

BOLETÍN MENSUAL DE LA AEMPS SOBRE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Julio de 2019

Agencia Española de Medicamentos
y Productos Sanitarios



Acceda desde su móvil:



ÍNDICE

<i>Nuevos medicamentos</i>	1
<i>Cambios de especial interés sanitario en medicamentos ya autorizados</i>	3
<i>Nuevas indicaciones con dictamen positivo para su autorización</i>	3
<i>Información sobre seguridad</i>	8
<i>Comunicaciones sobre seguridad de medicamentos</i>	8
<i>Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia</i>	10
<i>Información sobre prevención de riesgos autorizada por la AEMPS (materiales informativos de seguridad)</i>	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](#).

- **Vitrakvi (LAROTRECTINIB)**

- Indicación aprobada:

Vitrakvi en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos que presentan una fusión del gen del receptor tirosina quinasa neurotrófico (NTRK) que tienen enfermedad localmente avanzada, metastásica o cuando la resección quirúrgica puede dar lugar a morbilidad severa, y no tienen opciones de tratamiento satisfactorias (ver secciones 4.4 y 5.1 de la ficha técnica).

- Vitrakvi estará disponible como solución oral (20 mg/ml) y como cápsulas duras (25 y 100 mg).
- La sustancia activa es larotrectinib, un inhibidor del receptor tropomiosina quinasa (TRK). Esta se dirige a células con activación constitutiva de proteínas TRK que resultan de fusiones de genes.
- En los ensayos clínicos Vitrakvi ha mostrado beneficios en la tasa de respuesta y duración de la respuesta en pacientes con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos con fusiones de genes NTRK y sin alternativas terapéuticas satisfactorias.
- Los efectos adversos más frecuentes fueron fatiga, incremento de transaminasas (AST y ALT), mareo, estreñimiento, náuseas, vómitos y anemia.
- Vitrakvi fue designado medicamento huérfano el 21 de marzo de 2018.
- El Comité Europeo de Evaluación de Medicamentos (CHMP) ha recomendado de manera condicional la autorización de comercialización, al satisfacer una necesidad médica no cubierta, en la medida en que, el beneficio para la salud pública de su inmediata disponibilidad es superior al riesgo inherente de que todavía se requieran datos adicionales. El titular de la autorización de comercialización proporcionará más datos clínicos posteriormente.
- Vitrakvi representa el primer medicamento oncológico con una indicación independiente de histología.
- Vitrakvi debe ser prescrito por médicos con experiencia en el uso de tratamientos oncológicos.

- **Epidyolex (CANNABIDIOL)**

- Indicación aprobada:

Epidyolex está indicado para su uso como tratamiento adyuvante de las convulsiones asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) o al síndrome de Dravet (SD), junto con clobazam, para pacientes de 2 años de edad o mayores.

- Epidyolex estará disponible como solución oral de 100 mg/ml. La sustancia activa es cannabidiol, un antiepiléptico. EL mecanismo de acción exacto no se conoce completamente.
- Epidyolex reduce la hiperactividad de las neuronas a través de diferentes acciones: modulación intracelular del calcio, vía canales del receptor 55 asociado a proteína G (GPR55) y del receptor vaniloide de potencial transitorio – 1 (TRPV-1); así como la modulación de la señalización mediada por adenosina, a través de la inhibición de la absorción celular de adenosina por la vía del transportador equilibrativo del nucleósido 1 (ENT-1).
- En los ensayos clínicos Epidyolex ha mostrado que ayuda al manejo de convulsiones asociadas con el SLG y el SD.
- Los efectos adversos más frecuentes fueron somnolencia, disminución del apetito, diarrea, piroxia, fatiga y vómitos.
- Epidyolex fue designado medicamento huérfano el 20 de marzo de 2017.
- El tratamiento con Epidyolex debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el tratamiento de la epilepsia.

- **Trogarzo (IBALIZUMAB)**

- Indicación aprobada:

Trogarzo, en combinación con otros antirretrovirales, está indicado para el tratamiento de adultos infectados con VIH-1 multirresistente, para quienes de otra forma no es posible realizar una terapia antiviral supresiva.

- Trogarzo estará disponible como concentrado para solución para infusión (200 mg).
- La sustancia activa es ibalizumab, un anticuerpo monoclonal que se une a un epítipo conformacional localizado primordialmente en el dominio 2 del receptor CD4, inhibiendo la entrada del VIH en las células diana.
- En los ensayos clínicos ha mostrado que puede ser utilizado como parte de una terapia supresiva antiviral en pacientes que no pueden ser tratados adecuadamente con otros medicamentos aprobados, debido a una amplia resistencia viral.
- Los efectos adversos más frecuentes fueron diarrea, vómitos, erupción cutánea y mareos. Se han notificado algunos casos de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI).
- Debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento del VIH.

- **Inbrija (LEVODOPA)**

- Indicación aprobada:

Inbrija está indicado para el tratamiento intermitente de fluctuaciones motoras episódicas (episodios OFF) en pacientes adultos con enfermedad de Parkinson (EP) tratados con levodopa/inhibidor de dopa-descarboxilasa.

- Inbrija estará disponible como cápsulas duras conteniendo polvo para inhalación (33 mg) para ser utilizadas con un inhalador oral.
- La sustancia activa es levodopa, un precursor de la dopamina, y es administrado como terapia de reemplazamiento de dopamina en EP.
- En los ensayos clínicos ha mostrado que incrementa la concentración plasmática de levodopa y proporciona alivio de los periodos OFF.
- Los efectos adversos más frecuentes fueron tos, caídas, infecciones del tracto respiratorio superior, discinesia de nueva aparición o incrementada y esputo decolorado.

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](#).

- **Lonsurf (TRIFLURIDINA/TIPIRACIL) 15 mg/ 6,14 mg y 20 mg/ 8,19 mg comprimidos recubiertos con película**

- Extensión de la indicación (**en negrita**):

Cáncer colorrectal

Lonsurf está indicado **en monoterapia** para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) que hayan sido previamente tratados o no se les considere candidatos al tratamiento con terapias disponibles, incluidas quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán, agentes anti-VEGF y agentes anti-EGFR.

Cáncer gástrico

Lonsurf está indicado **en monoterapia** para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer gástrico metastásico incluyendo el adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que han sido previamente tratados con al menos dos regímenes terapéuticos sistémicos para enfermedad avanzada (ver sección 5.1).

- **Tecentriq (ATEZOLIZUMAB) 1.200 mg concentrado para solución para perfusión**

- Extensión de la indicación (**en negrita**):

Carcinoma urotelial

Tecentriq en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma urotelial (CU) localmente avanzado o metastásico:

- después de quimioterapia previa que contenga platino o

- en los que no son considerados aptos para el tratamiento con cisplatino y cuyos tumores tengan una expresión de PD-L1 > 5% (ver sección 5.1).

Cáncer de pulmón no microcítico

Tecentriq, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) no escamoso metastásico en pacientes adultos. En pacientes con mutaciones de EGFR o ALK positivo, Tecentriq en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino está indicado solamente tras fallo de las terapias dirigidas. (ver sección 5.1).

Tecentriq en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa. Los pacientes con mutaciones de EGFR o ALK positivo deben haber sido tratados también con terapias dirigidas antes de ser tratados con Tecentriq (ver sección 5.1).

Tecentriq, en combinación con nab paclitaxel y carboplatino, está indicado como tratamiento de primera línea de adultos con CPNM no escamoso metastásico sin mutaciones EGFR o CPNM ALK positivo (ver sección 5.1).

Cáncer de pulmón microcítico

Tecentriq, en combinación con carboplatino y etopósido, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón microcítico en estadio extenso (ver sección 5.1).

Cáncer de mama

Tecentriq en combinación con nab-paclitaxel está indicado para el tratamiento de paciente adultos con cáncer de mama triple negativo (CMTN) irresecable, localmente avanzado o metastásico, con expresión de PD-L1 \geq 1% y que no han recibido previamente quimioterapia para la enfermedad metastásica.

- **Zerbaxa (CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM) 1 g/0,5 g polvo para concentrado para solución para perfusión**
 - Extensión de la indicación (**en negrita**):

Zerbaxa está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos (ver sección 5.1):

- Infecciones intraabdominales complicadas (ver sección 4.4).
- Pielonefritis aguda.
- Infecciones del tracto urinario complicadas (ver sección 4.4).
- **Neumonía nosocomial, incluida la neumonía asociada a ventilación.**

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

- **Stelara (USTEKINUMAB)** 45 mg y 90 mg solución para inyección y solución inyectable en jeringa precargada

- Extensión de la indicación (**en negrita**):

Psoriasis en placas

Stelara está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas, de moderada a grave, en los adultos que no responden, tienen contraindicados o no toleran otros tratamientos sistémicos, incluyendo la ciclosporina, el metotrexato (MTX) o PUVA (psoraleno y ultravioleta A) (ver sección 5.1).

Psoriasis pediátrica en placas

Stelara está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en pacientes adolescentes de 12 años de edad en adelante, que hayan presentado una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a otras terapias sistémicas, o fototerapias (ver sección 5.1).

Artritis psoriásica (PsA)

Stelara, sólo o en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos cuando la respuesta a tratamientos previos no biológicos con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) ha sido inadecuada (ver sección 5.1).

Enfermedad de Crohn

Stelara está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a antagonistas de TNFalfa o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos.

Colitis ulcerosa

Stelara está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o biológico o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos (ver sección 5.1).

- **Empliciti (ELOTUZUMAB)** 300 mg y 400 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

- Extensión de la indicación (**en negrita**):

Empliciti está indicado en combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo (ver las secciones 4.2. y 5.1).

- **Empliciti está indicado en combinación con pomalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple refractario y en recaída, que han recibido al menos un tratamiento previo, incluyendo lenalidomida y un inhibidor del proteasoma y que han demostrado progresión de la enfermedad en el último tratamiento (ver secciones 4.2 y 5.1).**

- **Keytruda (PEMBROLIZUMAB) 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión, 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión**
 - Extensión de la indicación (**en negrita**):
 - Keytruda en monoterapia está indicado para el tratamiento del melanoma avanzado (irrescable o metastásico) en adultos.
 - Keytruda en monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante en adultos con melanoma en estadio III y con afectación de los ganglios linfáticos que hayan sido sometidos a resección completa (ver sección 5.1).
 - Keytruda en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS, por sus siglas en inglés) $\geq 50\%$ sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK.
 - Keytruda, en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso metastásico en adultos cuyos tumores no tengan mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK.
 - Keytruda en monoterapia está indicado para el tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una TPS $\geq 1\%$ y que hayan recibido al 3 menos un tratamiento de quimioterapia previo. Los pacientes con mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK deben haber recibido también terapia dirigida antes de recibir Keytruda.
 - Keytruda en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico (LHc) en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y a brentuximab vedotina (BV), o que no son candidatos a trasplante y no han respondido a BV.
 - Keytruda en monoterapia está indicado para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en adultos que hayan recibido quimioterapia previa basada en platino (ver sección 5.1).
 - Keytruda en monoterapia está indicado para el tratamiento del carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico en adultos que no son candidatos a quimioterapia basada en cisplatino y cuyos tumores expresen PD-L1 con una puntuación positiva combinada (CPS, por sus siglas en inglés) ≥ 10 (ver sección 5.1).
 - Keytruda en monoterapia está indicado para el tratamiento del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC) recurrente o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una TPS $\geq 50\%$ y que progresen durante o después de quimioterapia basada en platino (ver sección 5.1).
 - **Keytruda, en combinación con axitinib, está indicado en adultos para el tratamiento de primera línea de carcinoma de células renales (CCR) avanzado.**

- **Soliris (ECULIZUMAB) 300 mg concentrado para solución para perfusión**
 - Extensión de la indicación **(en negrita)**:
Soliris está indicado en adultos y niños para el tratamiento de:
 - Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). La evidencia de beneficio clínico se ha demostrado en pacientes con hemólisis, con uno o más síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad, independientemente de los antecedentes de transfusiones (ver sección 5.1).
 - Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) (ver sección 5.1).
 - Soliris está indicado en adultos para el tratamiento de:
 - Miastenia gravis generalizada (MGg) refractaria en pacientes con anticuerpos positivos frente a receptores de la acetilcolina (AChR) (ver sección 5.1).
 - **Trastorno del espectro de neuromielitis óptica (NMO) en pacientes con resultado positivo a anticuerpos anti-aquaporina-4 (AQP4) y en recaída de la enfermedad (ver sección 5.1).**
- **Lucentis (RANIBIZUMAB) 10 mg/ml solución inyectable y solución inyectable en jeringa precargada**
 - Extensión de la indicación **(en negrita)**:
Lucentis está indicado en adultos para:
 - El tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (exudativa)
 - El tratamiento de la alteración visual debida a neovascularización coroidea (NVC).
 - El tratamiento de la alteración visual debida al edema macular diabético (EMD).
 - El tratamiento de la alteración visual debida al edema macular secundario a la oclusión de la vena retiniana (OVR) (oclusión de la rama venosa retiniana u oclusión de la vena central retiniana).
 - **Lucentis está indicado en prematuros para:**
 - **El tratamiento de la retinopatía del prematuro (ROP) con zona I (estadio 1+, 2+, 3 o 3+), zona II (estadio 3+) o enfermedad AP-ROP (ROP posterior agresiva)."**

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 y cartas de seguridad difundidas por los laboratorios farmacéuticos y autorizadas por la AEMPS. El texto completo de todas ellas se encuentra publicado en la web de la AEMPS: www.aemps.gob.es.

● **Metotrexato: nuevas medidas para evitar reacciones adversas por errores en su administración**

[Nota informativa AEMPS MUH (FV), 12/2019]

Tras una revisión europea se ha detectado que se siguen notificando casos de reacciones adversas graves, algunos con desenlace mortal, como consecuencia de la administración diaria, en lugar de semanal, de metotrexato. Se recuerda a los profesionales sanitarios:

- Al iniciar un tratamiento con una pauta semanal de metotrexato:
 - Valorar antes de prescribir el medicamento si el paciente presenta alguna dificultad para cumplir la pauta de administración semanal y asegurar que puede seguirla correctamente.
 - Informar al paciente detalladamente de la pauta semanal, de los riesgos de tomar el medicamento con más frecuencia y darle instrucciones claras escritas, incluyendo el día de la semana elegido para tomar el medicamento, asegurándose de que ha entendido esta información.
- Durante el tratamiento, recordar en cada consulta y cada nueva prescripción la importancia de la administración exclusivamente semanal y de los riesgos de una frecuencia de administración mayor, confirmando que el paciente se está tomando correctamente el medicamento el día de la semana elegido.
- En cada dispensación en la oficina de farmacia:
 - Si se ha prescrito al paciente una pauta semanal, reforzar la información recordando al paciente que el medicamento se debe administrar una vez por semana y comprobar que lo está tomando de forma correcta. En caso necesario, recomendarle que consulte con su médico.
 - Recordar al paciente que lea detenidamente el prospecto y la información incluida en el envase del medicamento.

Además se reforzarán de nuevo las advertencias en la ficha técnica y prospecto, se elaborarán materiales informativos de prevención de riesgos para profesionales sanitarios y se incluirá en los envases de las presentaciones orales de metotrexato una tarjeta de información para el paciente (adicional al prospecto). La AEMPS está valorando otras medidas, concretamente la identificación "semanal" junto al nombre en aquellos medicamentos con metotrexato que únicamente tengan indicaciones con esta pauta de administración.

- **Fingolimod (▼ Gilenya): contraindicado en mujeres embarazadas y en aquellas que no usen medidas anticonceptivas eficaces**

[\[Nota informativa AEMPS MUH \(FV\), 13/2019\]](#)

En pacientes expuestas a fingolimod durante el embarazo, se ha observado una duplicación del riesgo de aparición de malformaciones congénitas mayores, con respecto a la población general. Las malformaciones congénitas notificadas con mayor frecuencia han sido cardiovasculares (septo auricular y ventricular y tetralogía de Fallot), anomalías renales y musculoesqueléticas.

- El uso de fingolimod queda contraindicado en mujeres embarazadas, así como en aquellas con capacidad de gestación que no adopten medidas anticonceptivas eficaces.
- Dichas medidas anticonceptivas deben adoptarse desde el inicio del tratamiento y hasta dos meses después de haber finalizado el mismo, ya que fingolimod tarda alrededor de dos meses en eliminarse del organismo.
- Antes de iniciar tratamiento con fingolimod en mujeres se deberá disponer de un test de embarazo con resultado negativo. Asimismo, se informará a las pacientes acerca del riesgo teratogénico y de la necesidad de medidas anticonceptivas eficaces.
- En caso de que una paciente quedase embarazada durante el tratamiento con fingolimod se suspenderá inmediatamente su administración y se realizará un estrecho seguimiento de la gestación.

- **Nutrición parenteral en neonatos: proteger de la luz para reducir el riesgo de efectos adversos graves**

[\[Nota informativa AEMPS MUH \(FV\), 14/2019\]](#)

La exposición a la luz (tanto natural como artificial y fototerapia) de nutriciones parenterales (NP) que contienen aminoácidos y/o lípidos, y en particular si se les añaden vitaminas o elementos traza, produce la formación de peróxidos y otros productos de degradación, que pueden dar lugar a reacciones adversas graves en neonatos prematuros. La relevancia clínica de proteger las NP de la luz es mayor en prematuros, ya que esta población tiene unos requerimientos nutricionales más elevados y unas velocidades de infusión más lentas. Los hidroperóxidos son citotóxicos y por lo tanto suponen un riesgo añadido a la ya delicada situación de estos pacientes.

Se recomienda proteger tanto la bolsa que contiene la NP, como todo el equipo y los sistemas de administración, utilizar una sobrebolsa fotoprotectora y, en el mejor de los casos, sistemas de administración opacos.

Estas recomendaciones deben aplicarse tanto a los preparados comerciales como a los elaborados y preparados en hospitales, y la protección frente a la exposición de la luz debe realizarse desde el momento de su preparación hasta que finalice la administración.

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 de la AEMPS](#).

- **Acitretina: aumento de los niveles de triglicéridos**

Es ya conocido el efecto de clase de los retinoides de aumentar los niveles de triglicéridos, asociados en ciertas ocasiones a pancreatitis aguda.

Se deben controlar los niveles séricos de colesterol y triglicéridos (valores en ayunas) antes de iniciar el tratamiento, un mes después del inicio y, posteriormente, cada 3 meses durante el tratamiento. El tratamiento con acitretina debe ser interrumpido en el caso de niveles no controlados de hipertrigliceridemia o si aparecen síntomas de pancreatitis.

- **Dextrometorfano: dependencia, sobredosis, síndrome serotoninérgico y alteraciones graves en población pediátrica**

- Dependencia y sobredosis

Se han notificado casos de consumo excesivo y dependencia de dextrometorfano. Se recomienda especial precaución en adolescentes y adultos jóvenes, así como en pacientes con antecedentes de abuso de drogas o sustancias psicoactivas.

La sobredosis de dextrometorfano puede estar asociada con náuseas, vómitos, distonía, agitación, confusión, somnolencia, estupor, nistagmo, cardiotoxicidad (taquicardia, ECG anormal incluida prolongación de QTc), ataxia, psicosis tóxica con alucinaciones visuales e hiperexcitabilidad.

En caso de sobredosis masiva se pueden observar los siguientes síntomas: coma, depresión respiratoria o convulsiones. Se recomienda el siguiente tratamiento:

- Administrar carbón activo a pacientes asintomáticos que hayan ingerido una sobredosis de dextrometorfano en la hora anterior.
- Para pacientes que han ingerido dextrometorfano y están sedados o en coma, se puede considerar naloxona a las dosis habituales para el tratamiento de sobredosis de opiáceos. Se pueden usar benzodiazepinas para las convulsiones y benzodiazepinas y medidas de enfriamiento externo para la hipertermia por síndrome serotoninérgico.

- Síndrome serotoninérgico

Se han comunicado efectos serotoninérgicos, incluida la aparición de síndrome serotoninérgico potencialmente mortal, para dextrometorfano con la administración concomitante de agentes serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), fármacos que afectan al metabolismo de la serotonina (incluidos los inhibidores de la monoaminoxidasa [IMAO]) y los inhibidores de CYP2D6.

El síndrome serotoninérgico puede incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, anomalías neuromusculares y síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha la presencia de síndrome serotoninérgico, se debe suspender el tratamiento con dextrometorfano.

- Alteraciones graves en población pediátrica

Pueden producirse reacciones adversas graves en niños en caso de sobredosis, incluyendo trastornos neurológicos. Se debe advertir a los cuidadores que no excedan la dosis recomendada.

- **Eslicarbazepina (Zebinix): afectación del sistema nervioso central y trastornos cardíacos por sobredosis y aumento de peso.**

Se han observado síntomas principalmente asociados al sistema nervioso central (por ejemplo, crisis de todos los tipos, estado epiléptico) y trastornos cardíacos (por ejemplo, arritmia cardíaca) tras una sobredosis de acetato de eslicarbazepina.

De forma adicional se incluye *peso aumentado* en la ficha técnica de eslicarbazepina.

- **Fármacos inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (axitinib, lenvatinib, sunitinib, aflibercept, bevacizumab, cabozantinib, nintedanib, pazopanib, ramucirumab, regorafenib, sorafenib, tivozanib, vandetanib): aneurismas y disecciones arteriales.**

El uso de fármacos inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF, del inglés *anti vascular endothelial growth factor*) puede desencadenar la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Se debe prestar especial atención a los pacientes con factores de riesgo, como hipertensión o antecedentes de aneurisma, antes de iniciar tratamiento.

En ensayos clínicos con axitinib se han notificado acontecimientos hemorrágicos. Axitinib no se ha estudiado en pacientes con evidencia de metástasis cerebrales no tratadas o hemorragia gastrointestinal activa reciente. Se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con axitinib en pacientes con hemorragias que requieran intervención médica.

- **Letrozol: tendinitis y rotura tendinosa**

Pueden producirse tendinitis y roturas tendinosas (con una frecuencia rara). Se debe vigilar estrechamente a los pacientes y adoptar las medidas adecuadas (por ejemplo, inmovilización) en aquellos con el tendón afectado.

- **Mesalazina: nefrolitiasis y cálculos renales**

Se han notificado casos de nefrolitiasis asociados al uso de mesalazina, en ocasiones con cálculos renales con un contenido de mesalazina del 100%. Se recomienda una ingesta adecuada de fluidos durante el tratamiento.

- **Metilfenidato: malformaciones cardíacas**

Los datos de un estudio de cohorte, con un total aproximado de 3.400 embarazos expuestos durante el primer trimestre, no sugieren un aumento del riesgo de anomalías congénitas totales. Sin embargo, no se pudo descartar un pequeño aumento en la aparición de malformaciones cardíacas (riesgo relativo ajustado combinado, 1,3; IC del 95 %, 1,0-1,6), correspondiente a 3 lactantes más, nacidos con malformaciones cardíacas congénitas por cada 1.000 mujeres que reciben metilfenidato durante el primer trimestre del embarazo, comparado con embarazos no expuestos. Se recomienda a los profesionales sanitarios proporcionar información acerca de este riesgo a los pacientes que reciben metilfenidato.

De forma adicional se añade *bruxismo*, *incontinencia* y *trismus* a la ficha técnica de todos los productos que contienen metilfenidato e *hiperhidrosis* a la ficha técnica de los productos con metilfenidato con indicación en adultos.

- **Metotrexato (Jylamvo): interacción con óxido nitroso**

El uso de óxido nitroso potencia el efecto del metotrexato en el metabolismo del folato, dando lugar a una toxicidad aumentada, como mielosupresión impredecible grave, estomatitis y neurotoxicidad impredecible grave con la administración intratecal. Si bien este efecto se puede reducir mediante la administración de folinato cálcico, se debe evitar el uso concomitante de óxido nitroso y metotrexato.

- **Ondansetron: defectos en el recién nacido tras la exposición intrauterina en el primer trimestre del embarazo**

En base a la información procedente de estudios epidemiológicos, la administración de ondansetron durante el primer trimestre de embarazo se ha asociado con el riesgo de malformaciones orofaciales en el feto. Se recomienda el uso de anticoncepción en mujeres en edad fértil.

[Ver también [Nota informativa de Seguridad AEMPS MUH \(FV\), 15/2019](#)]

- **Osimertinib: síndrome de Stevens-Johnson y recomendaciones en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial**

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) asociados con el tratamiento con osimertinib. Aunque la frecuencia de aparición es rara, antes de iniciar el tratamiento los pacientes deben ser informados de los signos y síntomas de SJS. Si aparecen signos y síntomas que sugieran SJS, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento.

Por otra parte, en el caso de que se diagnostique enfermedad pulmonar intersticial, osimertinib debe ser suspendido y se iniciará un tratamiento apropiado, según se precise. La reintroducción de Tagrisso solo se debe considerar tras una valoración cuidadosa del beneficio y riesgo individual de los pacientes.

- **Sevelámero: alteraciones gastrointestinales inflamatorias**

Se han notificado casos de alteraciones inflamatorias graves en diferentes partes del tracto gastrointestinal (incluyendo complicaciones graves como hemorragia, perforación, ulceración, necrosis, colitis y masa colónica/cecal), asociadas a la presencia de cristales de sevelámero. Las alteraciones inflamatorias se pueden resolver con la interrupción del sevelámero. En pacientes que desarrollen síntomas gastrointestinales graves se debe reconsiderar el tratamiento con hidrocloreuro de sevelámero.

- **Sofosbuvir (Sovaldi): impacto del tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) en los medicamentos que se metabolizan en el hígado**

La farmacocinética de los medicamentos que se metabolizan en el hígado (por ejemplo, inmunosupresores, como los inhibidores de la calcineurina) puede verse afectada por los cambios en la función hepática durante el tratamiento con AAD, relacionados con la eliminación del virus de la hepatitis C y la mejora de la función hepática del paciente, lo que puede repercutir en una mejor metabolización de los sustratos del CYP3A, como por ejemplo algunos inmunosupresores. Se recomienda a los prescriptores valorar la necesidad de una estrecha vigilancia de la inmunosupresión durante la terapia concomitante y un posible ajuste de la dosis tras el inicio del tratamiento.


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

Principio activo	Nuevas reacciones adversas
Cabozantinib (Cometriq®, no comercializado en España)	Dolor en extremidades
Erenumab	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo erupción cutánea, inflamación/edema y urticaria
Metotrexato (jeringas y plumas precargadas)	Necrosis en el lugar de la inyección
Nusinersén	Hipersensibilidad

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.

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:

- [Accusol \(solución para hemofiltración, hemodiálisis y hemodiafiltración\)](#)

El material informativo de este medicamento proporciona información sobre las instrucciones de uso.

Material informativo dirigido a profesionales sanitarios ([información sobre seguridad para profesionales sanitarios](#)).

- [Brigatinib \(Alunbrig\) \(no comercializado en España, uso en situaciones especiales\)](#)

La información incluida en este material informativo sobre seguridad está relacionada con el riesgo de eventos pulmonares o respiratorios potencialmente graves.

[Material informativo dirigido a pacientes.](#)

- **[Leuprorelina \(Eligard\)](#)**

El material informativo de este medicamento proporciona información para evitar errores de almacenamiento, reconstitución y administración.

Material informativo dirigido a profesionales sanitarios ([instrucciones de preparación y administración](#)).

- **[Nivolumab \(Opdivo\)](#)**

El material informativo de este medicamento proporciona información importante sobre el manejo del paciente para detectar y evitar reacciones adversas inmunorrelacionadas.

Material informativo dirigido a pacientes ([tarjeta de información para el paciente](#)) y profesionales sanitarios ([información de seguridad para el profesional sanitario](#)).

- **[Patisirán \(Onpattro\)](#)**

El material informativo de este medicamento está relacionado con la selección de candidatos para la administración domiciliar y recomendaciones para su preparación, perfusión y conservación, así como la detección y manejo de las reacciones adversas relacionadas con la perfusión.

Material informativo dirigido a pacientes ([guía de administración domiciliar para pacientes](#)) y a profesionales sanitarios ([guía de administración domiciliar para profesionales sanitarios](#)).

- **[Vedolizumab \(Entyvio\)](#)**

El material informativo de este medicamento proporciona información importante sobre el riesgo de infecciones graves en cerebro y sistema nervioso, así como el riesgo de aparición de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes expuestos previamente a otros medicamentos biológicos.

Material informativo dirigido a pacientes ([información para el paciente](#)) y profesionales sanitarios ([información de seguridad para el profesional sanitario](#)).

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>