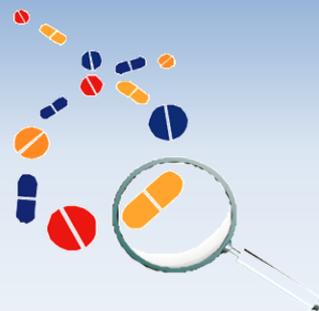


# Boletín informativo CENADIM



ISSN 1990-6528

Año 11, Edición 39, Marzo 2016

## En esta edición: pág.

- Editorial 1
- Actualización de los medicamentos a evitar Prescrire 2016 2
- CENADIM *Responde* 5
  - Sorafenib en pacientes pediátricos

## EDITORIAL

### Nuevas moléculas y/o nuevas asociaciones

Todos los años ingresan al mercado farmacéutico un gran número de moléculas nuevas, tanto de origen químico, biológico o biotecnológico, o nuevas asociaciones de moléculas ya existentes que anuncian prometedores resultados en el tratamiento de diversas enfermedades. En el año 2015, la Agencia Europea de Medicamentos<sup>1</sup> (EMA, del inglés *European Medicines Agency*) ha aprobado 39 moléculas nuevas. Por su parte, la *Food and Drug Administration*<sup>2</sup> (FDA) de los Estados Unidos de América aprobó 45, incluyendo moléculas químicas y biológicas.

Estos avances en el desarrollo de moléculas nuevas es un gran logro de la ciencia en beneficio de la salud de los pacientes, sobre todo en aquellas condiciones clínicas donde la cobertura farmacológica es carente. Sin embargo, tal como se ha venido observando en los últimos años, es poco frecuente que estos fármacos y/o asociaciones aporten una mejora sustancial en criterios de efectividad y seguridad al compararlo con el arsenal terapéutico ya existente. No obstante, lo que sí es evidente en la gran mayoría de casos es el alto costo con el que estas nuevas tecnologías ingresan a los mercados.

En el presente boletín se muestra un resumen de la lista de medicamentos a evitar citados por Prescrire 2016, y que están disponibles en nuestro país, donde se incluyen algunos medicamentos que han ingresado en los últimos años al mercado farmacéutico y que hasta la fecha no han demostrado un perfil beneficio-riesgo favorable, o existen alternativas con un mejor balance beneficio-riesgo, o por presentar eficacia similar al placebo o por asociarse a reacciones adversas graves.

### Comité editorial

1. European Medicine Agency (EMA). Novel Drug Approvals for 2015. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Brochure/2016/01/WC500199664.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Brochure/2016/01/WC500199664.pdf)
2. Food and Drug Administration (FDA). Novel Drug Approvals for 2015. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/UCM485053.pdf>

# Actualización de los medicamentos a evitar *Prescrire* 2016

La revista francesa *Prescrire* ha publicado su actualización 2016 de la lista de medicamentos a evitar. En esta revisión se hace un análisis de todos aquellos medicamentos evaluados en los últimos 6 años (2010 - 2015), y se muestra aquellos cuya relación beneficio-riesgo es desfavorable por sus efectos adversos desproporcionados frente a los beneficios, por existir alternativas con mejor relación beneficio-riesgo, por presentar una eficacia que no supera el efecto placebo o por asociarse a reacciones adversas graves.

En el análisis, *Prescrire* ha identificado **74 fármacos** disponibles en Francia con un balance beneficio-riesgo desfavorable, por lo que su uso debería evitarse. En el 2015, las autoridades francesas han retirado tres medicamentos que desde el 2013 la revista *Prescrire* había recomendado evitar: el neuroléptico asenapina en los episodios maníacos, el hierro dextrano en las anemias y la floctafenina en el dolor moderado. Dentro de los nuevos medicamentos que se incluyen en la lista *Prescrire* 2016 destacan citalopram, escitalopram, diclofenaco y aceclofenaco.

Los medicamentos a evitar según la actualización *Prescrire* 2016 son:

**Oncología:** catumaxomab, defibrotida, panitumumab, trabectedina, vandetanib y vinflunina.

**Cardiología:** aliskireno, fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, ivabradina, nicorandilo, olmesartán y trimetazidina.

**Dermatología/alergología:** mequitazina, omalizumab, prometazina inyectable y tacrolimus tópico.

**Endocrinología:** inhibidores de la DPP-4 (gliptinas) como linagliptina, saxagliptina, sitagliptina y vildagliptina, solas o en combinación con metformina; orlistat.

**Reumatología/ dolor/ osteoporosis/ osteoartritis:**

Analgésicos: inhibidores de la COX-2 (coxibs) como celecoxib, etoricoxib y parecoxib; diclofenaco, acenoflenaco, ketoprofeno en gel y piroxicam por vía sistémica.

**Osteoporosis:** denosumab y ranelato de estroncio.

**Osteoartritis:** diacereina y glucosamina.

**Otros:** metocarbamol, tiocolchicósido, pegloticasa, quinina, colchicina/polvo de opio/tiemonio, dexametasona/salicilamida/salicilato de hidroxietilo, prednisolona/salicilato de dipropilenglicol, en aplicación cutánea.

**Gastroenterología:** domperidona, droperidol y prucaloprida.

**Ginecología:** tibolona.

**Antibióticos:** moxifloxacin y telitromicina.

**Neurología:** donepezilo, galantamina, rivastigmina, memantina, natalizumab, teriflunamida, flunarizina, oxetorona y tolcapona.

**Neumología/otorrinolaringología:** omalizumab, folcodina, tixocortol asociado a clorhexidina, vasoconstrictores orales y nasales como efedrina, nafazolina, oximetazolina, pseudoefedrina y tuaminoheptano.

**Psiquiatría/adicción:** agomelatina, duloxetina, venlafaxina, citalopram, escitalopram, tianeptina, bupropión, vareniclina, dapoxetina, etifoxina, milnacipran.

En el Perú tenemos 54 medicamentos registrados que se encuentran en el actual listado de medicamentos a evitar publicado por *Prescrire*; los mismos que se detallan a continuación:



**54 medicamentos disponibles en Perú**

## MEDICAMENTOS DISPONIBLES EN PERU

Fármaco	Advertencia	Fármaco	Advertencia
<b>Panitumumab</b>	Indicado en el tratamiento de cáncer colorectal metastásico, no aumenta la supervivencia en los pacientes y presenta efectos adversos que van desde reacciones cutáneas hasta trastornos digestivos fatales en aproximadamente el 90% de pacientes.	<b>Tiocolchicósido</b>	Relajante muscular, sin eficacia demostrada, expone a trastornos gastrointestinales, fotodermatosis, riesgo de convulsiones, es genotóxico y teratógeno.
<b>Aliskireno</b>	Antihipertensivo, no ha demostrado disminución de eventos cardiovasculares y en diabéticos los aumentaba.	<b>Domperidona, droperidol</b>	Por el riesgo de alteraciones cardíacas.
<b>Fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato</b>	Poca eficacia en comparación a placebo y con riesgo de efectos adversos cutáneos, hematológicos y renales.	<b>Prucaloprida</b>	Eficacia modesta en el estreñimiento. Perfil de efectos adversos negativos con efectos adversos cardiovasculares y riesgo teratógeno.

<b>Ivabradina</b>	Expone a problemas visuales y cardiovasculares (infarto y alteraciones del ritmo cardíaco). Se pueden considerar otras alternativas como amlodipino o verapamilo.	<b>Tibolona</b>	Para el tratamiento hormonal sustitutivo en mujeres menopáusicas. Expone a alteraciones cardiovasculares y riesgo de cáncer de mama o de ovario.
<b>Olmesartan</b>	Por sus efectos gastrointestinales como son diarreas crónicas y pérdida de peso, y tal vez mortalidad cardiovascular. Se recomienda usar otros antagonistas de la angiotensina II.	<b>Moxifloxacino</b>	Consideran que su perfil de eficacia no es mejor que el resto y que expone a riesgos importantes como hepatitis fulminante y problemas cardíacos
<b>Trimetazidina</b>	Utilizado en la angina de pecho. Es de eficacia incierta, su uso expone a síndrome de Parkinson, alucinaciones y trombocitopenia. Se pueden considerar otras alternativas como amlodipino o verapamilo.	<b>Telitromicina</b>	Espectro de acción similar a la alternativa y mayor riesgo de prolongación QT. También se han descrito casos de hepatitis.
<b>Omalizumab (Nuevo 2016)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Indicado en urticaria crónica. No presenta más eficacia que un corticoide y expone a reacciones adversas de tipo cardíacas e hipersensibilidad.</li> <li>Para el asma persistente y para urticaria crónica espontánea. Presenta un perfil de efectos adversos demasiado importante (infecciones, reacciones de hipersensibilidad).</li> </ul>	<b>Donepezilo, galantamina, rivastigmina, memantina</b>	Ninguno de ellos ha demostrado eficacia en retrasar la evolución de la enfermedad.
<b>Tacrolimus dérmico</b>	Inmunosupresor para eczema atópico, expone a riesgo de cáncer de piel y linfomas, eficacia no superior a un corticoide.	<b>Natalizumab y teriflunomida</b>	Presentan un perfil de efectos adversos negativos.
<b>Linagliptina, saxagliptina, sitagliptina y vildagliptina</b>	No han demostrado eficacia clínica en las complicaciones de la diabetes (accidentes cardiovasculares, insuficiencia renal, alteraciones neurológicas), presentan efectos adversos de hipersensibilidad graves (anafilaxia, síndrome de Steven-Johnson), se recomienda la metformina, glibenclamida o insulina; y a su vez utilizar niveles menos estrictos de hemoglobina glicosilada.	<b>Flunarizina</b>	Para la migraña, con una eficacia modesta.
<b>Orlistat</b>	Eficacia modesta y temporal en términos de pérdida de peso, dentro de los efectos adversos tenemos los trastornos digestivos (modifica la absorción de vitaminas liposolubles A, D, E y K, hormonas tiroideas y algunos medicamentos), daño hepático, hiperoxaluria y fracturas óseas en adolescentes.	<b>Descongestionantes nasales (efedrina, nafazolina, oximetazolina, pseudoefedrina)</b>	Presenta problemas cardiovasculares que pueden llegar a ser graves, a pesar de la indicación para la que están dirigidos.
<b>Diclofenaco y aceclofenaco (Nuevos 2016)</b>	Exponen a un riesgo de efectos adversos cardiovasculares (infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca)	<b>Citalopram y escitalopram (Nuevos 2016)</b>	Por su riesgo de prolongación del intervalo QT y riesgo de torsade de pointes en comparación con otros antidepresivos.
<b>Coxibs (celecoxib, etoricoxib, parecoxib)</b>	Por sus riesgos cardiovasculares.	<b>Agomelatina</b>	Eficacia no demostrada. Perfil efectos adversos que expone a hepatitis, pancreatitis y alteraciones cutáneas.
<b>Ketoprofeno gel</b>	Expone a riesgo de fotosensibilización.	<b>Duloxetina</b>	Alteraciones cardíacas por su actividad noradrenergica. También presenta riesgo hepatitis e hipersensibilidad.
<b>Piroxicam, por vía sistémica</b>	Expone a problemas digestivos y cutáneos (síndrome de Lyell).	<b>Venlafaxina</b>	Presenta un perfil cardíaco negativo.

<b>Denosumab</b>	Eficacia moderada en la prevención de fracturas en osteoporosis. Efectos adversos graves: dolores musculoesqueléticos e infecciones graves incluyendo endocarditis.	<b>Dapoxetina</b>	Eficacia muy modesta en la mejora de la eyaculación precoz.
<b>Ranelato de estroncio</b>	Eficacia moderada en la prevención de fracturas. Efectos adversos desproporcionados (trombosis, infarto de miocardio, muerte por causas cardiovasculares)	<b>Etifoxina</b>	Eficacia mal demostrada para la ansiedad.
<b>Glucosamina<sup>a</sup></b>	Riesgo de reacciones alérgicas (angioedema, nefritis intersticial aguda) y riesgo de hepatitis.	<b>Bupropion y vareniciclina</b>	El tratamiento más recomendado es la terapia sustitutiva con nicotina.
<b>Metocarbamol<sup>b</sup></b>	Relajante muscular, sin eficacia clínica demostrada, expone a muchos efectos indeseables, como son problemas digestivos y trastornos de la piel (incluyendo angioedema).	<b>Asenapina sublingual*</b>	Menos eficaz que otros neurolépticos sobre los episodios de manía en pacientes con trastorno bipolar. Puede causar hipoestesia oral y reacciones de hipersensibilidad graves (angioedema, hipotensión, inflamación de la lengua).
<sup>a</sup> Como suplemento dietético <sup>b</sup> En asociación con paracetamol. A la fecha, en proceso de reinscripción * Excluido en la actualización Prescrire 2016 por haberse retirado del mercado francés, pero está disponible en el mercado peruano.			

Traducido y adaptado de: *La Rev Prescrire. Pour mieux soigner, des médicaments à écarter: bilan 2016*

Los medicamentos son una valiosa herramienta para la prevención, tratamiento y diagnóstico de las enfermedades y problemas de salud. Sin embargo, no existe un medicamento totalmente seguro ni 100% efectivo.

La lista de fármacos a evitar de *Prescrire* no es una lista negra de fármacos absolutamente inservibles y que no deben prescribirse a ningún paciente, sino de aquellos fármacos cuya relación beneficio-riesgo es desfavorable, por existir otras alternativas con mejor relación beneficio-riesgo, por no presentar eficacia superior al placebo y/o por asociarse a reacciones adversas graves. Al prescribir alguno de los medicamentos citados en la lista *Prescrire*, el profesional de la salud debe ponderar los beneficios y riesgos, considerando las características particulares de cada paciente, y evaluar si los beneficios esperados superan a los riesgos previsible.

Dentro de la lista de medicamentos que cita *Prescrire* y que están disponibles en nuestro país, tenemos a cuatro anticuerpos monoclonales (panitumumab, omalizumab, natalizumab y denosumab), los mismos que por su naturaleza biotecnológica son productos que requieren una vigilancia muy estrecha. La DIGEMID<sup>3</sup> ha emitido alertas de seguridad que advierten sobre el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva con natalizumab y riesgo de hipocalcemia sintomática grave, osteonecrosis mandibular, fracturas atípicas de fémur e hipocalcemia con denosumab.

En general, los problemas de tipo cardiovascular son los efectos adversos más comunes en esta lista de *Prescrire*. La inclusión de diclofenaco, aceclofenaco, citalopram y escitalopram ha sido por problemas de seguridad cardiacos. Las advertencias sobre los riesgos cardiovasculares con diclofenaco y aceclofenaco es en relación a medicamentos de administración sistémica.

Muchos de los medicamentos que cita *Prescrire* son de uso frecuente en nuestro medio, por ello se recomienda a los profesionales de la salud hacer una vigilancia muy de cerca a estos medicamentos, para prevenir e identificar posibles problemas de seguridad, así también evaluar si estos medicamentos están siendo efectivos o no en los pacientes, o caso contrario, considerar otras alternativas que puedan ser más seguras y efectivas.

## Referencias bibliográficas

1. La Rev Prescrire. Pour mieux soigner, des médicaments à écarter: bilan 2016 [internet]. 2016 [fecha de acceso marzo 2016]; 36(388): 138-46. Disponible en: <http://www.prescrire.org/Fr/2C47D05BE29D906F701ED82ABB6574CD/Download.aspx>
2. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Base de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos [internet]. [fecha de acceso marzo 2016]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP?seccion=448>
3. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Alertas Digemid [internet]. [fecha de acceso marzo 2016]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=371>



En esta sección se presenta preguntas clínicas y respuestas tomadas del formulario de consultas del CENADIM. La información está diseñada para apoyar a los profesionales de la salud y promover el uso racional de los medicamentos, y no debe, en ningún caso, utilizarse como base para el diagnóstico o tratamiento de elección, y de ninguna manera pretende sustituir la atención médica profesional.

## ¿Existe evidencia científica del uso de sorafenib en pacientes pediátricos?

El sorafenib está indicado en el tratamiento del carcinoma hepatocelular; carcinoma de células renales avanzado en los que ha fracasado la terapia previa con interferón-alfa o interleukina-2 o que se consideran inapropiados para dicha terapia; y carcinoma diferenciado de tiroides en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radiactivo<sup>1</sup>.

La seguridad y eficacia de sorafenib en niños y adolescentes menores de 18 años no ha sido establecida<sup>1,2,3,4</sup>, no se dispone de datos.

Se han reportado algunos estudios fase I, fase II y casos reportes o series de casos, sobre el uso sorafenib solo o en combinación, en pacientes pediátricos, incluyendo estudios en tumores sólidos y leucemias.

En tumores pediátricos o sarcomas en general, el sorafenib no ha demostrado suficiente actividad como agente único<sup>5</sup>. En un estudio fase II, sorafenib como agente único fue inactivo en niños con rhabdomyosarcoma recurrente o refractario, o con tumor de Wilms<sup>6</sup>. Otro ensayo evaluó la dosis máxima tolerada y la toxicidad limitante de dosis de sorafenib y toposotecan por vía oral en pacientes pediátricos con tumores sólidos refractarios o recurrentes (la mayoría sarcomas avanzados), sin embargo la asociación tuvo una actividad limitada<sup>5</sup>. Sorafenib también se ha estudiado en neurofibromas plexiformes, pero su eficacia no está clara<sup>5</sup>. En un estudio de niños con neurofibromatosis tipo 1 y neurofibroma plexiforme, sorafenib no fue tolerado en dosis sustancialmente más bajas que la dosis máxima tolerada en niños y adultos con tumores sólidos<sup>7</sup>. Otro estudio muestra que sorafenib es generalmente bien tolerado en pacientes pediátricos con astrocitoma de bajo grado, incluyendo neurofibromatosis tipo 1, pero puede promover una aceleración inesperada y sin precedentes del crecimiento del tumor<sup>8</sup>.

En cáncer de tiroides papilar (PTC), en un caso reporte de un niño dependiente de ventilación mecánica, sorafenib indujo una respuesta, por lo que podría ser considerado en casos excepcionales en estos pacientes cuando se requiera retrasar el tratamiento definitivo y/o en PTC progresivo refractario a I<sup>131</sup>. Considerar la toxicidad dermatológica aguda moderada como reacción adversa<sup>5,9</sup>.

Sorafenib también se puede combinar con la quimioterapia convencional en la leucemia mieloide aguda (LMA). Una serie de casos pediátricos con LMA más FLT3/ITD tratados con sorafenib post trasplante de progenitores hematopoyéticos, sugiere que la administración temprana de sorafenib es factible y tolerable en estos pacientes y que puede ser una estrategia terapéutica efectiva, particularmente en pacientes con enfermedad mínima residual o recurrente en el período peritrasplante. Sin embargo, se necesitan más estudios para definir mejor el perfil de toxicidad, incluyendo los efectos cardíacos, y determinar el contexto óptimo para este tipo de tratamiento<sup>10</sup>. En un caso reporte, un niño de 10 años con LMA más FLT3-ITD-positivo desarrolló el síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES, del inglés *posterior reversible encephalopathy syndrome*) durante el tratamiento con sorafenib. Sería el primer caso pediátrico con LMA que desarrolla PRES que podría ser atribuido al uso de sorafenib<sup>11</sup>.

El tratamiento de sorafenib y azacitidina también puede ser una estrategia terapéutica eficaz para los pacientes con LMA con anomalías en la vía *Ras*. En un caso reporte, una niña con LMA con monosomía 7 y mutación somática PTPN11 refractaria a la quimioterapia convencional, respondió al régimen sorafenib y azacitidina seguida de trasplante de células madre<sup>12</sup>. Un ensayo fase I de niños y adolescentes con LMA refractaria o en recaída concluyó que la terapia de sorafenib en combinación con clofarabina y citarabina fue eficaz y tolerable en estos pacientes<sup>13</sup>. Watt *y col*, reportaron tres pacientes pediátricos con LMA

refractaria o en recaída que lograron una remisión sostenida con sorafenib<sup>14</sup>.

### Dosis tolerada máxima (DTM)

En estudios fase I y II, sorafenib ha demostrado buena tolerabilidad con dosis similares a la de adultos por área de superficie corporal, en pacientes con tumores sólidos o leucemias refractarias<sup>15</sup>. La DTM de sorafenib administrado dos veces al día en un régimen continuo fue de 200mg/m<sup>2</sup> para niños con tumores sólidos refractarios<sup>6,15</sup> y 150mg/m<sup>2</sup> para niños con leucemias refractarias<sup>13,15</sup>.

### Toxicidades limitantes de dosis (TLD)

La toxicidad y farmacocinética de sorafenib en niños parece ser similar a la de adultos<sup>13,15</sup>, aunque algunos datos farmacocinéticos sugiere que la vida media de sorafenib puede ser mayor de 24 horas en algunos pacientes pediátricos<sup>10</sup>. En tumores sólidos, las TLD fueron hipertensión, dolor, erupción cutánea /urticaria, trombocitopenia, neutropenia febril y aumento de ALT/AST<sup>15</sup>. En pacientes con leucemias refractarias o en recaídas, la reacción cutánea mano-pie y las erupciones fueron las TLD<sup>13</sup>. Los niños con leucemia o tumores sólidos que recibieron sorafenib en combinación con otros agentes, experimentaron reacciones cutáneas mano-pie de grado 2 y 3, y erupciones con mucha mayor incidencia<sup>13,15</sup>.

### Sorafenib

(antineoplásico, inhibidor de quinasa)

#### Embarazo: Contraindicado

No hay reportes que describan el uso de sorafenib en embarazadas. Datos en animales indican que hay riesgos. El sorafenib inhibe la angiogénesis, un componente crítico del desarrollo embrionario y fetal. El fabricante recomienda que se debe usar métodos anticonceptivos adecuados durante la terapia y por 2 semanas después de completar la misma.

#### Lactancia: Contraindicado

No hay reportes que describan el uso de sorafenib durante la lactancia. El peso molecular (433 para ácido libre) y la vida de eliminación prolongada sugieren que el fármaco podría excretarse en la leche materna. Dado que es un ácido, si se excreta, el coeficiente leche/plasma sería < 1. Los efectos de esta exposición en un lactante son desconocidos, pero pueden ocurrir toxicidades severas. En adultos, las reacciones cutáneas mano-pie y el rash fueron los efectos adversos más comunes, pero la diarrea, hemorragia e hipertensión también fueron comunes.

## Referencias bibliográficas

1. European Medicine Agency (EMA). Ficha técnica de NEXAVAR [internet]. [acceso mar 2016]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000690/WC500027704.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf)
2. DRUGDEX® Evaluations. En: Micromedex 2.0 [Internet]. Truven Health Analytics Inc. 2015. Sorafenib [acceso mar 2016]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>
3. American Society of Health System Pharmacists, Inc., DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. 249013, Sorafenib; [actualizado 20 ene 2016, acceso mar 2016]. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/>
4. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Ficha técnica de NEXAVAR [internet]. [acceso mar 2016]. Disponible en: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/021923s016lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021923s016lbl.pdf)
5. Reed D, Mascarenhas L, Manning K, y col. Pediatric phase I trial of oral sorafenib and topotecan in refractory or recurrent pediatric solid malignancies. *Cancer Med* [internet]. 2016 Feb [acceso mar 2016]; 5(2):294-303. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4735769/>
6. Kim A, Widemann BC, Krailo M, y col. Phase 2 trial of sorafenib in children and young adults with refractory solid tumors: A report from the Children's Oncology Group. 2015. *Pediatr Blood Cancer* [internet]. 2015 [acceso mar 2016]; 62(9):1562-6. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.25548/pdf>
7. Kim A, Dombi E, Tepas K, y col. Phase I Trial and Pharmacokinetic Study of Sorafenib in Children With Neurofibromatosis Type I and Plexiform Neurofibromas. *Pediatr Blood Cancer* [internet]. Mar 2013 [acceso mar 2016]; 60(3):396-401. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.24281/pdf>
8. Karajannis MA, Legault G, Fisher M, y col. Phase II study of sorafenib in children with recurrent or progressive low-grade astrocytomas 2014. *Neuro Oncol* [internet]. Oct 2014 [acceso mar 2016]; 16(10):1408-16. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4165419/pdf/nou059.pdf>
9. Iyer P, Mayer J, Ewig J. Response to sorafenib in a pediatric patient with papillary thyroid carcinoma with diffuse nodular pulmonary disease requiring mechanical ventilation. 2014. *Thyroid* [internet]. ene 2014 [acceso mar 2016]; 24(1):169-74. Disponible en: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/thy.2012.0468>
10. Tarlock K, Chang B, Cooper T, y col. Sorafenib treatment following hematopoietic stem cell transplant in pediatric FLT3/ITD acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer* [internet]. jun 2015 [acceso mar 2016]; 62(6):1048-54. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.25437/pdf>
11. Tavil B, Isgandarova F, Bayhan T, y col. Sorafenib-induced Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in a Child With FLT3-ITD-positive Acute Myeloid Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* [internet]. Abr 2016 [acceso mar 2016]; 38(3):240-2. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26907662>
12. Dahl N, Michaels S, McMasters R, y col. Azacitidine and Sorafenib Therapy in a Pediatric Patient With Refractory Acute Myeloid Leukemia With Monosomy 7 and Somatic PTPN11 Mutation. *Pediatr Blood Cancer* [internet]. 2016 [acceso mar 2016]; 63(3):551-3. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.25805/pdf>
13. Inaba H, Rubnitz J, Coustan-Smith E, y col. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the multikinase inhibitor sorafenib in combination with clofarabine and cytarabine in pediatric relapsed/refractory leukemia. *J Clin Oncol* [internet]. ago 2011 [acceso mar 2016]; 29(24):3293-300. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/29/24/3293.full.pdf>
14. Watt T, Cooper T. Sorafenib as treatment for relapsed or refractory pediatric acute myelogenous leukemia. *Pediatr Blood Cancer* [internet]. oct 2012 [acceso mar 2016]; 59(4):756-7. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.23394/pdf>
15. Widemann B, Kim A, Fox E, y col. A Phase I Trial and Pharmacokinetic Study of Sorafenib in Children with Refractory Solid Tumors or Leukemias: A Children's Oncology Group Phase I Consortium Report 2012. *Clin Cancer Res* [internet]. 2012 [acceso mar 2016]; 18(21): 6011-6022. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4008314/pdf/nihms424997.pdf>
16. Briggs G. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 10 ed. ED. Wolter Kluwer. 2015. pp. 1274-75

Noticias publicadas enero - marzo a través de la página web del CENADIM:

- ▶ **La FDA aprueba Defitelio® (defibrotida sódica) para el tratamiento de la enfermedad veno-oclusiva (EVO) hepática con disfunción renal o pulmonar después del trasplante de células madre hematopoyéticas**
- ▶ **La FDA aprueba el Cinqair (Reslizumab) para el tratamiento de asma severa**
- ▶ **La FDA advierte sobre varios problemas de seguridad con los opioides y solicita modificaciones en los rotulados**
- ▶ **Riesgo de neumonía asociado a la administración de corticoides inhalados para el tratamiento de la EPOC**
- ▶ **El Instituto de Salud Pública de Chile informa sobre efectos adversos por mal uso de fármacos estimulantes del sistema nervioso central**
- ▶ **Riesgo de osteonecrosis mandibular asociado a la administración de aflibercept**
- ▶ **Revisión del riesgo de deterioro de la función renal durante el tratamiento a largo plazo con imatinib mesilato**
- ▶ **FDA aprueba primera proteína de factor de coagulación unida a albúmina para el tratamiento de pacientes con hemofilia B**
- ▶ **Nuevas recomendaciones para minimizar el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada a natalizumab**

**Ver más NOTICIAS**

<http://bvccenadim.digemid.minsa.gob.pe/noticias>

## Boletín informativo CENADIM

### Director General de la DIGEMID

Rubén Espinoza Aguirre

### Directora de la Dirección Ejecutiva de Acceso y Uso de Medicamentos y otras tecnologías

Susana Vásquez Lezcano

### Comité Editorial

Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos

### Editor jefe

Roselly Robles Hilario

### Coordinador

Karina Gutiérrez García

### Apoyo administrativo

Mary Valle Segovia  
Rosmeri Mori Cueva

### Correo electrónico

[cenadim@digemid.minsa.gob.pe](mailto:cenadim@digemid.minsa.gob.pe)

### Página web

<http://bvccenadim.digemid.minsa.gob.pe/>

### Teléfono

452-2833 / 631-4300 Anexo 6708

### Dirección

Dirección General de Medicamentos,  
Insumos y Drogas - DIGEMID  
Av. Parque de las Leyendas N° 240  
San Miguel, Lima - Perú



**RED CIMLAC**

Red de Centros de  
Información de Medicamentos de  
Latinoamérica y el Caribe

DURG La • OPS/OMS

\* La REDCIMLAC no se responsabiliza por el contenido de esta publicación

El Boletín Informativo CENADIM es una publicación trimestral de difusión libre en formato electrónico, elaborado por el Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM) y destinado a los profesionales de la salud con el fin de informar y contribuir a promover el uso racional de los medicamentos, cuyo contenido no representa la posición de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud del Perú.