

BOLETÍN MENSUAL DE LA AEMPS SOBRE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Marzo de 2018

Agencia Española de Medicamentos
y Productos Sanitarios



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Acceda desde su móvil:



ÍNDICE

MEDICAMENTOS DE USO HUMANO	1
Nuevos medicamentos	1
Opiniones positivas.....	1
Cambios de especial interés sanitario en medicamentos ya autorizados.....	5
Nuevas indicaciones con dictamen positivo para su autorización	5
Información de seguridad	6
Comunicaciones sobre seguridad de medicamentos.....	6
Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia	7
Información sobre prevención de riesgos autorizada por la AEMPS (materiales informativos de seguridad)	10
Otra información de interés	11

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: <https://www.aemps.gob.es> en la sección "listas de correo".

CORREO ELECTRÓNICO

smhaem@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID
TEL: 91 822 50 73
FAX: 91 822 51 61

MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Nuevos medicamentos

Opiniones positivas

En el presente informe se reseñan los medicamentos ya evaluados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (en adelante 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](#).

- **Juluca** (DOLUTEGRAVIR / RILPIVIRINA)

- Indicación aprobada:

Tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH 1) en adultos con supresión virológica (niveles de ARN del VIH-1 < 50 copias/mL) en tratamiento antirretroviral estable durante al menos 6 meses sin historia de fallo virológico y sin sospecha ni conocimiento de resistencia a ningún inhibidor de la transcriptasa inversa no-nucleósido o inhibidor de integrasa (ver sección 5.1 de la ficha técnica).

- Estará disponible como comprimidos recubiertos con película (50 mg/25 mg).

- Juluca es una combinación a dosis fija de dolutegravir y rilpivirina. Dolutegravir inhibe la integrasa del VIH, uniéndose al sitio activo de la integrasa y bloqueando la integración del ADN retroviral, que es esencial para la replicación del VIH. La actividad de la rilpivirina está mediada por la inhibición no competitiva de la transcriptasa inversa del VIH-1.

- En los ensayos clínicos ha mostrado que mantiene la supresión de la carga viral de cepas del VIH no resistentes a los inhibidores de la integrasa (documentada o con sospecha clínica).

- Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron insomnio, cefalea, mareos, náuseas y diarrea.

- El tratamiento con Juluca debe ser prescrito por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH.

- **Kanjinti** (TRASTUZUMAB)

- Indicación aprobada:

Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico

Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico (CMM) HER2 positivo:

- En monoterapia, para el tratamiento de aquellos pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano a menos que estos tratamientos no estén indicados en los pacientes. Los pacientes con receptores hormonales positivos también deben haber fracasado al tratamiento hormonal a menos que este no esté indicado.

- En combinación con paclitaxel, para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y en los cuales no esté indicado un tratamiento con antraciclinas.
- En combinación con docetaxel, para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.
- En combinación con un inhibidor de la aromatasas, para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con CMM y receptor hormonal positivo, que no hayan sido previamente tratadas con trastuzumab.

Cáncer de mama precoz

Indicado para el tratamiento de cáncer de mama precoz (CMP) en pacientes adultos con HER2 positivo:

- Después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si procede) (ver sección 5.1 de la ficha técnica).
- Después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino.
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguido de tratamiento en adyuvancia con Kanjinti para enfermedad localmente avanzada (incluyendo enfermedad inflamatoria) o tumores > 2 cm de diámetro (ver sección 4.4 y 5.1 de la ficha técnica).

Debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer de mama metastásico o cáncer de mama precoz, cuyos tumores sobreexpresen HER2 o tengan amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado (ver secciones 4.4 y 5.1 de la ficha técnica).

Cáncer gástrico metastásico

En combinación con capecitabina o 5-fluoracilo y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o unión gastroesofágica metastásico, HER2-positivo, que no hayan recibido un tratamiento previo para metástasis.

Debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer gástrico metastásico (CGM), cuyos tumores sobreexpresen HER2, definida por IHQ2+ y confirmada por un resultado SISH o FISH o por un resultado IHQ3+. Se deben emplear métodos de valoración exactos y validados (ver secciones 4.4 y 5.1 de la ficha técnica).

- Estará disponible como dosis de 150 mg y de 420 mg de polvo para concentrado para solución para perfusión.
- El principio activo es trastuzumab, un anticuerpo monoclonal que se une con alta afinidad y especificidad a HER2 produciendo la inhibición de la proliferación de las células tumorales que sobreexpresan HER2.
- Kanjinti es un medicamento biosimilar con un alto grado de similitud con el producto de referencia Herceptin que fue autorizado en la Unión Europea el 28 de agosto de 2000. Los estudios han demostrado que es comparable a Herceptin en términos de calidad, seguridad y eficacia.
- Debe ser prescrito por un médico con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica y debería ser administrado únicamente por un profesional sanitario.

- **Rubraca (RUCAPARIB)**

- Indicación aprobada:

Tratamiento en monoterapia de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, trompa de Falopio o peritoneal primario, con mutación BRCA (germinal y/o somática), sensible a platino, recurrente o progresivo, que hayan sido tratadas previamente con dos o más pautas de quimioterapia basadas en platino, y que no toleren más quimioterapia basada en platino.

El Comité Europeo de Evaluación de Medicamentos (CHMP) ha recomendado una autorización condicional de comercialización, al satisfacer una necesidad médica no cubierta y en la medida en que, el beneficio para la salud pública de su inmediata disponibilidad es superior al riesgo inherente de la evidencia limitada sobre la que se toma la decisión. El titular de la autorización de comercialización deberá proporcionar más datos clínicos tras la comercialización para confirmar estos resultados preliminares.

- Estará disponible como comprimidos recubiertos de película de 200 mg, 250 mg y 300 mg.
- El principio activo es rucaparib, un inhibidor de la enzima poli-(ADP-ribosa)-polimerasa (PARP), que bloquea la reparación del ADN dañado en células cancerosas, y como resultado, causa la muerte de las células tumorales.
- En los ensayos clínicos ha mostrado que tiene actividad anti-tumoral medida como la tasa de respuesta objetiva y la duración de la respuesta.
- Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron fatiga, náuseas, elevación de creatinina, elevación de enzimas hepáticas, vómitos, anemia, descenso del apetito, disgeusia, diarrea y trombocitopenia.
- Debe ser prescrito por un médico con experiencia en el uso de tratamientos oncológicos.
- Este medicamento fue designado como medicamento huérfano por la Comisión Europea el 10 de octubre de 2012.

- **Zessly (INFLIXIMAB)**

- Indicación aprobada:

Artritis reumatoide

Zessly, en combinación con metotrexato, está indicado en la reducción de los signos y síntomas, así como en la mejoría de la función física en:

- Pacientes adultos con enfermedad activa, cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs), incluido el metotrexato, ha sido inadecuada.
- Pacientes adultos con enfermedad grave, activa y progresiva no tratados previamente con metotrexato u otros fármacos modificadores de la enfermedad (FAME).

En estas poblaciones de pacientes, se ha demostrado una reducción en la tasa de progresión del daño articular, medida por rayos X (ver sección 5.1 de la ficha técnica).

Enfermedad de Crohn en adultos

Zessly está indicado en:

- El tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con un corticosteroide y/o un inmunosupresor; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones médicas a dichas terapias.

- El tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, fistulizante, en pacientes adultos que no han respondido a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con tratamiento convencional (incluidos antibióticos, drenaje y terapia inmunosupresora).

Enfermedad de Crohn en pediatría

Zessly está indicado en el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa grave, en niños y adolescentes entre 6 y 17 años, que no han respondido a la terapia convencional incluidos un corticosteroide, un inmunomodulador y terapia nutricional primaria; o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones a dichas terapias. Infliximab solamente se ha estudiado en combinación con terapia inmunosupresora convencional.

Colitis ulcerosa

Zessly está indicado en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han presentado una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluidos corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que presenten intolerancia o contraindicaciones a dichas terapias.

Colitis ulcerosa en pediatría

Zessly está indicado en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa grave, en niños y adolescentes entre 6 y 17 años, que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional incluyendo corticosteroides y 6-MP o AZA, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas a dichas terapias.

Espondilitis anquilosante

Zessly está indicado en el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, grave, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada a la terapia convencional.

Artritis psoriásica

Zessly está indicado en el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en pacientes adultos cuando la respuesta a la terapia previa con FAME no ha sido adecuada.

Zessly se debe administrar:

- En combinación con metotrexato,
- o en monoterapia en pacientes que presenten intolerancia a metotrexato o en los que esté contraindicado metotrexato.

Infliximab ha mostrado mejorar la función física en pacientes con artritis psoriásica y reducir la tasa de progresión del daño articular periférico, medida por rayos X en pacientes con subtipos simétricos poliarticulares de la enfermedad (ver sección 5.1 de la ficha técnica).

Psoriasis

Zessly está indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas, de moderada a grave, en pacientes adultos que no han respondido, o que tienen contraindicación, o que presentan intolerancia a otra terapia sistémica, entre ellos ciclosporina, metotrexato o psoraleno-ultravioleta A (PUVA) (ver sección 5.1 de la ficha técnica).

- Estará disponible en polvo para concentrado para solución para infusión (100 mg).
- El principio activo es infliximab, inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano derivado de ratón que se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la de membrana del TNF α .

- Zessly es un medicamento biosimilar con un alto grado de similitud con el producto de referencia Remicade que fue autorizado en la Unión Europea el 13 de agosto de 1999. Los estudios han demostrado que Zessly es comparable a Remicade en términos de calidad, seguridad y eficacia.
- Debe ser prescrito y supervisado por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica o psoriasis.

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](#).

● **Cabometyx (CABOZANTINIB)**

- Nueva indicación (extensión de la indicación ya autorizada; cambio destacado en negrita):
Cabometyx está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado:
 - **En adultos no tratados con riesgo de bajo a moderado (ver sección 5.1 de la ficha técnica).**
 - En adultos después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).
- Indicación ya autorizada:
Cabometyx está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado en adultos después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).

● **Ivemend (FOSAPREPITANT)**

- Nueva indicación (extensión de la indicación ya autorizada; cambio destacado en negrita):
Prevención de las náuseas y vómitos asociados a quimioterapia antineoplásica moderada y altamente emetógena en adultos y niños con 6 meses de edad o mayores.
Ivemend 150 mg se administra como parte de un tratamiento combinado.
- Indicación ya autorizada:
Prevención de las náuseas y los vómitos agudos y diferidos asociados a quimioterapia antineoplásica altamente emetógena basada en cisplatino en adultos.
Prevención de las náuseas y los vómitos asociados a quimioterapia antineoplásica moderadamente emetógena en adultos.
Ivemend 150 mg se administra como parte de un tratamiento combinado (ver sección 4.2).

● **Repatha (EVOLOCUMAB)**

- Nueva indicación (en negrita):
Enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida
Repatha está indicado en adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o enfermedad arterial periférica) para redu-

cir el riesgo cardiovascular por medio de la reducción de los niveles de LDL-C, como adyuvante para la corrección de otros factores de riesgo:

- en combinación con la dosis máxima tolerada de estatinas con o sin otros hipolipemiantes o,
- solo o en combinación con otros hipolipemiantes en pacientes intolerantes a estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas.

Para los resultados de los estudios en relación a los efectos sobre LDL-C, los eventos cardiovasculares y las poblaciones estudiadas, ver sección 5.1. de la ficha técnica.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

Repatha está indicado en adultos y adolescentes a partir de 12 años con hipercolesterolemia familiar homocigótica en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes.

- Indicación ya autorizada:

Hipercolesterolemia y dislipidemia mixta

Repatha está indicado en adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o dislipidemia mixta, como complemento a la dieta:

- en combinación con una estatina o con una estatina y otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que no consiguen alcanzar los niveles objetivo de C-LDL con la dosis máxima tolerada de estatina, o bien
- solo o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

Repatha está indicado en adultos y adolescentes a partir de 12 años con hipercolesterolemia familiar homocigótica en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes.

El efecto de Repatha en la morbilidad y mortalidad cardiovascular aún no se ha determinado.

Información de seguridad

Comunicaciones sobre seguridad de medicamentos

Se resumen a continuación los temas de seguridad de medicamentos de uso humano que han sido objeto de las comunicaciones de seguridad para profesionales sanitarios por su relevancia para la práctica clínica: notas informativas de la AEMPS o cartas de seguridad difundidas por los laboratorios farmacéuticos autorizadas por la AEMPS. El texto completo de todas ellas se encuentra publicado en la web de la AEMPS www.aemps.gob.es:

- **Retinoides (acitretina, alitretinoína, isotretinoína): actualización de las medidas para evitar la exposición durante el embarazo y de las advertencias sobre efectos neuropsiquiátricos**

[\[Texto completo de la Nota informativa MUH \(FV\), 6/2018\]](#)

Tras la revisión de la información disponible sobre el riesgo de malformaciones congénitas y los datos de sus programas de prevención de embarazos establecidos en los países de la Unión Europea (UE), así como de la información sobre el riesgo de trastornos neuropsiquiátricos, el Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha recomendado modificar y armonizar estos programas en la UE y actualizar la información de los trastornos neuropsiquiátricos en la ficha técnica y prospecto de los retinoides administrados por vía oral.

Para los retinoides tópicos se ha concluido que no tienen asociados estos riesgos, no obstante, se recomienda no utilizarlos durante el embarazo, ni en mujeres que estén planificando un embarazo.

La AEMPS recomienda a los profesionales seguir estrictamente las condiciones de uso que recogerán las fichas técnicas de estos medicamentos y extremar las precauciones para evitar la exposición a los mismos durante el embarazo.

- **▼ Truberzi (eluxadolina): riesgo de pancreatitis y espasmo del esfínter de Oddi**

[\[Texto completo de la Carta para profesionales sanitarios\]](#)

Truberzi (eluxadolina) está autorizado para el tratamiento del síndrome del intestino irritable con diarrea en adultos. Se han notificado casos de pancreatitis, en ocasiones con desenlace mortal, y espasmo del esfínter de Oddi en pacientes tratados con eluxadolina. La mayoría de los casos de pancreatitis se presentaron en pacientes sin vesícula biliar y durante la semana posterior al inicio del tratamiento.

Mediante esta carta se recuerdan algunas de las contraindicaciones de eluxadolina como, pacientes sin vesícula biliar, pacientes con antecedentes de pancreatitis o enfermedades estructurales del páncreas, conocidas o ante la sospecha de su existencia, incluida obstrucción del conducto pancreático, pacientes con obstrucción del conducto biliar, o enfermedad o disfunción del esfínter de Oddi, conocidas o ante la sospecha de su existencia, y abuso de alcohol.

- **▼ Xofigo (dicloruro de radio 223): se contraindica la administración concomitante con acetato de abiraterona y prednisona/prednisolona**

[Texto completo de la [Nota informativa MUH \(FV\), 7/2018](#) y de la [Carta para profesionales sanitarios](#)]

El PRAC ha iniciado un procedimiento de evaluación tras conocerse los resultados preliminares de un estudio en los que se observaba un incremento del riesgo de mortalidad (34,7% vs 28,2%) y fracturas (26% vs 8,1%) en el grupo de pacientes tratados con Xofigo más acetato de abiraterona y prednisona/prednisolona (n=401) en comparación con el grupo de pacientes tratados con placebo en combinación con acetato de abiraterona y prednisona/prednisolona (n=405).

Mientras se continúan evaluando estos resultados y las implicaciones de los mismos, queda contraindicado el uso de estos medicamentos en combinación.

Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia

La información de seguridad indicada a continuación se incorporará a las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos que contienen los principios activos mencionados.

Las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos pueden consultarse en la web de la AEMPS, dentro de la sección [CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos](#).

- **Cefalexina y pustulosis exantemática generalizada aguda**

Se han notificado casos de pustulosis exantemática generalizada aguda durante el tratamiento con cefalexina, la mayor parte de los casos ocurrieron en la primera semana de tratamiento. Se recomienda monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar reacciones cutáneas e informarles acerca de los signos y síntomas de estas reacciones. En caso de aparición se debe interrumpir el tratamiento con cefalexina y considerar una alternativa terapéutica.

- **Fentanilo (vía transmucosa oral)**

Durante la última revisión de seguridad de fentanilo (Pecfent), se notificaron 16 casos de hiperalgesia. También se han descrito otros casos en la literatura científica y en los ensayos clínicos. La hiperalgesia

inducida por opioides es un estado de sensibilización nociceptiva a los opioides, que se caracteriza por una respuesta paradójica y el aumento del dolor tras la administración de opioides. Es un fenómeno bien conocido relacionado con los opioides y podría explicar la pérdida de eficacia. Este estado se debe distinguir de la tolerancia a los opioides y de la progresión de la enfermedad subyacente.

Como ocurre con otros opioides, en caso de un control del dolor insuficiente en respuesta a un aumento de la dosis de fentanilo, se debe considerar la posibilidad de hiperalgesia inducida por opioides. Puede estar indicada la reducción de la dosis de fentanilo o la suspensión o revisión del tratamiento con fentanilo.

Los opioides pueden influir en los ejes hipotálamo-hipofisario-suprarrenal o gonadal. Entre los cambios observados están el aumento de prolactina sérica y la disminución del cortisol y la testosterona plasmáticos. Puede haber signos y síntomas clínicos manifiestos como consecuencia de estos cambios hormonales.

- **Ibuprofeno/pseudoefedrina y reacciones cutáneas graves**

Se pueden producir reacciones cutáneas graves como pustulosis exantemática generalizada aguda con medicamentos que contengan pseudoefedrina. Esta erupción pustular aguda se puede producir durante los 2 primeros días de tratamiento, con fiebre, numerosas pústulas pequeñas, en su mayoría no foliculares, y que se originan como un eritema edematoso generalizado localizado, principalmente, en los pliegues de la piel, tronco y extremidades superiores. Los pacientes se deben vigilar cuidadosamente. Si se observan signos y síntomas como pirexia, eritema o muchas pústulas pequeñas, la administración de ibuprofeno/pseudoefedrina se debe interrumpir y si es necesario se deben tomar las medidas adecuadas.

- **Idelalisib y leucoencefalopatía multifocal progresiva**

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), tras el uso de idelalisib en el contexto de tratamientos inmunosupresores previos o concomitantes que se han asociado con la LMP. Los médicos deben considerar la LMP en el diagnóstico diferencial en pacientes con signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales, nuevos o que hayan empeorado. Si se sospecha de LMP, se deben llevar a cabo pruebas diagnósticas apropiadas y suspender el tratamiento hasta que se haya descartado la LMP. Si existe alguna duda, se debe considerar la derivación a un neurólogo y las medidas diagnósticas apropiadas para LMP, incluida una resonancia magnética preferiblemente con contraste, análisis del líquido cefalorraquídeo para detectar ADN del virus JC y la repetición de evaluaciones neurológicas.

- **Misoprostol (indicación gastrointestinal) y refuerzo de las medidas para prevenir malformaciones fetales**

Tras la evaluación de la información de seguridad de misoprostol en indicación gastrointestinal (Cytotec), se ha decidido contraindicar misoprostol en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos.

Se notificó un riesgo aproximadamente 3 veces mayor de malformaciones en los embarazos expuestos a misoprostol durante el primer trimestre, comparado con una incidencia del grupo de control del 2%. En particular, la exposición prenatal a misoprostol se ha relacionado con el síndrome de Moebius (parálisis facial congénita que conduce a hipomimia, dificultades de succión y deglución y movimientos oculares, con o sin malformaciones en las extremidades); el síndrome de bridas amnióticas (deformidades/amputaciones de las extremidades, especialmente pie zambo, acheiria, oligodactilia, paladar hendido, entre otros) y anomalías del sistema nervioso central (anomalías cerebrales y craneales como anencefalia, hidrocefalia, hipoplasia cerebelosa, defectos del tubo neural). Se han observado otras anomalías, incluida la artrogriposis.

Por consiguiente, se debe advertir a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo de teratogenicidad antes del tratamiento con Cytotec. El tratamiento no se debe iniciar hasta que se excluya el embarazo y las mujeres hayan recibido información completa sobre la importancia de una anticoncepción adecuada durante el tratamiento. Si se sospecha un embarazo, se debe interrumpir el tratamiento de inmediato. Y si la paciente deseara continuar con su embarazo tras la exposición a misoprostol en el útero, se realizará un estrecho seguimiento ecográfico del embarazo, prestando especial atención a las extremidades y la cabeza.

Además, se han notificado casos de rotura uterina con el uso de prostaglandinas durante el segundo o tercer trimestre de embarazo, fundamentalmente en mujeres multíparas o con cesárea previa.

- **Óxido nítrico y óxido nítrico/oxígeno**

La administración o la exposición repetida al óxido nítrico pueden provocar adicción. Se debe tener precaución en los pacientes con antecedentes conocidos de abuso de sustancias o en los profesionales sanitarios con exposición laboral al óxido nítrico.

El óxido nítrico inactiva la vitamina B12, que es un cofactor de la metionina sintasa. Por consiguiente, la administración prolongada de óxido nítrico interfiere en el metabolismo del folato y altera la síntesis de ADN. El uso prolongado o frecuente de óxido nítrico puede provocar alteraciones medulares megaloblásticas, mieloneuropatía y degeneración combinada subaguda de la médula espinal. No se debe utilizar óxido nítrico sin una estrecha supervisión clínica y controles hematológicos. En estos casos, se debe solicitar asesoramiento especializado a un hematólogo.

La evaluación hematológica debe incluir la detección de alteraciones megaloblásticas en los eritrocitos y de hipersegmentación de neutrófilos. Se puede producir toxicidad neurológica en ausencia de anemia o macrocitosis y cuando los niveles de vitamina B12 están en el rango normal. Se ha observado toxicidad neurológica en pacientes con déficit subclínico de vitamina B12 no diagnosticado tras una única exposición al óxido nítrico durante la anestesia.

- **Perampanel y reacciones adversas cutáneas graves**

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCAR) incluida la reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), asociadas al tratamiento con perampanel.

En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y deben supervisarse atentamente posibles reacciones cutáneas. Los síntomas de DRESS normalmente incluyen, aunque no exclusivamente, fiebre, erupciones asociadas a la implicación de otros sistemas de órganos, linfadenopatía, pruebas de función hepática con resultado anómalo y eosinofilia. Es importante tener en cuenta que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como la fiebre o la linfadenopatía, pueden presentarse incluso si no hay erupción evidente. Si aparecen signos o síntomas indicativos de estas reacciones, el tratamiento con perampanel se debe suspender inmediatamente y valorarse un tratamiento alternativo (según proceda).

- **Otras reacciones adversas identificadas después de la evaluación de los datos de farmacovigilancia**

Principio activo	Nuevas reacciones adversas
Carfilzomib	Herpes zóster, estado confusional
Icatibant	Urticaria
Interferón alfa 2A	Despigmentación de la piel, hipoacusia
Norepinefrina	Cardiopatía por estrés
Temozolomida	Sepsis

Información sobre prevención de riesgos autorizada por la AEMPS (materiales informativos de seguridad)

Los materiales informativos sobre seguridad forman parte de las actividades de minimización de riesgos de los medicamentos, cuyo objetivo es informar a los profesionales sanitarios y, en su caso, a los pacientes sobre algunas medidas específicas para identificar precozmente o tratar de minimizar o prevenir un riesgo relevante.

La información que contienen es complementaria a la proporcionada en la ficha técnica y/o prospecto, en los que se describen todos los riesgos conocidos para el medicamento.

La información detallada de cada material informativo puede consultarse en la web de la AEMPS, dentro de la sección [CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS](#) dentro del icono ⓘ (información adicional) localizado junto a la ficha técnica y prospecto del medicamento.

A continuación se indican los materiales informativos sobre prevención de riesgos que han sido revisados y aprobados por parte de la AEMPS durante el presente mes:

- **Instanyl (fentanilo)**

La información de seguridad que figura en este material está en relación con las siguientes cuestiones de seguridad: dependencia, abuso, mal uso intencionado, uso ilícito, uso fuera de indicación, exposición accidental, sobredosis y errores de medicación.

Material informativo dirigido a pacientes y a profesionales sanitarios.

- **Jext (epinefrina)**

La información de seguridad que figura en este material está en relación con el manejo óptimo del medicamento.

Material informativo dirigido a pacientes y profesionales sanitarios.

- **Tasigna (nilotinib)**

La información de seguridad que figura en este material está en relación con las siguientes cuestiones de seguridad: interacción con alimentos, prolongación del intervalo QT, insuficiencia cardíaca, retención de líquidos, insuficiencia hepática, pancreatitis, alteraciones parámetros bioquímicos, interacción farmacológica y embarazo.

Material informativo dirigido a pacientes y a profesionales sanitarios.

- **▼ Tecentriq (atezolizumab)**

La información de seguridad que figura en este material está en relación con las siguientes cuestiones de seguridad: reacciones adversas inmunorrelacionadas.

Material informativo dirigido a pacientes y a profesionales sanitarios.

- **Thalidomide Celgene (talidomida)**

La información de seguridad que figura en este material está en relación con las siguientes cuestiones de seguridad: teratogénesis, neuropatía periférica, eventos tromboembólicos, reacciones cutáneas graves, bradicardia y síncope, somnolencia, enfermedad isquémica y uso fuera de indicación.

Material informativo dirigido a pacientes y a profesionales sanitarios.

Otra información de interés

- **Publicación de los siguientes Informes de Posicionamiento Terapéutico**

[Nusinersen \(Spinraza®\)](#) en atrofia muscular espinal.

[Insulina degludec/liraglutida \(Xultophy®\)](#) en diabetes mellitus tipo 2.

[Migalastat \(Galafold®\)](#) en pacientes con enfermedad de Fabry.

[Glecaprevir/pibrentasvir \(Maviret®\)](#) en hepatitis C.

[Ibrutinib \(Imbruvica®\)](#) en combinación con bendamustina y rituximab (BR) en segunda línea en la leucemia linfocítica crónica.

[Insulina asparta \(Fiasp®\)](#) en diabetes mellitus.

[Saxagliptina/dapagliflozina \(Qtern®\)](#) en diabetes mellitus tipo 2.

[Talmogén laherparepvec \(Imlygic®\)](#) en el tratamiento de melanoma irreseccable metastásico.

- **La Acción Conjunta Europea sobre Resistencia a los Antimicrobianos e Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria presenta la web www.eu-jamrai.eu**

[Nota Informativa AEMPS, 2/2018](#)

La página web www.eu-jamrai.eu incluye información sobre la primera Acción Conjunta sobre Resistencia a los Antimicrobianos, un proyecto financiado por la Unión Europea (UE), coordinado por Francia e implementado por 44 socios de 28 países europeos.

España, con presencia del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, lidera el paquete de trabajo de 'Diseminación' y a través del equipo del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN), estrategia coordinada por la AEMPS, ha sido responsable del desarrollo de esta web.

- **PRAN y SEFAC inician estudio sobre la percepción de farmacéuticos y pacientes de las causas de la resistencia a los antibióticos**

[Nota Informativa AEMPS, 3/2018](#)

Recabará la opinión de 2500 farmacéuticos de toda España y 5000 pacientes entre los meses de marzo y septiembre, a través de una plataforma online en la que los participantes se registrarán de forma anónima.

Segunda colaboración en materia de investigación entre la AEMPS y la Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC), tras el estudio realizado en 2017 sobre la demanda de antibióticos en farmacia comunitaria.

- **[Listado de Comités de Ética de la Investigación que pueden evaluar estudios clínicos \(ensayos clínicos o estudios observacionales\) con medicamentos o con productos sanitarios](#)**

El RD 1090/2015 de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) y el Registro Español de Estudios Clínicos, fijó una fecha límite para que los CEI (CEIC) que existieran hasta el momento se reacreditasen como CEIm. Esta fecha límite, finalizó el pasado 13 de enero.

Este listado incluye los Comités que se han acreditado como CEIm así como algunos en proceso de reacreditación como tales pero que de acuerdo con la autoridad sanitaria responsable de su acreditación pueden mantener su actividad como CEIm.

El listado se va actualizando conforme se produzcan altas y bajas en el mismo, la versión publicada el pasado mes de marzo ya está disponible en la dirección de Internet: <https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/listado-comites-investigacion-clinica.pdf>.

Los datos de contacto de cada uno de los Comités de Ética de la Investigación están disponibles en la dirección: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/ceicsca.do>.

- **[Actualización de la documentación para la realización de ensayos clínicos con medicamentos en España](#)**

Actualización de anexos en versión castellano:

- **Anexo I. Documentación del ensayo e identificación de los documentos al cargarlos en el Portal ECM**
(Versión de 22 de febrero de 2018)
- **Anexo II. Documentación de seguridad que el promotor debe remitir a las autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas**
(Versión de 22 de febrero de 2018)
- **Anexo VIIIA. Guía para la correcta elaboración de un modelo de hoja de información al paciente y consentimiento informado (HIP/CI)**
(Versión de 10 de noviembre de 2016; actualizada el 22 de febrero de 2018)
- **Anexo VIIIB. Párrafos a incluir en el Consentimiento Informado para la obtención y utilización de muestras biológicas en ensayos clínicos**
(Versión de 20 de diciembre de 2017; publicada el 15 de marzo de 2018)
- **Anexo X. Contactos para la gestión del contrato con un centro de investigación**
(Versión de 22 de febrero de 2018)

Nueva página de anexos en versión inglesa:

- **Annexes to Instruction document of the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices for conducting clinical trials in Spain**

Nueva versión del Memorando de Colaboración en inglés:

- **Memorandum on Collaboration and Exchange of Information between the Spanish Agency of Medicinal Products and Medical Devices and Ethics Committees for investigation with medicinal products**
(English version - Publicada en la Web el 15 de marzo de 2018).
- **[Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España](#)**
(Versión 9 de 22 de febrero de 2018)
- **Nota Informativa de la reunión del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CMH), celebrada el 13 de marzo de 2018**
[Nota informativa MUH \(CMH\), 3/2018](#)

En la nota informativa publicada se recogen los medicamentos informados favorablemente por el Comité de Medicamentos de Uso Humano celebrado el pasado 13 de marzo.

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