

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

**Marzo de 2019**

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

## Índice

### Novedades Internacionales de Agencias Regulatorias

#### **ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3**

Agentes modificadores de lípidos - Resultado de la reevaluación de la EMA.....pág. 4

#### **ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ®)**

Antineoplásico - Riesgo de miositis inmuno-relacionada.....pág. 4

#### **BELIMUMAB (BENLYSTA®)**

Inmunosupresor - Riesgo de eventos psiquiátricos graves.....pág. 5

#### **DARATUMUMAB (DARZALEX®)**

Antineoplásico - Riesgo de reactivación del virus de la Hepatitis B.....pág. 6

#### **ELVITEGRAVIR/COBICISTAT (GENVOYA®, STRIBILD®)**

Antivirales - Mayor riesgo de fracaso del tratamiento y mayor riesgo de transmisión maternoinfantil de la infección por HIV debido a una menor exposición de Elvitegravir y Cobicistat durante el segundo y el tercer trimestres del embarazo.....pág. 6

#### **FLUOROQUINOLONAS**

Antibióticos - Riesgo de efectos adversos incapacitantes y potencialmente de larga duración o irreversibles.....pág. 7

#### **FLUOROQUINOLONAS**

Antibióticos - Advertencia del aumento en el riesgo de rupturas o desgarros en la aorta con los antibióticos que contienen fluoroquinolona en determinados pacientes.....pág. 9

#### **FLUOROURACILO, CAPECITABINA, TEGAFUR Y FLUCITOSINA**

Revisión sobre el screening de pacientes antes del tratamiento para disminuir el riesgo de efectos adversos.....pág. 10

#### **IRINOTECAN FORMULACIÓN LIPOSOMAL**

Antineoplásico - Reportes de eventos tromboembólicos serios y fatales.....pág. 11

#### **MACITENTAN (OPSUMIT®)**

Antihipertensivo para la hipertensión arterial pulmonar - Riesgo de lesión hepática.....pág. 11

#### **TIOCOLCHICÓSIDO**

Relajante muscular de acción central - Riesgo de genotoxicidad.....pág. 12

#### **TOFACITINIB (XELJANZ®)**

Inmunosupresor - Mayor riesgo de trombosis pulmonar y de muerte en pacientes con artritis reumatoide con dosis altas.....pág. 12

## **VITAMINA D**

Riesgo de hipercalcemia por sobredosificación en pacientes adultos y en Pediatría.....pág. 13

## **Novedades Nacionales**

### **ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ®)**

Antineoplásico – Comunicación a Farmacovigilancia.....pág. 14

### **CLOPIDOGREL**

Antitrombótico – Actualización de prospectos.....pág. 15

### **DONEPEZILO**

Anticolinesterásico – Actualización de prospectos.....pág. 16

### **FINASTERIDA (FINASTERIDE)**

Inhibidor de testosterona 5 $\alpha$ reductasa – Actualización de prospectos.....pág. 16

### **MACRÓLIDOS**

Antibióticos – Actualización de prospectos.....pág. 16

### **METIMAZOL (TIAMAZOL)**

Antitiroideo – Actualización de prospectos.....pág. 17

## **Novedades en Vacunas**

**LOS REMEDIOS HOMEOPÁTICOS NO SON UN SUSTITUTO DE LAS VACUNAS**.....pág. 17

## **Otros ítems de interés**

### **MEDICAMENTOS CON POTENCIAL TERATOGENICO**

¿Qué es la anticoncepción efectiva y cada cuánto se necesita test de embarazo?.....pág. 18

**WHO PHARMACEUTICALS NEWSLETTER**.....pág. 18

### ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3

#### **Agentes modificadores de lípidos - Resultado de la reevaluación de la EMA.**

---

**(EMA, Unión Europea, 29/03/2019)**  
**(AIFA, Italia, 29/03/2019)**

El CHMP de la EMA confirmó que los medicamentos con Ácidos grasos omega-3 que contienen una combinación de un éster etílico de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) no son efectivos para prevenir problemas cardíacos y vasculares en pacientes que han tenido un ataque al corazón.

Este es el resultado de una reevaluación solicitada por algunas de las compañías que comercializan los medicamentos en cuestión, luego de la recomendación original del Comité en diciembre de 2018.

Los medicamentos con Ácidos grasos omega-3 se han autorizado para su uso después de un ataque cardíaco, en combinación con otros medicamentos, en varios países de la Unión Europea desde el año 2000. En el momento de su autorización, los datos disponibles mostraron algunos beneficios en la reducción de cardíacos y vasculares serios.

El CHMP de la EMA ha reevaluado la evidencia acumulada a lo largo de los años sobre estos medicamentos para este uso específico y llegó a la conclusión de que, aunque no existen nuevos problemas de seguridad, la efectividad de estos medicamentos para prevenir la recurrencia de problemas con cardíacos y vasculares no se ha confirmado.

La EMA concluyó que las autorizaciones de comercialización de estos medicamentos deberían actualizarse para eliminar este uso.

<https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-25-28-march-2019>

<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-confirms-omega-3-fatty-acid-medicines-are-not-effective-preventing-further-heart-problems-after>

<http://www.aifa.gov.it/content/comunicazione-ema-su-medicinali-base-di-acidi-grassi-omega-3-29032019>

***Esta información es complementaria a la publicada por este Departamento acerca de la efectividad de los medicamentos con Ácidos grasos omega-3 en las Novedades de diciembre 2018.***

---

### **ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ®)**

#### **Antineoplásico – Riesgo de miositis inmuno-relacionada.**

---

**(Health Canada, Canadá, 13/03/2019)**

Se reportaron casos de miositis inmuno-relacionada, algunos con un desenlace fatal, en pacientes que recibieron Tecentriq® (Atezolizumab).

Health Canada aconseja a los profesionales de la salud:

- Suspender el tratamiento con Tecentriq® en pacientes con miositis-inmuno-relacionada moderada o severa (grados 2 ó 3) hasta que los síntomas desaparezcan.
- Discontinuar permanentemente el tratamiento con Tecentriq® en pacientes con miositis recurrente, severa o potencialmente mortal (grado 3 recurrente y grado 4).
- Administrar corticosteroides (1-2mg/kg de Metilprednisolona intravenosa o equivalente por día) a pacientes que desarrollen signos severos de miositis, como debilidad que limita la movilidad, la función respiratoria o disfagia.
- Para los pacientes con miositis severa o potencialmente mortal (grado 3 y grado 4) que no mejoran después de la terapia con corticosteroides, considerar la administración de otros agentes inmunosupresores como se describe en *American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline* (<http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2017.77.6385>).

<http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/69274a-eng.php>

***Véase más adelante la novedad nacional complementaria a este tema de seguridad.***

---

## **BELIMUMAB (BENLYSTA®)**

### **Inmunosupresor – Riesgo de eventos psiquiátricos graves.**

---

**(AIFA, Italia, 27/03/2019)**

Durante los ensayos clínicos, se observó un mayor riesgo de eventos psiquiátricos (depresión, ideación o comportamiento suicida, incluidos suicidios o autolesiones) en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) en tratamiento con Belimumab además de la terapia estándar. Esto incluye los resultados obtenidos recientemente en un estudio de un año randomizado, doble ciego, controlado con placebo (BEL115467) de 4.003 pacientes con LES.

Se debe evaluar cuidadosamente el riesgo de depresión, ideación o comportamiento suicida o autolesión teniendo en cuenta la anamnesis y el estado psiquiátrico actual del paciente, antes de comenzar el tratamiento con Benlysta®.

También se debe monitorear al paciente durante el tratamiento para identificar nuevos signos / síntomas de estos riesgos.

Se debe advertir a los pacientes / cuidadores que busquen atención médica inmediata en caso de aparición o empeoramiento de depresión, ideación o comportamiento suicida o autolesiones.

## **DARATUMUMAB (DARZALEX®)**

### **Antineoplásico – Riesgo de reactivación del virus de la Hepatitis B.**

---

**(Health Canada, Canadá, 25/03/2019)**

Se reportaron casos de reactivación del virus de la hepatitis B (HBV), algunos con desenlace fatal, en pacientes tratados con Darzalex®.

Health Canada aconseja a los profesionales de la salud:

- Realizar un screening de HBV en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento con Darzalex®.
- Monitorear a los pacientes con evidencia de serología positiva para HBV para detectar signos clínicos y de laboratorio de reactivación del HBV durante, y por al menos seis meses después de finalizar el tratamiento con Darzalex®. Manejar a los pacientes de acuerdo con las guías clínicas.
- Suspender Darzalex®, cualquier tratamiento con esteroides y quimioterapia concomitante en pacientes que desarrollen reactivación de HBV y comenzar el tratamiento adecuado.
- Discutir con los médicos que tienen experiencia en el manejo de HBV antes de reanudar el tratamiento con Darzalex® en pacientes con reactivación del HBV adecuadamente controlada.

<http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/69402a-eng.php>

***Esta información es complementaria a la publicada por este Departamento acerca del riesgo de reactivación de la Hepatitis B con Daratumumab en las Novedades de febrero 2019.***

---

## **ELVITEGRAVIR/COBICISTAT (GENVOYA®, STRIBILD®)**

**Antivirales – Mayor riesgo de fracaso del tratamiento y mayor riesgo de transmisión maternoinfantil de la infección por HIV debido a una menor exposición de Elvitegravir y Cobicistat durante el segundo y el tercer trimestres del embarazo.**

---

**(AEMPS, España, 26/03/2019)**

**(HPRA, Irlanda, 28/03/2019)**

**(ANSM, Francia, 28/03/2019)**

**(AIFA, Italia, 26/03/2019)**

Un estudio realizado en mujeres embarazadas ha mostrado una menor exposición a Elvitegravir y a Cobicistat durante el segundo y tercer trimestre del embarazo en comparación con el periodo posparto. Esto podría

provocar fracaso virológico y mayor riesgo de transmisión de la infección por VIH de la madre al hijo.

La AEMPS recomienda:

- No iniciar tratamiento con Elvitegravir/Cobicistat durante el embarazo.
- Cambiar a un tratamiento alternativo en caso de embarazo.

[https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/NI\\_MUH\\_FV-3-2019-Elvitegravir-Cobicistat.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/NI_MUH_FV-3-2019-Elvitegravir-Cobicistat.htm)  
[http://www.hpra.ie/homepage/medicines/safety-notice/item?t=/genvoya-stribild-tybost-\(elvitegravir-cobicistat\)---important-safety-information-from-gilead-sciences-ltd-as-approved-by-hpra&id=8dce0b26-9782-6eee-9b55-ff00008c97d0](http://www.hpra.ie/homepage/medicines/safety-notice/item?t=/genvoya-stribild-tybost-(elvitegravir-cobicistat)---important-safety-information-from-gilead-sciences-ltd-as-approved-by-hpra&id=8dce0b26-9782-6eee-9b55-ff00008c97d0)  
[http://www.hpra.ie/docs/default-source/default-document-library/important-safety-information---genvoya-stribild-tybost-\(elvitegravir-cobicistat\).pdf?sfvrsn=4](http://www.hpra.ie/docs/default-source/default-document-library/important-safety-information---genvoya-stribild-tybost-(elvitegravir-cobicistat).pdf?sfvrsn=4)  
<https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Genvoya-R-Stribild-R-risque-accru-d-echec-virologique-et-secondairement-de-transmission-de-l-infection-VIH-de-la-mere-a-l-enfant-Lettre-aux-professionnels-de-sante>  
<http://www.aifa.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-elvitegravir-e-cobicistat-26032019>

---

## FLUOROQUINOLONAS

**Antibióticos – Riesgo de efectos adversos incapacitantes y potencialmente de larga duración o irreversibles.**

---

**(MHRA, Reino Unido, 21/03/2019)**

De acuerdo a la MHRA de Reino Unido, el 15 de noviembre de 2018 la EMA finalizó la revisión de dichos efectos adversos serios, incapacitantes y potencialmente irreversibles, relacionados a quinolonas y fluoroquinolonas administradas por vía oral, inyectable o inhalatoria.

La EMA concluyó que debía suspenderse la comercialización de medicamentos que contenían cinoxacina, flumequina, ácido nalidíxico y ácido pipemídico.

Las restricciones para las fluoroquinolonas incluyen:

- No tratar las infecciones que pueden mejorar sin tratamiento o no son severas (como infecciones de garganta).
- No tratar las infecciones no bacterianas, como por ejemplo la prostatitis (crónica) no bacteriana.
- No utilizar en la prevención de la diarrea del viajero o en infecciones recurrentes del tracto urinario (infecciones urinarias que no se extienden más allá de la vejiga).
- No tratar infecciones bacterianas leves o moderadas a menos que no puedan utilizarse medicamentos antibacterianos comúnmente recomendados para dichas infecciones.

La MHRA toma como referencia las recomendaciones finales de la EMA hacia los profesionales:

- Las Fluoroquinolonas se encuentran asociadas con reacciones medicamentosas prolongadas (hasta meses o años), serias, incapacitantes y potencialmente irreversibles afectando varios, a veces múltiples, sistemas, clases de órganos y sentidos.
- Los efectos adversos serios incluyen tendinitis, ruptura de tendón, artralgia, dolor en extremidades, trastornos de la marcha, neuropatías asociadas con parestesia, depresión, fatiga, disminución de la memoria, trastornos del sueño, disminución de la audición, visión, gusto y olfato. El daño del tendón (especialmente el tendón de Aquiles pero también otros tendones) puede ocurrir dentro de las 48hs de comenzar el tratamiento con fluoroquinolona, pero dicho daño puede aparecer varios meses luego de finalizado el tratamiento.
- Como advertencia importante, las fluoroquinolonas deberían generalmente ser evitadas en pacientes que previamente presentaron efectos adversos serios con una fluoroquinolona o quinolona.
- Los pacientes ancianos, pacientes con enfermedad renal, los que han recibido un trasplante de órgano sólido y aquellos tratados con corticoides se encuentran en mayor riesgo de lesión tendinosa. Debería evitarse el uso combinado de fluoroquinolona y corticoide.
- El tratamiento con fluoroquinolona debería suspenderse al primer signo de dolor o inflamación en un tendón y los pacientes deberían ser advertidos de no continuar con la medicación y avisarle al médico tratante en caso de síntomas de neuropatía como dolor, sensación de quemazón, hormigueo, adormecimiento o debilidad, a fin de prevenir el desarrollo de una condición potencialmente irreversible.
- Las fluoroquinolonas no deberían ser utilizadas en pacientes que han tenido reacciones adversas severas asociadas con el uso de medicamentos con quinolonas o fluoroquinolonas.
- Las indicaciones para estos medicamentos han sido restringidas.
- Deben monitorearse en forma continua los beneficios y riesgos. Un estudio de utilización de medicamentos evaluará la efectividad de las nuevas medidas de reducción del uso inapropiado de fluoroquinolonas, investigando los cambios en la conducta de prescripción.

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/fluoroquinolone-antibiotics-new-restrictions-and-precautions-for-use-due-to-very-rare-reports-of-disabling-and-potentially-long-lasting-or-irreversible-side-effects>  
[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/787952/March-2019-PDF-final.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/787952/March-2019-PDF-final.pdf)  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/quinolone-fluoroquinolone-containing-medicinal-products>

***Esta información es complementaria a la publicada por este Departamento acerca del riesgo de reacciones adversas con Quinolonas y Fluoroquinolonas en las Novedades de diciembre 2018.***



## FLUOROQUINOLONAS

**Antibióticos – Advertencia del aumento en el riesgo de rupturas o desgarros en la aorta con los antibióticos que contienen fluoroquinolona en determinados pacientes.**

---

**(FDA, EEUU, 20/12/2018)**

**(HPRA, Irlanda, 06/03/2019)**

Una revisión de la FDA reveló que los antibióticos que contienen fluoroquinolonas pueden aumentar la ocurrencia de eventos raros pero graves de rupturas o desgarros en la arteria aorta. Estos desgarros pueden ocasionar un sangrado peligroso o incluso la muerte. Pueden ocurrir con las fluoroquinolonas para uso sistémico que se administran por vía oral o a través de una inyección.

Las fluoroquinolonas no deben usarse en pacientes con mayor riesgo a menos que no haya otras opciones de tratamiento disponibles. Las personas con mayor riesgo incluyen aquellas con antecedentes de obstrucciones o aneurismas de la aorta u otros vasos sanguíneos, presión arterial alta, ciertos trastornos genéticos que involucran cambios en los vasos sanguíneos y las personas de edad avanzada.

La FDA está requiriendo que se agregue una nueva advertencia en la información de prospectos y aconseja a los profesionales de la salud:

- Evitar recetar antibióticos con fluoroquinolona a pacientes que tengan un aneurisma aórtico o que están en riesgo de sufrir un aneurisma aórtico, como los pacientes con enfermedades vasculares periféricas ateroscleróticas, hipertensión, ciertos trastornos genéticos, como el síndrome de Marfan y el síndrome de Ehlers-Danlos, y pacientes de edad avanzada.
- Recetar fluoroquinolonas a estos pacientes solo cuando no haya otras opciones de tratamiento disponibles.
- Informar a todos los pacientes que deben obtener tratamiento médico de inmediato ante cualquier síntoma asociado con un aneurisma aórtico.
- Interrumpir el tratamiento con fluoroquinolona inmediatamente si un paciente reporta efectos secundarios que sugieren un aneurisma aórtico o disección aórtica.

La FDA recomienda para los pacientes:

- Buscar atención médica de inmediato si sienten un dolor repentino, intenso y constante en el estómago, el tórax o la espalda.
- Tener en cuenta que los síntomas de un aneurisma aórtico a menudo no se presentan hasta que el aneurisma es muy grande o estalla; por lo tanto, reportar cualquier efecto secundario inusual que tengan al tomar fluoroquinolonas a su profesional de la salud de inmediato.
- Antes de tomar una receta de antibiótico, informar a su profesional de la salud si tiene antecedentes de aneurismas, obstrucciones o endurecimiento de las arterias, presión arterial alta o trastornos genéticos como el síndrome de Marfan o el síndrome de Ehlers-Danlos.
- Si le han recetado una fluoroquinolona para tratar una infección, no dejar de tomar el antibiótico sin primero hablar con su profesional de la salud.

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm630229.htm>  
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM630301.pdf>  
<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm628753.htm>  
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM628757.pdf>  
<http://www.hpra.ie/homepage/medicines/safety-notice/item?t=/hp-ra-imf-article-march-2019&id=e3be0b26-9782-6eee-9b55-ff00008c97d0>  
<http://www.hpra.ie/docs/default-source/default-document-library/hpra-article-in-imf-march-2019.pdf?sfvrsn=0>

***Esta información es complementaria a la publicada por este Departamento acerca del riesgo de reacciones adversas con Quinolonas y Fluoroquinolonas en las Novedades de diciembre 2018.***

---

## **FLUOROURACILO, CAPECITABINA, TEGAFUR Y FLUCITOSINA**

**Revisión sobre el screening de pacientes antes del tratamiento para disminuir el riesgo de efectos adversos.**

---

**(EMA, Unión Europea, 15/03/2019)**

**(BfArM, Alemania, 19/03/2019)**

**(ANSM, Francia, 21/03/2019)**

**(AIFA, Italia, 15/03/2019)**

El PRAC de la EMA inició una revisión de los medicamentos que contienen Fluorouracilo (5-fluorouracilo, 5-FU) y los medicamentos relacionados Capecitabina, Tegafur y Flucitosina, que se pueden convertir en Fluorouracilo en el cuerpo.

La revisión examinará los métodos de screening existentes y su valor en la identificación de pacientes con niveles bajos o falta completa de dihidropirimidina deshidrogenasa, una enzima necesaria para descomponer el Fluorouracilo, ya que estos pacientes tienen un mayor riesgo de efectos adversos severos.

<https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-12-15-march-2019>  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/fluorouracil-fluorouracil-related-substances-capecitabine-tegafur-flucytosine-containing-medicinal>  
[https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/EN/RV\\_STP/a-f/fluorouracil-neu.html](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/EN/RV_STP/a-f/fluorouracil-neu.html)  
<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/5-FU-et-deficit-en-DPD-l-EMA-poursuit-le-travail-initie-en-France-Point-d-Information>  
<http://www.aifa.gov.it/content/comunicazione-ema-su-fluorouracile-capecitabina-tegafur-e-flucitosina-15032019>

---

## **IRINOTECAN FORMULACIÓN LIPOSOMAL**

### **Antineoplásico - Reportes de eventos tromboembólicos serios y fatales.**

---

**(MHRA, Reino Unido, 21/03/2019)**

Una revisión de rutina en la Unión Europea evaluó casos de eventos tromboembólicos serios reportados en pacientes que recibieron Onivyde® (Irinotecan formulación liposomal). En la revisión acumulativa (octubre 2015 - abril 2018) se identificaron 23 reportes de eventos tromboembólicos serios, de los cuales 4 fueron fatales. En un período de 6 meses (octubre 2017 - abril 2018) se reportaron 20 casos de eventos tromboembólicos serios en la Unión Europea.

Los eventos reportados incluyeron embolismo pulmonar, trombosis de vena cava, trombosis venosa profunda, trombosis en el sitio del catéter y trombosis venosa subclavia. Además, hubo reportes individuales de síndrome de vena cava superior, trombosis venosa portal, trombosis, accidente cerebrovascular, trombosis venosa yugular y trombosis de arteria mesentérica.

La MHRA aconseja a los profesionales de la salud:

- Conocer los reportes de casos de eventos tromboembólicos serios y fatales en pacientes que reciben Onivyde® (Irinotecan formulación liposomal) para el adenocarcinoma metastásico de páncreas.
- Obtener una historia clínica completa para identificar a los pacientes con factores de riesgo múltiple además de la neoplasia subyacente.
- Aconsejar a los pacientes que busquen consejo médico de inmediato si aparecen signos o síntomas de tromboembolismo (por ejemplo, dolor repentino e hinchazón en una pierna o un brazo, aparición repentina de tos, dolor en el pecho o dificultad para respirar).

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/onivyde-irinotecan-liposomal-formulations-reports-of-serious-and-fatal-thromboembolic-events#reports-of-serious-thromboembolic-events>  
[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/787952/March-2019-PDF-final.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/787952/March-2019-PDF-final.pdf)

***Según información disponible a la fecha en el Vademecum Nacional de Medicamentos, en Argentina no se comercializan medicamentos con Irinotecan formulación liposomal.***

---

## **MACITENTAN (OPSUMIT®)**

### **Antihipertensivo para la hipertensión arterial pulmonar – Riesgo de lesión hepática.**

---

**(Health Canada, Canadá, 01/03/2019)**

Health Canada revisó el riesgo potencial de lesión hepática con el uso de Opsumit® después de conocer reportes internacionales de lesión hepática,

que llevaron a una actualización de la información de seguridad del producto en EEUU.

Esta revisión concluyó que puede haber un vínculo entre el uso de Opsumit® y el riesgo de lesión hepática.

<https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/summary-safety-review-detail.php?lang=en&linkID=SSR00220>

---

## **TIOCOLCHICÓSIDO**

### **Relajante muscular de acción central – Riesgo de genotoxicidad.**

---

**(AIFA, Italia, 14/03/2019)**

- Los resultados preclínicos mostraron un riesgo de genotoxicidad asociado con el **uso sistémico** de Tiocolchicósido, es decir, para la solución inyectable de uso intramuscular, las cápsulas duras y los comprimidos orodispersables.
- El uso de Tiocolchicósido está contraindicado y, por lo tanto, no debe prescribirse, a mujeres embarazadas o en período de lactancia, ni a mujeres en edad fértil, a menos que adopten métodos anticonceptivos eficaces.
- Las mujeres en edad fértil deben ser cuidadosamente alertadas sobre la necesidad de una anticoncepción eficaz mientras toman el medicamento para evitar el embarazo y cualquier riesgo posterior para el feto.
- Se recuerda a los profesionales de la salud que el uso sistémico de Tiocolchicósido se limita al tratamiento adyuvante a corto plazo de las contracturas musculares dolorosas en patologías agudas de la columna vertebral en adultos y adolescentes a partir de los 16 años.
- Se deben respetar las dosis máximas diarias y la duración recomendada del tratamiento, es decir, 16mg por día durante hasta 7 días para uso oral, y 8mg por día durante hasta 5 días por vía intramuscular.

<http://www.aifa.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-medicinali-contenenti-tiocolchicoside-14032019>

---

## **TOFACITINIB (XELJANZ®)**

### **Inmunosupresor - Mayor riesgo de trombosis pulmonar y de muerte en pacientes con artritis reumatoide con dosis altas.**

---

**(EMA, Unión Europea, 20/03/2019)**  
**(HPRA, Irlanda, 28/03/2019)**  
**(Health Canada, Canadá, 15/03/2019)**  
**(TGA, Australia, 21/03/2019)**  
**(BfArM, Alemania, 29/03/2019)**  
**(ANSM, Francia, 20/03/2019)**  
**(AIFA, Italia, 20 y 27/03/2019)**

Se recomienda a los profesionales de la salud y a los pacientes no exceder la dosis recomendada de Xeljanz® (Tofacitinib) en el tratamiento de la artritis reumatoide, en base a los primeros resultados de un estudio en curso (estudio A3921133) en pacientes con artritis reumatoide, que mostró un mayor riesgo de trombosis pulmonar y muerte cuando se duplicó la dosis normal de 5mg dos veces al día.

Mientras se esperan los resultados completos, la EMA recomienda monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de trombosis pulmonar. Los pacientes no deben suspender o cambiar su dosis de Xeljanz® sin consultar a su médico. Los pacientes deben buscar atención médica de inmediato si experimentan síntomas como dificultad para respirar, dolor en el pecho o en la parte superior de la espalda y tos con sangre.

<https://www.ema.europa.eu/en/news/increased-risk-blood-clots-lungs-death-higher-dose-xeljanz-tofacitinib-rheumatoid-arthritis>

[http://www.hpra.ie/homepage/medicines/safety-notice/item?t=/xeljanz-\(tofacitinib\)---important-safety-information-from-pfizer-healthcare-ireland-as-approved-by-hpra&id=70ce0b26-9782-6eee-9b55-ff00008c97d0](http://www.hpra.ie/homepage/medicines/safety-notice/item?t=/xeljanz-(tofacitinib)---important-safety-information-from-pfizer-healthcare-ireland-as-approved-by-hpra&id=70ce0b26-9782-6eee-9b55-ff00008c97d0)

<http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/69336a-eng.php>

<https://www.tga.gov.au/alert/tofacitinib>

<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/EN/RHB/2019/rhb-xeljanz.html>

<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Xeljanz-tofacitinib-l-ANSM-demande-aux-professionnels-de-sante-et-aux-patients-de-bien-respecter-la-dose-autorisee-dans-le-traitement-de-la-polyarthrite-rhumatoide-Point-d-Information>

<http://www.aifa.gov.it/content/comunicazione-ema-su-xeljanz-tofacitinib-20032019>

<http://www.aifa.gov.it/content/nota-informativa-importante-su-xeljanz-tofacitinib-27032019>

***Esta información es complementaria a la publicada por este Departamento acerca del mayor riesgo de trombosis pulmonar y de muerte en pacientes con artritis reumatoide con dosis altas de Tofacitinib en las Novedades de febrero 2019.***

---

## **VITAMINA D**

### **Riesgo de hipercalcemia por sobredosificación en pacientes adultos y en Pediatría.**

---

**(AEMPS, España, 19/03/2019)**

Con el fin de evitar casos graves de hipercalcemia en Pediatría y en pacientes adultos debidos a sobredosificación, la AEMPS recuerda las presentaciones disponibles para cada grupo y recomienda:

- A los prescriptores:

- Seleccionar para cada situación la presentación del medicamento adecuada, asegurándose de que en la receta quedan anotadas con claridad la dosis por toma y la frecuencia de administración.
- Explicar a los pacientes/padres la pauta de administración y los síntomas derivados de la sobredosis de vitamina D.
- A los farmacéuticos:
  - Comprobar la presentación y pauta posológica y revisar con los padres/pacientes dicha pauta para asegurar su correcta comprensión.

[https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/NI\\_MUH\\_FV-2-2019-vitamina-D.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/NI_MUH_FV-2-2019-vitamina-D.htm)

## Novedades Nacionales

### **ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ®)**

#### **Antineoplásico – Comunicación a Farmacovigilancia.**

##### **(ANMAT, Argentina, marzo 2019)**

El laboratorio Roche, a través del expediente EX-2019-08141915--APN-DGA#ANMAT, realizó una comunicación de seguridad al Departamento de Farmacovigilancia acerca del nuevo riesgo identificado importante de miositis inmunomediada asociado con el uso del producto Tecentriq® (Atezolizumab).

El laboratorio comunicó que estará distribuyendo una carta a los profesionales de la salud para que estén debidamente informados acerca de este riesgo, y que actualizará la información del producto para reflejar el riesgo de miositis inmunomediada.

Dentro de la carta, se menciona:

- Se recomienda suspender el uso de Tecentriq® (Atezolizumab) en caso de miositis inmunomediada moderado o severo (Grado 2 o 3) y suspender de forma permanente en caso de miositis severa recurrente o potencialmente mortal (Grado 3 recurrente y Grado 4).
- Refiera al paciente al reumatólogo y/o al neurólogo y considere la posibilidad de realizar una biopsia de tejido muscular, así como medidas de apoyo según lo que esté clínicamente indicado.
- Debe administrarse el tratamiento con corticosteroides con 1-2 mg/kg/día de metilprednisolona IV en un bolo a dosis más alta si el compromiso es severo (debilidad que limita la movilidad, la función cardíaca, la función respiratoria, disfagia) y/o agentes inmunosupresores adicionales para eventos adversos mayores a grado 2 o si el evento no mejora después del tratamiento con corticosteroides iniciales.

La miositis o las miopatías inflamatorias son un grupo de trastornos que comparten la característica común de lesión muscular inflamatoria; la dermatomiositis y la polimiositis se encuentran entre los trastornos más

comunes. El diagnóstico se basa en las características clínicas (debilidad muscular, dolor muscular, erupción cutánea en la dermatomiositis), bioquímicas (aumento de la creatina quinasa sérica) y de imágenes (electromiografía / RMN), y se confirma con una biopsia de tejido muscular.

Se realizó un análisis exhaustivo a través del programa de Tecentriq® y se identificaron casos de miositis inmunomediada, incluidos casos confirmados por biopsia, en pacientes que recibieron Atezolizumab. Hubo 4 casos de miositis con un desenlace fatal, algunos de los cuales sugerían una afectación cardíaca (miocarditis o bloqueo AV).

Aproximadamente 19.323 pacientes de ensayos clínicos y 28.975 pacientes han estado expuestos a Tecentriq® (Atezolizumab) en la pos-comercialización hasta el 17 de noviembre de 2018. La incidencia de miositis observada en el programa clínico de monoterapia con Atezolizumab fue menor a 0,1%.

---

## **CLOPIDOGREL**

### **Antitrombótico – Actualización de prospectos.**

---

#### **(ANMAT, Argentina, enero 2019)**

En enero de 2019, a través del expediente 2019-05388339-APN-DERM#ANMAT, el Departamento de Farmacovigilancia inició los trámites para solicitar, a los laboratorios titulares de especialidades medicinales que contengan Clopidogrel como ingrediente farmacéutico activo, solo o combinado, modificaciones en los prospectos.

Motiva esta solicitud la necesidad armonizar la información de seguridad de los prospectos de las especialidades medicinales que contienen Clopidogrel.

La modificación del prospecto comprende:

- En la sección “Reacciones adversas” se deben incluir los siguientes eventos descritos en la postcomercialización:
  - Síndrome de Insulina Autoinmune, que puede conducir a hipoglucemia grave, especialmente en pacientes con subtipo HLA DRA4 (más frecuente en la población Japonesa) (frecuencia no conocida).
  - Ageusia (frecuencia muy rara).
  - Síndrome de Kounis (frecuencia no conocida).
  - Hemofilia A adquirida (frecuencia muy rara).
  - Neumonía eosinofílica (frecuencia muy rara).
- En “Advertencias” e “Interacciones”: como los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) afectan a la activación plaquetaria e incrementan el riesgo de hemorragia, la administración concomitante de ISRS con Clopidogrel debe realizarse con precaución.

## **DONEPEZILO**

### **Anticolinesterásico – Actualización de prospectos.**

---

#### **(ANMAT, Argentina, febrero 2019)**

En febrero de 2019, a través del expediente 2019-07541854-APN-DERM#ANMAT, el Departamento de Farmacovigilancia inició los trámites para solicitar, a los laboratorios titulares de especialidades medicinales que contengan Donepezilo como ingrediente farmacéutico activo, modificaciones en los prospectos.

Motiva esta solicitud la necesidad armonizar la información de seguridad de los prospectos de las especialidades medicinales que contienen Donepezilo acerca de los riesgos de rabdomiólisis y de síndrome neuroléptico maligno.

---

## **FINASTERIDA (FINASTERIDE)**

### **Inhibidor de testosterona 5 $\alpha$ reductasa – Actualización de prospectos.**

---

#### **(ANMAT, Argentina, marzo 2019)**

En marzo de 2019, a través del expediente 2019-19458137-APN-DERM#ANMAT, el Departamento de Farmacovigilancia inició los trámites para solicitar, a los laboratorios titulares de especialidades medicinales que contengan Finasterida como ingrediente farmacéutico activo, modificaciones en los prospectos.

---

## **MACRÓLIDOS**

### **Antibióticos – Actualización de prospectos.**

---

#### **(ANMAT, Argentina, febrero 2019)**

En febrero de 2019, a través del expediente 2019-05437598-APN-DERM#ANMAT, el Departamento de Farmacovigilancia inició los trámites para solicitar, a los laboratorios titulares de especialidades medicinales que contengan macrólidos como ingrediente farmacéutico activo, modificaciones en los prospectos.

Esta modificación de prospectos incluye los siguientes IFAs:

- Eritromicina
- Claritromicina
- Azitromicina
- Roxitromicina
- Telitromicina
- Espiramicina
- Midecamicina
- Josamicina
- Solitromicina



- Oleandomicina
- Troleandomicina
- Miocamicina
- Roquitamicina
- Diritromicina
- Fluritromicina

---

## **METIMAZOL (TIAMAZOL)**

### **Antitiroideo – Actualización de prospectos.**

---

**(ANMAT, Argentina, marzo 2019)**

En marzo de 2019, a través del expediente 2019-19475796-APN-DERM#ANMAT, el Departamento de Farmacovigilancia inició los trámites para solicitar, a los laboratorios titulares de especialidades medicinales que contengan Metimazol como ingrediente farmacéutico activo, modificaciones en los prospectos.

---

## **Novedades en Vacunas**

### **LOS REMEDIOS HOMEOPÁTICOS NO SON UN SUSTITUTO DE LAS VACUNAS.**

---

**(Health Canada, Canadá, 06/03/2019)**

Health Canada está preocupada por las afirmaciones falsas que se hacen en algunas ventas de remedios homeopáticos, conocidos como “nosodes”, que indican que el producto puede prevenir enfermedades infecciosas. Los “nosodes” no son, y nunca han sido, aprobados por Health Canada como alternativas de vacunas. No hay evidencia que respalde su efectividad en la prevención o el tratamiento de enfermedades infecciosas. Ningún producto homeopático debe promocionarse como una alternativa a las vacunas porque no hay sustitutos de las vacunas.

Los niños que reciben nosodes en lugar de vacunas están en riesgo de desarrollar enfermedades infantiles serias y potencialmente fatales, como sarampión, paperas, rubéola, polio y tos ferina. La vacunación sigue siendo la mejor manera de prevenir enfermedades infecciosas serias y de protegerse a sí mismo, a su familia y a su comunidad.

<http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/69260a-eng.php>

---

### MEDICAMENTOS CON POTENCIAL TERATOGENICO

#### ¿Qué es la anticoncepción efectiva y cada cuánto se necesita test de embarazo?

(MHRA, Reino Unido, 21/03/2019)

El grupo asesor *Medicines for Women's Health Expert Advisory Group* de la comisión *Commission on Human Medicines* ha desarrollado una tabla de ayuda-memoria para proporcionar orientación a los prescriptores de medicamentos con potencial teratogénico sobre la frecuencia de las pruebas de embarazo necesarias para evitar la exposición en el embarazo durante el tratamiento, dependiendo del método anticonceptivo elegido. La tabla proporciona un resumen de las recomendaciones sobre pruebas de embarazo para los métodos anticonceptivos más comunes.

Si no se puede excluir el embarazo, la decisión de comenzar o continuar el tratamiento con un medicamento con potencial teratogénico dependerá de las circunstancias individuales, tales como la urgencia del tratamiento y las opciones de tratamiento alternativas. Si es factible, el tratamiento con un medicamento con potencial teratogénico debe retrasarse hasta que el embarazo se haya excluido mediante pruebas repetidas.

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/medicines-with-teratogenic-potential-what-is-effective-contraception-and-how-often-is-pregnancy-testing-needed>

[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/787952/March-2019-PDF-final.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/787952/March-2019-PDF-final.pdf)

***El Departamento de Farmacovigilancia recuerda que los IFAs Isotretinoína y Talidomida, con riesgo de teratogénesis, se encuentran bajo programas de Farmacovigilancia Intensiva.***

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:**

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventos-adversos>

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

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventos-adversos-esavi>

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  
depto.snfvig@anmat.gob.ar  
<https://www.argentina.gob.ar/anmat>



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