



## SUMARIO:

- 1.- DIMETILFUMARATO (TECFIDERA®): NUEVAS RECOMENDACIONES DE USO PARA PREVENIR EL RIESGO DE LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA (LMP)
- 2.- MICOFENOLATO MOFETILO Y MICOFENOLATO SÓDICO: RIESGO DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS Y ABORTO ESPONTÁNEO
- 3.- VACUNAS FRENTE AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH): LOS DATOS NO APOYAN SU RELACIÓN CON LOS SÍNDROMES CRPS Y POTS
- 4.- RIESGO DE CETOACIDOSIS DIABÉTICA ASOCIADA AL USO DE CANAGLIFLOZINA, DAPAGLIFLOZINA Y EMPAGLIFLOZINA
- 5.- OTRAS INFORMACIONES SOBRE SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

## 1.- DIMETILFUMARATO (TECFIDERA®): NUEVAS RECOMENDACIONES DE USO PARA PREVENIR EL RIESGO DE LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA (LMP) *(NOTA INFORMATIVA AEMPS MUH (FV) 11/2015)*

---

La aparición de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) se ha identificado como un riesgo potencial del tratamiento con dimetilfumarato (Tecfidera®).

Después de la revisión de los datos disponibles, la linfopenia grave y prolongada durante el tratamiento ha sido identificada como un posible factor de riesgo para el desarrollo de LMP.

Se recomienda a los profesionales sanitarios:

- Informar a los pacientes acerca del riesgo de desarrollar LMP así como de los síntomas sugestivos de la misma.
- Realizar seguimiento estrecho a través de hemogramas completos y RNM cerebrales.
- Considerar la posible interrupción del tratamiento en caso de que se desarrolle linfopenia grave y prolongada.
- Suspender inmediatamente el tratamiento ante la sospecha de LMP.

Dimetilfumarato (Tecfidera®) es un éster del ácido fumárico, que se encuentra autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente-recurrente.

Hasta el momento y desde que se iniciara su comercialización en el año 2013, se han identificado a nivel mundial tres casos de LMP asociados al tratamiento con Tecfidera®. Ninguno de estos pacientes había recibido tratamiento previo con medicamentos asociados con un riesgo de LMP y todos ellos tuvieron anticuerpos anti-VJC positivos en el momento del diagnóstico de LMP. La aparición de linfopenia grave y prolongada (recuentos linfocitarios inferiores a  $0,5 \times 10^9/l$  a lo largo de más de seis meses) durante el tratamiento con dimetilfumarato ha sido identificada como un posible factor de riesgo para el desarrollo de LMP.

La LMP es una enfermedad desmielinizante de curso subagudo o crónico que afecta a la sustancia blanca subcortical del sistema nervioso central y que está causada por un papovavirus oportunista, el virus John Cunningham (virus JC), el cual suele estar presente en la población general, pero que sólo origina LMP si el sistema inmunitario se encuentra debilitado. Se trata de una enfermedad rara pero grave que puede llegar a provocar la muerte o la severa discapacidad del paciente.

**Con el objeto de intentar reducir el riesgo de LMP asociado a la administración de dimetilfumarato y de detectar precozmente su aparición, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda a los profesionales sanitarios:**

- Antes de iniciar el tratamiento:
  - Informar a los pacientes acerca del riesgo de desarrollar LMP así como de los síntomas sugestivos de la misma.
  - Realizar un hemograma completo y disponer de una resonancia magnética (RNM) cerebral a modo de referencia (realizada durante los tres meses previos).
- Una vez iniciado el tratamiento:
  - Realizar hemogramas completos cada tres meses.
  - Considerar la posible interrupción del tratamiento si el paciente desarrolla linfopenia grave y prolongada. En caso de que se considere pertinente continuar administrando el medicamento, se deberá informar al paciente acerca del incremento de riesgo de desarrollar LMP y valorar conjuntamente si dicho riesgo potencial supera los beneficios. Si conjuntamente se decide continuar el tratamiento, se recomienda realizar RNM con mayor frecuencia, con el objeto de llevar a cabo una vigilancia más estrecha del paciente.
  - En cualquier caso, siempre que se sospeche LMP deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento con dimetilfumarato hasta descartar el diagnóstico.

Estas recomendaciones serán incluidas próximamente en la ficha técnica de Tecfidera®, que podrá consultarse en el Centro de Información Online de Medicamentos de la web de la AEMPS.

## **2.- MICOFENOLATO MOFETILO Y MICOFENOLATO SÓDICO: RIESGO DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS Y ABORTO ESPONTÁNEO (NOTA INFORMATIVA AEMPS MUH (FV) 09/2015)**

---

- Debido al riesgo de aparición de malformaciones congénitas y aborto espontáneo, el micofenolato mofetilo y el micofenolato sódico sólo se administrarán a mujeres embarazadas en caso de que no se pueda utilizar ninguna otra alternativa terapéutica disponible.
- En mujeres con capacidad de gestación, el micofenolato de mofetilo y el micofenolato sódico no deberán administrarse hasta que se haya descartado la existencia de un

Tanto el micofenolato mofetilo como el micofenolato sódico son profármacos que tras ser administrados se absorben rápida y completamente transformándose en su forma farmacológica activa, el ácido micofenólico, dotado de potentes efectos citostáticos sobre los linfocitos T y B. En combinación con ciclosporina y corticosteroides, el micofenolato sódico está indicado para la profilaxis del rechazo agudo en pacientes adultos sometidos a trasplante renal alogénico, y el micofenolato mofetilo para la profilaxis del rechazo agudo de este mismo trasplante así como del cardíaco y del hepático.

**Tras la revisión de todos los datos disponibles sobre el riesgo de malformaciones congénitas asociadas a la administración de los mencionados principios activos, se ha identificado lo siguiente:**


Se confirma el potente efecto teratogénico del micofenolato mofetilo y del micofenolato sódico en humanos. En caso de exposición durante el embarazo, se incrementa tanto el riesgo de malformaciones congénitas como de aborto espontáneo.

- La incidencia de malformaciones congénitas se estima en un 23%-27% de los recién nacidos vivos de mujeres expuestas a micofenolato mofetilo frente al 4%-5% en mujeres tratadas durante el embarazo con otros inmunosupresores.
- Las malformaciones más frecuentemente identificadas han sido las siguientes: faciales (ej. labio leporino, paladar hendido, micrognatia, hipertelorismo); oculares (ej. coloboma); óticas (ej. atresia del conducto auditivo externo); traqueo-esofágicas (ej. atresia de esófago); digitales (ej. polidactilia, sindactilia); renales; cardíacas (ej. defectos de los septos auriculares y ventriculares) y del sistema nervioso (ej. espina bífida).
- Se han notificado casos de aborto espontáneo en un 45%-49% de mujeres expuestas a micofenolato mofetilo frente al 12-33% en mujeres tratadas durante el embarazo con otros inmunosupresores.

**En base a ello, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) establece las siguientes recomendaciones dirigidas a los profesionales sanitarios:**

- En mujeres embarazadas el micofenolato mofetilo y el micofenolato sódico sólo se administrarán en caso de que no se pueda utilizar ninguna otra alternativa terapéutica disponible.

- Antes de administrar micofenolato de mofetilo o micofenolato sódico a mujeres con capacidad de gestación se deberá:
  - Descartar la existencia de un embarazo. Se recomienda realizar dos pruebas analíticas (sangre u orina) separadas entre sí por un plazo de 8-10 días.
  - Constatar que la mujer está adoptando medidas anticonceptivas eficaces, recomendándole utilizar simultáneamente dos métodos complementarios durante todo el tratamiento y hasta 6 semanas después de haberlo finalizado.
- A los varones se les explicará, que durante el tratamiento y hasta 90 días después de que éste haya finalizado deberán utilizar preservativo en sus relaciones sexuales. Asimismo se recomienda que sus parejas adopten medidas anticonceptivas eficaces durante este mismo periodo.

Se están elaborando unos documentos de prevención de riesgo de malformaciones congénitas que serán distribuidos por los titulares de la autorización de comercialización y estarán disponibles en la página web de la AEMPS, dentro del icono  junto a la ficha técnica y prospecto de los medicamentos afectados.

En España se encuentran comercializados con micofenolato mofetilo Cellcept®, Myfenax® y un amplio número de genéricos. Con micofenolato sódico únicamente se encuentra comercializado Myfortic®.

### **3.- VACUNAS FRENTE AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO: LOS DATOS NO APOYAN SU RELACIÓN CON LOS SÍNDROMES CRPS Y POTS (NOTAS INFORMATIVAS AEMPS MUH (FV) 08/2015 Y MUH (FV) 10/2015)**

**El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha concluido que los datos disponibles no apoyan que la administración de la vacuna frente al virus del papiloma humano (VPH) pueda causar el síndrome de dolor regional complejo (CRPS) ni el síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS).**

En el mes de Agosto de 2015, la AEMPS a través de la nota MUH (FV) 8/2015, informaba de que el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) se disponía a revisar los datos de seguridad de las vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH) (Cervarix®, Gardasil®) con objeto de clarificar ciertos aspectos de seguridad en su uso.

En dicha Nota Informativa, la AEMPS aclaraba que esta revisión no tenía como objetivo la evaluación del balance beneficio-riesgo de estas vacunas, el cual se sigue considerando favorable, e informaba de que no había ningún cambio en las recomendaciones de uso de estas vacunas. Asimismo especificaba que la revisión formaba parte de los procedimientos habituales del PRAC para analizar los datos disponibles relacionados con la seguridad de los medicamentos, y que se analizaría toda la información disponible sobre dos síndromes y su posible relación con la administración de estas

vacunas: **el síndrome de dolor regional complejo (en inglés CRPS) y el síndrome de taquicardia postural ortostática (en inglés POTS).**

**El síndrome de dolor regional complejo (CRPS)** es un cuadro de dolor crónico desproporcionado respecto a la causa desencadenante, que afecta a una extremidad, se acompaña de manifestaciones disautonómicas y ocurre generalmente tras un traumatismo e inmovilización del miembro. Su diagnóstico es habitualmente tardío tras el inicio de los síntomas.

**El síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS)** se manifiesta típicamente con taquicardia persistente tras ortostatismo en ausencia de hipotensión y se acompaña de otras manifestaciones sistémicas inespecíficas (síncope, astenia, cefalea, mareo, palpitaciones). Es una entidad mal definida que ha tenido diferentes denominaciones.

El motivo de esta evaluación fue la notificación de algunos casos en los que apareció alguno de estos dos síndromes en niñas vacunadas con la vacuna frente al VPH. La notificación de estos síndromes ya se evaluó previamente como parte de las actividades habituales de farmacovigilancia sin poder concluir una relación causal con la vacunación. Hay que tener en cuenta que estos síndromes se pueden presentar también en personas no vacunadas. No obstante, se ha considerado importante actualizar el análisis para aclarar si su frecuencia es mayor a la esperada en personas vacunadas frente al VPH.

El número de casos notificados de POTS y de CRPS en mujeres vacunadas, hasta esa fecha, había sido de 66 y 95 respectivamente en todo el mundo, no obstante estas condiciones clínicas pueden ser difíciles de definir y diagnosticar. El Sistema Español de Farmacovigilancia había recibido dos notificaciones de CRPS y una de POTS desde el comienzo de la utilización de estas vacunas.

La AEMPS informaba de que el inicio de esta revisión no conllevaba, en ese momento, ningún cambio en las condiciones de autorización de las vacunas frente al VPH y su balance beneficio-riesgo se consideraba positivo.

Ya, en Noviembre de 2015, la AMPS informaba mediante la Nota Informativa MUH (FV) 10/2015, que el PRAC había evaluado los casos notificados que se han presentado posteriormente a la administración de la vacuna frente a VPH y los había comparado con los casos que podrían esperarse en la población femenina de edad similar (unos 150 casos anuales por millón, tanto de CRPS como de POTS). Dicho análisis no apoya que ocurran más casos con posterioridad a la vacunación aún teniendo en cuenta la posible infranotificación de casos. Tampoco se ha apreciado la existencia de un patrón temporal entre la administración de la vacuna y la aparición de los síntomas.

En relación a los casos sugerentes de POTS, algunos de los síntomas notificados podrían corresponder a un síndrome de fatiga crónica. Un estudio de base poblacional no ha encontrado asociación entre la vacuna frente al VPH y el síndrome de fatiga crónica.

El PRAC analizó también la información procedente de otras fuentes incluyendo los ensayos clínicos y la bibliografía científica. Adicionalmente ha evaluado la información proporcionada por expertos en los referidos síndromes y por representantes de mujeres afectadas y no ha encontrado datos que sugieran una relación causal de los mismos con la administración de la vacuna frente al VPH.

**El PRAC ha concluido, por tanto, que los datos disponibles no apoyan que la vacuna del VPH pueda causar CRPS o POTS. El balance beneficio-riesgo de estas vacunas se sigue considerando positivo y no se han recomendado cambios en sus condiciones de uso autorizadas.**

Hasta la fecha se han vacunado frente al VPH más de 80 millones de mujeres en todo el mundo, en España se han distribuido alrededor de 6 millones de dosis. El cáncer de cérvix es la cuarta causa de muerte por cáncer en mujeres, y las medidas de prevención, incluyendo tanto una adecuada cobertura del cribado de detección precoz del cáncer de cuello uterino, como la vacunación frente al VPH, se consideran estrategias clave para la reducción de su incidencia a largo plazo.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios seguirá realizando una vigilancia y evaluación continuada de la nueva evidencia que pueda generarse, en colaboración con la red europea de agencias.

#### **4.- RIESGO DE CETOACIDOSIS DIABÉTICA ASOCIADA AL USO DE CANAGLIFLOZINA, DAPAGLIFLOZINA Y EMPAGLIFLOZINA (NOTA INFORMATIVA AEMPS MUH (FV) 07/2015)**

---

**Se han notificado casos graves de cetoacidosis diabética asociada al tratamiento con canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina.**

**Se recomienda a los profesionales sanitarios:**

- **Realizar monitorización de cuerpos cetónicos en los pacientes que durante el tratamiento desarrollen síntomas sugestivos de cetoacidosis diabética incluso cuando los niveles de glucemia no sugieran el diagnóstico.**
- **Informar a los pacientes en tratamiento sobre la sintomatología de la cetoacidosis diabética y de la necesidad de acudir al médico en el caso de que estos se presenten.**

Canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina son antidiabéticos orales, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). Dicho cotransportador es el responsable de la mayor parte de la reabsorción de la glucosa desde la luz de los túbulos renales, por lo que su inhibición aumenta la excreción urinaria de glucosa y por tanto reduce sus concentraciones plasmáticas.

Los inhibidores del SGLT2 están autorizados para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 (bien en monoterapia o en asociación con otros medicamentos hipoglucemiantes).

El primero de ellos (dapagliflozina) se comercializó en España en diciembre de 2013. Actualmente están disponibles los siguientes medicamentos: canagliflozina (▼Invokana®); dapagliflozina(▼Forxiga® y ▼Xigduo® -este combinado con metformina); y empagliflozina (▼Jardiance®).

Se han notificado casos graves de cetoacidosis diabética en pacientes que se encontraban en tratamiento con estos medicamentos, la mayoría de los cuales requirieron hospitalización del paciente. Un tercio de los casos notificados hasta la fecha ocurrieron en pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1, indicación no autorizada.

En muchos de los pacientes la presentación del cuadro clínico fue inusual, con ascensos moderados de los niveles de glucosa en sangre (niveles por debajo de los 250mg/dl), sin hiperglucemia concomitante como es habitual en la cetoacidosis diabética, incluso en algún paciente llegó a producirse hipoglucemia. Esta presentación atípica puede retrasar el diagnóstico.

Hasta el momento no ha podido establecerse el mecanismo subyacente por el que estos inhibidores de SGLT2 podrían desencadenar una cetoacidosis diabética.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC), ha iniciado una revisión detallada de toda la información disponible.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informará acerca del resultado de la evaluación actualmente en curso así como de las medidas que pudieran derivarse.

#### **Entre tanto recomienda a los profesionales sanitarios:**

- Realizar la determinación de cuerpos cetónicos en pacientes en tratamiento con algún inhibidor del SGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina o empagliflozina) que desarrollen síntomas sugestivos de cetoacidosis diabética, incluso cuando los niveles de glucemia no sugieran el diagnóstico.
- Informar a los pacientes de este riesgo potencial y de su sintomatología, indicándoles que acudan al médico en el caso de que estos síntomas se presenten.
- Asimismo se recuerda que estos medicamentos se encuentran exclusivamente indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

#### **Recomendaciones para los pacientes:**

- Los pacientes que estén en tratamiento con alguno de estos medicamentos no deberán dejar de tomarlo sin consultar previamente con su médico ya que ello puede conducir a una descompensación de su diabetes.
- En el caso de aparición de síntomas que pudieran hacerles pensar que están sufriendo un cuadro de cetoacidosis diabética (por ejemplo: náuseas, vómitos, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, marcado cansancio, somnolencia) deberán ponerse en contacto inmediatamente con un médico.
- Consultar con su médico cualquier duda sobre su tratamiento.

## **5.- OTRAS INFORMACIONES SOBRE SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS (BOLETINES MENSUALES DE LA AEMPS)**

---

Durante los meses de Julio a Octubre de 2015, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha publicado en su página web ([www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)) los Boletines Mensuales de la AEMPS correspondientes a dichos meses, donde, entre otras informaciones, se recoge toda aquella información relevante de seguridad de los medicamentos que no hayan sido objeto de Notas Informativas oficiales o de Cartas dirigidas a los Profesionales Sanitarios remitidas por los TAC.

### **5.1.- Donepezilo y rabdomiolisis.-**

Recientemente ha concluido la evaluación europea realizada en torno a la posible relación existente entre la administración de donepezilo y la aparición de rabdomiolisis. Durante dicha evaluación se ha puesto de manifiesto que aunque la rabdomiolisis puede ser una complicación del síndrome neuroléptico maligno ambas reacciones adversas pueden ocurrir de manera independiente tras la administración del citado principio activo. Durante la evaluación realizada se observó que la rabdomiolisis aparecía más frecuentemente al inicio del tratamiento con donepezilo o tras llevar a cabo aumentos de dosis. Se va a proceder a actualizar la ficha técnica y el prospecto de todos los medicamentos con donepezilo para incluir esta nueva información.

### **5.2.- Inhibidores de la bomba de protones (IBP) y lupus eritematoso cutáneo subagudo.-**

Ha finalizado la evaluación europea que se ha estado llevando a cabo sobre los medicamentos inhibidores de la bomba de protones (IBP) y su posible relación con casos de lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECSA). La asociación temporal entre la aparición de los casos de LECSA y la administración del IBP; la presentación y tipo de lesiones; la mejoría del paciente tras la suspensión del medicamento y la reaparición del cuadro clínico tras su reintroducción, así como el número de publicaciones asociadas, sugieren la posible asociación entre la administración de IBP y la aparición de LECSA. En consecuencia, se van a actualizar las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos con estos principios activos para incluir esta reacción adversa. Asimismo se incluirá en la información del producto la recomendación de solicitar ayuda médica si el paciente presenta síntomas sugestivos de esta patología.

### **5.3.- Osteonecrosis del conducto auditivo externo asociada al uso de Bisfosfonatos (ácido alendrónico, ácido alendrónico+colecalfiferol, ácido clodrócnico, ácido etidrócnico, ácido ibandrócnico, ácido neridrócnico, ácido pamidrócnico, ácido risedrócnico, ácido ti-ludrócnico, ácido zoledrócnico)**

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha revisado la información procedente de notificación espontánea, ensayos clínicos y publicaciones en la literatura



científica sobre los casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de bisfosfonatos. Esta revisión ha concluido que la aparición de osteonecrosis del conducto auditivo externo asociada a la administración de bisfosfonatos, se ha notificado muy raramente, principalmente asociada con tratamientos de larga duración. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia, existiendo además otros factores de riesgo locales como infección o traumatismo. Se debe considerar la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes que reciben bisfosfonatos y presentan síntomas auditivos incluyendo infecciones de oído crónicas. Por ello, se considera necesario advertir a los pacientes que notifiquen cualquiera de estos síntomas durante el tratamiento con bisfosfonatos. La información en las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos afectados, serán actualizados para incluir esta nueva información.

#### **5.4.- Anakinra (Kineret): Riesgo de trombocitopenia**

Kineret es un medicamento indicado:

- En adultos para el tratamiento de los signos y síntomas de la artritis reumatoide (AR) en combinación con metotrexato, en aquellos pacientes que no hayan respondido bien a la administración de metotrexato en monoterapia.
- En adultos, adolescentes, niños y lactantes a partir de los 8 meses de edad, con un peso corporal de 10 kg o superior, para el tratamiento de los síndromes periódicos asociados a criopirina (SPAC) a saber:
  - Enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal /síndrome articular, cutáneo y neurológico infantil crónico.
  - Síndrome de Muckle-Wells.
  - Síndrome autoinflamatorio familiar por frío.

La posible asociación de anakinra con trombocitopenia se identificó inicialmente mediante los casos recibidos por notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas. En base a los casos notificados, la plausibilidad biológica por el mecanismo de acción de anakinra y el hecho de que otros medicamentos con el mismo mecanismo de acción se asocian con el riesgo potencial de trombocitopenia, se llevó a cabo una revisión detallada de los datos procedentes de ensayos clínicos para ambas indicaciones, notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas y de literatura científica. La conclusión de la revisión de todos los datos disponibles ha sido que anakinra se puede asociar con la aparición de trombocitopenia. En los ensayos clínicos realizados para AR y SPAC fueron notificados casos de trombocitopenia en un 1,9% de los pacientes tratados con Kineret frente al 0,3% de los pacientes tratados con placebo. Se trataban de casos de trombocitopenia leve (recuentos plaquetarios  $>75 \times 10^9/l$ ). Durante la experiencia poscomercialización del medicamento también han sido notificados casos (ocasionalmente de trombocitopenia severa con recuentos plaquetarios  $<75 \times 10^9/l$ ). El posible mecanismo causal de la trombocitopenia asociada a la administración de Kineret parece estar asociado con la inhibición de la interleucina-1 $\beta$ , de la que es conocido su efecto positivo sobre la producción de plaquetas. Se va a actualizar tanto la ficha técnica como el prospecto de Kineret para incluir esta información de seguridad.

## **5.5.- Crizotinib (▼Xalkori): Inclusión de una nueva advertencia relativa al desarrollo de insuficiencia cardiaca**

Xalkori (crizotinib) se encuentra indicado para el tratamiento de adultos con carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), previamente tratado. Recientemente ha tenido lugar una revisión acerca del perfil de seguridad de crizotinib basada en datos procedentes de ensayos clínicos y de notificaciones espontáneas. En dicha revisión se ha concluido que existe riesgo de insuficiencia cardiaca asociada al uso de este medicamento por lo que se recomienda vigilar a los pacientes en tratamiento con crizotinib por si presentan signos y/o síntomas de insuficiencia cardiaca. De aparecer estos, se deberá considerar la adopción de medidas apropiadas tales como interrupción de la administración, reducción de la dosis o suspensión definitiva del tratamiento.

## **5.6.- Dispositivos intrauterinos de cobre (Nova T 380) y sistemas de liberación intrauterinos de levonorgestrel (Mirena y ▼Jaydess): Información actualizada acerca del riesgo de perforación uterina**

Se ha remitido esta carta para informar a los profesionales sanitarios acerca de los resultados del estudio European Active Surveillance Study for Intrauterine Devices (EURAS-IUD), un estudio prospectivo, comparativo, observacional de cohortes, realizado en mujeres usuarias de anticonceptivos intrauterinos, incluyendo el sistema de liberación intrauterina de levonorgestrel con una tasa de liberación inicial de 20 mcg/ 24 horas (Mirena) y el DIU de cobre, en el que la variable principal fue la perforación uterina. El estudio EURAS-IUD 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 más importantes que incrementaron el riesgo de perforación uterina fueron que la mujer se encontrase en periodo de lactancia en el momento de la inserción y que la inserción hubiese tenido lugar durante las 36 semanas posteriores al parto.
- El estudio confirmó que los beneficios de los anticonceptivos intrauterinos 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.

En base a los resultados del mencionado estudio, se recomienda a los profesionales sanitarios antes de insertar un anticonceptivo intrauterino, informar a las mujeres acerca del riesgo de perforación que existe, explicándoles con detalle cuales son los síntomas sugestivos de la misma. Asimismo, se les debe explicar cómo verificar los hilos de extracción e informarles acerca de la necesidad de tener que someterse a un examen médico en caso de no poder palparlos.

## NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE RAM MEDIANTE TARJETA AMARILLA

### ¿QUÉ NOTIFICAR?

1. Cualquier sospecha de reacción adversa de los medicamentos de nueva comercialización (menos de 5 años en el mercado).
2. Del resto de medicamentos, interesa especialmente:
  - las reacciones no descritas previamente en su ficha técnica
  - las reacciones graves, es decir, aquellas que hayan provocado fallecimientos, ingresos hospitalarios o incapacidades de cualquier tipo
  - las acontecidas en los grupos de población más vulnerables: niños, ancianos, embarazadas
  - las provocadas por las vacunas
  - las derivadas de la dependencia, abuso y uso incorrecto de los medicamentos (incluyendo las causadas por uso fuera de las indicaciones aprobadas o por errores de medicación).

### ¿COMO NOTIFICAR?

- Directamente a su servicio de farmacia mediante la “tarjeta amarilla” de cumplimentación manual.
- De manera electrónica en [www.ceuta.es/sanidad](http://www.ceuta.es/sanidad) o en <https://www.notificaRam.es>

### ¿DONDE CONSEGUIR LA TARJETA AMARILLA?

- En el Servicio de Farmacia de la Consejería de Sanidad y Consumo
- En el Servicio de Farmacia de su ámbito profesional
- En los Colegios Oficiales de la rama sanitaria
- En [www.ceuta.es/sanidad](http://www.ceuta.es/sanidad)

**NOTIFIQUE TODAS LAS RAM DE MEDICAMENTOS CON ESTE PICTOGRAMA (▼) DELANTE DEL NOMBRE**

- Todas las Notas informativas sobre seguridad en medicamentos están disponibles en <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/home.htm>  
Los informes mensuales de medicamentos de la AEMPS y las fichas técnicas están en:
- <http://www.aemps.gob.es>
- Las cartas de los TAC pueden ser consultadas en: [http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/cartas\\_segProfSani.htm](http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/cartas_segProfSani.htm)



Ciudad Autónoma de Ceuta  
Consejería de Sanidad y Consumo



Sistema Español de Farmacovigilancia

**Consejo de Redacción:** Mauricio Vázquez Cantero; Ana Isabel Rivas Pérez  
**Tfno:** 856200680; **Fax:** 856200723  
**E-mail:** [boletin@ceuta.es](mailto:boletin@ceuta.es) **Web:** [www.ceuta.es/sanidad](http://www.ceuta.es/sanidad)

**Edita:** Consejería de Sanidad y Consumo  
**I.S.S.N:** 1988-8880. **Depósito Legal:** CE.95-2007