

Novedades
Internacionales y Nacionales
en Seguridad de
Medicamentos

Octubre de 2017

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

Índice

Novedades Internacionales de Agencias Regulatorias

INYECCIONES INTRAOCULARES DE UNA FORMULACIÓN COMPUESTA DE TRIAMCINOLONA, MOXIFLOXACINA Y VANCOMICINA

Caso de Vasculitis Retiniana Oclusiva Hemorrágica.....5

EPOETINAS HUMANAS

Antianémicos – Nuevas advertencias sobre reacciones adversas cutáneas severas.....5

LENALIDOMIDA

Inmunosupresor - Riesgo de reacciones cutáneas serias.....6

HIDRÓXIDO DE MAGNESIO

Antiácidos - Riesgo de hipermagnesemia, dolor abdominal e interacción con Salicilatos.....7

DOMPERIDONA

Propulsivo – Contraindicación de forma conjunta con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT.....7

BOSENTAN

Antihipertensivo para la hipertensión arterial pulmonar – Interacción con Tadalafilo.....8

MANITOL COMO INGREDIENTE NO MEDICINAL EN MEDICAMENTOS PARA MUJERES EMBARAZADAS.....8

LEVETIRACETAM

Anticonvulsivante – Revisión del riesgo de Síndrome Neuroléptico Maligno..9

GLUCONATO DE CLORHEXIDINA

Antiséptico - Revisión del riesgo de anafilaxia.....9

LINAGLIPTINA

Inhibidor de DPP-4 - Revisión del riesgo de neumonía intersticial.....10

AMOXICILINA

Antibiótico - Revisión del riesgo de trombocitopenia.....10

MOXIFLOXACINA (FORMAS FARMACÉUTICAS ORALES)

Antibiótico - Revisión del riesgo de rabdomiólisis.....11

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (IECA) Y ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II (ARA II)

Recordatorio del riesgo de su uso durante el embarazo.....11

GABAPENTINA (NEURONTIN®)	
Anticonvulsivante - Riesgo de depresión respiratoria severa.....	12
ISOTRETINOÍNA	
Retinoide – Reportes raros de disfunción eréctil y disminución de la libido.	13
CLOZAPINA	
Antipsicótico - Recordatorio del riesgo potencialmente fatal de obstrucción intestinal, impactación fecal e íleo paralítico.....	13
ANTIPSIKÓTICOS ATÍPICOS	
Revisión del riesgo de caminar dormido y trastorno alimentario relacionado con el sueño.....	14
CANAGLIFLOZINA (INVOKANA®) Y CANAGLIFLOZINA + METFORMINA	
Antidiabéticos – Riesgo de amputación quirúrgica de miembros inferiores.	15
SISTEMAS INTRAUTERINOS LIBERADORES DE LEVONORGESTREL	
Anticonceptivos – Evaluación del riesgo de supresión de la lactancia.....	15
ERITROMICINA	
Antibiótico – Contraindicación del uso concomitante con Inhibidores de HMG-CoA reductasa.....	16
MEFLOQUINA	
Antipalúdico – Actualización en las secciones de contraindicaciones y reacciones adversas.....	16
DEXLANSOPRAZOL, OMEPRAZOL, ESOMEPRAZOL (NEXIUM®), PANTOPRAZOL, RABEPRAZOL, LANSOPRAZOL, NAPROXENO + ESOMEPRAZOL (VIMOVO®)	
Inhibidores de la bomba de protones – Interferencia con tests de laboratorio.....	17
FINASTERIDE	
Inhibidor de testosterona-5- α reductasa - Control del riesgo de depresión e ideas suicidas.....	17

Novedades Nacionales

BENDAMUSTINA (RIBOMUSTIN®)	
Antineoplásico – Comunicación a Farmacovigilancia.....	18
IPILIMUMAB (YERVOY®)	
Antineoplásico – Comunicación a Farmacovigilancia.....	19

Novedades en Vacunas

VACUNA CONTRA EL VPH

La vacuna contra el VPH es segura para las mujeres adultas.....19

VACUNA CONTRA EL VIRUS DE LA INFLUENZA

Composición recomendada para la temporada 2018 de Influenza en el hemisferio sur.....20

VACUNAS

Las reacciones graves a las vacunas rara vez se vuelven a producir.....20

Otros ítems de interés

INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

Fármacos para la úlcera péptica y la enfermedad por reflujo gastroesofágico
– El uso a largo plazo se relacionó con un incremento de cáncer gástrico...21

WHO PHARMACEUTICALS NEWSLETTER.....22

INYECCIONES INTRAOCULARES DE UNA FORMULACIÓN COMPUESTA DE TRIAMCINOLONA, MOXIFLOXACINA Y VANCOMICINA

Caso de Vasculitis Retiniana Oclusiva Hemorrágica.

(FDA, EEUU, 03/10/2017)

La FDA recibió un reporte de evento adverso acerca de un paciente que fue diagnosticado postoperatoriamente con Vasculitis Retiniana Oclusiva Hemorrágica (HORV) bilateral, después de recibir inyecciones de una formulación compuesta de Triamcinolona, Moxifloxacina y Vancomicina en cada ojo en la conclusión de los procedimientos de cirugía de cataratas que se realizaron con dos semanas de diferencia.

HORV es una complicación postoperatoria rara y que potencialmente puede causar ceguera, que se ha observado en docenas de pacientes que han recibido inyecciones intraoculares de formulaciones de Vancomicina hacia el final de cirugías de catarata de otra manera sin complicaciones.

El uso profiláctico de Vancomicina intraocular, solo o en un compuesto que combine múltiples ingredientes activos, durante la cirugía de cataratas generalmente no se recomienda debido al riesgo de HORV.

<https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm578743.htm>

En los últimos tres años (2014 – octubre 2017) el SNFVG no ha registrado notificaciones de sospechas de reacciones adversas de Vasculitis Retiniana Oclusiva Hemorrágica.

EPOETINAS HUMANAS

Antianémicos – Nuevas advertencias sobre reacciones adversas cutáneas severas.

(HPRA, Irlanda, 02/10/2017)

(AEMPS, España, 13/10/2017)

Los Titulares de Autorización de Comercialización (MAHs) de todas las Epoetinas informaron acerca del riesgo de reacciones adversas cutáneas severas en pacientes tratados con Epoetinas Darbepoetina alfa, Epoetina alfa, Epoetina beta, Epoetina tetha, Epoetina zeta y Metoxipolietilenglicol-epoetina beta.

- Se notificaron reacciones adversas cutáneas severas en pacientes tratados con Epoetinas, incluyendo casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos de las cuales han sido fatales.
- Las reacciones adversas cutáneas severas se consideran un efecto de clase de todas las Epoetinas.
- Las reacciones han sido más severas con Epoetinas de acción prolongada.

- La frecuencia de estas reacciones cutáneas severas no pudo calcularse, pero ocurren muy raramente.
- Los pacientes deben ser informados de los siguientes signos y síntomas de reacciones cutáneas severas al iniciar tratamiento con un producto con Epoetina:
 - Erupción generalizada con enrojecimiento y formación de ampollas en la piel y la mucosa oral, ojos, nariz, garganta o área genital, que siguen síntomas similares a la gripe incluyendo fiebre, cansancio, dolor muscular y articular. Esto a menudo conduce a descamación y desprendimiento de la piel afectada que parece una quemadura severa.
- **Los pacientes que desarrollan estos signos y síntomas deben ser instruidos de contactar a su médico inmediatamente y suspender el tratamiento con Epoetina.**
- Si el paciente ha desarrollado reacciones adversas cutáneas severas como SJS o TEN, que se consideran relacionadas con el uso de una Epoetina, el paciente **nunca** debe volver a recibir una Epoetina.

[http://www.hpra.ie/homepage/medicines/safety-notice/item?t=/human-epoetins-important-safety-information-from-the-marketing-authorization-holders-\(mahs\)-of-all-epoetins-as-approved-by-the-hpra&id=aa170926-9782-6eee-9b55-ff00008c97d0](http://www.hpra.ie/homepage/medicines/safety-notice/item?t=/human-epoetins-important-safety-information-from-the-marketing-authorization-holders-(mahs)-of-all-epoetins-as-approved-by-the-hpra&id=aa170926-9782-6eee-9b55-ff00008c97d0)

<http://www.hpra.ie/docs/default-source/Safety-Notices/important-safety-information---human-epoetins.pdf?sfvrsn=0>

<https://www.aemps.gob.es/informa/boletines->

<AEMPS/boletinMensual/2017/septiembre/boletin-septiembre.htm>

https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2017/EPOETINAS-Carta_DHPC-9-2017.pdf

En los últimos tres años (2014 – octubre 2017) el SNFVG ha registrado 2 notificaciones de sospechas de reacciones adversas de erupción cutánea con Eritropoyetina.

LENALIDOMIDA

Inmunosupresor - Riesgo de reacciones cutáneas serias.

(AEMPS, España, 13/10/2017)

Se ha identificado reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) como nueva reacción adversa y se incluirá una advertencia para la suspensión de tratamiento en caso de DRESS, además de las descritas en la información del producto [angioedema, exantema de grado 4, exantema vesicular o exfoliativo, o si se sospecha síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET)].

Se recomienda a los prescriptores informar a los pacientes de los signos y síntomas de estas reacciones y deben indicarles que busquen atención médica inmediata si se producen estos síntomas.

<https://www.aemps.gob.es/informa/boletines->

<AEMPS/boletinMensual/2017/septiembre/boletin-septiembre.htm>

En los últimos tres años (2014 – octubre 2017) el SNFVG ha registrado con Lenalidomida 10 notificaciones de sospechas de reacciones adversas de erupciones cutáneas, 1 de erupción cutánea y eosinofilia, 1 de eritema multiforme y 1 de eritrodermia generalizada.

HIDRÓXIDO DE MAGNESIO

Antiácidos - Riesgo de hipermagnesemia, dolor abdominal e interacción con Salicilatos.

(AEMPS, España, 13/10/2017)

La excreción de magnesio puede ser insuficiente para equilibrar su absorción intestinal en pacientes con insuficiencia renal. Los niños constituyen una población vulnerable y presentan un mayor riesgo de desarrollar hipermagnesemia, especialmente en presencia de insuficiencia renal o deshidratación. Es por ello que se incluye como advertencia en la información del producto el riesgo de hipermagnesemia para los medicamentos que contienen Hidróxido de Magnesio con una indicación aprobada en niños. También se ha incluido esta advertencia (hipermagnesemia) en adultos con insuficiencia renal.

Teniendo en cuenta los casos identificados por notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas y que el mecanismo de acción del Hidróxido de Magnesio sugiere una posible interacción en el tubo digestivo, se va a incluir como reacción adversa el dolor abdominal.

En un análisis de las interacciones farmacológicas de prescripciones ambulatorias en lactantes y recién nacidos se concluyó que las interacciones entre Aspirina e Hidróxido de Aluminio/Magnesio podían tener un efecto reductor del Salicilato sérico, es por ello que se va a incluir en la información del producto la posible interacción entre los medicamentos que contienen Hidróxido de Magnesio y los Salicilatos, que puede producir un aumento de la excreción de Salicilato.

<https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2017/septiembre/boletin-septiembre.htm>

En los últimos tres años (2014 – octubre 2017) el SNFVG no ha registrado notificaciones de sospechas de reacciones adversas de hipermagnesemia con Hidróxido de Magnesio.

DOMPERIDONA

Propulsivo – Contraindicación de forma conjunta con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT.

(AEMPS, España, 13/10/2017)

El uso de Domperidona está contraindicado de forma conjunta con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, a excepción de Apomorfina cuando los beneficios esperados superan los riesgos potenciales y se toman las precauciones recomendadas en la ficha técnica de los medicamentos con Apomorfina.

<https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2017/septiembre/boletin-septiembre.htm>

Esta información es complementaria a la publicada por este Departamento acerca del riesgo de arritmias cardíacas con Domperidona en las Novedades de Diciembre 2012, Marzo 2014 y Abril 2016.

En los últimos tres años (2014 – octubre 2017) el SNFVG ha registrado 1 notificación de sospecha de reacciones adversas de arritmia ventricular y muerte súbita con Domperidona.

BOSENTAN

Antihipertensivo para la hipertensión arterial pulmonar – Interacción con Tadalafilo.

(AEMPS, España, 13/10/2017)

En un estudio recientemente publicado se observó que la exposición de Tadalafilo se veía reducida por Bosentan. Bosentan (125 mg dos veces al día), que es un sustrato de CYP2C9 y CYP3A4 y un inductor moderado de CYP3A4, CYP2C9 y posiblemente CYP2C19, redujo la exposición sistémica de Tadalafilo (40 mg una vez al día).

No se ha demostrado de forma concluyente la eficacia de Tadalafilo en pacientes que ya reciben tratamiento con Bosentan. Por otro lado, Tadalafilo no afectó a la exposición de (AUC y Cmax) de Bosentan o sus metabolitos. Teniendo en cuenta esta información, la interacción entre Tadalafilo y Bosentan se incorporará a la información del producto de los medicamentos con Bosentan.

<https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2017/septiembre/boletin-septiembre.htm>

MANITOL COMO INGREDIENTE NO MEDICINAL EN MEDICAMENTOS PARA MUJERES EMBARAZADAS

(Health Canada, Canadá, 13/10/2017)

Health Canada desea asegurar a los canadienses que, basándose en su evaluación de la evidencia disponible hasta la fecha, el consumo de pequeñas cantidades de sustitutos del azúcar, incluido Manitol, durante el embarazo no representa un riesgo para la salud.

El Manitol es un tipo de azúcar comúnmente utilizado como ingrediente no medicinal en medicamentos, como comprimidos o cápsulas, para ayudar en la fabricación del producto. Los ingredientes no medicinales se evalúan por su seguridad.

El Manitol tiene una larga historia de consumo seguro en muchos productos comúnmente utilizados y consumidos por mujeres embarazadas, incluidos suplementos de ácido fólico, vitaminas, dulces y productos horneados. El Manitol también se produce de forma natural en muchos alimentos.

La cantidad de manitol utilizada como ingrediente no medicinal en medicamentos es extremadamente pequeña, generalmente menos de 0,25 gramos. Las cantidades de manitol que se encuentran naturalmente en los alimentos son mucho más altas.

<http://www.healthykanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2017/64824a-eng.php>

LEVETIRACETAM

Anticonvulsivante – Revisión del riesgo de Síndrome Neuroléptico Maligno.

(PMDA, Japón, 17/10/2017)

Se reportaron casos de Síndrome Neuroléptico Maligno en pacientes tratados con Levetiracetam en Japón. Siguiendo los resultados de una investigación basada en la opinión de asesores expertos y la evidencia disponible, la MHLW/PMDA concluyó que era necesaria la revisión del prospecto.

Se incluye a “síndrome neuroléptico maligno” dentro de la sección de reacciones adversas clínicamente significativas.

<http://www.pmda.go.jp/files/000220557.pdf>
<http://www.pmda.go.jp/files/000220549.pdf>

En los últimos tres años (2014 – octubre 2017) el SNFVG no ha registrado notificaciones de sospechas de reacciones adversas de Síndrome Neuroléptico Maligno con Levetiracetam.

GLUCONATO DE CLORHEXIDINA

Antiséptico - Revisión del riesgo de anafilaxia.

(PMDA, Japón, 17/10/2017)

Con respecto Gluconato de Clorhexidina, el uso en superficie mucosa fue prohibido en base a reevaluación en 1985 y 1992 en Japón. En febrero de 2017, en EEUU se solicitó una revisión de prospectos para agregar una advertencia sobre reacciones alérgicas serias asociadas con antisépticos cutáneos de venta libre que contienen Gluconato de Clorhexidina. En Japón se han acumulado casos de anafilaxia que involucran el uso de productos

que contienen Clorhexidina (Gluconato de Clorhexidina e Hidrocloruro de Clorhexidina) en sitios distintos a la superficie mucosa. Tras los resultados de la investigación, basados en las opiniones de asesores expertos y la evidencia disponible, el MHLW / PMDA concluyó que la revisión del prospecto era necesaria para los productos que contienen Gluconato de Clorhexidina o Hidrocloruro de Clorhexidina, en relación a shock y anafilaxia.

<http://www.pmda.go.jp/files/000220558.pdf>

<http://www.pmda.go.jp/files/000220551.pdf>

<http://www.pmda.go.jp/files/000220550.pdf>

<http://www.pmda.go.jp/files/000220552.pdf>

<http://www.pmda.go.jp/files/000220559.pdf>

Esta información es complementaria a la publicada por este Departamento acerca del riesgo de reacciones alérgicas serias con Clorhexidina en las Novedades de Mayo 2016 y Febrero 2017.

En los últimos tres años (2014 – octubre 2017) el SNFVG ha registrado 8 notificaciones de sospechas de reacciones adversas de reacciones alérgicas con Clorhexidina.

LINAGLIPTINA

Inhibidor de DPP-4 - Revisión del riesgo de neumonía intersticial.

(PMDA, Japón, 17/10/2017)

Se reportaron casos de neumonía intersticial en pacientes tratados con Linagliptina en Japón. Luego de los resultados de una investigación, basados en las opiniones de asesores expertos y de la evidencia disponible, el MHLW / PMDA concluyó que era necesaria la revisión del prospecto.

Se incluye a "neumonía intersticial" dentro de la sección de reacciones adversas clínicamente significativas.

<http://www.pmda.go.jp/files/000220560.pdf>

<http://www.pmda.go.jp/files/000220553.pdf>

En los últimos tres años (2014 – octubre 2017) el SNFVG no ha registrado notificaciones de sospechas de reacciones adversas de neumonía intersticial con Linagliptina.

AMOXICILINA

Antibiótico - Revisión del riesgo de trombocitopenia.

(PMDA, Japón, 17/10/2017)

Se reportaron casos de trombocitopenia en pacientes tratados con Amoxicilina y Amoxicilina/Clavulanato en Japón. Luego de los resultados de

una investigación, basados en las opiniones de asesores expertos y de la evidencia disponible, el MHLW / PMDA concluyó que era necesaria la revisión del prospecto.

Se incluye a "trombocitopenia" dentro de la sección de reacciones adversas clínicamente significativas.

<http://www.pmda.go.jp/files/000220561.pdf>

<http://www.pmda.go.jp/files/000220554.pdf>

<http://www.pmda.go.jp/files/000220555.pdf>

En los últimos tres años (2014 – octubre 2017) el SNFVG no ha registrado notificaciones de sospechas de reacciones adversas de trombocitopenia con Amoxicilina.

MOXIFLOXACINA (FORMAS FARMACÉUTICAS ORALES)

Antibiótico - Revisión del riesgo de rabdomiólisis.

(PMDA, Japón, 17/10/2017)

Se reportaron casos de rabdomiólisis en pacientes tratados con Moxifloxacina en Japón. Luego de los resultados de una investigación, basados en las opiniones de asesores expertos y de la evidencia disponible, el MHLW / PMDA concluyó que era necesaria la revisión del prospecto.

Se incluye a "rabdomiólisis" dentro de la sección de reacciones adversas clínicamente significativas.

<http://www.pmda.go.jp/files/000220575.pdf>

<http://www.pmda.go.jp/files/000220556.pdf>

En los últimos tres años (2014 – octubre 2017) el SNFVG no ha registrado notificaciones de sospechas de reacciones adversas de rabdomiólisis con Moxifloxacina.

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (IECA) Y ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II (ARA II)

Recordatorio del riesgo de su uso durante el embarazo.

(ANSM, Francia, 18/10/2017)

La agencia francesa recuerda que los IECA y ARA II están contraindicados en el segundo y tercer trimestres de embarazo y que no se recomiendan en el primer trimestre.

La exposición a IECA o ARA II durante el segundo o tercer trimestres del embarazo puede provocar toxicidad fetal y neonatal que puede ser fatal. Esto incluye alteración de la función renal con disminución del líquido amniótico (oligoamnios o incluso anhidramnios) que puede estar asociado con un retraso en la osificación de la bóveda craneal y conducir a la muerte

fetal *in utero*. Al nacer, el recién nacido puede desarrollar insuficiencia renal irreversible, hipotensión e hiperkalemia.

En caso de exposición a IECA o ARA II durante el primer trimestre, un estudio publicado en 2006* mostró un aumento en las malformaciones congénitas, en particular cardíacas. Estos datos no han sido confirmados desde entonces, pero como precaución, se decidió desaconsejar su uso durante el primer trimestre del embarazo.

Las mujeres en edad fértil tratadas con IECA o ARA II deben ser informadas de estos riesgos y de la necesidad de planificar su embarazo a fin de poder modificar su tratamiento antes del embarazo.

En el caso de un proyecto de embarazo o de un embarazo que ya haya comenzado, el tratamiento con IECA o ARA II debe suspenderse y, si es necesario, reemplazarse por una alternativa terapéutica compatible con el embarazo.

*Cooper WO et al. *Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors*. N. Engl. J. Med. 2006,354:2243-51.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rappel-IEC-ARA-II-et-grossesse-ne-jamais-utiliser-au-cours-des-2eme-et-3eme-trimestres-de-grossesse-deconseille-au-1er-trimestre-Point-d-information>

En los últimos tres años (2014 – octubre 2017) el SNFVG ha registrado, dentro de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas, 1 reporte de exposición durante el embarazo con Enalapril, 3 reportes de exposición durante el embarazo con Valsartán, y 1 reporte de exposición durante el embarazo y aborto con Valsartán.

GABAPENTINA (NEURONTIN®)

Anticonvulsivante - Riesgo de depresión respiratoria severa.

(MHRA, Reino Unido, 26/10/2017)

Con Gabapentina se debe tener en cuenta el riesgo de depresión del sistema nervioso central (SNC), incluida depresión respiratoria severa. Gabapentina se ha asociado con un raro riesgo de depresión respiratoria severa incluso sin medicamentos opioides concomitantes.

Los pacientes con función respiratoria comprometida, enfermedad respiratoria o neurológica, insuficiencia renal, uso concomitante de depresores del SNC y ancianos pueden tener un mayor riesgo de sufrir depresión respiratoria severa. En estos pacientes pueden ser necesarios ajustes de dosis.

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/gabapentin-neurontin-risk-of-severe-respiratory-depression>

https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/655127/DSU-Oct-pdf.pdf

Esta información es complementaria a la publicada por este Departamento acerca del riesgo de depresión respiratoria con Gabapentina en las Novedades de septiembre 2016.

En los últimos tres años (2014 – octubre 2017) el SNFVG no ha registrado notificaciones de sospechas de reacciones adversas de depresión respiratoria con Gabapentina.

ISOTRETINOÍNA

Retinoide – Reportes raros de disfunción eréctil y disminución de la libido.

(MHRA, Reino Unido, 26/10/2017)

Raramente se reportaron casos de disfunción sexual, predominantemente involucrando disfunción eréctil y disminución de la libido, en pacientes que toman Isotretinoína oral para acné severo.

La incidencia exacta de estas reacciones adversas se desconoce, pero considerando la cantidad de pacientes en el Reino Unido que toman el medicamento, se considera que los reportes son raros.

Además, se recuerda acerca del riesgo de trastornos del estado de ánimo (reportes raros de depresión, depresión exacerbada, ansiedad, tendencias agresivas, alteraciones del estado de ánimo y síntomas psicóticos) en asociación con el tratamiento con Isotretinoína. Muy raramente, se han reportado ideas suicidas, intentos de suicidio y muerte por suicidio.

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/isotretinoin-roaccutane-rare-reports-of-erectile-dysfunction-and-decreased-libido>
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/655127/DSU-Oct-pdf.pdf

Esta información es complementaria a la publicada por este Departamento acerca del riesgo de disfunción eréctil con Isotretinoína en las Novedades de enero 2017.

En los últimos tres años (2014 – octubre 2017) el SNFVG no ha registrado notificaciones de sospechas de reacciones adversas de disfunción eréctil con Isotretinoína.

CLOZAPINA

Antipsicótico - Recordatorio del riesgo potencialmente fatal de obstrucción intestinal, impactación fecal e íleo paralítico.

(MHRA, Reino Unido, 26/10/2017)

Clozapina se ha asociado con diversos grados de deterioro de la peristalsis intestinal; este efecto puede variar desde constipación, que es muy común, hasta la obstrucción intestinal muy rara, impactación fecal e íleo paralítico. Si se produce constipación durante el tratamiento con Clozapina, es vital que sea reconocida y tratada activamente.

Se debe ejercer un cuidado particular en pacientes que reciben otros fármacos que se sabe que causan constipación (especialmente aquellos con propiedades anticolinérgicas), pacientes con antecedentes de enfermedad colónica o cirugía abdominal baja, y en pacientes de 60 años ó más. Clozapina está contraindicada en pacientes con íleo paralítico. Aconsejar a los pacientes que informen la constipación inmediatamente, y tratar activamente cualquier constipación que ocurra.

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/clozapine-reminder-of-potentially-fatal-risk-of-intestinal-obstruction-faecal-impaction-and-paralytic-ileus>
https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/655127/DSU-Oct-pdf.pdf

En los últimos tres años (2014 – octubre 2017) el SNFVG ha registrado, dentro de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas con Clozapina, 1 reporte de íleo paralítico y 1 reporte de obstrucción intestinal.

ANTIPSIKÓTICOS ATÍPICOS

Revisión del riesgo de caminar dormido y trastorno alimentario relacionado con el sueño.

(Health Canada, Canadá, octubre 2017)

Una revisión de seguridad de *Health Canada* evaluó el riesgo de caminar dormido y trastorno alimentario relacionado con el sueño (SRED) asociado con antipsicóticos atípicos (Aripiprazol, Asenapina, Clozapina, Lurasidona, Olanzapina, Paliperidona, Quetiapina, Risperidona y Ziprasidona).

Esta revisión encontró un vínculo entre caminar dormido y SRED y el uso de antipsicóticos atípicos, y recomendó actualizar las monografías de producto canadienses para todos los antipsicóticos atípicos para incluir estas reacciones adversas.

<https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/health-product-infowatch-october-2017/health-product-infowatch-october-2017-eng.pdf>
<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/atypical-antipsychotics-assessing-potential-risk-sleep-walking-sleep-related-eating-disorder.html>

CANAGLIFLOZINA (INVOKANA®) Y CANAGLIFLOZINA + METFORMINA

Antidiabéticos – Riesgo de amputación quirúrgica de miembros inferiores.

(Health Canada, Canadá, octubre 2017)

Se observó un aumento de riesgo de aproximadamente dos veces de amputación quirúrgica de miembro inferior en dos estudios clínicos a largo plazo, en pacientes con diabetes tipo II con enfermedad cardiovascular establecida o al menos dos factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, tratados con Invokana®.

Se recuerda a los profesionales de la salud seguir las guías establecidas de prácticas de cuidado de diabetes en pacientes tratados con Canagliflozina.

<https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/health-product-infowatch-october-2017/health-product-infowatch-october-2017-eng.pdf>

<http://www.healthykanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2017/64366a-eng.php>

Esta información es complementaria a la publicada por este Departamento acerca del riesgo de amputación de miembros inferiores con Canagliflozina en las Novedades de abril 2016, mayo 2016, diciembre 2016, febrero 2017 y septiembre 2017.

En los últimos tres años (2014 – octubre 2017) el SNFVG no ha registrado notificaciones de sospechas de reacciones adversas con Canagliflozina.

SISTEMAS INTRAUTERINOS LIBERADORES DE LEVONORGESTREL

Anticonceptivos – Evaluación del riesgo de supresión de la lactancia.

(Health Canada, Canadá, octubre 2017)

Una revisión de seguridad de *Health Canada* evaluó el riesgo de supresión de la lactancia asociado a sistemas intrauterinos liberadores de Levonorgestrel (Mirena®, Jaydess® y Kyleena®).

Esta revisión concluyó que actualmente hay evidencia limitada para sugerir una relación. La agencia está considerando actualizar las monografías de producto canadienses para estos productos para mencionar que se han reportado casos de producción disminuida de leche materna.

<https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/health-product-infowatch-october-2017/health-product-infowatch-october-2017-eng.pdf>

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/birth-control-hormone-systems-intrauterine-assessing-potential-risk-less-breast-milk-production.html>

En Argentina, a la fecha de esta novedad y según el Vademecum Nacional de Medicamentos, se encuentran disponibles los siguientes insertos intrauterinos con Levonorgestrel: Mirena® (Levonorgestrel 20mcg/dosis) y Blusiri® (Levonorgestrel 13,5mcg/dosis).

En los últimos tres años (2014 – octubre 2017) el SNFVG no ha registrado notificaciones de sospechas de reacciones adversas de supresión de la lactancia con sistemas intrauterinos liberadores de Levonorgestrel.

ERITROMICINA

Antibiótico – Contraindicación del uso concomitante con Inhibidores de HMG-CoA reductasa.

(Health Canada, Canadá, octubre 2017)

El uso concomitante de Eritromicina Lactobionato (Erythrocin I.V.®) con Inhibidores de HMG-CoA reductasa metabolizados extensamente por CYP3A4 ahora está contraindicado.

Esta información se incluyó en la sección de contraindicaciones de la monografía de producto canadiense de Erythrocin I.V.®. Este producto no debe usarse concomitantemente con Inhibidores de HMG-CoA reductasa que sean ampliamente metabolizados por CYP3A4 (Lovastatina o Simvastatina) debido al aumento de riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiólisis.

<https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/health-product-infowatch-october-2017/health-product-infowatch-october-2017-eng.pdf>

MEFLOQUINA

Antipalúdico – Actualización en las secciones de contraindicaciones y reacciones adversas.

(Health Canada, Canadá, octubre 2017)

En la sección de Contraindicaciones de la monografía de producto canadiense de Mefloquina se agregó una lista de verificación (*checklist*) para el uso de este fármaco, para asistir en la determinación de la elegibilidad del paciente para la quimioprofilaxis con Mefloquina. Además, debe informarse a los pacientes de consultar a un profesional de la salud si ocurre cualquier síntoma neurológico / psiquiátrico durante el uso profiláctico de Mefloquina, ya que puede tener que discontinuarse el

fármaco y prescribir un medicamento alternativo para la prevención de la malaria.

En la información para pacientes, se clarificó el riesgo de mareo permanente, vértigo, tinnitus y pérdida del equilibrio.

<https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/health-product-infowatch-october-2017/health-product-infowatch-october-2017-eng.pdf>

DEXLANSOPRAZOL, OMEPRAZOL, ESOMEPRAZOL (NEXIUM®), PANTOPRAZOL, RABEPRAZOL, LANSOPRAZOL, NAPROXENO + ESOMEPRAZOL (VIMOVO®)

Inhibidores de la bomba de protones – Interferencia con tests de laboratorio.

(Health Canada, Canadá, octubre 2017)

Durante el tratamiento con fármacos antisecretores (por ejemplo, Inhibidores de la Bomba de Protones (IBPs)), la Cromogranina A (CgA) aumenta debido a la disminución de la acidez gástrica. El aumento de los niveles de CgA puede interferir con las investigaciones de tumores neuroendócrinos.

Para evitar esta interferencia, el tratamiento con IBP debe suspenderse 14 días antes de las mediciones de CgA.

<https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/health-product-infowatch-october-2017/health-product-infowatch-october-2017-eng.pdf>

FINASTERIDE

Inhibidor de testosterona-5- α reductasa - Control del riesgo de depresión e ideas suicidas.

(ANSM, Francia, 26/10/2017)

Se han observado casos de depresión y, más raramente, ideación suicida en hombres tratados con Finasteride 1 mg por pérdida de cabello. El riesgo de depresión también se asocia con Finasteride 5 mg, tratamiento de la hipertrofia prostática benigna.

Se informa a los pacientes y profesionales de la salud que todo cambio en el estado de ánimo debe conducir a la interrupción del tratamiento y a su vigilancia.

También, la ANSM recuerda que es posible observar una persistencia de trastornos sexuales después de suspender un tratamiento con Finasteride,

que pueden ser disminución de la libido, disfunción eréctil y trastornos de la eyaculación.

Además, se han notificado casos de cáncer de mama en hombres tratados con Finasteride.

<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Finasteride-surveiller-le-risque-de-depression-et-d-idees-suicidaires-Point-d-information>

Esta información es complementaria a la publicada por este Departamento acerca de riesgo suicida con Finasteride en las Novedades de diciembre 2015 y mayo 2017.

En los últimos tres años (2014 – octubre 2017) el SNFVG no ha registrado notificaciones de sospechas de reacciones adversas de depresión o ideas suicidas con Finasteride.

Novedades Nacionales

BENDAMUSTINA (RIBOMUSTIN®)

Antineoplásico – Comunicación a Farmacovigilancia.

(ANMAT, Argentina, 10/10/2017)

El laboratorio Janssen Cilag Farmacéutica S.A., mediante el Exp. 1-47-13439-17-4, realizó una comunicación al Departamento de Farmacovigilancia acerca de una Comunicación directa a Profesionales de la Salud con referencia a información de seguridad de Bendamustina Clorhidrato.

En esta comunicación, se menciona:

- Que, en vista de la comunicación realizada en la Unión Europea, la compañía ha propuesto distribuir una carta de Comunicación directa a los Profesionales de la salud sobre este tema.
- Que en el texto de la carta propuesta, adjunta a esta Comunicación, se menciona:
 - Que en estudios clínicos recientes se observó una mayor mortalidad cuando se utilizó Bendamustina en tratamientos combinados no aprobados (Obinutuzumab y Rituximab) o fuera de las indicaciones aprobadas (linfoma folicular).
 - Que las toxicidades fatales se debieron principalmente a infecciones (oportunistas), pero también se reportaron algunas toxicidades cardíacas, neurológicas y respiratorias fatales.
 - Que se recuerda a los prescriptores los aspectos importantes del perfil de seguridad derivados de los datos posteriores a la comercialización.

- Que se está revisando el resumen de las características del producto y se están actualizando las advertencias relacionadas a las infecciones (oportunistas).
- Que actualmente se encuentra en trámite una actualización de prospecto, y que una vez obtenida la aprobación del mencionado trámite, se estará presentando la actualización de prospectos según el nuevo texto aprobado por EMA incluyendo la nueva modificación.

IPILIMUMAB (YERVOY®)

Antineoplásico – Comunicación a Farmacovigilancia.

(ANMAT, Argentina, 30/10/2017)

El laboratorio Bristol Myers Squibb Argentina S.R.L., mediante el Exp. 1-47-14378-17-1, realizó una comunicación al Departamento de Farmacovigilancia acerca del inicio de un proceso de evaluación debido a la señal de seguridad de **histiocitosis hematofágica para Ipilimumab** elevada por el PRAC de la EMA.

Dentro de esta comunicación, se menciona:

- La solicitud del PRAC de actualizar las secciones 4.4 y 4.8 del Resumen de Características del Producto (SmPC).
- Que BMS actualizará el SmPC apropiadamente.
- Que la recomendación del PRAC acerca de actualizar las secciones 4.4 y 4.8 del SmPC no modificarán la posición de BMS respecto al riesgo de histiocitosis hematofágica respaldada por el equipo de Vigilancia Médica de la compañía (BMS Medical Surveillance Team – MST).
- Que no habrá modificaciones al CCDS o al Global RMP.
- Que teniendo en cuenta que a nivel local, los prospectos se basan en la información de prescripción aprobada por la FDA, de haber alguna actualización en la misma con respecto a la recomendación emitida por la EMA será incluida a la brevedad en los prospectos.

Novedades en Vacunas

VACUNA CONTRA EL VPH

La vacuna contra el VPH es segura para las mujeres adultas.

(Journal of Internal Medicine, 18/10/2017)

Las vacunas que protegen contra el virus del papiloma humano (VPH), vinculado con el cáncer de cuello uterino, son seguras para las mujeres adultas, según un estudio de más de tres millones de escandinavas.

Los investigadores, que utilizaron datos de hospitales daneses y suecos para seguir la incidencia de 44 enfermedades distintas a lo largo de 10 años, no encontraron "ninguna conexión entre la administración de la

vacuna contra el VPH en las mujeres adultas y el desarrollo de enfermedades crónicas graves”.

Las enfermedades o afecciones estudiadas en el nuevo análisis incluyeron la epilepsia, la parálisis, el lupus, la psoriasis, la diabetes tipo 1, la artritis reumatoide, los problemas de tiroides y la enfermedad de Crohn, entre otras.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/29044769/>

VACUNA CONTRA EL VIRUS DE LA INFLUENZA

Composición recomendada para la temporada 2018 de Influenza en el hemisferio sur.

(WER, OMS, 20/10/2017)

(VIDRL, OMS, 03/10/2017)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó la composición recomendada de las Vacunas contra el Virus de la Influenza para su uso en la temporada 2018 de Influenza en el hemisferio sur, en el número del 20 de octubre de su Registro Epidemiológico Semanal.

Se incluye también en esta novedad un resumen de las recomendaciones proporcionadas por el Centro Colaborador de la OMS de Referencia e Investigación sobre la Influenza (VIDRL).

<http://www.who.int/wer/2017/wer9242/en/>

http://www.influenzacentre.org/news_recentnews.htm

VACUNAS

Las reacciones graves a las vacunas rara vez se vuelven a producir.

(REC Nº 1969, Córdoba, 25/09/2017)

(Pediatrics, septiembre 2017)

Cuando un niño tiene una reacción grave a una vacuna, las probabilidades de que este evento vuelva a producirse son bajas.

Una revisión de 29 estudios encontró que las reacciones graves a las vacunas rara vez, o nunca, se volvieron a producir cuando un niño recibió la misma vacuna de nuevo, o una con ingredientes parecidos. Esas reacciones incluyeron convulsiones, hipotonía e hiporrespuesta y anafilaxias.

Para realizar este estudio, se analizaron 29 trabajos entre 1982 y 2016, centrando la información en eventos adversos recurrentes a las vacunas, con seguimiento en los niños y los adultos.

La revisión de estos estudios, sugiere que las re-inmunizaciones en pacientes con antecedentes de eventos graves son seguras. Sin embargo, esta revisión tiene sus limitaciones, ya que muchos casos severos no fueron re-inmunizados.

<http://www.reporteepidemiologico.com/wp-content/uploads/2017/09/REC-1969.pdf>

<http://pediatrics.aappublications.org/content/140/3/e20163707>

Para la información completa del artículo, dirigirse a las páginas arribas citadas.

Otros ítems de interés

INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

Fármacos para la úlcera péptica y la enfermedad por reflujo gastroesofágico – El uso a largo plazo se relacionó con un incremento de cáncer gástrico.

(Medscape, 31/10/2017)

El uso a largo plazo de un Inhibidor de la Bomba de Protones (IBP) después de la erradicación de *Helicobacter pylori* incrementa a más del doble el riesgo de padecer cáncer gástrico, de acuerdo con un estudio publicado en *Gut**.

La tendencia a "dosis-respuesta, y tiempo de respuesta clara" en el uso de IBPs, y el riesgo de desarrollar cáncer gástrico que se observó, parece indicar la necesidad de "precaución al prescribir IBPs a largo plazo en estos pacientes, aun después de la erradicación satisfactoria de *H. pylori*", escriben en su artículo el Dr. Wai Keung Leung, MBChB, del *Queen Mary Hospital*, en Hong Kong, China y sus colaboradores. Sin embargo, los investigadores señalan que este fue un estudio observacional, el cual no puede demostrar causa y efecto.

Los nuevos resultados también se contraponen a un estudio de seguimiento requerido por la FDA publicado recientemente, que se llevó a cabo con Pantoprazol, expresó el Dr. David A. Johnson, jefe de gastroenterología en la *Eastern Virginia Medical School* en Norfolk**. "No se observó ningún incremento del riesgo de cáncer gástrico con la administración prolongada de IBPs", indicó el especialista. Al solicitarle un comentario, el Dr. Johnson también afirmó que el estudio tiene un "sesgo geográfico", puesto que es de Hong Kong, y "son bien reconocidos los riesgos específicos de cáncer gástrico en pacientes asiáticos".

Una fortaleza del estudio consistió en el empleo de una considerable base de datos apoyada en la población, con información completa sobre diagnósticos subsiguientes, y prescripciones de fármacos, lo que minimiza los sesgos de selección, información y recuerdo. La utilización de criterios de exclusión estrictos, así como el ajuste en la puntuación de propensión para controlar los posibles factores de confusión, y restringir la muestra a los pacientes con erradicación satisfactoria de *H. pylori*, son otras fortalezas.

Por lo que respecta a las debilidades del estudio, los autores no contaron con información sobre algunos factores de riesgo, como dieta, antecedentes familiares, y posición socioeconómica. No obstante la extensa muestra de

más de 63.000 pacientes infectados por *H. pylori*, el número pequeño de casos de cáncer gástrico no permitió alguna "evaluación significativa del efecto de la dosis, ni del papel que desempeñan diferentes IBPs", informan los investigadores. El equipo también señala que los usuarios de IBPs pueden tener más probabilidades de someterse a endoscopia que los no usuarios de esos fármacos, lo que da por resultado que se descubran más neoplasias malignas gástricas a causa del sesgo de vigilancia.

El Dr. Johnson expresó que el estudio tenía otra debilidad: "Importantes" variables demográficas que son factores de riesgo para el cáncer gástrico, como tabaquismo, consumo de alcohol, obesidad, dieta, y antecedente familiar, no se tomaron en cuenta. También hizo una observación general en torno a la investigación relacionada con inhibidores de la bomba de protones: "Casi todos los estudios han demostrado que cualquier efecto potencial del IBP tiende a desaparecer con el tiempo, y que la explicación más probable de los efectos se confunde por la indicación, más que por la causalidad".

A pesar de estas limitaciones, el Dr. Leung y sus colaboradores expresan que en su opinión, este es el primer estudio en demostrar que el uso de IBPs a largo plazo, aun después de la erradicación de *H. pylori*, continúa relacionándose con un incremento del riesgo de padecer cáncer gástrico. Es probable que esto se vincule con la intensa supresión de ácido de los IBPs, que agrava la gastritis atrófica, sobre todo en los pacientes con atrofia gástrica establecida como resultado de la inflamación crónica provocada por *H. pylori*.

*Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong ICK, Leung WK. *Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for Helicobacter pylori: a population-based study*. Gut 2018;67(1):28-35. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314605. Epub 2017 Oct 31.

**Schneider JL, Kolitsopoulos F, Corley DA. *Risk of gastric cancer, gastrointestinal cancers and other cancers: a comparison of treatment with pantoprazole and other proton pump inhibitors*. Aliment Pharmacol Ther 2016;43(1):73-82. doi: 10.1111/apt.13450. Epub 2015 Nov 6.

<https://www.medscape.com/viewarticle/887863>

<https://espanol.medscape.com/verarticulo/5902055>

Para ampliar las novedades internacionales, se sugiere la lectura del **WHO Pharmaceuticals Newsletter**, disponible en:
<http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/>

Se recuerda 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



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