

BOLETÍN MENSUAL DE LA AEMPS

Sobre medicamentos de uso humano y productos sanitarios

Septiembre de 2014

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD



agencia española de medicamentos y productos sanitarios

ÍNDICE

MEDICAMENTOS DE USO HUMANO.....	1
Nuevos medicamentos.....	1
Cambios de especial interés sanitario en medicamentos ya autorizados	6
Nuevas indicaciones con dictamen positivo para su autorización.....	6
Información sobre seguridad.....	8
Resúmenes de las notas informativas.....	8
Cartas dirigidas a los profesionales sanitarios	12
Otra información de seguridad.....	13
Otra información de interés	14
PRODUCTOS SANITARIOS, COSMÉTICOS Y PRODUCTOS DE CUIDADO PERSONAL.....	15
Cosméticos y productos de cuidado personal.....	15

Fuente: AEMPS. Se autoriza la reproducción total o parcial del contenido de esta información, siempre que se cite expresamente su origen.
La AEMPS pone a su disposición un servicio gratuito de suscripción a sus contenidos en la web: <http://www.aemps.gob.es> en la sección "listas de correo".

CORREO ELECTRÓNICO

comunicacion@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID
TEL: 902 101 322

MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Nuevos medicamentos

En el presente informe se reseñan los medicamentos ya evaluados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), considerados de mayor interés para el profesional sanitario. Se trata de opiniones técnicas positivas de la AEMPS que son previas a la autorización y puesta en el mercado del medicamento, lo que sucederá dentro de algunos meses.

Una vez los medicamentos se hayan autorizado, toda la información de cada uno de ellos (desde la ficha técnica y prospecto, hasta sus condiciones de prescripción, uso y disponibilidad real en el mercado) se podrá consultar en la web de la AEMPS, dentro de la sección [CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS](#).

- **Cyramza (RAMUCIRUMAB)**

- Indicación aprobada:

Está indicado en combinación con paclitaxel para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico avanzado o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica con progresión de la enfermedad tras quimioterapia previa con platino y fluoropirimidina.

En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico avanzado o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica con progresión de la enfermedad tras quimioterapia previa con platino o fluoropirimidina, para quienes el tratamiento en combinación con paclitaxel no es apropiado.

- El principio activo es ramucirumab, un anticuerpo humano antagonista que se une específicamente al receptor 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y bloquea la angiogénesis al unirse al VEGF-A, VEGF-C y VEGF-D.
- En los ensayos clínicos ha mostrado que mejora la supervivencia en pacientes en comparación con la quimioterapia sola (cuando se utiliza en combinación con quimioterapia), y en comparación con placebo (cuando se usan solos).
- Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron: fatiga, astenia, neutropenia, leucopenia, diarrea, epistaxis e hipertensión.
- Se recomienda su prescripción y supervisión por médicos con experiencia en la administración de terapia anticancerígena.

- **Egranli (BALUGRASTIM)**

- Indicación aprobada:

Para la reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de la neutropenia febril en pacientes adultos tratados con quimioterapia citotóxica para neoplasias malignas (con excepción de leucemia mieloide y síndromes mielodisplásicos).

- El principio activo es balugrastim un medicamento inmunoestimulador que regula la producción y liberación de neutrófilos funcionales de la médula ósea.

- En los ensayos clínicos ha mostrado que reduce la gravedad de la neutropenia y la incidencia de la neutropenia febril tras la administración de quimioterapia citotóxica.
 - Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron: dolor musculoesquelético, trombocitopenia, cefalea, leucocitosis, reacciones de la piel y aumento de enzimas hepáticas.
 - Se recomienda su prescripción y supervisión por médicos con experiencia en oncología o hematología.
- **Harvoni (SOFOSBUVIR / LEDIPASVIR)**
 - Indicación aprobada:

Tratamiento de la Hepatitis C crónica en adultos. Para conocer la actividad específica de los genotipos del virus de la hepatitis C ver secciones 4.4 y 5.1 de la ficha técnica.
 - Los principios activos son ledipasvir y sofosbuvir, una combinación a dosis fija de dos antivirales activos directos. El metabolito activo de sofosbuvir es un inhibidor pangenotípico de la NS5B RNA polimerasa del virus de la hepatitis C mientras el ledipasvir tiene como diana la proteína NS5A del virus.
 - En los ensayos clínicos esta combinación, con o sin rivabirina, ha mostrado tener una eficacia alta contra los genotipos 1, 3 y 4, incluyendo pacientes post-trasplante y/ o con cirrosis compensada.
 - Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron: fatiga y cefalea.
 - Se recomienda su prescripción y supervisión por médicos con experiencia en el tratamiento de la Hepatitis C crónica en adultos.
 - **Ketoconazol HRA Pharma (KETOCONAZOL)**
 - Indicación aprobada:

Tratamiento del síndrome de Cushing endógeno en adultos y adolescentes mayores de 12 años.
 - El principio activo es ketoconazol, un potente inhibidor de la síntesis del cortisol, aldosterona y andrógenos debido a su capacidad de inhibir algunas enzimas del citocromo P450 en las glándulas suprarrenales. Ketoconazol además es un potente inhibidor de la síntesis androgénica. Aparte del efecto de bloqueo adrenal, ketoconazol también puede tener efectos directos sobre las células tumorales corticotrópicas en pacientes con enfermedad de Cushing.
 - En los ensayos clínicos este medicamento ha mostrado que controla el hipercortisolismo a largo plazo. La mejoría bioquímica y hormonal que se observa (descenso o normalización de los niveles urinarios de cortisol libre) se asocia normalmente a mejoría clínica de los síntomas del síndrome de Cushing. La experiencia clínica indica que ketoconazol puede ser una alternativa a corto y largo plazo en el manejo de los pacientes con síndrome de Cushing endógeno, cuando el tratamiento farmacológico está indicado.
 - Ketoconazol vía oral ha estado autorizado durante décadas en varios países de la Unión Europea para el tratamiento de infecciones fúngicas, aunque se ha utilizado también fuera de indicación en el manejo del síndrome de Cushing. Sin embargo, en 2013 las autoridades sanita-

rias retiraron del mercado las formulaciones orales de ketoconazol al considerar que el beneficio que se obtenía de tratar las infecciones fúngicas con este medicamento no superaba los riesgos derivados de su toxicidad hepática. (Ver [Nota informativa MUH \(FV\), 21/2013](#)).

- Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron: insuficiencia adrenal, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, prurito, erupciones e incremento de las enzimas hepáticas. La reacción adversa más importante desde el punto de vista clínico es la hepatotoxicidad que obliga a monitorizar la función hepática antes y durante el tratamiento. Debe monitorizarse también la función adrenal y los cambios en el electrocardiograma. Además, se debe valorar cuidadosamente el potencial de interacciones fármaco-fármaco, que pueden producirse como consecuencia de su metabolismo.
- Se recomienda su prescripción y supervisión por médicos con experiencia en endocrinología o medicina interna que dispongan de laboratorio para monitorizar la respuesta bioquímica, dado que la dosis se debe ajustar de acuerdo a los niveles de cortisol y con el fin de normalizar sus niveles.
- Ketoconazol HRA fue designado como medicamento huérfano para el tratamiento de síndrome de Cushing el 23 de abril de 2012 y presentado posteriormente por la compañía para registro.
- El CHMP ha evaluado esta solicitud por procedimiento acelerado con el objetivo de facilitar el acceso de la comunidad a un medicamento para el que había una necesidad médica no cubierta en ese momento.

- **Lymphoseek (TILMANOCEPT)**

- Indicación aprobada:

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Este medicamento radiomarcado está indicado para la obtención de imágenes y la detección intraoperatoria de ganglios linfáticos centinela que drenan de un tumor primario en pacientes adultos con cáncer de mama, melanoma, o carcinoma epidermoide localizado de la cavidad oral. La adquisición de imágenes y la evaluación intraoperatoria puede ser realizada usando un dispositivo de detección gamma.

- La sustancia activa es tilmanocept, un radiofármaco que se une específicamente a las proteínas del receptor de unión a la manosa que se encuentran sobre la superficie de los macrófagos y células dendríticas presentes en los nódulos linfáticos que drenan del tumor (ganglios linfáticos centinela).
- La eficacia clínica de Lymphoseek en pacientes con cáncer de mama y melanoma se evaluó en dos estudios analizando la concordancia entre Lymphoseek y los colorantes azules para la detección *in vivo* de los ganglios linfáticos centinela.

En un estudio en pacientes con cáncer carcinoma epidermoide de cavidad oral que evaluó la capacidad de Lymphoseek para detectar ganglios linfáticos positivos histológicamente se encontró que Lymphoseek tiene una tasa de falsos negativos del 2,5%.

- La incidencia de efectos adversos parece baja, y la exposición a la radiación y dosis absorbidas está dentro de los límites aceptables.

- Se recomienda su prescripción y supervisión por médicos con experiencia en la realización e interpretación de los procedimientos de detección de ganglios linfáticos centinela, así como debidamente autorizados para el uso y manipulación de radionucleidos, y en centros asistenciales autorizados.

- **Moventig (NALOXEGOL)**

- Indicación aprobada:

Tratamiento del estreñimiento inducido por opiáceos en pacientes adultos que no responden adecuadamente a laxantes. Está sujeto a prescripción médica.

- El principio activo es naloxegol, un antagonista de receptores opiodes periféricos empleado como medicamento para el estreñimiento inducido por opioides. Naloxegol actúa como antagonista de los receptores opioides μ periféricos en el tracto gastrointestinal debido a su estructura química que es un derivado pegilado de la naloxona, antagonista de los receptores opioides μ , por ello disminuye el estreñimiento inducido por opiáceos sin afectar sus efectos analgésicos sobre el sistema nervioso central. De hecho, la pegilación reduce la permeabilidad pasiva de naloxegol y sirve de sustrato para el transportador de glicoproteína P. Como consecuencia de la poca permeabilidad y aumento del flujo de naloxegol a través de la barrera hematoencefálica relacionado con las propiedades de la glicoproteína P, la penetración de naloxegol en el sistema nervioso central es mínima.
- En los ensayos clínicos ha mostrado que disminuye el estreñimiento inducido por opiáceos sin afectar sus efectos analgésicos sobre el sistema nervioso central. Este medicamento ha mostrado producir tasas de respuesta más altas que el placebo en la variable principal de eficacia, definida como más de 3 movimientos espontáneos del intestino por semana y un cambio desde valores basales de más de un movimiento espontáneo del intestino por semana, durante al menos 9 de las 12 semanas del estudio y en 3 de las 4 últimas semanas.
- Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron: dolor abdominal, diarrea, náuseas, cefalea y flatulencia. La mayoría de los efectos adversos gastrointestinales fueron leves a moderados, se produjeron al principio del tratamiento y se resolvieron con administración continuada del medicamento. Se comunicaron en varias ocasiones molestias por calambres. Por lo tanto, Naloxegol, a dosis de 12,5 mg y 25 mg, generalmente es seguro y se tolera bien en comparación con placebo en el tratamiento de pacientes con estreñimiento inducido por opiáceos con dolor no relacionado con cáncer.

- **Rezolsta (DARUNAVIR/ COBICISTAT)**

- Indicación aprobada

Está indicado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de adultos mayores de 18 años, infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH I). Las pruebas genotípicas deben guiar el uso de Rezolsta (Ver secciones 4.2, 4.3, 4.4 y 5.1 de la ficha técnica).

- Rezolsta es una combinación a dosis fijas de darunavir (un antirretroviral) y cobicistat (un potenciador farmacocinético). El principio activo es darunavir, un inhibidor de la proteasa del VIH-I.
- En los ensayos clínicos ha mostrado que proporciona una supresión virológica sostenible si se administra como parte de una combinación con otros medicamentos antirretrovirales en el tratamiento de la infección VIH-I.

- Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron: diarrea, náuseas y erupción cutánea.

- **Trulicity (DULAGLUTIDA)**

- Indicación aprobada:

Está indicado en adultos con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico como:

- Monoterapia:

Quando la dieta y el ejercicio solos no proporcionan el adecuado control glucémico en pacientes para los que el uso de metformina está considerado inapropiado debido a su intolerancia o contraindicación.

- Tratamiento concomitante:

En combinación con otros antidiabéticos incluyendo la insulina, cuando estos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionan adecuado control glucémico (Ver sección 5.1 de la ficha técnica para datos con respecto a diferentes combinaciones).

- El principio activo es dulaglutida, un agonista del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1) generado por fusión de un análogo de GLP-1 a un fragmento de inmunoglobulina humana modificada que resulta en prolongación de la vida media. Al igual que la GLP-1 nativa, dulaglutida mejora la secreción de insulina dependiente de la glucosa y reduce la liberación de glucagón.
- En los ensayos clínicos ha mostrado un efecto clínicamente relevante sobre el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 tanto en combinación con otros antidiabéticos, incluyendo insulina, o en monoterapia cuando la metformina no puede utilizarse. Tiene un efecto beneficioso sobre el peso corporal.
- Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron: la hipoglucemia, cuando se usa en ciertas combinaciones, y alteraciones gastrointestinales como náuseas y diarrea.

- **Vargatef (NINTEDANIB)**

- Indicación aprobada:

Está indicado en combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma de pulmón no microcítico localmente avanzado, metastásico o localmente recidivante después de la primera línea de quimioterapia.

- El principio activo es nintedanib, un inhibidor de la tirosina quinasa que bloquea la actividad quinasa de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular, los receptores de factores de crecimiento derivados de plaquetas y los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos, crucial para la proliferación y supervivencia de células endoteliales y perivasculares y, finalmente, inhibe la angiogénesis tumoral.
- En los ensayos clínicos, nintedanib en combinación con docetaxel ha mostrado que mejora la supervivencia libre de progresión y la supervivencia total en comparación con docetaxel asociado a placebo.

- Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron: neutropenia (incluyendo neutropenia febril), anorexia, alteraciones electrolíticas, neuropatía periférica, sangrados, diarrea, vómitos, náuseas, aumento de transaminasas, mucositis (incluyendo estomatitis) y erupción cutánea.
- Se recomienda su prescripción y supervisión por médicos con experiencia en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico.

Cambios de especial interés sanitario en medicamentos ya autorizados

Nuevas indicaciones con dictamen positivo para su autorización

Para las indicaciones ya autorizadas se recomienda consultar el texto completo de las mismas en las fichas técnicas disponibles en la web de la AEMPS, dentro de la sección [CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS](#).

- **Prezista (DARUNAVIR) 75/150/300/600 mg comprimidos**

- Nueva indicación:

Prezista, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, está indicado para el tratamiento de pacientes con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH-I) en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

Prezista 75/150/300/600 mg comprimidos puede utilizarse para proporcionar adecuadas pautas posológicas (ver sección 4.2 de la ficha técnica):

- Para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana VIH-I en pacientes adultos previamente tratados con tratamiento antirretroviral (TAR), incluyendo aquellos que han sido ampliamente pretratados.
- Para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH-I) en pacientes pediátricos con TAR a partir de los 3 años de edad y con al menos 15 kg de peso.

Antes de iniciar el tratamiento con Prezista coadministrado con dosis bajas de ritonavir, es preciso prestar una especial atención al historial de tratamiento del paciente y las mutaciones asociadas con agentes diferentes. El uso de Prezista debe guiarse por el historial de tratamiento y el análisis del genotipo o fenotipo (cuando proceda).

- Indicación autorizada anteriormente:

Prezista, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, está indicado para el tratamiento de pacientes con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH-I) en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

Prezista 75/150/300/600 mg comprimidos puede utilizarse para proporcionar adecuadas pautas posológicas (ver sección 4.2 de la ficha técnica):

- Para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana VIH-I en pacientes adultos previamente tratados con tratamiento antirretroviral (TAR), incluyendo aquellos que han sido ampliamente pretratados.

- Para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH-1) en pacientes pediátricos previamente tratados con TAR a partir de los 3 años de edad y con al menos 15 kg de peso.

Antes de iniciar el tratamiento con Prezista coadministrado con dosis bajas de ritonavir, es preciso prestar una especial atención al historial de tratamiento del paciente y las mutaciones asociadas con agentes diferentes. El uso de Prezista debe guiarse por el historial de tratamiento y el análisis del genotipo o fenotipo (cuando proceda).

- **Prezista (DARUNAVIR) 100 mg/ ml suspensión oral; 400 mg y 800 mg comprimidos**

- Nueva indicación:

Prezista, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, está indicado para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH-1) en combinación con otros medicamentos antirretrovirales en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 3 años de edad y con al menos 15 kg de peso corporal (ver sección 4.2 de la ficha técnica).

Prezista, co-administrado con cobicistat está indicado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH-1) en pacientes adultos (ver sección 4.2 de la ficha técnica).

Antes de iniciar el tratamiento con Prezista coadministrado con cobicistat o dosis bajas de ritonavir, es preciso prestar una especial atención al historial de tratamiento del paciente y las mutaciones asociadas con agentes diferentes. El uso de Prezista debe guiarse por el historial de tratamiento y el análisis del genotipo o fenotipo (cuando proceda).

- Indicación autorizada anteriormente de Prezista 100 mg/ml suspensión oral:

Prezista, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, está indicado para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH-1) en combinación con otros medicamentos antirretrovirales en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 3 años de edad y con al menos 15 kg de peso corporal (ver sección 4.2 de la ficha técnica).

Antes de iniciar el tratamiento con Prezista coadministrado con dosis bajas de ritonavir, es preciso prestar una especial atención al historial de tratamiento del paciente y las mutaciones asociadas con agentes diferentes. El uso de Prezista debe guiarse por el historial de tratamiento y el análisis del genotipo o fenotipo (cuando proceda).

- Indicación autorizada anteriormente de Prezista 400 mg y Prezista 800 mg comprimidos:

Prezista, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, está indicado para el tratamiento de pacientes con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH-1) en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

Prezista 400 y Prezista 800 mg comprimidos puede utilizarse para proporcionar adecuadas pautas posológicas para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana VIH-1 en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 12 años de edad y con al menos 40 kg de peso corporal que son:

- naïve al tratamiento antirretroviral (TAR) (ver sección 4.2 de la ficha técnica).
- previamente tratados con medicamentos ARV sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (DRV-RAMs), con una carga viral plasmática < 100.000 copias/ml y un recuento de linfocitos CD4+ ≥ 100 células $\times 10^6/l$. A la hora de decidir iniciar el tratamiento con Prezista en pacientes previamente tratados con TAR, la prueba genotípica debería dirigir el uso de Prezista (ver secciones 4.2, 4.3, 4.4 y 5.1).

- **Signifor (PASIREOTIDA)**

- Nueva indicación:

20 mg, 40 mg, 60 mg

Signifor está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con acromegalia en los que la cirugía no es una opción o ha fracasado y para los que están inadecuadamente controlados con análogos de somatostatina.

- Indicaciones ya autorizadas:

0,3 mg, 0,6 mg, 0,9 mg

Signifor está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Cushing en los que la cirugía ha fracasado o no es una opción.

Información sobre seguridad

Resúmenes de las notas informativas

Durante el mes de septiembre, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha emitido cuatro Notas Informativas dirigidas a los profesionales sanitarios. Dichas notas pueden consultarse al completo en www.aemps.gob.es. A continuación se muestra un resumen de las mismas:

- **Interferones beta (Avonex®, Betaferon®, Extavia®, Rebif®): riesgo de microangiopatía trombótica y síndrome nefrótico**

Resumen de la [Nota Informativa MUH \(FV\), 12/ 2014](#)

Las agencias de medicamentos de la Unión Europea, han llevado a cabo la evaluación de los datos disponibles sobre la asociación de microangiopatía trombótica (MAT) y síndrome nefrótico (SN) con el uso de interferones beta en pacientes con esclerosis múltiple.

Estas reacciones se identificaron tras recibirse varios casos, a través de los sistemas de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas. La evaluación ha concluido que el uso de interferones beta puede asociarse con la aparición de MAT, así como de SN con nefropatías subyacentes. En ambos casos, su aparición puede ocurrir transcurridas varias semanas o incluso años desde el inicio del tratamiento.

En base a la revisión realizada, la AEMPS ha recomendado a los profesionales sanitarios implicados en el seguimiento de los pacientes con esclerosis múltiple en tratamiento con interferones beta lo siguiente:

- En relación con la microangiopatía trombótica:
 - Vigilar la aparición de manifestaciones clínicas de MAT y, en tal caso, realizar pruebas de laboratorio para comprobar el nivel de plaquetas y la presencia de esquistocitos en sangre, LDH en suero, así como la función renal.
 - En caso de un diagnóstico de MAT se recomienda suspender de inmediato el tratamiento con interferón beta e iniciar el tratamiento necesario, valorando llevar a cabo el recambio plasmático.

- En relación con el síndrome nefrótico:
 - Vigilar periódicamente la función renal y la aparición de signos o síntomas de SN, especialmente en pacientes con alto riesgo de enfermedad renal.
 - En caso de aparición de SN, se debe iniciar el tratamiento correspondiente y considerar la suspensión del tratamiento con interferón beta.
- **Denosumab (Prolia®, ▼ Xgeva®): riesgo de osteonecrosis mandibular e hipocalcemia**

Resumen de la [Nota Informativa MUH \(FV\), 13/ 2014](#)

La osteonecrosis mandibular (ONM) y la hipocalcemia son dos reacciones adversas conocidas para denosumab en sus distintas indicaciones, no obstante siguen notificándose casos de ambas.

La etiología de la ONM es desconocida, si bien se han identificado determinados factores de riesgo que favorecen su desarrollo: tratamiento previo con bisfosfonatos, edad avanzada, higiene bucal deficiente, procedimientos dentales invasivos, existencia de determinadas comorbilidades (p. ej. enfermedad dental preexistente, anemia, coagulopatía, infección), hábito tabáquico, diagnóstico de cáncer con lesiones óseas y determinados tratamientos concomitantes (p. ej. quimioterapia, medicamentos biológicos antiangiogénicos, corticosteroides, radioterapia de cabeza y cuello).

La hipocalcemia por denosumab se produce al inhibir el medicamento la resorción ósea de los osteoclastos, disminuyendo así la liberación del calcio de los huesos al torrente circulatorio. El riesgo de que esta reacción adversa se produzca aumenta con el grado de insuficiencia renal del paciente.

En relación con las dos reacciones adversas que acaban de exponerse, la AEMPS ha establecido las siguientes recomendaciones dirigidas a los profesionales sanitarios:

I. En relación con el riesgo de osteonecrosis mandibular:

- Antes de iniciar tratamiento con denosumab:
 - deberán evaluarse los factores de riesgo para el desarrollo de ONM.
 - se recomienda realizar una revisión dental y tratamiento preventivo odontológico apropiado.
- No administrar denosumab a pacientes con patologías dentales o mandibulares activas que requieran cirugía, ni a pacientes que no se hayan recuperado tras una cirugía maxilofacial previa.
- Durante el tratamiento con denosumab:
 - Evitar en lo posible, someter a los pacientes con factores de riesgo a procedimientos dentales invasivos.
 - Informar a los pacientes acerca de la importancia de mantener una buena higiene bucal, realizarse revisiones dentales periódicas y comunicar inmediatamente cualquier anomalía en la boca (por ej. movilidad dental, dolor o inflamación).
- Para aquellos pacientes que desarrollen ONM durante el tratamiento, se establecerá un plan terapéutico individualizado en estrecha colaboración con un dentista o cirujano maxilofacial con experiencia en ONM. Se considerará además la pertinencia de interrumpir temporalmente el tratamiento con denosumab hasta que la situación se resuelva y se mitiguen, en la medida de lo posible, los factores de riesgo existentes.

2. En relación con el riesgo de hipocalcemia:

- Antes de iniciar tratamiento con denosumab, deberá corregirse la **hipocalcemia** preexistente.
 - Todos los pacientes deberán recibir suplementos adecuados de calcio y vitamina D, especialmente aquellos que presenten insuficiencia renal grave o se encuentren en diálisis.
 - La monitorización de los niveles de calcio debe realizarse:
 - Antes de administrar la dosis inicial de Xgeva®, así como de cada dosis de Prolia®.
 - Dentro de las dos semanas siguientes a la administración de la dosis inicial en todos los pacientes tratados con Xgeva®, así como en aquellos tratados con Prolia® con riesgo de hipocalcemia (p. ej. pacientes con insuficiencia renal grave).
 - En caso de aparición de síntomas que hagan sospechar hipocalcemia o en aquellos casos donde esté clínicamente indicado.
 - Indicar a los pacientes que comuniquen cualquier síntoma sugestivo de hipocalcemia.
- **Agomelatina (Thymanax®, Valdoxan®) y toxicidad hepática: nuevas recomendaciones de uso**

Resumen de la [Nota Informativa MUH \(FV\), 14/ 2014](#)

En la revisión periódica del balance beneficio-riesgo de este medicamento, se evaluaron los datos actualizados sobre el riesgo de alteraciones hepáticas en el contexto de su uso terapéutico y los datos disponibles sobre el cumplimiento en la práctica clínica de las recomendaciones actuales de monitorización de la función hepática.

Las conclusiones fueron que la eficacia en pacientes de 75 años o más no está demostrada, mientras que las reacciones hepáticas pueden ser más severas en este grupo de población y que el seguimiento de las recomendaciones de monitorización/ control de la función hepática y las contraindicaciones a este respecto incluidas en la ficha técnica está siendo irregular.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios ha recomendado a los profesionales sanitarios:

- No iniciar nuevos tratamientos con agomelatina en pacientes de 75 años de edad o más.
- Revisar en la siguiente consulta el tratamiento con agomelatina en pacientes en este grupo de edad teniendo en cuenta el tiempo en tratamiento, el beneficio individual en cada paciente y en su caso los datos de función hepática.
- Para todos los pacientes, seguir estrictamente las recomendaciones de control de la función hepática incluidas en las fichas técnicas de **Thymanax® y Valdoxan®**, las cuales se resumen a continuación:
 - Antes de iniciar el tratamiento:
 - Realizar pruebas de función hepática y no iniciar el tratamiento si los valores de las enzimas hepáticas superan en 3 veces el límite superior normal.
 - Valorar si el paciente presenta otros factores de riesgo de alteración hepática.

- Durante el tratamiento:
 - Realizar pruebas de función hepática a las 3, 6, 12 y 24 semanas de iniciar el tratamiento o de incrementar la dosis y posteriormente cuando esté clínicamente indicado. Si se observa una elevación de las enzimas hepáticas, repetir la analítica dentro de las 48 horas siguientes.
 - Suspender inmediatamente el tratamiento si el paciente presenta signos o síntomas sugestivos de daño hepático o se observa un incremento de las enzimas hepáticas de 3 veces el valor superior normal.
 - Informar a los pacientes sobre los síntomas sugestivos de daño hepático, indicándoles que, en el caso de que se presenten, busquen atención médica inmediata.
- **Aceclofenaco y riesgo cardiovascular: nuevas restricciones de uso**

Resumen de la [Nota Informativa MUH \(FV\), 15/ 2014](#)

Durante el año 2013, se revisó el riesgo cardiovascular de diclofenaco de administración sistémica, concluyendo que el uso de este medicamento se asocia a un incremento en el riesgo de tromboembolismo arterial, de magnitud similar al observado con los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (Coxib), particularmente cuando se utiliza a dosis altas (150 mg/día) y durante periodos prolongados de tiempo.

De acuerdo a estas conclusiones, y puesto que aceclofenaco se metaboliza en diclofenaco y se relaciona estructuralmente con él, se ha procedido también a evaluar su riesgo cardiovascular.

La evaluación realizada ha puesto de manifiesto que el perfil de aceclofenaco es similar al de diclofenaco en lo que respecta al riesgo trombótico. Así los datos procedentes de estudios epidemiológicos recientes, muestran un incremento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular, particularmente a altas dosis y durante periodos prolongados de tratamiento) en pacientes tratados con aceclofenaco.

De acuerdo a lo anteriormente expuesto, la AEMPS informa a los profesionales sanitarios acerca de las nuevas restricciones de uso para aceclofenaco de administración sistémica:

- Se contraindica la administración de aceclofenaco en pacientes con:
 - Cardiopatía isquémica.
 - Insuficiencia cardiaca congestiva (clasificación II-IV NYHA).
 - Enfermedad arterial periférica.
 - Enfermedad cerebrovascular.
- En pacientes con:
 - Factores de riesgo cardiovascular.
 - Antecedentes de sangrado cerebrovascular.
 - Insuficiencia cardiaca congestiva (clasificación I NYHA).

Sólo se administrará tratamiento con aceclofenaco tras haber realizado una cuidadosa evaluación del riesgo cardiovascular del paciente.

- Dado que los riesgos cardiovasculares de aceclofenaco pueden incrementarse con la dosis y duración del tratamiento, se deberá usar la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible, revisando periódicamente tanto la necesidad de administrar este medicamento como los beneficios obtenidos con el mismo.

Cartas dirigidas a los profesionales sanitarios

Durante el mes de septiembre se han distribuido cinco cartas de seguridad dirigidas a los profesionales sanitarios por parte del Titular de la Autorización de Comercialización de los medicamentos a los que hacen referencia.

Dichas cartas, cuyos contenidos se resumen a continuación, se encuentran disponibles en la página web de la AEMPS, www.aemps.gob.es, dentro de la sección [Cartas de seguridad a los profesionales sanitarios](#). La información detallada de las indicaciones y condiciones de uso autorizadas de cada medicamento se puede consultar en la web de la AEMPS, dentro de la sección [CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS](#).

- [Interferones beta: riesgo de microangiopatía trombótica y síndrome nefrótico](#)

Esta comunicación se lleva a cabo tras la revisión realizada por las agencias reguladoras de medicamentos de Europa después de que recibieran notificaciones de microangiopatía trombótica (MAT) y síndrome nefrótico asociados al uso de medicamentos con interferón beta para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

La conclusión de esta revisión ha sido que no se puede descartar que exista una relación causal entre los medicamentos con interferón beta y el desarrollo de estas dos patologías, por ello se recuerda a los profesionales sanitarios las manifestaciones clínicas de la MAT y se recomienda que en caso de que aparezcan manifestaciones clínicas sugestivas de esta patología, se realice análisis para controlar los niveles de plaquetas en sangre, los niveles de lactato deshidrogenasa en suero y la función renal y se analice también la fragmentación de los eritrocitos en frotis de sangre. Si se diagnostica MAT, es necesario iniciar tratamiento inmediatamente (considerar llevar a cabo el recambio plasmático) y se recomienda suspender de inmediato el tratamiento con interferón beta.

En relación con el síndrome nefrótico se recuerda a los facultativos que vigilen periódicamente la función renal de sus pacientes y estén alerta para detectar signos o síntomas incipientes de síndrome nefrótico, especialmente en pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad renal. En caso de aparición de síndrome nefrótico, se debe iniciar tratamiento inmediatamente y considerar la suspensión del interferón beta.

- [Denosumab 120 mg \(Xgeva®\): Información actualizada con el fin de minimizar el riesgo de osteonecrosis mandibular e hipocalcemia](#)
- [Denosumab 60 mg \(Prolia®\): Información actualizada con el fin de minimizar el riesgo de osteonecrosis mandibular e hipocalcemia](#)

En sendas cartas, los titulares de la autorización de comercialización de los medicamentos comercializados en España con denosumab (Xgeva® y Prolia®) abordan dos reacciones adversas conocidas para este medicamento: la osteonecrosis mandibular y la hipocalcemia.

En dichas comunicaciones, para intentar reducir el riesgo de desarrollar estas patologías, se establecen recomendaciones a los profesionales sanitarios en línea con las indicadas anteriormente en relación con la Nota Informativa de la AEMPS sobre este mismo asunto ([Nota Informativa MUH \(FV\), 13/ 2014](#)).

- [Basiliximab \(Simulect®\): Advertencia sobre su uso fuera de indicación en trasplante cardíaco](#)

Se ha distribuido esta carta con el objetivo de recordar a los profesionales sanitarios implicados en la prescripción de Simulect® (basiliximab), que se trata de un medicamento únicamente indicado para la profilaxis del rechazo agudo de órganos en trasplante renal alogénico *de novo*.

No se han realizado ensayos aleatorizados adecuados comparando Simulect con otros fármacos inductores o con la ausencia de tratamiento de inducción en otro tipo de trasplantes. En ensayos realizados en trasplante cardíaco no se pudo demostrar la eficacia de este medicamento, sin embargo se observó una tasa más elevada de acontecimientos adversos cardíacos graves en los grupos tratados con Simulect en comparación con los grupos tratados con otras terapias de inducción. Para reflejar la falta de datos de eficacia y seguridad favorables en los ensayos clínicos disponibles realizados en trasplante cardíaco, se ha actualizado la información contenida en la Ficha Técnica de este medicamento tal y como se indica a continuación:

“Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Uso en trasplante de corazón

No se ha demostrado la eficacia y seguridad de Simulect para la profilaxis del rechazo agudo en receptores de aloinjertos de órganos sólidos distintos del renal. En varios ensayos clínicos de tamaño reducido en receptores de trasplante cardíaco, se han notificado acontecimientos adversos cardíacos graves, tales como, paro cardíaco (2,2%), aleteo auricular (1,9%) y palpitaciones (1,4%), más frecuentemente con Simulect que con otros fármacos de inducción”.

- [Aceclofenaco: Nuevas contraindicaciones y precauciones de uso](#)

Con esta carta se informa a los profesionales sanitarios acerca de la reciente revisión llevada a cabo a nivel europeo sobre el riesgo cardiovascular de aceclofenaco. En dicha revisión se ha estimado que dado que aceclofenaco se metaboliza a diclofenaco y que además se encuentra estructuralmente relacionado con él, se considera necesario incluir para aceclofenaco las mismas restricciones de uso que en su día se incluyeron para diclofenaco.

Consecuentemente con lo expuesto, se añadirán a la Ficha Técnica de todos los medicamentos con aceclofenaco las contraindicaciones y precauciones de uso anteriormente expuestas en el resumen de la nota informativa de la AEMPS sobre este mismo asunto ([Nota Informativa MUH \(FV\), 15/ 2014](#)).

Otra información de seguridad

- **Soluciones cutáneas de clorhexidina: lesiones químicas incluyendo quemaduras en bebés prematuros**

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC), asesorado por el Comité Pediátrico de la Agencia Europea de Medicamentos, ha evaluado el uso de las soluciones de clorhexidina como método antiséptico previo a la realización de procedimientos invasivos, y su asociación en neonatos a la aparición de quemaduras químicas. En el curso de la evaluación realizada se ha revisado toda la información disponible procedente tanto de la bibliografía publicada como de la notificación espontánea de reacciones adversas.

El PRAC ha considerado necesario enfatizar ante los profesionales sanitarios las precauciones de uso en relación con este asunto, por lo que ha recomendado actualizar las fichas y los prospectos de los medicamentos que contienen clorhexidina, incluyendo información con las siguientes advertencias y recomendaciones:

- Existe riesgo de que se produzcan quemaduras químicas graves cuando se utilizan soluciones de clorhexidina, tanto de base acuosa como alcohólica, en recién nacidos.

- El riesgo parece ser mayor en niños pretérmino, especialmente en aquellos que nacieron antes de la semana 32 y que se encuentran en las primeras 2 semanas de vida.
- Se deberá utilizar la menor cantidad posible de clorhexidina y se evitará en todo momento que el producto se acumule en los pliegues cutáneos del paciente o debajo del mismo. Cualquier exceso de solución, así como cualquier material empapado con el producto que se encuentre en contacto directo con la piel del paciente deberá ser retirado. Cuando sea necesario colocar un vendaje oclusivo en zonas previamente expuestas a clorhexidina, se deberá tener especial cuidado en asegurarse de que en la piel no queda un exceso de producto.
- Se deberá prestar especial atención a los recién nacidos a los que se les haya aplicado desinfección con clorhexidina para detectar y tratar lo más precozmente posible cualquier reacción adversa cutánea que aparezca.

Otra información de interés

- [Informe de Posicionamiento Terapéutico de Decitabina \(Dacogen®\)](#)

(PT-DECITABINA/VI/22072014)

Decitabina (5-aza-2'-desoxicitidina), es un análogo del desoxinucleósido de citidina. A dosis bajas, inhibe de forma selectiva las metiltransferasas del ADN predominando los efectos de la hipometilación de promotores génicos, que puede causar una reactivación de genes supresores tumorales, la inducción de diferenciación celular o la senescencia celular, seguida de la muerte celular programada.

Está autorizado para el tratamiento de pacientes adultos de 65 o más años de edad con diagnóstico reciente de leucemia aguda mieloblástica LAM de novo o secundaria, según la clasificación de la OMS, que no son candidatos a quimioterapia de inducción convencional.

- [Informe de Posicionamiento Terapéutico de Tafamidis \(Vyndaqel®\)](#)

(PT-TAFAMIDIS/VI/22072014)

Tafamidis es un estabilizador específico del tetrámero de la transtiretina. Su especificidad por la proteína transtiretina (TTR) limita el uso de tafamidis a las amiloidosis de tipo transtiretina (ATTR).

Ha sido autorizado en el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina en pacientes adultos con polineuropatía en estadio I para retrasar la alteración neurológica periférica.

- [Documento de preguntas y respuestas sobre el Real Decreto 477/2014, de 13 de junio por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial](#)

Con fecha de 22 de septiembre de 2014, se ha publicado el documento de Preguntas y Respuestas sobre el Real Decreto 477/2014, de 13 de junio por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial.

- [Desabastecimiento de BCG polvo para suspensión intravesical](#)

La AEMPS informó del desabastecimiento del medicamento BCG polvo para suspensión intravesical. Se están realizando las gestiones oportunas para localizarla como medicamento extranjero y proceder a su importación.

PRODUCTOS SANITARIOS, COSMÉTICOS Y PRODUCTOS DE CUIDADO PERSONAL

Cosméticos y productos de cuidado personal

El texto completo se encuentra disponible en la [web de la AEMPS](#).

- [Relación de productos desinfectantes de ambientes y superficies utilizados en los ámbitos clínicos o quirúrgicos autorizados por la AEMPS](#), actualizada a 15 de septiembre de 2014

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha actualizado la relación de productos desinfectantes de ambientes y superficies utilizados en los ámbitos clínicos o quirúrgicos autorizados por la AEMPS.

En el documento aparece el listado de los productos autorizados.

SI DESEA RECIBIR ESTE BOLETÍN EN SU BUZÓN DE CORREO ELECTRÓNICO, PUEDE SUSCRIBIRSE EN LA [WEB DE LA AEMPS, SECCIÓN LISTAS DE CORREO](#) O EN: <http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual>