BOLETÍN MENSUAL DE LA AEMPS SOBRE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Septiembre de 2018

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL

agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Acceda desde su móvil:

Fecha de publicación: 22 de noviembre de 2018

Información dirigida a profesionales sanitarios

ÍNDICE

Nuevos medicamentos *1*

Biosimilares *5*

Cambios de especial interés sanitario en medicamentos ya autorizados *6*

Nuevas indicaciones con dictamen positivo para su autorización *6*

Información sobre seguridad *8*

Comunicaciones sobre seguridad de medicamentos *8*

Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia *9*

Información sobre prevención de riesgos autorizada por la AEMPS (materiales informativos de seguridad) *13*

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

Nuevos medicamentos

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.

- **Alunbrig** (BRIGATINIB) 30 mg, 90 mg y 180 mg comprimidos recubiertos con película
  - Indicación aprobada:

    Indicado en monoterapia para el tratamiento de adultos con cáncer de pulmón no microcitico (CPNM) avanzado, positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) previamente tratados con crizotinib.
  - Alunbrig estará disponible en comprimidos recubiertos con película (30 mg, 90 mg y 180 mg). El principio activo es brigatinib, un inhibidor de la tirosinquinasa que inhibe la autofosforilación de la ALK, fosforilación mediada por ALK de proteínas de señalización y proliferación de células cancerosas dependientes de ALK.
  - En los ensayos clínicos Alunbrig ha mostrado que produce respuesta antitumoral en pacientes con CPNM positivo para ALK previamente tratados con crizotinib, con una tasa de respuesta objetiva de 56% (población ITT) en un estudio fase II.
  - Los efectos adversos más frecuentes fueron hiperglucemia, hiperinsulinemia, anemia, incremento de CPK, nausea, incremento de lipasa, disminución en el recuento de linfocitos, incremento de AST y ALT, diarrea, incremento de amilasa, fatiga, tos, dolor de cabeza, incremento de fosfatasa alcalina, hipofosfatemia, incremento del APTT, sarpullido, vómitos, disnea, hipertensión, disminución del recuento de leucocitos, mialgia, y neuropatía periférica.
  - El tratamiento con Alunbrig debe ser prescrito por un médico con experiencia en el uso de tratamientos oncológicos.

- **Apealea** (PACLITAXEL) 60 mg polvo para solución para infusión
  - Indicación aprobada:

    Indicado en combinación con carboplatino para el tratamiento de adultos en primera recaída de cáncer de ovario epitelial, cáncer peritoneal primario y cáncer de trompas de Falopio sensibles a platino (ver sección 5.1).
  - Apealea estará disponible como polvo para solución para infusión (60mg). El principio activo es paclitaxel, un agente antineoplásico que pertenece al grupo de los “taxanos”. Paclitaxel bloquea el estadío de la división celular en la que el esqueleto interno celular altera su configuración permitiendo la división celular. Manteniendo esta estructura intacta las células no pueden dividirse y mueren. Apealea también afecta a las células no cancerosas como células sanguíneas y células nerviosas, lo cual puede causar efectos adversos.
  - En los ensayos clínicos Apealea ha mostrado que en combinación con carboplatino mejora la supervivencia libre de progresión.

MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS

- Los efectos adversos más frecuentes fueron neutropenia, trastornos gastrointestinales, neuropatía periférica, artralgia y mialgia, y reacciones en el lugar de infusión.
- El tratamiento con Apealea debe ser prescrito por un médico con experiencia en el uso de tratamientos oncológicos.

- **Delstrigo** (DORAVIRINA, LAMIVUDINA, TENOFOVIR DISOPROXILO) 100 mg / 300 mg / 245 mg comprimidos recubiertos con película
  - Indicación aprobada:

    Indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana-1 en adultos sin evidencia presente o pasada de resistencia a inhibidores de la transcriptasa inversa no-nucleósidos, lamivudina o tenofovir (ver secciones 4.4 y 5.1).
  - Delstrigo es una combinación a dosis fija de 3 principios activos, doravirina, lamivudina y tenofovir disoproxilo, y estará disponible como comprimidos recubiertos con película (100 mg / 300 mg / 245 mg). Doravirina es un nuevo inhibidor de la transcriptasa inversa no-nucleósido (ITINN). Lamivudina y tenofovir disoproxilo son sustratos e inhibidores competitivos de la transcriptasa inversa del VIH. Después de su fosforilación, son incorporados a la cadena de ADN viral, dando lugar a la terminación de la cadena.
  - En los ensayos clínicos Delstrigo ha mostrado que consigue respuesta antirretroviral potente con un régimen de un único comprimido al día.
  - Los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas y dolor de cabeza.
  - Delstrigo debe prescribirse por un facultativo con experiencia en el manejo de la infección por VIH.

- **Pifeltro** (DORAVIRINA) 100 mg comprimidos recubiertos con película
  - Indicación aprobada:

    Indicado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana-1 en adultos sin evidencia presente o pasada de resistencia a inhibidores de la transcriptasa inversa no-nucleósidos (ver secciones 4.4 y 5.1).
  - Pifeltro estará disponible como comprimidos recubiertos con película (100 mg). Doravirina es un nuevo inhibidor de la transcriptasa inversa no-nucleósido (ITINN) que inhibe la replicación del VIH-1 por inhibición no-competitiva de la transcriptasa inversa del VIH-1.
  - En los ensayos clínicos Pifeltro ha mostrado que consigue una respuesta antirretroviral potente con un régimen de un único comprimido al día.
  - Los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas y dolor de cabeza.
  - Pifeltro debe prescribirse por un facultativo con experiencia en el manejo de la infección por VIH.

- **Emgality** (GALCANEZUMAB) 120 mg solución para inyección
  - Indicación aprobada:

    Indicado para la profilaxis de la migraña en adultos que tienen al menos 4 días de migraña al mes.

MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS

- Emgality estará disponible como solución para inyección (120 mg). El principio activo es galcanezumab, un analgésico que actúa por unión al neuropéptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP).
- En los ensayos clínicos Emgality ha mostrado que reduce el número de días de migraña al mes.
- Los efectos adversos más frecuentes fueron dolor y reacciones en el lugar de inyección, vértigo y estreñimiento.
- Emgality debe prescribirse por un facultativo con experiencia en el tratamiento de la migraña.

- **Jivi** (DAMOCTOCOG ALFA PEGOL) 250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU y 3000 IU polvo y solvente para solución para inyección
  - Indicación aprobada:

    Indicado para profilaxis y tratamiento de sangrado en pacientes mayores de 12 años con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) previamente tratados.
  - Jivi estará disponible como polvo y solvente para solución para inyección (250 IU, 500 IU, 1000 IU, 2000 IU and 3000 IU). El principio activo es damactocog alfa pegol, un factor VIII humano recombinante, que repone el factor VIII de coagulación necesario para una hemostasia efectiva.
  - En los ensayos clínicos realizados en pacientes adultos y pediátricos con hemofilia A, Jivi ha mostrado que previene y controla el sangrado cuando se usa a demanda y durante procedimientos quirúrgicos.
  - Los efectos adversos más frecuentes fueron hipersensibilidad, insomnio, dolor de cabeza, mareos, tos, dolor abdominal, nausea, vómitos, eritema, sarpullido, reacciones en el lugar de la infusión y pirexia.
  - Jivi debe prescribirse por un facultativo con experiencia en el tratamiento de hemofilia.
- **Luxturna** (VORETIGENE NEPARVOVEC) concentrado (5 x 10^{12} genomas vector/ml) y solvente para solución para inyección
  - Indicación aprobada:

    Indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con pérdida de visión por distrofia retiniana hereditaria causada por mutaciones bialélicas en el gen RPE65 confirmadas y que tienen suficientes células retinales viables.
  - Luxturna estará disponible como concentrado (5 x 10^{12} genomas vector/ml) y solvente para solución para inyección. El principio activo es voretigene neparvovec, un vector de transferencia genética que actúa reemplazando el gen mutado en las células retinales.
  - En los ensayos clínicos Luxturna ha mostrado que mejora la visión nocturna.
  - Los efectos adversos más frecuentes fueron hiperemia conjuntival, cataratas e incremento de la presión intraocular.
  - Luxturna debe ser administrado por un cirujano de retina con experiencia en cirugía macular.
- **Poteligeo** (MOGAMULIZUMAB) 4 mg/ml concentrado para solución para infusión
  - Indicación aprobada:

    Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con micosis fungoide (MF) o Síndrome Sézary (SS), que han recibido al menos una terapia sistémica previa.
  - Poteligeo estará disponible como concentrado para solución para infusión (4 mg/ml). El principio activo es mogamulizumab, un anticuerpo monoclonal que se une específicamente al re-

MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS

ceptor para quimiocinas CC 4 (CCR4) que se expresa en la superficie de algunas células cancerosas incluyendo células T de los tumores malignos de células T, como MF o SS, dando lugar a una depleción de las células diana.

- En los ensayos clínicos Poteligeo ha mostrado que mejora la supervivencia libre de progresión.
- Los efectos adversos más frecuentes fueron erupción por medicamentos (incluyendo sarpullido cutáneo), infecciones (incluyendo infecciones del tracto respiratorio superior e infecciones cutáneas), reacciones relacionadas con la infusión, dolor de cabeza, fatiga, edema periférico, pirexia, trastornos gastrointestinales (como estreñimiento, diarrea, náuseas y estomatitis).
- El tratamiento con Poteligeo debe ser prescrito por un médico con experiencia en el uso de tratamientos oncológicos

- **Vabomere** (MEROPENEM/VABORBACTAM) 1g /1g polvo para concentrado para solución para infusión
  - Indicación aprobada:

    Indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos (ver secciones 4.4 y 5.1):

    - Infección complicada del tracto urinario (cUTI), incluyendo pielonefritis.
    - Infección intra-abdominal complicada (cIAI).
    - Neumonía adquirida en el hospital (HAP), incluyendo neumonía asociada a ventilador (VAP).
  - Tratamiento de pacientes con bacteriemia que ocurre en asociación con, o sospecha de estar asociada con cualquiera de las infecciones mencionadas.
  - Vabomere está también indicado para el tratamiento de infecciones debidas a organismos aerobios Gram-negativos en adultos con opciones limitadas de tratamiento (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1).
  - Se deben considerar las guías oficiales para el uso apropiado de agentes antibacterianos.
  - Vabomere es una combinación a dosis fija de dos principios activos, meropenem y vaborbactam, estará disponible como polvo para concentrado para solución para infusión (1g/1g). Meropenem es un antibiótico beta-lactámico conocido (perteneciente a la clase de los carbapenems) que actúa inhibiendo la formación de peptidoglicano, un componente importante de la pared bacteriana. Vaborbactam, es un inhibidor de betalactamasas de una clase nueva (boronatos cíclicos), evita que ciertas clases de beta-lactamasas (clase A y clase C) hidrolicen meropenem, de manera que restaura su actividad en muchas infecciones debidas a *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenem.
  - En los ensayos clínicos Vabomere ha mostrado, a través de su actividad antibacteriana, que es efectivo para el tratamiento de las infecciones mencionadas.
  - Los efectos adversos más frecuentes fueron dolor de cabeza, diarrea, náuseas y flebitis en el lugar de la infusión.
  - El tratamiento con Vabomere debe ser prescrito para tratar infecciones debidas a organismos aerobios Gram-negativos en pacientes adultos con opciones limitadas de tratamiento después de consultar con un facultativo con experiencia en el manejo de enfermedades infecciosas.

MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS

Biosimilares

- **Fulphila** (PEGFILGRASTIM) 6 mg solución inyectable
  - Indicación aprobada:

    Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes adultos con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

    Fulphila es un medicamento biosimilar con un alto grado de similitud con el producto de referencia Neulasta que fue autorizado en la UE el 22 de agosto 2002. Los estudios han demostrado que Fulphila es comparable a Neulasta en términos de calidad, seguridad y eficacia.

- **Pelmeg** (PEGFILGRASTIM) 6 mg solución inyectable
  - Indicación aprobada:

    Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes adultos con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

    Pelmeg es un medicamento biosimilar con un alto grado de similitud con el producto de referencia Neulasta que fue autorizado en la UE el 22 de agosto 2002. Los estudios han demostrado que Pelmeg es comparable a Neulasta en términos de calidad, seguridad y eficacia.

- **Ziextenzo** (PEGFILGRASTIM) 6 mg solución inyectable
  - Indicación aprobada:

    Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes adultos con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

    Ziextenzo es un medicamento biosimilar con un alto grado de similitud con el producto de referencia Neulasta que fue autorizado en la UE el 22 de agosto 2002. Los estudios han demostrado que Ziextenzo es comparable a Neulasta en términos de calidad, seguridad y eficacia.

MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS

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) 20 mg, 40 mg y 60 mg comprimidos recubiertos con película
  - Nueva indicación **(en negrita):**

    Carcinoma de células renales

    Cabometyx está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado:

    - en adultos sin tratamiento previo con riesgo intermedio o elevado (ver sección 5.1).
    - en adultos después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés).

    Carcinoma hepatocelular

    Cabometyx está indicado en monoterapia para el tratamiento del carcinoma hepatocelular en adultos que han sido tratados previamente con sorafenib.

- **Elebrato Ellipta y Trelegy Ellipta** (FUROATO DE FLUTICASONA/ UMECLIDINIO/ TRIFENATATO DE VILANTEROL) 92 microgramos/55 microgramos/22 microgramos polvo para inhalación (unidosis)
  - Nueva indicación **(en negrita):**

    Elebrato Ellipta está indicado como tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de moderada a grave, que no están adecuadamente controlados con la combinación de un corticosteroide inhalado y un agonista β2 de acción prolongada **o una combinación de un agonista β 2 de acción prolongada y un antagonista muscarínico de acción prolongada** (para los efectos sobre el control de los síntomas **y prevención de exacerbaciones**, ver sección 5.1).

    Trelegy Ellipta está indicado como tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de moderada a grave, que no están adecuadamente controlados con la combinación de un corticosteroide inhalado y un agonista β2 de acción prolongada **o una combinación de un agonista β 2 de acción prolongada y un antagonista muscarínico de acción prolongada** (para los efectos sobre el control de los síntomas **y prevención de exacerbaciones**, ver sección 5.1).

- **Gilenya** (FINGOLIMOD) 0,5 mg cápsulas duras
  - Nueva indicación **(en negrita):**

    Gilenya está indicado en monoterapia como tratamiento modificador del curso de la enfermedad en la esclerosis múltiple remitente recurrente muy activa para los siguientes grupos de pacientes adultos **y pacientes pediátricos de 10 años de edad y mayores**:

    - Pacientes con enfermedad muy activa a pesar de un curso de tratamiento completo y adecuado con al menos una terapia modificadora de la enfermedad (para excepciones e información sobre periodos de aclaramiento (lavado), ver secciones 4.4 y 5.1).

    ó

    - Pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente grave de evolución rápida definida por 2 o más brotes discapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones realzadas con gadolinio en la RM craneal o un incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RM anterior reciente.

MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS

- **RoActemra** (TOCILIZUMAB) 162 mg solución inyectable en jeringa precargada
  - Nueva indicación **(en negrita):**

    RoActemra está indicado, en combinación con metotrexato (MTX), para:

    - el tratamiento de artritis reumatoide (AR) grave, activa y progresiva en adultos no tratados previamente con MTX.
    - el tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) o con antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF).

    En estos pacientes RoActemra puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX es inadecuado.
  - RoActemra ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido a través de análisis radiológico y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con metotrexato.
  - **RoActemra está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) activa en pacientes de 1 año de edad y mayores, que no han respondido adecuadamente a terapias anteriores con AINEs y corticoides sistémicos. RoActemra puede ser administrado como monoterapia (en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento con metotrexato no es adecuado) o en combinación con metotrexato.**
  - RoActemra en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp; factor reumatoide positivo o negativo y oligoartritis extendida) en pacientes de 2 años de edad y mayores, que no han respondido adecuadamente al tratamiento previo con MTX.
  - RoActemra puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento continuado con MTX es inadecuado.
  - RoActemra está indicado para el tratamiento de Arteritis de Células Gigantes (ACG) en pacientes adultos.
- **Venclyxto** (VENETOCLAX) 10 mg, 50 mg, 100 mg comprimidos recubiertos con película
  - Nueva indicación **(en negrita):**

    Venclyxto en combinación con rituximab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que han recibido al menos un tratamiento previo.

    Venclyxto, en monoterapia, está indicado para el tratamiento de (LLC):

    - en presencia de deleción 17p o mutación del gen *TP53* en pacientes adultos que no son adecuados o han fallado al tratamiento con un inhibidor de la vía del receptor de antígenos del linfocito B, ó
    - en ausencia de deleción 17p o mutación del gen *TP53* en pacientes adultos que han fallado al tratamiento con inmuno-quimioterapia y a un inhibidor de la vía del receptor de antígenos del linfocito B.
- **Xtandi** (ENZALUTAMIDA) 40mg cápsulas blandas, 40mg y 80mg comprimidos recubiertos con película
  - Nueva indicación **(en negrita):**

    Xtandi está indicado para:

    - **El tratamiento de hombres adultos cáncer de próstata no metastásico resistente a castración de alto riesgo (ver sección 5.1).**

MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS

- El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRC) que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aun clínicamente indicada (ver sección 5.1).
- El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel.

Información sobre 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:

- **Soluciones de hidroxietil-almidón: conclusiones de la revisión realizada**

  [Nota informativa AEMPS MUH (FV), 12/2018]

  [Carta para profesionales sanitarios]

  Finalizada una nueva revisión del balance beneficio-riesgo de las soluciones de hidroxietil-almidón, se ha decidido mantener estos productos comercializados en la Unión Europea bajo un sistema de acceso controlado. Estos medicamentos por tanto se suministrarán únicamente a los centros cuyos profesionales hayan participado en un programa específico de información que se pondrá en marcha a lo largo de los próximos meses.

  Se recuerda a los profesionales sanitarios la obligación de seguir estrictamente las condiciones de uso autorizadas establecidas en sus fichas técnicas, y en particular:

  - No utilizar soluciones de HEA en pacientes con sepsis, pacientes en estado crítico o en quemados, debido a un mayor riesgo de insuficiencia renal grave y una mayor mortalidad.
  - Utilizar las soluciones de HEA solo en caso de hipovolemia debida a hemorragia aguda siempre que no se considere suficiente el tratamiento solo con soluciones de cristaloides, utilizando la dosis eficaz más baja posible (inferior a 30 ml/kg/día), durante un máximo de 24 horas y vigilando la función renal durante al menos 90 días.

- **Retinoides (▼Acitretina, Adapaleno, ▼Alitretinoína, Bexaroteno, ▼Isotretinoína, Tazaroteno y Tretinoína): Actualización de los efectos teratogénicos y trastornos neuropsiquiátricos**

  [Carta para profesionales sanitarios]

  Tal y como se informó mediante nota informativa MUH (FV), 6/2018, se ha llevado a cabo una revisión de la información disponible sobre el riesgo de malformaciones congénitas con el uso de retinoides y los datos de sus programas de prevención de embarazos, así como de la información sobre el riesgo de trastornos neuropsiquiátricos.

  Una vez finalizada dicha evaluación, se recuerda a los profesionales sanitarios:

  - Los retinoides orales son altamente teratogénicos y no deben utilizarse durante el embarazo. Como medida de precaución, los retinoides tópicos también están contraindicados, tanto en mujeres embarazadas como en mujeres que estén planificando un embarazo.

MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS

- Informe a la paciente de los riesgos que conllevan los medicamentos que contienen retinoides orales, utilizando los materiales informativos sobre seguridad que han sido revisados y optimizados.

Se han notificado, en raras ocasiones, casos de depresión, empeoramiento de la depresión-ansiedad y alteraciones del estado de ánimo en pacientes tratados con retinoides orales. Vigile la aparición de signos y síntomas de depresión en todos los pacientes tratados con retinoides orales y, en caso necesario, derívelos al especialista correspondiente para que reciban el tratamiento apropiado.

- **Xofigo (dicloruro de radio-223): nuevas restricciones de uso debidas al aumento del riesgo de fracturas y al posible incremento de la mortalidad**

[Carta para profesionales sanitarios]

[Nota Informativa de la AEMPS MUH (FV) 9/2018]

Una vez finalizado el procedimiento de evaluación europeo sobre Xofigo tras conocerse los resultados preliminares de un estudio en los que se observaba un aumento de mortalidad y fracturas en el grupo de pacientes tratados con Xofigo concomitantemente con acetato de abiraterona y prednisona/prednisolona en comparación con el grupo de referencia, se recomiendan una serie de medidas, siendo las más relevantes:

- Restricción de la indicación autorizada de Xofigo al tratamiento, en monoterapia o en combinación con análogos de LHRH, de adultos con cáncer de próstata resistente a la castración, con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas, en progresión después de recibir al menos dos líneas de tratamiento sistémico para este tipo de neoplasia, o para los que no exista otra alternativa terapéutica.
- Se contraindica el uso de Xofigo en combinación con acetato de abiraterona y prednisona/prednisolona.
- Se recomendará que no se utilice Xofigo en pacientes asintomáticos, que presenten un número reducido de metástasis óseas (o de baja actividad osteoblástica) o sometidos a tratamiento con otras terapias sistémicas contra el cáncer distintas de los análogos de la LHRH.

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. Éstos pueden consultarse en la web de la AEMPS, dentro de la sección CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos.

- **Alemtuzumab e infección por citomegalovirus**

Se han identificado casos de infección por citomegalovirus (CMV), incluida la reactivación, en pacientes tratados con alemtuzumab. La mayoría de los casos se produjeron en los 2 meses siguientes a la administración de alemtuzumab. Tras la revisión de los casos notificados, de la literatura publicada y la evaluación de la plausibilidad biológica de la asociación, se ha concluido que la infección/reactivación de la infección por CMV se puede asociar al uso de alemtuzumab. Antes del inicio el tratamiento, se debe considerar la evaluación del estado serológico inmunitario de acuerdo a las directrices locales.

MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS

- **Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína: modificación de las instrucciones**

  Durante la evaluación del último informe periódico de seguridad (IPS), se identificaron dos casos de sangrado de incisiones de escarotomía tras la aplicación de NexoBrid cerca de las incisiones de escarotomía. En ambos casos no se usó aislamiento para proteger las incisiones de escarotomía durante la aplicación de NexoBrid. Debido a la relación temporal, parece posible una relación causal con la administración de NexoBrid en los dos casos. Por lo tanto, las zonas de escarotomía tratadas previamente se deben proteger de NexoBrid mediante una barrera/vendaje de material graso para evitar no solo la irritación, sino también el sangrado de la herida.

- **Fluoroquinolonas para uso sistémico e inhalado: aneurisma y disección aórticos**

  Estudios epidemiológicos han mostrado un aumento del riesgo de aneurisma y disección aórticos tras la administración de fluoroquinolonas en comparación con pacientes que no recibieron antibiótico o que utilizaron amoxicilina, en particular en población de edad avanzada.

  Este efecto es probablemente un efecto de clase similar al efecto producido por las fluoroquinolonas en el tejido tendinoso.

  Por consiguiente, las fluoroquinolonas solo se deben utilizar tras una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo y tras considerar otras opciones terapéuticas en pacientes con antecedentes familiares de aneurisma, en pacientes diagnosticados de aneurisma aórtico y/o disección aórtica preexistentes o en presencia de otros factores de riesgo o trastornos que predispongan para aneurisma y disección aórticos (por ejemplo, síndrome de Marfan, síndrome vascular de Ehlers-Danlos, arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes, enfermedad de Behçet, hipertensión, aterosclerosis conocida).

  Se debe indicar a los pacientes que consulten de inmediato a un médico en un servicio de urgencias en caso de dolor abdominal, torácico o de espalda repentino.

- **Hidroclorotiazida y cáncer de piel no melanoma en tratamientos a largo plazo**

  [Nota Informativa de la AEMPS MUH (FV) 13/20818]

  Los resultados de dos estudios farmacoepidemiológicos llevados a cabo con el Registro Nacional Danés de cáncer, mostraron un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] tras la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ). Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

  Por ello, se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que acudan a revisiones cutáneas periódicas y que informen inmediatamente a su médico si observan cualquier lesión de la piel. Asimismo, se les indicará que limiten la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección solar adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones cutáneas sospechosas se evaluarán de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

- **Hidroxicarbamida: cáncer de piel y enfermedad pulmonar intersticial**

  Se han notificado casos de cáncer de piel en pacientes que recibían hidroxicarbamida, incluso años después de la suspensión del tratamiento. Se debe aconsejar a los pacientes que se protejan la piel frente a la exposición solar. Además, los pacientes deben hacerse autoinspecciones de la piel durante y tras la suspensión del tratamiento con hidroxicarbamida y someterse a revisiones de neoplasias malignas secundarias durante las visitas de seguimiento de rutina.

Asimismo, se han identificado casos de enfermedad pulmonar intersticial, como fibrosis pulmonar, infiltración pulmonar, neumonitits y alveolitis/alveolitis alérgica en pacientes que recibían tratamiento para neoplasias mieloproliferativas, y puede estar asociada a desenlace mortal. Los profesionales sanitarios deben vigilar atentamente, investigar y tratar a aquellos pacientes que presenten pirexia, tos, disnea u otros síntomas respiratorios. La suspensión inmediata de hidroxicarbamida y el tratamiento con corticoesteroides mejoró la evolución del paciente.

- **Ipilimumab: infección gastrointestinal por citomegalovirus**

  Se han notificado casos de infección/reactivación de la infección por CMV en pacientes con colitis relacionada con el sistema inmune refractaria a los corticoesteroides. En pacientes que presentan diarrea o colitis se debe realizar un estudio en heces para descartar causas infecciosas u otras causas alternativas.

  Del mismo modo, se debe valorar el uso de un agente inmunosupresor alternativo al régimen de corticoesteroides en la colitis relacionada con el sistema inmunitario refractaria a los corticoesteroides si se excluyen otras causas (incluida la infección/reactivación del CMV evaluada mediante PCR viral en biopsia y otras etiologías víricas, bacterianas y parasitarias).

- **Lamotrigina: alteración arritmogénica y linfohistiocitosis hemofagocítica**

  En pacientes tratados con lamotrigina, se ha notificado alteración arritmogénica del segmento ST y la onda T y de un patrón típico de ECG de Brugada. El uso de lamotrigina se debe considerar de manera cuidadosa en pacientes con síndrome de Brugada.

  Se han notificado casos de linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) en pacientes que estan tomando lamotrigina. El LHH se caracteriza por signos y síntomas como fiebre, erupción, síntomas neurológicos, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, citopenias, ferritina en suero elevada, hipertrigliceridemia y anomalías de la función hepática y la coagulación. En general, los síntomas se producen dentro de las 4 semanas posteriores al inicio del tratamiento; la LHH puede ser potencialmente mortal. Evaluar de inmediato a los pacientes que desarrollan estos signos y síntomas y considerar un diagnóstico de LHH. El tratamiento con lamotrigina se debe suspender de manera inmediata a menos que se pueda establecer una causa alternativa.

  Se debe informar a los pacientes de los síntomas asociados con la LHH y se les debe indicar que busquen atención médica de manera inmediata si experimentan estos síntomas mientras reciben tratamiento con lamotrigina.

- **Ponatinib: Síndrome de encefalopatía posterior reversible**

  Se han notificado casos poscomercialización de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes tratados con ponatinib. El SEPR es un trastorno neurológico que puede presentar señales y síntomas como convulsiones, cefalea, disminución en el estado de alerta, trastornos mentales, pérdida de visión y otras alteraciones visuales y neurológicas. Si se diagnostica, se debe interrumpir el tratamiento de ponatinib y reanudarlo solo una vez que el episodio se haya resuelto y en caso de que la mejora ofrecida por el tratamiento continuado compense el riesgo de sufrir un SEPR. La ficha técnica de ponatinib se actualizará para incluir esta nueva información.

- **Propofol: Síndrome por infusión de propofol**

  El síndrome por infusión de propofol (SIP) es un efecto adverso infrecuente pero potencialmente mortal del propofol que se ha descrito en la información sobre el producto y en la literatura científica, aunque probablemente esté infradiagnosticado en la práctica clínica.

  Tanto en la bibliografía como a través de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas, se han descrito casos, entre los que destacan dos con desenlace mortal en pacientes

MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS

con factores de riesgo conocidos de SIP, el PRAC considera necesario actualizar la información sobre el producto de los medicamentos que contienen propofol.

Se debe interrumpir inmediatamente la perfusión de propofol y cambiar a otro sedante ante el primer signo de aparición de síntomas de SIP (y no solo una reducción de la dosis, como se indicaba hasta ahora en la información del producto).

- **Rosuvastatina: Interacciones con otros medicamentos**

Se amplía la lista de medicamentos que interacciona con rosuvastatina según la siguiente tabla:

Posología del medicamento con el que interacciona	Posología de la rosuvastatina	Aumento del AUC de rosuvastatina
Regorafenib 160 mg, 1 vez al día, 14 días	5 mg, dosis única	3,8-veces
Velpatasvir 100 mg, 1 vez al día	10 mg, dosis única	2,7-veces
Ombitasvir 25 mg/paritaprevir 150 mg/ritonavir 100 mg una vez al día/dasabuvir 400 mg 2 veces al día, 14 días	5 mg, dosis única	2,6-veces
Grazoprevir 200 mg/elbasvir 50mg una vez al día, 11 días	10 mg, dosis única	2,3-veces
Glecaprevir 400 mg/pibrentasvir 120 mg una vez al día, 7 días	Una vez al día, 7 días	2,2-veces

- **Secukimab: enfermedad inflamatoria intestinal e infecciones**

Se han notificado casos de exacerbaciones y casos “de novo” de enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Asimismo, la extensa literatura de la que se dispone apoya el hecho de que no se pueda excluir por completo un papel potencial de secukinumab de acuerdo a su mecanismo de acción, un inhibidor de la IL-17.

Por otro lado, la revisión de los datos referentes a infecciones, mostró que, aunque la notificación de casos permanecía estable, existe un número acumulado de 5.105 casos notificados (30% graves, 1.594/5.105). Se debe tener precaución cuando se valore la administración de secukimab en pacientes con infecciones crónicas o con antecedentes de infecciones recurrentes. Igualmente, se debe indicar al paciente que consulte al médico cuando padezca signos o síntomas indicativos de una infección. El paciente que desarrolle una infección grave debe ser monitorizado estrechamente y no debe recibir Cosentyx hasta que la infección se haya resuelto.

- **Tapentadol: convulsiones y síndrome serotoninérgico**

Durante la revisión del último informe periódico de seguridad (IPS), se identificaron casos de convulsiones en pacientes que recibían tapentadol y en muchos casos administrado concomitantemente con otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo. Por ello, se ha concluido que tapentadol puede provocar convulsiones e incrementar el riesgo de convulsiones en pacientes que toman otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo como por ejemplo los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina (IRSN), los antidepresivos tricíclicos y los antipsicóticos.

MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS

Además, en este mismo IPS, se han notificado casos de síndrome serotoninérgico coincidiendo temporalmente con el tratamiento de tapentadol en combinación con medicamentos serotoninérgicos tales como, los ISRS, los IRSN y los antidepresivos tricíclicos. La retirada de los medicamentos serotoninérgicos normalmente produce una rápida mejoría del paciente y el tratamiento del síndrome serotininérgico dependerá de la naturaleza e intensidad de los síntomas.

- **Ticagrelor: reducción del periodo de suspensión de ticagrelor antes de cirugía**

  Se modifica la información de la ficha técnica respecto al periodo de suspensión de ticagrelor antes de cirugía. Si un paciente va a someterse a una intervención quirúrgica programada y no se requiere un efecto antiagregante plaquetario, debe suspenderse el tratamiento con ticagrelor 5 días antes de la intervención (más corto que los 7 días que se recomendaban hasta ahora).

  La aparición de un acontecimiento adverso cardiovascular mayor es más baja cuando la suspensión de la administración de ticagrelor se lleva a cabo entre los 4 ó 6 días previos a la cirugía. El estudio de INICIO/FIN mostró que los valores de inhibición de la agregación plaquetaria a los 5 días después de suspender el tratamiento con ticagrelor no fueron significativamente diferentes a los del placebo y fueron similares a los valores resultantes a los 7 días tras suspender el tratamiento con clopidogrel. El estudio PLATO mostró que el riesgo trombótico aumenta cuando el tratamiento con ticagrelor se suspende durante más de 4 días antes de la cirugía; también mostró que en un tiempo de suspensión discontinuación de alrededor de 5 días previos a la operación, el sangrado mayor, particularmente el potencialmente mortal y sangrado fatal, se redujeron a niveles mínimos.

  Así, 5 días después de la suspensión de la administración de ticagrelor, no hay inhibición de la agregación plaquetaria. Esto respalda un periodo de suspensión más corto que el de 7 días que se recomienda actualmente en la información del producto.

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

Principio activo	Nuevas reacciones adversas
Dimetilfumarato	Púrpura trombocitopénica inmune y trombocitopenia
Duloxetina	Enfermedad pulmonar intersticial
Mizolastina	Vómitos
Nivolumab	Trastornos pericárdicos
Paroxetina	Bruxismo
Preparados parenterales de hierro	Enfermedades seudogripales cuya aparición puede variar de algunas horas a varios días

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. El objetivo de los mismos 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.

MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS

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:

- Amgevita (adalimumab)

  La información de seguridad que figura en este material está en relación con las siguientes cuestiones de seguridad: infecciones, tuberculosis, reactivación de hepatitis C, neoplasia, insuficiencia cardiaca congestiva y enfermedades desmielinizantes.

  Material informativo dirigido a pacientes y profesionales sanitarios.

- Esbriet (pirfenidona)

  La información de seguridad que figura en este material está en relación con las siguientes cuestiones de seguridad: alteración de las pruebas hepáticas y reacción cutánea por fotosensibilidad.

  Material informativo dirigido a profesionales sanitarios.

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

MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS