

# BOLETÍN MENSUAL DE LA AEMPS SOBRE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

MAYO 2020





**Agencia Española de Medicamentos  
y Productos Sanitarios (AEMPS)**

---

Calle Campezo, 1, Edificio 8 - E-28022 Madrid  
<https://www.aemps.gob.es>  
Fecha de publicación: 28 de julio de 2020

# SUMARIO



## 1 NUEVOS MEDICAMENTOS

4

BIOSIMILARES

7



## 2 CAMBIOS DE ESPECIAL INTERÉS SANITARIO EN MEDICAMENTOS YA AUTORIZADOS

8

NUEVAS INDICACIONES CON DICTAMEN POSITIVO PARA SU AUTORIZACIÓN

8



## 3 INFORMACIÓN SOBRE SEGURIDAD

10

COMUNICACIONES SOBRE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

10

COMUNICACIONES DE SEGURIDAD DEL USO DE FÁRMACOS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR COVID-19

12

NUEVA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD PROCEDENTE DE LA EVALUACIÓN PERIÓDICA DE LOS DATOS DE FARMACOVIGILANCIA

13

INFORMACIÓN SOBRE PREVENCIÓN DE RIESGOS AUTORIZADA POR LA AEMPS (materiales informativos de seguridad)

16



## 4 OTRA INFORMACIÓN DE INTERÉS

18

ÚLTIMA INFORMACIÓN DE LA AEMPS ACERCA DEL COVID-19

18



## 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](#).

### ● Hepcludex (BULEVIRTIDA)

#### ▶ Indicación aprobada:

Indicado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis delta (VHD) en plasma (o suero) en pacientes adultos VHD-ARN positivos con enfermedad hepática compensada.

- ▶ Hepcludex estará disponible como polvo para solución inyectable (2 mg). El principio activo es bulevirtida, un antiviral para uso sistémico. Bulevirtida bloquea la entrada del virus de la hepatitis B (VHB) y VHD en los hepatocitos mediante la unión e inactivación de NTCP, un transportador hepático de sal biliar que sirve como un receptor de entrada esencial de VHB/ VHD.
- ▶ 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 dispo-

nibilidad es superior al riesgo inherente de que todavía se requieran datos adicionales. El titular de la autorización de comercialización proporcionará más datos clínicos posteriormente.

- ▶ En los ensayos clínicos Hepcludex ha mostrado su capacidad para reducir efectivamente los niveles de ARN de VHD y los signos de inflamación hepática en los pacientes tratados.
- ▶ Los efectos adversos más frecuentes fueron el incremento de sales biliares, reacción en el sitio de inyección y exacerbación de la hepatitis tras la suspensión de bulevirtida.
- ▶ Hepcludex fue designado medicamento huérfano durante su desarrollo. La EMA revisará ahora la información disponible hasta la fecha para determinar si se puede mantener la designación de huérfano.
- ▶ El tratamiento debe ser prescrito por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de pacientes con infección de VHD.

### ● Mvabea (MVA-BN-FILO MULTIVALENTE, RECOMBINANTE, NO- REPLICATIVO) VACUNA FRENTE AL ÉBOLA

#### ▶ Indicación aprobada:

Mvabea, como parte del régimen de la vacuna de Zabdeno, está indicado para la inmunización activa para la prevención de la enfermedad causada por el virus del Ébola (especies de ebolavirus Zaire) en individuos  $\geq 1$  año de edad.

El uso de Mvabea debe realizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

- ▶ Mvabea estará disponible como suspensión inyectable. La sustancia activa de Mvabea está basada en la cepa modificada del virus

vaccinia Ankara-Bavarian Nordic (MVA-BN), multivalente, recombinante, no- replicativo y que expresa la glicoproteína (GP) de ebolavirus Zaire variante Mayinga, GP de ebolavirus Gulu variante Sudan, nucleoproteína ebolavirus Tai Forest, GP de Marburg marburgvirus variante Musoke.

Mvabea es una vacuna viral, que proporciona, como parte del régimen de la vacuna de Zabdeno, inmunización activa para la prevención de la enfermedad por ebolavirus Zaire mediante la inducción de una respuesta inmune que protege contra la enfermedad.

- ▶ En los ensayos clínicos Mvabea ha mostrado su capacidad para contribuir a la generación de una respuesta protectora contra el virus que causa la enfermedad de ebolavirus Zaire.
- ▶ Los efectos adversos más frecuentes en adultos fueron reacción en el lugar de inyección (dolor, calor e hinchazón), fatiga, mialgia y artralgia. Los efectos adversos más frecuentes en niños fueron dolor en el lugar de inyección y fatiga.

#### ○ Piqray (ALPELISIB)

- ▶ Indicación aprobada:

Piqray está indicado en combinación con fulvestrant para el tratamiento de mujeres pos-menopáusicas y hombres con receptor hormonal positivo (RH), con receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo y cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con mutación PIK3CA tras la progresión de la enfermedad después de recibir tratamiento endocrino como monoterapia.

- ▶ Piqray estará disponible como comprimidos recubiertos con película (50 mg, 150 mg y 200 mg). El principio activo es alpelisib, un inhibidor específico  $\alpha$  de clase I de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K  $\alpha$ ). El aumento de las mutaciones de función en el gen que

codifica la subunidad catalítica  $\alpha$  de PI3K (PIK3CA) conduce a la activación de PI3K $\alpha$  y señalización de AKT, transformación celular y desarrollo de tumores. Alpelisib inhibe la fosforilación de dianas PI3K, incluyendo AKT, los cuales están involucrados en la proliferación celular.

- ▶ En los ensayos clínicos Piqray ha mostrado su capacidad de mejorar significativamente la supervivencia libre de progresión en combinación con fulvestrant.
- ▶ Los efectos adversos más frecuentes fueron aumento de glucosa y creatinina plasmáticas, diarrea, aumento de gamma glutamiltransferasa, erupción, linfopenia, náuseas, incremento de alanina aminotransferasa, anemia, fatiga, incremento de la lipasa sanguínea, pérdida de apetito, estomatitis, vómitos, pérdida de peso, hipocalcemia, hipoglucemia, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y alopecia.
- ▶ El tratamiento debe ser prescrito por un médico especialista con experiencia en el uso de tratamientos para el cáncer.

#### ○ Rozlytrek (ENTRECTINIB)

- ▶ Indicación aprobada:

Rozlytrek como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 años de edad y mayores, con tumores sólidos que expresan un gen de fusión del receptor de tirosina quinasa neutrófico (NTRK),

- ✓ que tienen una enfermedad localmente avanzada, metastásica o donde es probable que la resección quirúrgica resulte en grave morbilidad, y
- ✓ que no han recibido previamente un inhibidor NTRK
- ✓ que no tienen opciones de tratamiento adecuados (ver sección 4.4 y 5.1).

Rozlytrek como monoterapia está indicado

para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado (CPNM) ROS1 positivo, que no han sido tratados previamente con inhibidores de ROS1.

- ▶ Rozlytrek estará disponible como cápsulas duras (100 mg y 200 mg). El principio activo es entrectinib, un inhibidor del receptor tropomiosina quinasa (TRK). Se dirige a las células con activación constitutiva de proteínas TRK que presentan fusiones del gen y proteínas proto-oncogénicas tirosina quinasa ROS (ROS1).
- ▶ 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.
- ▶ En los ensayos clínicos ha mostrado una tasa de respuesta objetiva y una duración de respuesta tanto en pacientes con tumores sólidos metastásicos localmente avanzados que muestran una fusión de gen y que no tienen opciones de tratamientos adecuados, como en pacientes con CPNM avanzado ROS1 positivo.
- ▶ Los efectos adversos más frecuentes fueron fatiga, estreñimiento, disgeusia, edema, mareo, diarrea, náuseas, disestesia, disnea, anemia, aumento de peso, aumento de creatinina en sangre, dolor, trastornos cognitivos, vómitos, tos y pirexia.
- ▶ El tratamiento debe ser prescrito por un médico especialista con experiencia en el uso de tratamientos anticancerígenos.

#### ○ Xenleta (LEFAMULINA)

- ▶ Indicación aprobada:  
Indicado en adultos para el tratamiento de la

neumonía adquirida en la comunidad (NAC) cuando se considera inapropiado el uso de antibióticos que son comúnmente recomendados para el tratamiento inicial de la NAC o cuando este ha fallado.

- ▶ Xenleta estará disponible como concentrado y solvente para solución para perfusión (150 mg) y comprimidos recubiertos con película (600 mg). El principio activo es lefamulina, un antibiótico pleuromutilina para uso sistémico que inhibe la síntesis proteica bacteriana.
- ▶ En dos ensayos clínicos grandes ha mostrado su capacidad para tratar la neumonía adquirida en la comunidad.
- ▶ Los efectos adversos más frecuentes fueron diarrea, náuseas, vómitos, elevación de enzimas hepáticas y prolongación del intervalo QT.

#### ○ Zabdeno VACUNA FRENTE AL ÉBOLA (VACUNA MONOVALENTE RECOMBINANTE INCAPAZ DE REPLICAR CON VECTOR AD26 QUE CODIFICA LA LONGITUD COMPLETA DE GLICOPROTEÍNA (GP) DE EBOLAVIRUS ZAI-RE)

- ▶ Indicación aprobada:

Zabdeno, como parte del régimen de la vacuna Mvabea, está indicado para la inmunización activa para la prevención de la enfermedad causada por el virus del Ébola (especies de ebolavirus Zaire) en individuos  $\geq$  1 año de edad.

El uso de Zabdeno debe realizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

- ▶ Zabdeno estará disponible como suspensión inyectable. La sustancia activa de Zabdeno consiste en una vacuna monovalente recombinante incapaz de replicar con vector Ad26 que codifica la longitud completa de glicoproteína (GP) de ebolavirus Zaire. Zabdeno es una vacuna viral. Es la primera vacunación en la pauta profiláctica, heteróloga de vacunación de 2 dosis contra el virus del

Ébola, que consiste en una vacunación con Zabdeno seguida de una segunda vacunación con Mvabea, administrada aproximadamente 8 semanas después, proporcionando una inmunización activa para la prevención de ebolavirus Zaire al inducir una respuesta inmune que protege frente a la enfermedad.

- ▶ En los ensayos clínicos Zabdeno ha mostrado su capacidad para contribuir a la generación de una respuesta protectora frente al virus que causa la enfermedad de ebolavirus Zaire.
- ▶ Los efectos adversos más frecuentes en adultos, fueron reacción en el lugar de inyección (dolor, calor e hinchazón), fatiga, cefalea, mialgia, artralgia y escalofríos. Los efectos adversos más frecuentes en niños fueron dolor en el lugar de inyección, fatiga, disminución de la actividad, disminución del apetito e irritabilidad.

## BIOSIMILARES

### ○ Zercepac (TRASTUZUMAB) – 150 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

#### ▶ Indicación aprobada:

Zercepac está indicado para el tratamiento de:

#### Cáncer de mama metastásico

Zercepac está 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 frac-

sado al tratamiento hormonal a menos que éste 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 aromatasa para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con CMM y receptor hormonal positivo, que no hayan sido previamente tratadas con trastuzumab.

#### Cáncer de mama precoz

Zercepac está 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).
- ✓ 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 Zercepac para enfermedad localmente avanzada (incluyendo enfermedad inflamatoria) o tumores > 2 cm de diámetro (ver sección 4.4 y 5.1).

Zercepac 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).

#### Cáncer gástrico metastásico

Zercepac 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.

Zercepac 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).

- ▶ Zercepac estará disponible como polvo para concentrado para solución para perfusión (150 mg). El principio activo es trastuzumab, un anticuerpo monoclonal que se une con alta afinidad y especificidad a HER2, inhibiendo la proliferación de células tumorales que sobreexpresan HER2.
- ▶ El tratamiento con Zercepac debe ser prescrito por un médico especialista con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica y debe ser solo administrado por un profesional sanitario.
- ▶ Zercepac es un medicamento biosimilar, altamente similar al medicamento de referencia Herceptin (trastuzumab), que fue autorizado en la Unión Europea el 28 de agosto de 2000. Los datos muestran que Zercepac es comparable a Herceptin (trastuzumab) en calidad, seguridad y eficacia.



## 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](#).

- **Invokana (CANAGLIFLOZINA)** – 100 mg y 300 mg comprimidos recubiertos con película
- ▶ Extensión de la indicación (**en negrita y tachado**):  
Invokana está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 no suficientemente controlada, asociado a dieta y ejercicio:
  - ✓ en monoterapia cuando la metformina

no se considera adecuada debido a intolerancia o contraindicaciones,

- ✓ añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

Para consultar los resultados de los ensayos respecto a las combinaciones, los efectos en control glucémico, y los acontecimientos cardiovasculares **y acontecimientos renales**, así como las poblaciones estudiadas, ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1.

- **Lynparza (OLAPARIB)** – 100 mg y 150 mg comprimidos recubiertos con película
- ▶ Extensión de la indicación (**en negrita**):  
Cáncer de ovario  
Lynparza está indicado como monoterapia para el:
  - ✓ tratamiento de mantenimiento de pa-



cientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado avanzado (estadios FIGO III y IV) con mutación BRCA1/2 (germinal o somática), de trompa de Falopio o peritoneal primario, que están en respuesta (completa o parcial) tras haber completado una primera línea de quimioterapia basada en platino.

- ✓ tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial de alto grado, trompa de Falopio, o peritoneal primario, en recaída, sensible a platino, que están en respuesta (completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

#### Cáncer de mama

Lynparza está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HER2 negativo, que tienen mutaciones germinales en BRCA1/2. Los pacientes deben haber recibido tratamiento previo con una antraciclina y un taxano en (neo) adyuvancia o para la enfermedad metastásica, a menos que no fuesen aptos para estos tratamientos (ver sección 5.1).

Los pacientes con cáncer de mama con receptor hormonal (HR) positivo también deben haber progresado durante o después de la terapia endocrina previa o ser considerados no aptos para la terapia endocrina.

#### Adenocarcinoma pancreático

**Lynparza está indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con mutaciones germinales en BRCA1/2 que tienen adenocarcinoma metastásico de páncreas y no han progresado después de un mínimo de 16 semanas de tratamiento con platino dentro de un régimen de quimioterapia de primera línea.**

- **Ofev (NINTEDANIB)** - 100 mg y 150 mg cápsulas blandas

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

Ofev está indicado en adultos para tratar la fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

Ofev está indicado en adultos para tratar la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES).

**Ofev está también indicado en adultos para tratar otras enfermedades pulmonares intersticiales fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo.**

- **Sivextro (TEDIZOLID FOSFATO)** - 200 mg polvo para concentrado para solución para perfusión y comprimidos recubiertos con película

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

Sivextro está indicado para el tratamiento de infecciones bacterianas agudas de la piel y tejidos blandos (ABSSSI por sus siglas en inglés) en adultos **y adolescentes de 12 años de edad y mayores.**

- **Taltz (IXEKIZUMAB)** - 80 mg solución inyectable en jeringa precargada y solución inyectable en pluma precargada

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

#### Psoriasis en placas

Taltz está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que son candidatos a tratamientos sistémicos.

#### Psoriasis pediátrica en placas

**Taltz está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placa de moderada a grave en niños desde los 6 años de edad y con un peso corporal de al menos 25 kg y en adolescentes que son candidatos a tratamientos sistémicos.**

#### Artritis psoriásica

Taltz, en monoterapia o en combinación con

metotrexato, está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos con respuesta insuficiente o intolerantes a uno o más tratamientos con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) (ver sección 5.1).

#### Espondiloartritis axial

*Espondilitis anquilosante (espondiloartritis axial radiográfica)*

Taltz está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa

que no han respondido adecuadamente al tratamiento convencional.

#### *Espondiloartritis axial no radiográfica*

Taltz está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación confirmados por un aumento de la proteína C reactiva (PCR) y/o por resonancia magnética (RM) que no han respondido adecuadamente a medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).



## 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): [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es):

#### ○ **Fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina en pacientes con déficit de dihidropirimida deshidrogenasa**

##### [Nota informativa MUH \(FV\) 8/2020](#)

Se ha identificado un mayor riesgo de presentar reacciones adversas, que pueden ser graves, tales como estomatitis, diarrea, inflamación de mucosas, neutropenia y reacciones neurológicas, en aquellos pacientes tratados con dihidropirimidinas (como capecitabina, 5-fluorouracilo, tegafur) o flucitosina, que presentan una deficiencia completa o parcial de la actividad de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).

Se recomienda a los profesionales sanitarios:

- ▶ Siempre que sea posible, realizar pruebas de genotipo y/o fenotipo de deficiencia de DPD en pacientes candidatos a tratamiento con 5-fluorouracilo, capecitabina o tegafur antes de iniciar el tratamiento. La administración de estos fármacos está contraindicada en pacientes con deficiencia completa de DPD.
- ▶ En pacientes con deficiencia parcial de DPD en los que no haya otra alternativa de tratamiento, se recomienda administrar una dosis inicial reducida y monitorizar los niveles de fluorouracilo en la medida de lo posible.
- ▶ Para pacientes tratados con flucitosina, se recomienda hacer pruebas de deficiencia de DPD en caso de toxicidad o sospecha de la misma dado que puede no ser factible antes de iniciar el tratamiento.
- ▶ La absorción sistémica tras la administración tópica de fluorouracilo es muy reducida y, por tanto, no se considera que este riesgo se asocie a esta vía de administración.
- **Brivudina (Nervinex®): Toxicidad potencialmente mortal de fluoropirimidinas si se administran poco antes, simultáneamente o en las 4 semanas posteriores a la finalización del tratamiento con brivudina**

### Carta de seguridad a los profesionales sanitarios

Brivudina, a través de su principal metabolito bromovinil uracilo (BVU), inhibe la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), una enzima que metaboliza medicamentos tipo pirimidina (como fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina). Como consecuencia de la inhibición enzimática, los niveles de fluoropirimidinas aumentan. Esta interacción, que aumenta la toxicidad de las fluoropirimidinas, es potencialmente mortal. Se debe esperar un mínimo de 4 semanas tras finalizar el tratamiento con brivudina antes de comenzar la administración de una fluoropirimidina. Se han producido casos mortales, muchos de ellos como consecuencia de que no se respetó dicho periodo de espera (por ejemplo, se administró brivudina entre ciclos de 5-fluorouracilo).

Por lo tanto, se han tomado las siguientes medidas:

- ▶ Se van a modificar la ficha técnica, el prospecto y el etiquetado del envase exterior de Nervinex para poner mayor énfasis en la importancia de mantener el intervalo de 4 semanas entre brivudina y el tratamiento con fluoropirimidinas.
- ▶ En el envase de este medicamento se incluirá una tarjeta de información para el paciente, destacando esta información esencial para pacientes y profesionales sanitarios.
- ▶ Además, próximamente se proporcionará un material informativo de seguridad consistente en una lista de comprobación para el prescriptor, con el fin de ayudarle a comprobar la idoneidad del paciente para recibir el tratamiento con brivudina. Pueden consultarse los materiales informativos actualmente disponibles en la sección CIMA de la web de la AEMPS o en este [enlace](#).

### ○ Errores en la reconstitución y administración de los medicamentos con leuprorelina de liberación prolongada en el tratamiento del cáncer de próstata

#### Nota informativa MUH (FV), 9/2020

El Comité europeo para la evaluación de riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha finalizado la revisión motivada por la notificación de casos de errores durante la preparación y administración de medicamentos con leuprorelina de liberación prolongada, a pesar de las medidas adoptadas hasta ahora.

En España se encuentran comercializados actualmente tres medicamentos de liberación prolongada de leuprorelina para administración por vía subcutánea o intramuscular autorizados para el tratamiento del cáncer de próstata: Eligard, Lutrate y Procrin.

Las conclusiones más destacadas de esta revisión han sido las siguientes:

- ▶ Existen diferencias sustanciales entre estos medicamentos en cuanto a la complejidad y número de pasos que hay que llevar a cabo para su reconstitución y administración. Se ha identificado un mayor riesgo de cometer errores en la preparación y administración de los medicamentos que necesitan un mayor número de pasos o estos son más complejos.
- ▶ Estos errores podrían producir una falta de eficacia del medicamento en el tratamiento, al administrarse dosis menores.
- ▶ Los errores de preparación notificados incluyen el uso incorrecto de la jeringa o de la aguja (provocando que parte del preparado se escape) o fallos en la reconstitución del medicamento.
- ▶ Eligard, cuyo proceso de reconstitución es el más largo y complejo, es el medicamento sobre el cual se han notificado mayor número de errores de dosificación, a pesar de haber puesto en marcha en los últimos años

diversas medidas encaminadas a evitar dicho riesgo. Por este motivo, el laboratorio titular deberá reemplazar el dispositivo de administración actual por otro que requiera de menos pasos para su reconstitución/preparación. Dada la complejidad técnica de esta modificación, su disponibilidad aún tardará tiempo. Hasta entonces se reforzará la información contenida en la ficha técnica y el prospecto de este medicamento para facilitar el seguimiento de las instrucciones sobre su reconstitución y administración.

- ▶ Se considera necesario que estos medicamentos, en particular Eligard, sean preparados y administrados por personal sanitario con experiencia en su manejo.

Adicionalmente, se recomienda a los profesionales sanitarios encargados de la reconstitución de estos medicamentos o del seguimiento de los pacientes en estos tratamientos:

- ▶ Seguir detalladamente las instrucciones para la reconstitución y administración de estos medicamentos, especialmente Eligard debido a la mayor complejidad en su preparación. Estas instrucciones se facilitan en la información de cada medicamento y en los [materiales sobre prevención de riesgos de Eligard](#).
- ▶ Ante la confirmación o sospecha de un error de dosificación, se recomienda hacer un seguimiento estrecho del paciente para identificar una potencial falta de eficacia.

## COMUNICACIONES DE SEGURIDAD DEL USO DE FÁRMACOS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR COVID-19

En este apartado, se resumen las Notas de Seguridad elaboradas por la AEMPS, en relación con el uso de fármacos para el manejo de la COVID-19.

- **Cloroquina/hidroxicloroquina: precauciones y vigilancia de posibles reacciones adversas en pacientes con COVID-19**

### [Actualización Nota Informativa MUH \(FV\), 7/2020](#)

Se actualiza la nota publicada el mes anterior incluyendo información sobre la aparición de trastornos neuropsiquiátricos, entre ellos, cuadros agudos de psicosis, intento de suicidio o suicidio consumado, en pacientes tratados con dichos fármacos para la COVID-19.

Los trastornos en el comportamiento aparecieron principalmente durante los primeros días de tratamiento y, o bien se había descartado antecedentes psiquiátricos, o se desconocía esta información. Prácticamente la totalidad de los pacientes recibieron una dosis inicial de 800 mg el primer día, seguida de una dosis de 400 mg diarios. Aunque las reacciones anteriormente mencionadas están descritas para cloroquina/hidroxicloroquina, en estos casos, pueden haber influido otros factores, como por ejemplo, la propia enfermedad.

Se recomienda a los profesionales sanitarios extremar la precaución y la vigilancia de la posible aparición de cambios en el comportamiento de los pacientes tratados con cloroquina o hidroxicloroquina por la COVID-19, advirtiendo a los pacientes y/o sus familiares que consulten con su médico ante cualquier signo que sugiera un cambio de comportamiento.

- [Sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos utilizados en COVID-19](#)

El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H), integrado por los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia y coordinado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, está realizando un seguimiento

estrecho de las sospechas de reacciones adversas notificadas con fármacos considerados estrategias terapéuticas potenciales para la infección de SARS-CoV-2.

Los medicamentos que se están revisando son los siguientes: remdesivir, lopinavir/ritonavir, hidroxiclороquina, cloroquina, tocilizumab, sarilumab, ruxolitinib, siltuximab, baricitinib, anakinra, interferón beta-1B e interferón alfa-2B.

Este informe, que se actualiza periódicamente, incluye las notificaciones de sospechas de reacciones adversas recibidas en relación con el uso de estos fármacos en pacientes con COVID-19 y una breve discusión de las consideras más relevantes.

○ **Medicamentos antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina angiotensina e infección por COVID-19**

[Actualización Nota Informativa MUH \(FV\), 5/2020](#)

Se han publicado recientemente varios estudios clínicos en los que no se observa ningún efecto desfavorable del tratamiento IECA/ARAII, en la evolución de los pacientes con COVID-19.

Se ha realizado un estudio observacional en España, en el que se ha analizado si existían diferencias en la hospitalización de pacientes en tratamiento con IECA/ARAII respecto a los tratados con otros antihipertensivos. Los resultados concluyeron que no existían diferencias entre estos dos grupos.

También se han publicado recientemente varios estudios que analizan si el uso de IECA/ARAII supone un factor de riesgo para contraer la infección, de severidad de la enfermedad o de mortalidad en pacientes infectados. En ninguno de estos estudios se observó un aumento de riesgo asociado al uso de IECA o ARAII en las variables anteriormente descritas.

Por lo tanto, los resultados de estos estu-

dios clínicos, confirman las recomendaciones inicialmente descritas en la Nota informativa, procedentes de las sociedades científicas y de la AEMPS.

## 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](#).

Adicionalmente, puede consultarse la información que se incorporará a las fichas técnicas y los prospectos de medicamentos de registro nacional según sus principios activos, en el siguiente enlace: <https://cima.aemps.es/cima/psusa.do>.

○ **Baricitinib (Olumiant) – Diverticulitis**

Se han notificado tanto en ensayos clínicos como tras la comercialización, casos de diverticulitis y perforación gastrointestinal.

Baricitinib se deberá usar con precaución en pacientes con enfermedad diverticular y en pacientes tratados crónicamente con medicación concomitante que puedan asociarse a un mayor riesgo de diverticulitis, como antiinflamatorios no esteroideos, corticosteroides y opioides.

Aquellos pacientes que presentan nuevos signos o síntomas abdominales, deberán ser evaluados rápidamente, para una identificación temprana de diverticulitis o perforación gastrointestinal.

● **Brentuximab vedotina – Reacciones adversas en pacientes de edad avanzada**

Un estudio observacional indica que los pacientes de edad avanzada a quienes se les administre brentuximab vedotina, pueden ser más susceptibles de presentar eventos como neumonía, neutropenia y neutropenia febril.

● **Buprenorfina, buprenorfina/naloxona - Interacción farmacológica con fármacos serotoninérgicos con mayor riesgo de síndrome serotoninérgico**

La administración concomitante de buprenorfina con otros agentes serotoninérgicos, como inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de norepinefrina o antidepresivos tricíclicos, pueden provocar un síndrome serotoninérgico, condición potencialmente amenazante para la vida.

Si el tratamiento concomitante con otros agentes serotoninérgicos está clínicamente justificado, se aconseja la observación estrecha de dichos pacientes, en especial durante el inicio del tratamiento y aumentos de dosis.

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, anormalidades neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha que un paciente puede presentar síndrome serotoninérgico, se recomienda reducción de la dosis o discontinuación de la terapia, dependiendo de la gravedad de los síntomas.

● **Carbidopa/levodopa, gel intestinal (Duodopa) – Polineuropatía**

Se ha notificado polineuropatía en pacientes tratados con gel intestinal de carbidopa/levodopa.

Se recomienda que antes de empezar el tra-

tamiento, se evalúe a los pacientes en cuanto a antecedentes o signos de polineuropatía y factores de riesgo conocidos, y periódicamente a partir de entonces.

● **Deferasirox – Función hepática, trastornos gastrointestinales**

Función hepática

Se puntualiza que la mayoría de las notificaciones de insuficiencia hepática proceden de pacientes con comorbilidades significativas, incluyendo enfermedades hepáticas crónicas (como cirrosis o hepatitis C) y fallo multiorgánico. No obstante, no se puede descartar que deferasirox pueda tener un papel contribuyente o agravante.

Trastornos gastrointestinales

En el caso de úlcera gastrointestinal o hemorragia, se debe interrumpir el tratamiento con deferasirox.

● **Irinotecan formulación liposomal pegilado (Onivyde) – Interacciones con regorafenib**

Se añade regorafenib a la lista de inhibidores de la UGT1A1 que podrían aumentar la exposición sistémica de irinotecan en formulación liposomal pegilado, si se administran de manera concomitante.

● **Levosimendan (Simdax) – Uso en mujeres durante la lactancia**

Sus metabolitos activos (OR-1896 y OR-1855) se excretan en la leche materna y se han detectado en la leche hasta, como mínimo, 14 días después de iniciar una perfusión de 24 horas de dicho fármaco.

Las mujeres que hayan sido tratadas con levosimendan no deben dar el pecho para evitar potenciales efectos adversos cardiovasculares en los lactantes.

Adicionalmente es importante insistir en que levosimendan no debe diluirse en concentraciones superiores a 0,05 mg/ml, ya que de otra manera puede aparecer opales-

cencia y precipitación.

- **Metotrexato, solución para jeringas y plumas precargadas – Administración. Hipoestesia, dermatitis exfoliativa, edema**

#### Administración de metotrexato

Se añade que los pacientes deben instruirse y formarse en la técnica de inyección correcta antes de autoadministrarse metotrexato. La primera inyección de metotrexato debe realizarse bajo supervisión médica directa.

Adicionalmente se añaden las reacciones adversas de *parestesia/hipoestesia, dermatitis exfoliativa, edema* a la información de estos medicamentos.

- **Mirtazapina – Síndrome DRESS. Amnesia**

#### Reacciones adversas cutáneas graves

Se han notificado asociadas al tratamiento con mirtazapina, reacciones adversas cutáneas graves (SCARs por sus siglas en inglés), incluyendo síndrome Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés), dermatitis ampollosa y eritema multiforme.

Si se presentan estas reacciones o síntomas sugestivos de las mismas, se deberá interrumpir este tratamiento. Adicionalmente, si el paciente ha presentado estas reacciones, no se volverá a iniciar el tratamiento con mirtazapina.

Adicionalmente, se añade amnesia a la información de estos medicamentos.

- **Nintedanib (Vargatef) – Necrosis, sepsis**

Se han observado complicaciones, como sepsis o neutropenia febril, incluyendo casos mortales, tras la administración de nintedanib en combinación con docetaxel.

- **Opioides – Interacción con otros medicamentos**

Se ha observado una exposición retrasada y reducida al tratamiento antiplaquetario con

inhibidores de P2Y12 oral (por ejemplo, prasugrel, clopidogrel, ticagrelor) en pacientes con síndrome coronario agudo tratados con morfina. Esta interacción puede estar relacionada con la motilidad gastrointestinal y aplicarse a otros opioides. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

En pacientes con síndrome coronario agudo, en los que la morfina no se puede retirar y la inhibición rápida de P2Y12 se considera crucial, se puede valorar el uso de un inhibidor de P2Y12 parenteral.

- **Pazopanib (Votrient) - Síndrome de lisis tumoral (SLT)**

Se ha asociado la aparición de SLT (incluyendo SLT mortal) con el uso de pazopanib. Los pacientes con un mayor riesgo son aquellos con tumores de crecimiento rápido, una alta carga tumoral, alteración renal o en estado de deshidratación. Antes de iniciar el tratamiento con pazopanib se deben valorar la aplicación de medidas preventivas tales como el tratamiento de los niveles altos de ácido úrico e hidratación intravenosa, y vigilar a los pacientes de riesgo durante el tratamiento.

- **Terapia hormonal de sustitución (THS) – Nueva información sobre el riesgo ya conocido de cáncer de mama**

Un gran estudio publicado en 2019 (1) confirma el conocido incremento de riesgo de cáncer de mama en mujeres que utilizan THS. Los resultados de este estudio muestran que este riesgo puede continuar aumentado durante al menos 10 años después de suspender la THS si esta se ha utilizado durante más de 5 años.

La información actualizada que se incorporará a la información de estos productos se puede resumir fundamentalmente en:

- Para THS con estrógenos solos o estrógenos combinados con progestágenos, el aumento de riesgo de cáncer de mama se hace evi-

dente después de aproximadamente tres años de uso. Tras la suspensión de la THS con estos productos el riesgo disminuye paulatinamente y el tiempo requerido para alcanzar el riesgo basal depende del tiempo que se haya utilizado la THS, pudiendo persistir durante al menos 10 años en mujeres que se han tratado durante más de 5 años.

- ▶ Para la asociación de estrógenos conjugados/bazedoxifeno, se desconoce el efecto en el riesgo de cáncer de mama. No obstante, al contener estrógenos conjugados se ha estimado que podrían compartir el riesgo asociado a los productos de THS que contienen estrógenos solos.
- ▶ Para los medicamentos que contienen tibolona no se dispone de datos sobre la persistencia del riesgo de cáncer de mama después de la suspensión del tratamiento, pero no se puede descartar un patrón similar.
- ▶ Para productos de aplicación vaginal con estrógenos a dosis bajas, la evidencia disponible no muestra un incremento del riesgo de cáncer en mujeres que no han tenido cáncer de mama anteriormente. Se desconoce si

se puede incrementar el riesgo en mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama.

Se recomienda que en caso de utilizarse THS para la sintomatología posmenopáusica, su uso sea durante el tiempo más corto posible y a las dosis efectivas menores posibles. Las mujeres deben someterse a revisiones regulares en línea con las recomendaciones establecidas en las fichas técnicas de estos medicamentos.

Puede consultarse la información actualizada que se incorporará a las fichas técnicas y los prospectos de estos medicamentos: [Modificaciones de la información de los medicamentos de terapia hormonal sustitutiva \(THS\)](#) y [modificaciones para tibolona](#).

(1) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. [Lancet. 2019 Sep 28;394\(10204\):1159-1168](#)

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

PRINCIPIO ACTIVO	NUEVAS REACCIONES ADVERSAS
Artemer/lumefantrina	Anemia hemolítica tardía
Durvalumab	Encefalitis no infecciosa, meningitis, síndrome de Guillain-Barré
Metilfenidato	Disfemia
Midazolam	Angioedema
Mirtazapina	Amnesia
Sertralina	Colitis microscópica
Sumatriptan	Dolor de origen traumático, dolor de origen inflamatorio, disfagia

**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](#) (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:

○ [Certolizumab \(Cimzia\)](#)

Se ha elaborado una tarjeta destinada a los pacientes en tratamiento con certolizumab, en la que se informa sobre algunos efectos adversos importantes y precauciones a tener en cuenta durante el tratamiento.

Material para pacientes ([Tarjeta de información del paciente](#)).

○ [Fentanilo comprimidos sublinguales](#)

La *Guía de prescripción destinada a profesionales sanitarios* y la *Guía de información de seguridad para el paciente*, ofrecen información importante, como sus posibles efectos adversos, su forma de dosificación o de administración. Además, la *Guía destinada a los profesionales sanitarios*, proporciona una herramienta de ajuste de dosis de este tratamiento.

Asimismo, los materiales destinados a los pacientes están compuestos también por un Diario del dolor en el cual el paciente puede registrar los niveles de dolor que padece; y dicha Guía de información de seguridad para el paciente.

Material para pacientes ([Diario del dolor](#), [Información de seguridad](#)) y para profesionales sanitarios ([Guía de prescripción](#)).

○ [Lutecio 177 \(Lutathera\)](#)

Esta Guía proporciona información a los pacientes sobre qué es, cómo se administra y cómo funciona la terapia con este radionucleido. Además, se especifican precauciones adicionales que se tomarán con aquellos pacientes a quienes se les haya administrado este radiofármaco.

Material para pacientes ([Información importante para el paciente sobre la terapia dirigida con radionucleidos](#)).

○ [Rivaroxaban \(Xarelto\)](#)

Los materiales de este fármaco, están compuestos por una *Tarjeta de información para el paciente* que proporciona información sobre cómo tomar Xarelto y otra información importante que deben saber sobre este tratamiento.

Además, cuenta con una *Guía para el profesional sanitario* que le proporciona información sobre la posología de rivaroxaban, consejos para las situaciones de cambio de tratamientos anticoagulantes, información sobre el riesgo de hemorragia asociado a la administración de este fármaco y cómo gestionar los casos de sobredosis con rivaroxaban.

Material para pacientes ([Tarjeta de información para el paciente](#)), para profesionales sanitarios ([Guía dirigida al profesional sanitario](#)).

○ [Trastuzumab emtansina \(Kadcyla\)](#)

Se ha diseñado este documento con el fin de proporcionar información sobre las diferencias existentes entre trastuzumab y trastuzumab emtansina (Kadcyla) y las medidas para la minimización de riesgos propuestas para evitar posibles errores de medicación por parte de médicos, farmacéuticos y personal de enfermería.

Material para profesionales sanitarios ([Información importante de seguridad dirigida al profesional sanitario](#)).



## OTRA INFORMACIÓN DE INTERÉS

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

[Canakinumab \(Ilaris®\) en artritis gotosa, síndromes de fiebre periódica y enfermedad de Still](#)

[Emicizumab \(Hemlibra®\) en hemofilia A](#)

[Abiraterona \(Zytiga®\) en el tratamiento de cáncer de próstata](#)

[Patisirán \(Onpattro®\) en el tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina](#)

[Inotersén \(Tegsedi®\) en el tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina](#)

- **[Día Mundial de la Higiene de Manos 2020 ¡Salvar vidas está en tus manos!](#)**

El pasado 5 de mayo se celebró el Día Mundial de la Higiene de Manos centrado la campaña en la enfermería y las matronas.

Gran parte de las infecciones provocadas por bacterias resistentes en podría prevenirse mejorando la higiene de manos.

El PRAN ha lanzado un cartel dirigido a pacientes que explica por qué y cuándo debemos lavarnos las manos.

- **Nota informativa de la reunión del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CMH), celebrada el 19 de mayo de 2020**

[\[Nota Informativa MUH \(CMH\), 5/2020\]](#)

En la nota informativa publicada se recogen los medicamentos informados favorablemente por el Comité de Medicamentos de Uso Humano celebrado el pasado 19 de mayo.

mativas y otras publicaciones de interés relacionadas con la COVID-19. En el mes de marzo fueron las siguientes:

- **[Actuaciones de la AEMPS para agilizar y fomentar los ensayos clínicos y estudios observacionales sobre COVID-19](#)**

Los investigadores deben considerar la posibilidad de sumarse a estudios clínicos que ya estén en marcha antes de plantear un estudio propio.

Se prioriza la evaluación de ensayos clínicos en COVID-19.

Los estudios observacionales de seguimiento prospectivo sin ánimo comercial serán clasificados como EPA-AS.

- **[Resistencia bacteriana y COVID-19: recomendaciones del PRAN para el uso prudente de los antibióticos durante la pandemia](#)**

La prescripción excesiva o inadecuada de antibióticos en el contexto de la pandemia de COVID-19 podría facilitar el desarrollo de bacterias resistentes y reducir la eficacia de futuros tratamientos.

Aunque la COVID-19 es una infección vírica, hay pacientes con posibilidad de infección bacteriana secundaria en los que debe considerarse la prescripción antibiótica de acuerdo con las recomendaciones del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN).

Las medidas adoptadas en el ámbito veterinario para frenar la transmisión del virus incluyen estrategias para la prevención de infecciones como la mejora en la bioseguridad de las explotaciones ganaderas.

## ÚLTIMA INFORMACIÓN DE LA AEMPS ACERCA DEL COVID-19

En esta [sección](#) se recogen las notas infor-