de hipersexualidad en la literatura científica publicada. En la mayoría de los casos, los comportamientos cesaron o mejoraron cuando se interrumpió el tratamiento o cuando la dosis se redujo. Los reportes involucraron a pacientes masculinos y femeninos de 19 a 64 años de edad.

<http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/55668a-eng.php>

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/abilify-eng.php>

***En los últimos tres años (2012 – noviembre 2015) se han recibido 15 notificaciones de sospechas de reacciones adversas con Aripiprazol, no relacionadas al tema mencionado.***

---

## **INHIBIDORES SGLT2**

### **Hipoglucemiantes – Riesgo potencial de daño renal agudo**

---

**(Health Canada, Canadá, noviembre 2015)**

Se realizó una revisión de seguridad para evaluar el riesgo potencial de lesión renal aguda con el uso de dos inhibidores SGLT2, Canagliflonza (Invokana®) o Dapagliflozina (Forxiga®).

La revisión de *Health Canada* concluyó que la evidencia apoyó la existencia de un vínculo entre el uso de inhibidores SGLT2 y el riesgo de lesión renal aguda.

*Health Canada* está trabajando con los fabricantes en una actualización de la información de prescripción canadiense de Invokana® y Forxiga® para reflejar el riesgo de lesión renal aguda. Actualmente, el prospecto de los productos reporta la ocurrencia de función renal disminuida en pacientes tratados con inhibidores SGLT2.



[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/medeff/bulletin/hpiw-ivps\\_2015-11-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/hpiw-ivps_2015-11-eng.pdf)  
<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/sglt2-eng.php>

---

## **PRODUCTOS CON ESTRONCIO**

### **Antiosteoporótico – Efectos adversos serios cardíacos y circulatorios**

---

**(Health Canada, Canadá, noviembre 2015)**

De acuerdo a los resultados de una revisión que realizó la *European Medicines Agency* (EMA) sobre la dosis de prescripción de ranelato de estroncio, *Health Canada* ha analizado los datos sobre Estroncio.

La revisión de seguridad de la EMA encontró que la dosis de 680mg por día fue beneficiosa para la osteoporosis severa, pero que no debe utilizarse en pacientes que tienen problemas cardíacos o circulatorios preexistentes. El análisis demostró que el aumento del riesgo de efectos cardíacos y circulatorios sólo fue significativo en pacientes con antecedentes actuales o pasados de problemas cardíacos y circulatorios.

*Health Canada* no encontró información disponible sobre el riesgo cardiovascular con ranelato de estroncio en dosis menores a 680mg por día, o con otras formas de estroncio no-ranelato a cualquier dosis. Mientras permanece la incertidumbre, *Health Canada* está adoptando un enfoque precautorio y recomendando actualizaciones en los prospectos de productos que contienen estroncio, incluyendo informar a los consumidores acerca de no utilizar estos productos si tienen problemas cardíacos o circulatorios preexistentes, como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o coágulos sanguíneos, y considera que el estroncio, independientemente de la forma, puede tener un riesgo potencial de efectos adversos cardiovasculares en personas que ya se encuentran en riesgo.

Aunque la evidencia disponible para efectos adversos cardíacos y circulatorios involucró sólo a ranelato de estroncio a dosis de 680mg por día, el riesgo con dosis más bajas de ranelato de estroncio y con otras combinaciones de sales de estroncio no se puede descartar.

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/medeff/bulletin/hpiw-ivps\\_2015-11-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/medeff/bulletin/hpiw-ivps_2015-11-eng.pdf)

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/strontium-eng.php>

<http://healthy Canadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/55524a-eng.php>

***Información relacionada con productos con Estroncio fue publicada por este Departamento en las Novedades de marzo 2012, abril 2012, agosto 2012, abril 2013, enero 2014, febrero 2014 y octubre 2015.***

---

## **PAZOPANIB (VOTRIENT®)**

## **Antineoplásico - Riesgo potencial de derrame pericárdico**

---

**(Health Canada, Canadá, 30/11/2015)**

*Health Canada* realizó una revisión de seguridad para evaluar el riesgo potencial de derrame pericárdico en pacientes que toman Pazopanib.

La revisión de los casos reportados recibidos del fabricante y/o encontrados en la literatura fue limitada en su capacidad para confirmar y evaluar el rol potencial de Pazopanib y el riesgo de derrame pericárdico en base a factores tales como la progresión del cáncer.

La actual revisión de seguridad no encontró información suficiente para apoyar un vínculo entre el riesgo de derrame pericárdico y el uso de Pazopanib.

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/votrient-eng.php>

***En los últimos tres años (2012 – noviembre 2015) se han recibido 136 notificaciones de sospechas de reacciones adversas con Pazopanib, no relacionadas al tema mencionado.***

---

## **BEVACIZUMAB (AVASTIN®)**

### **Antineoplásico - Evaluación del riesgo potencial de necrosis de cuerdas vocales**

---

**(Health Canada, Canadá, 30/11/2015)**

Durante el monitoreo de rutina, *Health Canada* identificó un reporte de una mujer que sufría de ronquera debido a necrosis de las cuerdas vocales luego de usar Avastin® con otro fármaco antineoplásico. Como resultado de este reporte, *Health Canada* realizó una revisión de este potencial problema de seguridad en el que no encontró suficiente evidencia para vincular el tratamiento con Avastin® con un mayor riesgo de necrosis de las cuerdas vocales.

La frecuencia real de necrosis de las cuerdas vocales en pacientes que usan Avastin® es desconocida porque, para la mayoría de los casos de efectos adversos de las cuerdas vocales, los procedimientos para confirmarla no se realizaron.

Un número muy pequeño (0,04%) de los pacientes incluidos en estudios clínicos con Avastin® tuvo síntomas de necrosis de las cuerdas vocales que pueden haber estado potencialmente relacionados con el uso de Avastin®. *Health Canada* continuará monitoreando por información acerca de este problema de seguridad.

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/avastin-eng.php>

**En los últimos tres años (2012 – noviembre 2015) se han recibido 321 notificaciones de sospechas de reacciones adversas con Bevacizumab, no relacionadas al tema mencionado.**

---

**MICOFENOLATO MOFETIL (CELLCEPT®), SIMILARES Y MICOFENOLATO SÓDICO (MYFORTIC®)**

### **Inmunosupresores – Serio riesgo de teratogenicidad**

---

**(HPRA, Irlanda, 11/11/2015 y 30/11/2015)**

**(ANSM, Francia, 25/11/2015)**

**(AEMPS, España, 20/11/2015)**

Los laboratorios realizaron una importante comunicación de información de seguridad sobre el serio riesgo de teratogenicidad (nueva información importante de prevención de embarazo para mujeres y hombres) asociado con Micofenolato mofetil (CellCept®), similares y Micofenolato sódico (Myfortic®) a través de cartas a los profesionales de la salud, en acuerdo con la *European Medicines Agency*, la *Health Products Regulatory Agency* (HPRA) y la *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé* (ANSM).

El Micofenolato es un poderoso teratógeno humano, que aumenta el riesgo de aborto espontáneo y anomalías congénitas en caso de exposición durante el embarazo.

Las siguientes nuevas contraindicaciones han sido agregadas al resumen de las características del producto de Micofenolato mofetil (CellCept®):

- El Micofenolato no debe ser usado durante el embarazo a menos que no haya otro tratamiento alternativo adecuado para prevenir el rechazo de transplante;
- El Micofenolato no debe ser indicado a mujeres en edad fértil que no estén usando anticoncepción altamente efectiva;
- El tratamiento con Micofenolato no debe ser iniciado en mujeres en edad fértil sin tener un resultado de test de embarazo para descartar el uso no intencionado durante el embarazo.

Antes de comenzar el tratamiento con Micofenolato, las mujeres en edad fértil deben tener una prueba de embarazo negativa para excluir la exposición no intencional del embrión al Micofenolato. Se recomiendan dos pruebas de embarazo en suero u orina con una sensibilidad de al menos 25mUI/mL; la segunda, debe realizarse 8-10 días después de la primera e inmediatamente antes de comenzar Micofenolato. Las pruebas de embarazo deben repetirse como se requiera clínicamente (por ejemplo, luego de que se reporte cualquier interrupción en la anticoncepción).

Las mujeres en edad fértil deben usar dos métodos anticonceptivos confiables simultáneamente antes de iniciar la terapia con Micofenolato, durante el tratamiento, y durante 6 semanas después de suspender el tratamiento.

Debido al potencial genotóxico del Micofenolato y al riesgo de pasaje al líquido seminal, se recomienda que los hombres sexualmente activos

(incluyendo hombres vasectomizados) usen preservativos durante el tratamiento y durante al menos 90 días después de cesar el tratamiento. Además, se recomienda que las parejas femeninas de pacientes masculinos tratados con Micofenolato usen anticoncepción altamente efectiva durante el tratamiento y durante un total de 90 días luego de la última dosis de Micofenolato.

Los pacientes no deben donar sangre durante la terapia o por al menos 6 semanas luego de la discontinuación de Micofenolato. Los hombres no deben donar semen durante la terapia o por 90 días luego de la discontinuación de Micofenolato.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) también estableció recomendaciones para los profesionales sanitarios.

[http://www.hpra.ie/homepage/medicines/safety-notices/item?t=/cellcept-\(mycophenolate-mofetil\)---important-safety-information-from-roche-products-\(ireland\)-ltd&id=03ff0326-9782-6eee-9b55-ff00008c97d0](http://www.hpra.ie/homepage/medicines/safety-notices/item?t=/cellcept-(mycophenolate-mofetil)---important-safety-information-from-roche-products-(ireland)-ltd&id=03ff0326-9782-6eee-9b55-ff00008c97d0)

[http://www.hpra.ie/homepage/medicines/safety-notices/item?t=/myfortic-\(sodium-mycophenolate\)---important-safety-information-from-novartis-ireland-ltd.-as-approved-by-the-hpra&id=32100426-9782-6eee-9b55-ff00008c97d0](http://www.hpra.ie/homepage/medicines/safety-notices/item?t=/myfortic-(sodium-mycophenolate)---important-safety-information-from-novartis-ireland-ltd.-as-approved-by-the-hpra&id=32100426-9782-6eee-9b55-ff00008c97d0)

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Mycophenolate-mofetil-Cellcept-ses-generiques-et-Mycophenolate-sodique-Myfortic-nouvelles-contre-indications-et-mesures-de-prevention-de-la-grossesse-en-raison-du-risque-de-teratogenicite-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mycophenolate-Cellcept-R-et-generiques-et-Myfortic-R-nouvelles-contre-indications-et-mesures-de-prevention-de-la-grossesse-en-raison-du-risque-important-de-teratogenicite-point-d-Information>

<http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2015/octubre/boletin-octubre.htm>

***En los últimos tres años (2012 – noviembre 2015) se han recibido 141 notificaciones de sospechas de reacciones adversas con Micofenolato, Micofenolato mofetil y Ácido micofenólico, incluyendo 7 reportes de defectos congénitos.***

***Información relacionada con Micofenolato fue publicada por este Departamento en las Novedades de octubre 2015.***

---

## **DIMETILFUMARATO**

**Inmunomodulador – Nuevas medidas para minimizar el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva**

---

**(HPRA, Irlanda, 30/11/2015)**

**(ANSM, Francia, 30/11/2015)**

**(AEMPS, España, 26/11/2015)**

El laboratorio Biogen realizó una importante comunicación de información de seguridad sobre nuevas medidas para minimizar el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada a Dimetilfumarato (Tecfidera®) a través de cartas a los profesionales de la salud, en acuerdo con la *European Medicines Agency*, la *Health Products Regulatory Agency* (HPRA) y la *l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé* (ANSM).

Se recomendaron medidas para minimizar el riesgo de LMP:

- Antes de iniciar el tratamiento con Dimetilfumarato (Tecfidera®):
  - Realizar un recuento sanguíneo completo (incluyendo linfocitos);
  - Una resonancia magnética (RM) basal de referencia debe estar disponible (por lo general dentro de los 3 meses);
  - Asesorar a los pacientes y cuidadores sobre el riesgo de LMP, los posibles síntomas clínicos a tener en cuenta y las acciones a tomar si surge alguno de estos síntomas.
- Después de iniciar el tratamiento con Dimetilfumarato (Tecfidera®):
  - Monitorear recuentos sanguíneos completos cada 3 meses;
  - Debido a un posible riesgo aumentado de LMP, considerar interrumpir el Dimetilfumarato (Tecfidera®) en pacientes con recuento de linfocitos por debajo de  $0,5 \times 10^9/L$  persistente durante más de 6 meses (es decir, linfopenia severa prolongada);
  - Si el tratamiento se detiene debido a linfopenia, monitorear a los pacientes hasta que los niveles de linfocitos vuelvan a lo normal.
- Otras consideraciones:
  - Tener en cuenta que la LMP sólo puede ocurrir en presencia de una infección con el virus John-Cunningham (JCV). Un test de anticuerpos anti-JCV negativos (en presencia de recuentos de linfocitos normales) no excluye la posibilidad de infección posterior con JCV.
  - Si se continúa el tratamiento en pacientes con linfopenia severa prolongada, se recomienda la vigilancia aumentada para LMP.
  - Si se sospecha LMP, se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente e investigar apropiadamente.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) también realizó recomendaciones a los profesionales sanitarios, que serán incluidas próximamente en la ficha técnica de Tecfidera®.

[http://www.hpra.ie/homepage/medicines/safety-notices/item?t=/tecfidera-\(dimethyl-fumarate\)---important-safety-information-from-biogen-idec-\(ireland\)-ltd.-as-approved-by-the-hpra&id=690f0426-9782-6eee-9b55-ff00008c97d0](http://www.hpra.ie/homepage/medicines/safety-notices/item?t=/tecfidera-(dimethyl-fumarate)---important-safety-information-from-biogen-idec-(ireland)-ltd.-as-approved-by-the-hpra&id=690f0426-9782-6eee-9b55-ff00008c97d0)

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Tecfidera-R-dimethyl-fumarate-nouvelles-mesures-pour-minimiser-le-risque-de-LEMP-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

[http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH\\_FV\\_11-Dimetilfumarato.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH_FV_11-Dimetilfumarato.htm)

**En los últimos tres años (2012 – noviembre 2015) se han recibido 3 notificaciones de sospechas de reacciones adversas con Dimetilfumarato, no relacionadas al tema mencionado.**

**Información relacionada con Dimetilfumarato fue publicada por este Departamento en las Novedades de octubre 2015.**

---

## **TALIDOMIDA**

**Inmunosupresor – Reducción de la dosis de inicio al combinarse con Melfalan en mayores de 75 años**

---

**(HPRA, Irlanda, 12/11/2015)**

**(ANSM, Francia, 16/11/2015)**

El laboratorio Celgene Ltd. ha enviado una carta a los profesionales de la salud informando que la dosis inicial de Talidomida, al combinarse con Melfalan y Prednisona, debe reducirse en pacientes mayores de 75 años con mieloma múltiple no tratado:

- Se recomienda una dosis inicial de 100mg/día de Talidomida en pacientes >75 años de edad.
- Cuando se combina con Talidomida, se debe usar una dosis inicial reducida de Melfalán en pacientes >75 años de edad.
- El perfil de reacciones adversas en general reportado en pacientes >75 años de edad tratados con Talidomida 100mg una vez al día fue similar al perfil de reacciones adversas observado en pacientes ≤75 años de edad tratados con Talidomida 200mg una vez al día. Sin embargo, los pacientes >75 años tienen un mayor riesgo de reacciones adversas serias.

[http://www.hpra.ie/homepage/medicines/safety-notices/item?t=/thalidomide-\(thalidomide-celgene\)---important-safety-information-from-celgene-ltd.-as-approved-by-the-hpra&id=5c010426-9782-6eee-9b55-ff00008c97d0](http://www.hpra.ie/homepage/medicines/safety-notices/item?t=/thalidomide-(thalidomide-celgene)---important-safety-information-from-celgene-ltd.-as-approved-by-the-hpra&id=5c010426-9782-6eee-9b55-ff00008c97d0)

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Thalidomide-Celgene-Reduction-de-la-dose-initiale-de-thalidomide-a-100-mg-chez-les-patients-ages-de-plus-de-75-ans-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

---

## **GALANTAMINA (REMINYL®)**

**Anticolinesterásico – Nueva advertencia sobre el riesgo de reacciones cutáneas serias**

---

**(HPRA, Irlanda, 10/11/2015)**

El laboratorio Shire Pharmaceuticals Ireland Ltd., en acuerdo con la *Health Products Regulatory Agency* (HPRA), realizó una importante comunicación de información de seguridad a través de una carta a los profesionales de la salud sobre una nueva advertencia acerca del riesgo de reacciones cutáneas serias, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), asociadas con Galantamina (Reminyl®).

Los pacientes deben ser informados sobre los signos de reacciones cutáneas serias, y el uso de Galantamina debe ser discontinuado ante la primera aparición de rash cutáneo.

La información del producto ha sido modificada para incluir SSJ, PEGA y eritema multiforme como nuevas reacciones adversas que se han reportado raramente con Galantamina.

[http://www.hpra.ie/homepage/medicines/safety-notices/item?t=/reminyl-\(galantamine-hydrobromide\)---important-safety-information-from-shire-pharmaceuticals-ireland-ltd&id=4cfe0326-9782-6eee-9b55-ff00008c97d0](http://www.hpra.ie/homepage/medicines/safety-notices/item?t=/reminyl-(galantamine-hydrobromide)---important-safety-information-from-shire-pharmaceuticals-ireland-ltd&id=4cfe0326-9782-6eee-9b55-ff00008c97d0)

**Información relacionada con Galantamina fue publicada por este Departamento en las Novedades de noviembre 2014, diciembre 2014 y octubre 2015.**

---

## **ISOTRETINOÍNA ORAL**

### **Retinoide – Actualización para minimizar los riesgos en el embarazo**

**(ANSM, Francia, 05/11/2015)**

Dado el carácter teratogénico de la Isotretinoína, un Programa de Prevención de Embarazo ha estado en vigor desde 1.997 en Francia y un seguimiento específico está asegurado desde su comercialización. Con el objetivo de fortalecer el buen uso de la Isotretinoína oral, los documentos de minimización de riesgos se han actualizado.

Dentro de los documentos, para las mujeres en edad fértil, se recuerda que una anticoncepción eficaz debe estar colocada 1 mes antes de iniciar el tratamiento, durante y hasta 1 mes después de su detención, que la prescripción se limita a 1 meses de tratamiento, y que la continuación del tratamiento está sujeta a un test serológico de embarazo negativo efectuado dentro de los 3 días anteriores a la nueva prescripción.

Además, dos folletos informativos, uno destinado a mujeres y otro para hombres tratados con Isotretinoína oral, recuerdan el riesgo de teratogenicidad, de trastornos lipídicos y hepáticos, y la posible aparición de trastornos psiquiátricos.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Isotretinoine-orale-et-grossesse-Actualisation-des-documents-pour-la-minimisation-des-risques-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Isotretinoine-orale-et-grossesse-Actualisation-des-documents-destines-aux-professionnels-de-sante-pour-la-minimisation-des-risques-Point-d-information>

*En nuestro país, Isotretinoína se encuentra en un programa especial de Farmacovigilancia Intensiva por Disposición ANMAT N° 6083/2009. Para mayor información, puede acceder a esta disposición mediante el enlace:*

[http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Disposicion  
ANMAT\\_6083-2009-FARMACOVIGILANCIA-ISOTRETINOINA.PDF](http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Disposicion_ANMAT_6083-2009-FARMACOVIGILANCIA-ISOTRETINOINA.PDF)

**En los últimos tres años (2012 – noviembre 2015) se han recibido 43 notificaciones de sospechas de reacciones adversas con Isotretinoína, incluyendo 10 reportes de embarazo/exposición durante el embarazo, 2 de aborto y 1 de defectos congénitos.**

**Información relacionada con Isotretinoína fue publicada por este Departamento en las Novedades de mayo 2015.**

---

## **VALPROATO Y DERIVADOS**

**Anticonvulsivantes – Actualización para minimizar los riesgos en el embarazo**

**(ANSM, Francia, 26/11/2015)**

Los laboratorios titulares de autorizaciones de comercialización de Valproato y derivados recuerdan la siguiente información a través de una carta a los profesionales de la salud, en acuerdo con la *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé* (ANSM):

El Valproato (y derivados) expone a riesgo elevado de anomalías congénitas y aumento del riesgo de trastornos del neurodesarrollo.

Teniendo en cuenta esto, se aplican nuevas condiciones de prescripción y dispensa de especialidades con Valproato (y derivados), incluyendo:

- No deben ser prescritas a niñas, adolescentes, mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas, salvo en caso de ineficacia o de intolerancia a las alternativas medicamentosas;
- Cuando estas especialidades son indispensables:
  - La relación riesgo/beneficio del tratamiento debe ser reevaluada regularmente y al menos una vez al año, especialmente cuando una niña llega a la pubertad, cuando una mujer desea procrear, y con urgencia en caso de embarazo;
  - Las pacientes en edad fértil deben utilizar anticoncepción eficaz.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Valproate-et-derivees-Rappel-Echeance-du-31-decembre-relative-a-la-mise-en-application-des-nouvelles-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

**En los últimos tres años (2012 – noviembre 2015) se han recibido 49 notificaciones de sospechas de reacciones adversas con Ácido Valproico, Valproato de sodio, Divalproato de sodio y Valproato de magnesio, no relacionadas al tema mencionado.**

**Información relacionada con Valproato y derivados fue publicada por este Departamento en las Novedades de octubre 2014, diciembre 2014 y mayo 2015.**



---

## **DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS DE COBRE Y SISTEMAS DE LIBERACIÓN INTRAUTERINOS DE LEVONORGESTREL (MIRENA®)**

### **Anticonceptivos – Actualización sobre el riesgo de perforación uterina**

---

**(AEMPS, España, 20/11/2015)**

El laboratorio Bayer realizó una comunicación de actualización de información en relación a los resultados del estudio *European Active Surveillance Study for Intrauterine Devices* (EURAS-IUD) a través de una carta a los profesionales sanitarios, en acuerdo con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS):

El EURAS-IUD es un amplio estudio prospectivo, comparativo, observacional de cohortes realizado en mujeres usuarias de anticonceptivos intrauterinos, incluyendo el dispositivo intrauterino de cobre (DIU) y el sistema de liberación intrauterino de levonorgestrel (SLI-LNG) con una tasa de liberación inicial de 20mcg/24 horas (Mirena®), en el que la variable principal fue la perforación uterina.

Este estudio puso de manifiesto lo siguiente:

- La tasa de perforaciones de útero observada con los anticonceptivos intrauterinos fue baja, ocurriendo en aproximadamente 1 de cada 1.000 inserciones.
- Independientemente del tipo de anticonceptivo intrauterino insertado, los factores de riesgo de perforación uterina fueron que la mujer se encontrase en periodo de lactancia en el momento de la inserción y que la inserción tuviese lugar durante las 36 semanas posteriores al parto.
- Los anticonceptivos intrauterinos tienen una alta efectividad anticonceptiva. El estudio confirmó que los beneficios de los mismos continúan superando a los riesgos para la mayoría de las mujeres, incluidas aquellas que están en periodo de lactancia o que han dado a luz recientemente.
- Antes de insertar un anticonceptivo intrauterino, es necesario informar a las mujeres acerca del riesgo de perforación y explicar los síntomas de la misma, incluyendo: dolor pélvico severo después de llevar a cabo la inserción; incapacidad para sentir los hilos de extracción; dolor o aumento del sangrado después de la inserción, que se prolonga durante varias semanas; cambios repentinos en las menstruaciones y dolor durante las relaciones sexuales. Puede producirse una perforación uterina parcial incluso cuando los hilos son aún visibles.

<http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2015/octubre/boletin-octubre.htm>

---

### VACUNAS ANTIGRIPALES

#### **Composición recomendada para las vacunas antigripales de uso en la temporada de influenza 2016 en el hemisferio sur**

**(WHO, 24/09/2015)**

Las recomendaciones para la composición de la vacuna antigripal trivalente que será utilizada en la temporada gripal 2016 en el hemisferio sur incluyen los siguientes componentes:

- Un virus A/California/7/2009 (H1N1)pdm09-like;
- Un virus A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-like;
- Un virus B/Brisbane/60/2008-like.

Se recomienda que las vacunas tetravalentes que contienen dos virus influenza B contengan los tres virus anteriores y un virus B/Phuket/3073/2013-like.

[http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2016\\_south/en/](http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2016_south/en/)

### VACUNAS CONTRA EL HPV

#### **La EMA confirma que no existe evidencia en la relación de estas vacunas con los síndromes de dolor regional complejo o taquicardia postural ortostática**

**(EMA, Unión Europea, 05/11/2015, 06/11/2015 y 20/11/2015)**  
**(HPRA, Irlanda, 05/11/2015 y 20/11/2015)**  
**(ANSM, Francia, 27/11/2015)**  
**(AEMPS, España, 05/11/2015)**

El Comité de Productos Medicinales para Uso Humano de la *European Medicines Agency* (EMA) ha completado la revisión de la evidencia entorno a los reportes de dos síndromes, el síndrome de dolor regional complejo (DRC) y el síndrome de taquicardia postural ortostática (TPO) en mujeres jóvenes que recibieron la vacuna contra el virus del papiloma humano (HPV). Después de la debida consideración, el Comité confirmó la recomendación reciente del Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia de la EMA que la evidencia disponible no apoya una relación causal entre las vacunas y el desarrollo de estos síndromes, y por lo tanto no recomendó ningún cambio en los términos de la concesión de licencias o de la información de producto de estos medicamentos.

En consonancia con sus recomendaciones iniciales, la EMA confirma que la evidencia no apoya una relación causal entre las vacunas (Cervarix®, Gardasil®/Silgard® y Gardasil 9®) y el desarrollo de DRC o TPO. Por lo

tanto, no hay razón para cambiar la forma en que se utilizan las vacunas o modificar la actual información de producto.

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2015/11/news\\_detail\\_002429.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/11/news_detail_002429.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2015/11/news\\_detail\\_002428.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/11/news_detail_002428.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2015/11/news\\_detail\\_002432.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/11/news_detail_002432.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2015/11/news\\_detail\\_002436.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2015/11/news_detail_002436.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

<http://www.hpra.ie/homepage/medicines/news-events/item?t=/chmp-hpv-vaccines-review&id=b6070426-9782-6eee-9b55-ff00008c97d0>

<http://www.hpra.ie/homepage/medicines/news-events/item?t=/eu-review-concludes-that-evidence-does-not-support-that-hpv-vaccines-cause-crps-or-pots&id=9ff90326-9782-6eee-9b55-ff00008c97d0>

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Avis-favorable-pour-l-octroi-d-une-AMM-pour-dix-nouveaux-medicaments-dont-un-pour-la-narcolepsie-retour-sur-la-reunion-de-novembre-2015-du-CHMP-Point-d-information>

[http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH\\_FV\\_10-vacuna-papiloma-humano.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/NI-MUH_FV_10-vacuna-papiloma-humano.htm)

***Desde el Departamento de Farmacovigilancia se informa que no se han recibido notificaciones de síndrome de dolor regional complejo y el síndrome de taquicardia postural ortostática asociados a la vacunación por HPV en los periodos 2006 – 2015.***

***Información relacionada con Vacunas contra el HPV fue publicada por este Departamento en las Novedades de julio 2015 y octubre 2015.***

---

**Recordamos que para enviar una notificación de sospecha de reacción adversa a medicamentos, puede ingresar en el siguiente enlace:**

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

**Para enviar notificaciones de sospechas de ESAVIs (eventos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización), ingresar en el siguiente enlace:**

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

---

Departamento de Farmacovigilancia

Administración Nacional de Medicamentos,  
Alimentos y Tecnología Médica

Alsina 671, piso 1 entrepiso  
C1087AAI - Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
República Argentina  
Tel. (+54-11) 4340-0866  
snfvg@anmat.gov.ar  
[www.anmat.gov.ar](http://www.anmat.gov.ar)



Se agradecerá la divulgación de la información contenida en el presente informe con mención de la fuente.