



SUMARIO:

NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS DIRIGIDAS A PROFESIONALES
SANITARIOS. AÑO 2016

NOTA DEL CONSEJO DE REDACCIÓN

Este boletín tiene la condición de extraordinario dado que agrupa en un único número, los tres boletines que se deberían haber elaborado con la periodicidad habitual durante el año 2016, y que por diversas razones no han podido publicarse.

1.- ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA EN EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C: EVALUACIÓN DEL RIESGO DE REACTIVACIÓN DE HEPATITIS B Y RECURRENCIA DE CARCINOMA HEPATOCELULAR. (NOTA INFORMATIVA AEMPS MUH (FV) 17/2016)

Tras la revisión de la información disponible sobre la asociación del uso de antivirales de acción directa (AAD) con los riesgos de reactivación de hepatitis B y carcinoma hepatocelular, la AEMPS recomienda:

- *Realizar serología frente a VHB antes del inicio del tratamiento con AAD en todos los pacientes candidatos a este tratamiento, así como en los actualmente en tratamiento. El seguimiento y tratamiento de los pacientes coinfectados con VHB y VHC deberá realizarse según las guías de práctica clínica actuales.*
- *Los pacientes sin carcinoma hepatocelular previo, con fibrosis avanzada (F3) y cirrosis, con respuesta viral sostenida tras tratamiento antiviral, deben continuar siendo monitorizados ecográficamente cada 6 meses para vigilar la aparición de carcinoma hepatocelular, de acuerdo a las guías de práctica clínica.*
- *Como medida de precaución, en los pacientes infectados por VHC con carcinoma hepatocelular que hayan alcanzado respuesta radiológica completa y sean candidatos a tratamiento antiviral para conseguir la erradicación del VHC, debe considerarse individualmente el beneficio frente a los riesgos potenciales, teniendo en cuenta la situación*

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC) ha finalizado la evaluación del riesgo de reactivación de hepatitis B y de la aparición de recurrencia de carcinoma hepatocelular (CHC) en pacientes tratados con antivirales de acción directa (AAD) para la hepatitis C.

Esta revisión se inició con motivo de casos de reactivación de hepatitis B recibidos por notificación espontánea, y publicados en la literatura, así como por los resultados de un estudio sobre recurrencia de CHC en pacientes tratados con AAD. Se han evaluado los datos de ensayos clínicos, de la literatura médica y de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas, así como la información proporcionada por un grupo de expertos.

Reactivación de hepatitis B

Teniendo en cuenta la mayor actividad de los AAD frente al virus de la hepatitis C (VHC) y su falta de actividad frente al VHB, el riesgo de reactivación del VHB puede ser mayor con éstos que los tratamientos disponibles previamente basados en interferón.

La información sobre reactivación de VHB procedente de ensayos clínicos con AAD es muy limitada dado que la presencia de hepatitis B se consideró un criterio de exclusión en los ensayos clínicos realizados previamente a la autorización de estos medicamentos, por lo que la serología o detección de DNA del VHB no se llevó a cabo de forma sistemática. Por lo tanto, los datos disponibles se basan en la experiencia post-comercialización.

Aunque se han descrito en la literatura algunos casos graves e incluso mortales, la información disponible indica que la reactivación de la replicación del VHB puede ser moderada y sin consecuencias clínicas. Actualmente no se puede establecer la influencia del tipo de hepatitis C (genotipo, carga viral y estado histopatológico) sobre este riesgo. No obstante, se puede asumir que aquellos pacientes con enfermedad hepática más avanzada pueden tener más probabilidad de complicaciones clínicas.

Los datos disponibles muestran que la reactivación del VHB puede ocurrir en el contexto de cualquier tratamiento con AAD si el paciente está coinfectado con el VHB y VHC, aunque puede presentarse fundamentalmente en pacientes con antígeno de superficie detectable (HBsAg) y replicación viral detectada mediante el nivel de DNA del VHB. No obstante puede ocurrir también en pacientes con HBsAg negativo pero con anticuerpo antinuclear (HBc-Ac) positivo, de los cuales una pequeña proporción puede presentar replicación viral variable.

En general, en los casos notificados de reactivación del VHB, ésta ocurrió poco después de iniciarse el tratamiento con AAD, en relación con la rápida reducción de la carga viral del VHC característica del tratamiento con AAD.

El PRAC ha concluido que existen suficientes evidencias sobre el riesgo de reactivación del VHB en pacientes coinfectados, tratados con AAD. Por lo tanto, estos pacientes deben ser estrechamente monitorizados, recomendando la realización de cribado de VHB en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con AAD. Aquellos pacientes coinfectados con VHB y VHC deben ser monitorizados y tratados de acuerdo a las guías de práctica clínica actuales.

Carcinoma Hepatocelular

En cuanto al carcinoma hepatocelular, la necesidad de esta revisión surgió a partir de la publicación de un estudio realizado en unidades de hepatología de 4 hospitales españoles en pacientes con hepatitis C crónica que habían sido ya diagnosticados y tratados de un CHC, sin evidencias ecográficas de presencia de tumor, y que recibieron posteriormente tratamiento antiviral. El estudio sugiere una incidencia de recurrencias tempranas de CHC más elevada de lo esperable en estos pacientes y llama la atención sobre la necesidad de obtener más datos sobre esta señal de farmacovigilancia. La hipótesis postulada por los autores es que la rápida reducción de la carga viral del VHC que se consigue con el tratamiento antiviral pudiera reducir determinadas respuestas inflamatorias en el organismo, lo que resultaría en una supresión de la respuesta inmune, favoreciendo así, el crecimiento de clones tumorales. Algunos estudios posteriores han obtenido resultados similares mientras que otros no apoyan estos hallazgos.

Tanto los ensayos clínicos como los datos de estudios que han registrado el uso de estos medicamentos en práctica clínica, no proporcionan información suficiente para confirmar o descartar la señal, ya que los pacientes con antecedentes de CHC fueron excluidos en casi la totalidad de los ensayos clínicos realizados.

Como consecuencia el PRAC ha concluido que son necesarios nuevos estudios para analizar el impacto del tratamiento con antivirales directos sobre la recurrencia de CHC, que deberán ser requeridos a los laboratorios titulares de la autorización de comercialización de estos medicamentos. Además, y puesto que se carece también de datos sólidos sobre el impacto del tratamiento con antivirales directos sobre la incidencia y el patrón de aparición de CHC en pacientes cirróticos sin cáncer previo, se considera importante realizar un estudio prospectivo en estos pacientes.

La relevancia de dilucidar esta cuestión viene determinada por el importante impacto que la aparición de un CHC tiene en estos pacientes. De hecho, aunque el objetivo inmediato del tratamiento con antivirales es conseguir la erradicación del virus C, el objetivo a largo plazo del tratamiento es reducir las complicaciones de la enfermedad, entre las que se encuentran, además de la progresión a cirrosis descompensada y otras, la aparición de hepatocarcinoma.

Recomendaciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

1.- En relación con la reactivación del VHB

- Realizar serología frente a VHB antes de iniciarse el tratamiento con AAD en todos los pacientes candidatos a este tratamiento.
- En pacientes actualmente en tratamiento con AAD debe realizarse también el cribado de VHB.
- En aquellos pacientes coinfectados con VHB y VHC seguir las pautas y recomendaciones de las guías de práctica clínica.

2.- En relación con el carcinoma hepatocelular

En tanto en cuanto no se disponga de nuevos estudios que permitan valorar el impacto del tratamiento con AAD sobre el riesgo de CHC, se recomienda a los profesionales sanitarios:

- Los pacientes sin hepatocarcinoma previo, con fibrosis avanzada (F3) y cirrosis, con respuesta viral sostenida tras tratamiento antiviral con AAD, deben continuar siendo monitorizados ecográficamente cada 6 meses para vigilar la aparición de CHC, tal como recomienda la EASL (*European Association for the Study of the Liver*).
- Como medidas de precaución, en los pacientes infectados por VHC con CHC que hayan alcanzado respuesta radiológica completa y sean candidatos a tratamiento con AAD para conseguir la erradicación del VHC, debe considerarse individualmente el beneficio frente a los riesgos potenciales, teniendo en cuenta la situación clínica del paciente.

2.- NITROFURANTOÍNA (FURANTOÍNA®): NUEVAS RESTRICCIONES DE USO (NOTA INFORMATIVA AEMPS MUH (FV) 16/2016)

Se han notificado reacciones adversas graves, especialmente pulmonares (fibrosis, neumonitis intersticial) o hepáticas (hepatitis citolítica, hepatitis colestásica, hepatitis crónica, cirrosis), en tratamientos profilácticos prolongados o intermitentes de meses de duración.

La AEMPS recomienda respecto al uso de nitrofurantoína:

- Utilizarlo exclusivamente en tratamiento curativo de cistitis agudas, no como profilaxis con duración del tratamiento limitado a un máximo de 7 días, en mujeres a partir de los 3 meses de edad.
- Informar a las pacientes sobre los riesgos pulmonares, hepáticos, alérgicos y neurológicos.

La ficha técnica y el prospecto del medicamento comercializado que contiene nitrofurantoína se han actualizado incluyéndose las nuevas restricciones de uso.

Nitrofurantoína es un antiinfeccioso que actúa inhibiendo varios sistemas enzimáticos en bacterias Gram-negativas (*Escherichia coli*) y Gram-positivas [*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae* (estreptococos grupo B)]. Se encuentra disponible en España como Furantoína® en comprimidos de 50 mg y suspensión oral de 10 mg/ml (consultar ficha técnica de Furantoína® para una información detallada).

Se han recibido notificaciones de casos graves de reacciones adversas con nitrofurantoína, incluyendo alteraciones del aparato respiratorio como fibrosis pulmonar, neumonitis intersticial; de tipo hepatobiliar, como hepatitis citolítica, hepatitis colestásica, y en tratamientos de más de 6 meses, cirrosis, necrosis hepática y hepatitis fulminante. Un número significativo de estos casos graves se produjeron después de un uso prolongado de nitrofurantoína durante uno o varios años.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha revisado las condiciones uso autorizadas para nitrofurantoína, actualizando la ficha técnica y el prospecto de Furantoína®.

Con esta actualización se ha restringido la duración del tratamiento a un máximo de 7 días y se han introducido nuevas contraindicaciones y precauciones de uso, que se detallan a continuación:

- Nitrofurantoína debe utilizarse exclusivamente en el tratamiento de la cistitis aguda. No está indicado en el tratamiento de infecciones urinarias en varones ni en infecciones del tracto urinario de vías altas, así como en el tratamiento de la bacteriemia o sepsis secundaria a la misma.
- La duración del tratamiento debe limitarse a 7 días como máximo. No debe utilizarse en tratamientos prolongados, continuos (más de 7 días) o intermitentes.
- Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina inferior a 45 ml/min. No obstante, se podría utilizar en pacientes con cifras de aclaramiento entre 30 y 44 ml/min en casos de antecedentes o sospecha de infección por micro-organismos multirresistentes con la vigilancia adecuada. Esta misma precaución debe tenerse en pacientes de edad avanzada por la posible alteración de la función renal.
- Informar a las pacientes acerca de los riesgos pulmonares, hepáticos, alérgicos y neurológicos (parestias y neuropatías periféricas) para que, en caso de aparición de los mismos, consulten al médico e interrumpan el tratamiento, que nunca será superior a 7 días.

3.- TRIMETAZIDINA: SE RECUERDA QUE ACTUALMENTE SU ÚNICA INDICACIÓN AUTORIZADA ES EL TRATAMIENTO DE LA ANGINA DE PECHO (NOTA INFORMATIVA AEMPS MUH (FV) 15/2016)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recuerda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- Trimetazidina se encuentra indicada exclusivamente en adultos como terapia adicional para el tratamiento sintomático de pacientes con angina de pecho estable que no están adecuadamente controlados o no toleran terapias antianginosas de primera línea.
- No está autorizada la indicación de trimetazidina para el tratamiento del vértigo, tinnitus y alteraciones de la visión, ya que en dichas indicaciones el balance beneficio riesgo del medicamento es desfavorable.

Durante el año 2012, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), comité científico de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) constituido por representantes de todas las agencias nacionales europeas, llevó a cabo una revisión del balance beneficio-riesgo de la trimetazidina para sus indicaciones autorizadas en la Unión Europea (UE). Esta revisión vino motivada por los datos relacionados con la aparición de síntomas neurológicos durante el tratamiento con trimetazidina, tales como parkinsonismo, síndrome de piernas inquietas, temblor o inestabilidad en la marcha.

Hasta ese momento, dicho principio activo se encontraba autorizado en nuestro país para el tratamiento profiláctico de las crisis de angina de pecho y como tratamiento adyuvante sintomático del vértigo y tinnitus. En otros países de la UE también tenía autorización de uso para determinado tipo de alteraciones visuales como la pérdida de agudeza visual y los defectos del campo visual de origen vascular.

Las conclusiones alcanzadas tras esta evaluación, así como las recomendaciones derivadas de las mismas fueron expuestas con detalle en la NI MUH (FV), 11/2012 publicada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en junio de 2012. El 3 de septiembre de ese mismo año, dichas recomendaciones se hicieron efectivas a través de la correspondiente Decisión de la Comisión Europea de tal modo, que la única indicación autorizada de trimetazidina quedó restringida al tratamiento sintomático coadyuvante en segunda línea de la angina de pecho.

Las indicaciones en tinnitus, vértigo y alteraciones visuales se consideraron con balance beneficio-riesgo desfavorable en vista de los datos de seguridad para trimetazidina y la limitada evidencia de beneficio para el paciente. Como consecuencia, estas indicaciones se suprimieron en los países de la UE en los que están autorizados medicamentos que contienen trimetazidina.

Además, el uso de trimetazidina se contraindicó en pacientes con trastornos del movimiento o con insuficiencia renal grave. También se establecieron precauciones especiales de uso en pacientes de edad avanzada y en aquellos con insuficiencia renal moderada (para una información detallada consultar la ficha técnica de los medicamentos con trimetazidina).

No obstante y a pesar de esta restricción de uso, varios estudios de utilización realizados desde entonces han puesto de manifiesto que, aunque con menor uso en los últimos años, la trimetazidina continúa prescribiéndose para el tratamiento del vértigo, tinnitus y alteraciones de la visión, indicaciones que ya no están autorizadas.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recuerda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- Trimetazidina se encuentra indicada exclusivamente como terapia adicional para el tratamiento sintomático de pacientes adultos con angina de pecho estable que no están adecuadamente controlados o no toleran terapias antianginosas de primera línea.
- No está autorizada la indicación de trimetazidina para el tratamiento del vértigo, tinnitus y alteraciones de la visión por considerar que en dichas indicaciones la relación beneficio-riesgo del medicamento resulta desfavorable.

En España la trimetazidina se encuentra autorizada desde el año 1985 con el nombre comercial de Idaptan® y posteriormente como medicamento genérico: Trimetazidina Cinfa, Davur, Pensa, Ratiopharm y Rimafar.

4.- REVISIÓN SOBRE EL RIESGO DE NEUMONÍA ASOCIADO A LA ADMINISTRACIÓN DE CORTICOIDES INHALADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA EPOC. (NOTA INFORMATIVA AEMPS MUH (FV) 06/2016)

- Se confirma el aumento de riesgo, ya conocido, de neumonía en los pacientes EPOC que reciben tratamiento con corticoides inhalados.
- Aunque existen datos que sugieren que el riesgo de neumonía en estos pacientes podría incrementarse conforme aumenta la dosis del corticoide, los resultados de los estudios no permiten realizar esta afirmación de un modo concluyente.
- No hay evidencia que indique que existen diferencias en cuanto a la magnitud del riesgo entre los distintos corticoides inhalados.

Los corticoides inhalados son medicamentos ampliamente utilizados en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tanto en monoterapia como en combinación con agonistas adrenérgicos beta 2 de acción prolongada. Aunque su mecanismo de acción no ha sido totalmente establecido, se considera que el efecto terapéutico es el resultado de la supresión del componente inflamatorio de las vías respiratorias.

Recientemente ha concluido la revisión que el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) estaba llevando a cabo acerca del riesgo de neumonía asociado a la administración de corticoides inhalados en pacientes con EPOC.

El riesgo de neumonía asociado a la administración de estos medicamentos ya era conocido; se identificó por primera vez en el año 2007, después de que los resultados del estudio TORCH, un ensayo clínico de tres años de duración en pacientes con EPOC, mostraran un incremento del riesgo de neumonía en los pacientes tratados con fluticasona en comparación con los que fueron tratados con placebo. Sin embargo, la aparición desde entonces de un amplio número de estudios sobre el tema planteó la necesidad de realizar una evaluación global de la información disponible para de ese modo tratar de caracterizar mejor el riesgo de neumonía en esta población.

Los resultados de la evaluación referida han sido los siguientes:

- Los datos procedentes tanto de los estudios observacionales como de ensayos clínicos y de metaanálisis de ensayos clínicos confirman que en los pacientes con EPOC que reciben tratamiento con corticoides inhalados existe un incremento del riesgo de desarrollar neumonía.
- En relación con el riesgo de neumonía, deben tenerse en cuenta otros factores de riesgo conocidos como tabaquismo, edad más avanzada, menor índice de masa corporal y severidad de la EPOC.
- En cualquier caso, la relación beneficio/riesgo de estos medicamentos se mantiene favorable.
- Aunque existen datos que sugieren que el riesgo de neumonía en estos pacientes podría incrementarse conforme aumenta la dosis del corticoide, los resultados de los estudios no permiten realizar esta afirmación de un modo concluyente.

- La variabilidad entre los diferentes estudios así como las incertidumbres metodológicas de algunos de ellos no permiten concluir que exista diferencia en la magnitud del riesgo entre los diferentes corticoides inhalados.

Los corticoides inhalados autorizados en la Unión Europea para el tratamiento de la EPOC son: beclometasona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, budesonida y flunisolida.

Las Fichas Técnicas y Prospectos de todos los medicamentos que los contienen serán actualizados para incluir la información que acaba de exponerse.

5.- RIOCIQUAT (▼ADEMPAS): CONTRAINDICADO EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA A NEUMONÍAS INTERSTICIALES IDIOPÁTICAS (HP-NII). (NOTA INFORMATIVA AEMPS MUH (FV) 12/2016)

Tras la finalización prematura de un ensayo clínico con riociguat en HP-NII (indicación no autorizada), la AEMPS informa a los profesionales sanitarios sobre lo siguiente:

- Se contraindica el uso de riociguat en pacientes con HP-NII.
- Se deberá suspender el tratamiento con riociguat a todos los pacientes con HP-NII. A dichos pacientes se les deberá realizar un cuidadoso seguimiento clínico.
- El balance beneficio-riesgo de riociguat permanece favorable para las indicaciones actualmente autorizadas.

Recientemente se ha interrumpido prematuramente el estudio RISE-IIP con riociguat tras haberse detectado un incremento de mortalidad y de eventos adversos graves, en el grupo de pacientes que estaban siendo tratados con riociguat frente al grupo que estaba recibiendo placebo.

El RISE-IIP es un estudio en Fase II, multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo en el que participaban un total de 145 pacientes y que se había puesto en marcha con el objetivo de investigar la eficacia y seguridad de riociguat en HTP sintomática asociada a neumonías intersticiales idiopáticas (HP-NII).

Durante un análisis preliminar se detectó que en el grupo de tratamiento habían tenido lugar 17 fallecimientos, mientras que en el grupo control habían ocurrido 4. Asimismo se observó un mayor número de eventos adversos graves, fundamentalmente a expensas de problemas respiratorios e infecciones pulmonares, entre los pacientes a los que se les había administrado el medicamento.

Riociguat es un medicamento de uso hospitalario, que se encuentra actualmente autorizado para el tratamiento de pacientes adultos en clase funcional II a III de la OMS con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC) inoperable, o bien con HPTC crónica persistente o recurrente después de tratamiento quirúrgico para mejorar la capacidad para realizar ejercicio.

También está autorizado, en monoterapia o en combinación con antagonistas de los receptores de la endotelina, para el tratamiento de pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar (HAP) en clase funcional II a III de la OMS para mejorar la capacidad para realizar ejercicio, demostrando eficacia en una población con HAP incluyendo etiologías de HAP idiopática o heredable, o bien HAP asociada a trastornos del tejido conjuntivo.

Riociguat no está autorizado para el tratamiento de HP-NII.

De acuerdo a lo anteriormente expuesto, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informa a los profesionales sanitarios acerca de lo siguiente:

- Se contraindica el uso de riociguat en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a HP-NII.
- Los datos disponibles no indican un beneficio clínicamente significativo de riociguat en este grupo de pacientes.
- Se deberá suspender el tratamiento con riociguat a todos los pacientes con HP-NII. A dichos pacientes se les deberá realizar un cuidadoso seguimiento clínico.
- El balance beneficio-riesgo permanece favorable para las indicaciones actualmente autorizadas.

La ficha técnica y prospecto de Adempas se actualizarán para incluir esta nueva información de seguridad.

6.- CANAGLIFLOZINA: POSIBLE INCREMENTO DEL RIESGO DE AMPUTACIÓN NO TRAUMÁTICA EN MIEMBROS INFERIORES. (NOTA INFORMATIVA AEMPS MUH (FV) 10/2016)

En un ensayo clínico se ha detectado un aumento del riesgo de amputaciones no traumáticas de miembros inferiores en el grupo de pacientes tratados con canagliflozina. La evaluación de este riesgo sigue en curso.

Mientras tanto, se recomienda a los profesionales sanitarios:

- Vigilar la aparición de signos y síntomas provocados por la depleción de agua y sales corporales en pacientes en tratamiento con canagliflozina, en particular en aquellos que presenten factores de riesgo para amputación, iniciando tratamiento precoz de los problemas clínicos que surjan en los pies.
- Como medida de precaución, considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con canagliflozina en caso de aparición de complicaciones importantes en los miembros inferiores, al menos hasta que tales complicaciones se hayan resuelto.

Canagliflozina es un medicamento antidiabético de administración oral, perteneciente al grupo de los inhibidores reversibles del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2). Actualmente se comercializa bajo los nombres comerciales de ▼Invokana® (canagliflozina) y ▼Vokanamet® (canagliflozina / metformina).

Es conocido que las amputaciones no traumáticas de miembros inferiores (MMII) constituyen una de las complicaciones propias de la diabetes mellitus. Sin embargo, tras haberse detectado en un ensayo clínico actualmente en marcha (CANVAS), una incidencia dos veces superior de tales eventos, se ha considerado necesario llevar a cabo una evaluación a nivel europeo para caracterizar adecuadamente esta señal de seguridad.

El ensayo CANVAS (CANagliflozin cardioVAScular Assessment Study/ Estudio de evaluación cardiovascular con Canagliflozina) es un estudio multicéntrico, aleatorizado doble ciego, controlado con placebo, diseñado para evaluar la seguridad, tolerabilidad y riesgo cardiovascular con canagliflozina en adultos diabéticos tipo 2 con control glucémico inadecuado y riesgo elevado de presentar eventos cardiovasculares. En este ensayo fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1 un total de 4.330 pacientes a 3 brazos de tratamiento: canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg o placebo.

Al realizar la monitorización de los eventos adversos graves del ensayo CANVAS se observó lo siguiente:

- Un aumento de la incidencia de amputación no traumática de MMII en los grupos con canagliflozina 100 mg y 300 mg (3,3% y 2,4%) frente al grupo placebo (1,3%). Con una duración media de seguimiento de aproximadamente 4,5 años, la incidencia anual de amputación de MMII fue de 7,3; 5,4 y 3 eventos por 1000 pacientes-año para canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg y placebo, respectivamente.
- La localización de las amputaciones fue similar en los tres grupos de tratamiento al tiempo que concordantes con las que caracterizan a los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Los dedos de los pies fueron los más frecuentemente afectados.
- El aumento de riesgo de amputación de MMII se ha observado independientemente de la existencia o no de factores de riesgo predisponentes.
- El hecho de que la dosis más alta de canagliflozina se encuentre relacionada con un menor número de amputaciones sugiere que este efecto no es dosis dependiente.
- Hasta el momento se desconoce el mecanismo causal de estos eventos, sin embargo, se considera que la deshidratación y la depleción de volumen podrían desempeñar un papel importante en su desarrollo.

Tras el análisis de los datos procedentes de otro estudio también actualmente en curso (CANVAS-R) se ha estimado, con una exposición aproximada de 0,75 años, una incidencia anual de amputación de 7 y 5,3 eventos por 1000 pacientes-año en los grupos de canagliflozina o placebo respectivamente. El CANVAS-R está siendo llevado a cabo sobre 5.813 pacientes con características similares al ensayo CANVAS.

No se ha observado mayor incidencia de amputación en otros 12 ensayos clínicos de Fase 3/4 completados como parte del programa de desarrollo del producto y en los que participaron un total de 5.200 individuos tratados con canagliflozina frente a 2.800 tratados con un comparador.

En base a esta información y mientras se finaliza la evaluación en marcha, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios establece, respecto a los pacientes en tratamiento con canagliflozina las siguientes recomendaciones dirigidas a los profesionales sanitarios:

- Vigilar a todos los pacientes al objeto de detectar signos y síntomas provocados por la depleción de agua y sales corporales. Se vigilará que el estado de hidratación sea el adecuado en todo momento en línea con las recomendaciones de la ficha técnica del medicamento. El uso de diuréticos podría agravar el estado de deshidratación.
- Asimismo, deberán ser cuidadosamente monitorizados aquellos que presenten factores de riesgo para amputación, como amputaciones previas, enfermedad vascular periférica o neuropatía preexistente.
- Iniciar tratamiento precoz de los problemas clínicos que surjan en los pies: ulceraciones, infección, dolor de nueva aparición o sensibilidad, entre otros.
- Como medida de precaución, se deberá considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento con canagliflozina en pacientes que desarrollen complicaciones importantes en los miembros inferiores, como úlceras cutáneas, osteomielitis o gangrena; al menos hasta que tales complicaciones se hayan resuelto.
- Recordar a los pacientes la necesidad de:
 - ✓ Seguir las pautas estándar para el cuidado rutinario preventivo del pie diabético y mantener una buena hidratación general.
 - ✓ Informar a su médico si desarrollan úlceras, decoloración de la piel, dolor de nueva aparición o sensibilidad en extremidades inferiores.
 - ✓

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informará sobre las conclusiones de la evaluación actualmente en marcha sobre este asunto

7.- RECOMENDACIONES SOBRE EL RIESGO DE CETOACIDOSIS DIABÉTICA ASOCIADA AL USO DE CANAGLIFLOZINA, DAPAGLIFLOZINA Y EMPAGLIFLOZINA. (NOTA INFORMATIVA AEMPS MUH (FV) 02/2016)

Tras la revisión europea de la información disponible sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al tratamiento con los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina, se recomienda a los profesionales sanitarios:

- Considerar el diagnóstico de cetoacidosis diabética ante síntomas sugestivos aun sin hiperglucemias elevadas, particularmente en situaciones de riesgo, e informar a los pacientes para que acudan al médico si estos aparecen.
- Interrumpir el tratamiento ante la sospecha de cetoacidosis y en caso de hospitalización por cirugía mayor o enfermedad médica grave.
- Tener en cuenta que estos medicamentos están indicados exclusivamente para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Tal como se informaba en la nota informativa MUH (FV), 7/2015, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha revisado los datos disponibles sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al tratamiento con los antidiabéticos orales inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina.

La cetoacidosis diabética es una complicación grave asociada comúnmente con la diabetes mellitus tipo 1, siendo infrecuente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Las principales conclusiones han sido las siguientes:

- Aunque el mecanismo por el que los inhibidores de SGLT2 producirían cetoacidosis diabética no está establecido, los datos disponibles sugieren que podrían favorecer la aparición de cetosis en situaciones en las que existe una baja reserva insulínica.
- El riesgo de cetoacidosis existiría tanto en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (indicación no autorizada para la que no hay datos que avalen su eficacia) como tipo 2. Un grupo de pacientes particularmente susceptible serían aquellos con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA), que suelen ser diagnosticados como diabéticos tipo 2.
- La cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 se puede presentar de forma atípica, por lo que el diagnóstico debe considerarse también en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, ante síntomas inespecíficos y glucemia por debajo de los 250 mg/dL.
- Muchos de los casos han ocurrido en los primeros meses de tratamiento, y coincidiendo con otros factores de riesgo conocidos de cetoacidosis.

En base a estas conclusiones, el PRAC ha recomendado la introducción de nuevas advertencias y precauciones de uso de estos medicamentos, para su incorporación a las correspondientes fichas técnicas y prospectos.

De acuerdo con lo anterior, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- El riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual incluso con niveles de glucemia menores de 250 mg/dl. Se deberá informar a los pacientes en tratamiento de los síntomas sugestivos, y recomendarles que busquen atención médica si éstos aparecen.
- Si se sospecha el diagnóstico de cetoacidosis se debe suspender el tratamiento y realizar la determinación de cuerpos cetónicos.
- Las situaciones que pueden predisponer son las ya conocidas para la cetoacidosis diabética, como deshidratación, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, reducción de la dosis de insulina, mal control de la diabetes, o ingesta de alcohol. Estos factores deben tenerse en cuenta al inicio y durante el tratamiento con un inhibidor de SGLT2.
- A los pacientes que hayan tenido una cetoacidosis durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2 no se les debería reintroducir el tratamiento, a no ser que haya otros factores que hayan sido claramente los precipitantes y éstos se hayan resuelto.
- En caso de pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave, el tratamiento con inhibidores de SGLT2 debe interrumpirse hasta que se resuelva la situación.
- Estos medicamentos se encuentran exclusivamente indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Recomendaciones para los pacientes:

- Los pacientes que estén en tratamiento con alguno de estos medicamentos no deberán dejar de tomarlo sin consultar previamente con su médico ya que ello puede conducir a una descompensación de su diabetes.
- En el caso de aparición de síntomas que pudieran hacerles pensar que están sufriendo un cuadro de cetoacidosis diabética (por ejemplo: náuseas, vómitos, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, marcado cansancio, somnolencia) deberán ponerse en contacto inmediatamente con un médico.
- Consultar con su médico cualquier duda sobre su tratamiento.

8.- POSACONAZOL (NOXAFIL®): COMPRIMIDOS Y SUSPENSIÓN ORAL NO SON INTERCAMBIABLES SIN AJUSTAR LA DOSIS. (NOTA INFORMATIVA AEMPS MUH (FV) 13/2016)

- Los comprimidos y la suspensión oral de posaconazol (Noxafil®), no deben usarse indistintamente, debido a que la dosis diaria y frecuencia de administración indicadas para cada presentación son diferentes, siendo mayores para la suspensión oral que para los comprimidos.
- Se han notificado casos de errores de medicación debido al intercambio entre estas presentaciones sin el correspondiente cambio de dosis diaria, provocando falta de eficacia o sobredosificación.
- Es importante que los médicos se aseguren de que prescriben la pauta posológica adecuada de acuerdo con la presentación seleccionada para cada paciente y los farmacéuticos de que dispensan la presentación correcta.

Noxafil es un medicamento que contiene el principio activo posaconazol, un antifúngico triazólico de amplio espectro que se encuentra autorizado en adultos para las siguientes:

- Tratamiento de infecciones fúngicas invasivas (IFI) cuando otros fármacos de primera línea no pueden utilizarse o han resultado ineficaces (aspergilosis, fusariosis, cromoblastomycosis, micetoma, coccidioidomycosis) y como tratamiento en primera línea en candidiasis orofaríngea en pacientes seleccionados.
- Profilaxis de IFI en pacientes inmunodeprimidos (pacientes con leucemia mieloide aguda, o síndrome mielodisplásico bajo quimioterapia o trasplante de células madre hematopoyéticas bajo tratamiento inmunosupresor).

Noxafil se encuentra disponible en tres formas farmacéuticas diferentes, dos de ellas de administración por vía oral (Noxafil 40 mg/ml suspensión oral y Noxafil 100mg comprimidos gastroresistentes) y una tercera de administración parenteral (Noxafil 300 mg concentrado para solución para perfusión). En España es un medicamento de uso hospitalario.

La pauta posológica y la dosis total diaria es diferente en el caso de los comprimidos y de la solución oral, siendo 300 mg al día en una sola toma (después de una dosis de carga de 300 mg/12h el primer día) para los comprimidos y entre 600 y 800 mg al día repartidos en 3 ó 4 tomas para la suspensión oral. Ello se debe a que los comprimidos proporcionan una mayor exposición plasmática, alcanzándose el mismo efecto con una menor dosis diaria. Los comprimidos de posaconazol se pueden tomar con o sin alimentos, en cambio la suspensión oral debe administrarse durante o después de las comidas.

Se han notificado casos de errores de medicación debido al intercambio entre las presentaciones orales sin ajuste de la dosis. En estos casos, el cambio de la solución oral por los comprimidos si no se ajusta la pauta posológica puede causar sobredosis con la toxicidad correspondiente, mientras que el cambio de comprimidos a solución oral puede dar lugar a falta de eficacia.

De acuerdo con lo anterior, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recuerda a los profesionales sanitarios:

- Los comprimidos y la solución oral de posaconazol no son intercambiables a menos que se realice el correspondiente ajuste de dosis.
- Los médicos deberán especificar claramente, tanto la presentación oral prescrita, como la pauta posológica adecuada a cada paciente.
- Los farmacéuticos prestarán especial atención a la dispensación de la forma farmacéutica especificada por el médico.
- Los pacientes deberán ser advertidos acerca de los riesgos de intercambiar los comprimidos por la solución oral, o viceversa, sin que se hayan ajustado previamente las dosis, indicándoles que en caso de duda consulten a su médico o farmacéutico.

La ficha técnica y prospecto de Noxafil serán actualizados para reforzar esta información sobre seguridad.

Asimismo, el embalaje exterior de las presentaciones para administración oral se modificará para incluir una advertencia acerca de los riesgos de intercambiar ambas presentaciones sin ajustar las dosis.

9.- CAMBIOS EN METOTREXATO WYETH® 2,5 MG COMPRIMIDOS PARA EVITAR ERRORES DE MEDICACIÓN. NOTA INFORMATIVA AEMPS MUH (FV) 07/2016

Debido a los casos graves de sobredosis por confusión de la pauta de dosificación (toma de la dosis diariamente en lugar de semanalmente) y con objeto de minimizar dicho riesgo, se han realizado los siguientes cambios en la presentación de Metotrexato Wyeth® 2,5 mg comprimidos:

- Desde el 1 de abril ha cambiado el envase de este medicamento, siendo ahora de 24 comprimidos en blíster en lugar del frasco de 50 comprimidos.
- Se recomienda a los profesionales sanitarios que informen detenidamente al paciente sobre el riesgo de sobredosis por confusión de la pauta semanal y confirmar que han comprendido la pauta y la dosis que debe tomar.
- Se recomienda a los pacientes y/o sus cuidadores que lean detenidamente el prospecto, en el que se han incluido imágenes para explicar la toma de comprimidos según la dosis semanal que prescriba el médico.
- Los almacenes de distribución y las farmacias deben contactar con el laboratorio titular (Pfizer) para el cambio de los envases anteriores que tengan disponibles.

Metotrexato comprimidos está indicado en el tratamiento de diferentes patologías en reumatología, dermatología y oncología. Tanto la dosis como la pauta posológica varía según la indicación, pudiendo ser esta última de administración diaria o semanal (administración una vez por semana) (ver ficha técnica de Metotrexato Wyeth® 2,5mg comprimidos).

Como ya informó previamente la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en las notas informativas MUH (FV) 11/2011 y 04/2004), se han recibido notificaciones de casos graves, incluso mortales, de sobredosis por la administración diaria de la dosis única semanal de metotrexato oral que debe tomar el paciente. Los casos notificados incluyen, errores en la prescripción y en la administración, tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios.

A pesar de las dos notas informativas emitidas por la AEMPS, se siguen recibiendo casos graves de sobredosificación. Por este motivo, con objeto de facilitar la correcta administración del medicamento, **se ha modificado el formato de Metotrexato Wyeth® 2,5 mg comprimidos y mejorado la información de su ficha técnica y prospecto incluyendo los siguientes cambios:**

- Cambio de formato de Metotrexato Wyeth® 2,5mg comprimidos: a partir del 1 de abril de 2016 solo se comercializa en España el nuevo formato de 24 comprimidos (dos blísteres de 12 comprimidos por envase), que sustituye al frasco de 50 comprimidos.
- Embalaje exterior del medicamento (caja): se ha incluido la siguiente advertencia:

Advertencia: para el tratamiento de la artritis, la psoriasis y el síndrome de Reiter debe tomarse 1 vez a la semana.

Ver prospecto.

Día seleccionado para la toma del medicamento: _____

- Ficha técnica y prospecto: en la sección correspondiente a posología se han incorporado imágenes para expresar el número de comprimidos correspondientes a las pautas posológicas más frecuentes en una sola toma semanal, bien sea de 7,5 mg (3 comprimidos/semana), 10 mg (4 comprimidos/semana) o 20 mg (8 comprimidos/semana). También se reitera a los profesionales sanitarios la importancia de informar convenientemente a los pacientes y a éstos de no tomar el medicamento con mayor frecuencia de la indicada por el médico.

La AEMPS recuerda nuevamente a los profesionales sanitarios:

- Metotrexato por vía oral, en indicaciones de dermatología y de reumatología, debe administrarse en una dosis única semanal (administrada en un día o día y medio).
- Se han notificado casos muy graves de toxicidad por confusión de la pauta de administración, por lo que deben extremar las precauciones a la hora de la prescripción, tanto en hospitales como en consultas externas, indicando claramente las dosis e intervalos de dosificación.
- En la consulta, es necesario dar instrucciones claras a los pacientes y/o cuidadores sobre la dosis y pauta prescrita y asegurar la comprensión de las mismas, invitando a la anotación del día de las tomas, en el recuadro previsto para ello en el envase del medicamento.
- Recomendar a los pacientes y/o cuidadores la lectura detenida del prospecto e informar sobre el riesgo de efectos adversos graves en el caso de sobredosis y sobre los síntomas de su toxicidad (mucositis, estomatitis, fiebre, úlceras bucales, dolor de garganta, náuseas, vómitos, entre otros). En caso de aparición, advertirles que contacten urgentemente con su médico.

- Información importante sobre la disponibilidad y sustitución del nuevo formato de 24 comprimidos:
 - ✓ Se debe evitar en lo posible la prescripción y dispensación del envase anterior de 50 comprimidos, suministrando el actual de 24 comprimidos que contiene información más clara en el prospecto y facilita la administración semanal.
 - ✓ Los almacenes mayoristas y farmacias que cuenten con existencias del formato de 50 comprimidos (C.N. 654088), deben contactar con el laboratorio titular (Pfizer), quién procederá a la sustitución de dichas existencias por el nuevo formato de 24 comprimidos (C.N. 707424) a la mayor brevedad posible.

Información y recomendaciones para los pacientes:

- Si utiliza Metotrexato Wyeth® 2,5 mg comprimidos, no olvide que para artritis, psoriasis o síndrome de Reiter, la dosis se debe tomar una vez a la semana, y no diariamente. Anote en el recuadro previsto en el envase, el día de la semana elegido para tomar el medicamento.
- Cumpla estrictamente la pauta y la dosis recomendada por su médico.
- Desde el 1 de abril de 2016 se ha cambiado el envase de Metotrexato Wyeth® 2,5 mg comprimidos, siendo ahora de 24 comprimidos que sustituye al anterior frasco con 50 comprimidos.
- Consulte el prospecto del medicamento, en la sección de dosificación (3. Cómo tomar Metotrexato Wyeth), donde encontrará imágenes que le pueden facilitar la toma correcta del medicamento. Si tiene dudas, consulte a su médico.
- Si experimenta cualquier efecto adverso, consulte con su médico, incluso si son efectos que no se describen en el prospecto.

10.- IDELALISIB (▼ZYDELIG®): CONCLUSIONES DE LA REVALUACIÓN EUROPEA DE SU BALANCE BENEFICIO-RIESGO (RECOMENDACIONES DEL COMITÉ PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS EN FARMACOVIGILANCIA EUROPEO-PRAC¹). NOTA INFORMATIVA AEMPS MUH (FV) 14/2016

Tras la revaluación del balance beneficio-riesgo de idelalisib en sus indicaciones autorizadas, la AEMPS informa de lo siguiente:

- Las indicaciones hasta ahora autorizadas se mantienen, pero el uso como tratamiento de primera línea en pacientes de LLC portadores de delección en 17p o mutación de TP53 se limita a aquellos en los que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica disponible.
- Debe llevarse a cabo una vigilancia y monitorización estrecha de la posible aparición de infecciones y establecer las medidas preventivas correspondientes.

Zydelig (idelalisib) es un medicamento antineoplásico autorizado, en combinación con rituximab, para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en pacientes que hayan recibido un tratamiento previo. Además, está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos

con linfoma folicular (LF) refractario a dos líneas de tratamiento anteriores (ver ficha técnica de Zydelig para una información detallada).

En marzo de 2016, mediante la nota informativa MUH(FV) 5/2016, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informó sobre el establecimiento de restricciones temporales de uso para idelalisib como medida de precaución y el inicio de la reevaluación europea del balance beneficio-riesgo en sus indicaciones autorizadas. El motivo de estas medidas fue la mayor incidencia de acontecimientos adversos graves y mortalidad observados en tres ensayos clínicos, fundamentalmente relacionados con infecciones.

Esta evaluación se ha finalizado, valorándose si los resultados de los mencionados estudios pueden afectar al uso en las indicaciones autorizadas, teniendo en cuenta que las características de los pacientes incluidos en los mismos eran diferentes a las contempladas en las indicaciones autorizadas.

Las recomendaciones del PRAC han sido las siguientes:

- El uso de idelalisib en sus indicaciones autorizadas mantiene un balance beneficio-riesgo favorable siempre que se adopten las medidas de prevención y vigilancia para la aparición de infecciones graves.
- En cuanto al uso de idelalisib en combinación con rituximab, como tratamiento de primera línea en pacientes con LLC portadores de delección en 17p o mutación de TP53, debe restringirse a los pacientes en los que no se pueda utilizar otra alternativa terapéutica, aplicándose igualmente las medidas necesarias para prevenir infecciones.
- La mayoría de los acontecimientos adversos graves observados en los ensayos clínicos están relacionados con infecciones. Considerando la gravedad de las infecciones por *Pneumocystis jirovecii* y citomegalovirus (CMV), se deben reforzar las recomendaciones para la prevención y vigilancia de las mismas.

Teniendo en cuenta las conclusiones del PRAC, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- Utilizar idelalisib exclusivamente en las indicaciones autorizadas, contempladas en la ficha técnica de Zydelig, aplicando las medidas de prevención de riesgos indicadas a continuación.
- No iniciar tratamiento con idelalisib en presencia de infecciones fúngicas, bacterianas o virales sistémicas.
- Como medida de prevención del riesgo de infección por *Pneumocystis jirovecii* y CMV se recomienda:
 - ✓ Instaurar profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii* en todos los pacientes que reciban tratamiento con idelalisib. La profilaxis debe mantenerse de 2 a 6 meses después de finalizar el tratamiento teniendo en cuenta los factores de riesgo de cada paciente.
 - ✓ Realizar regularmente una valoración clínica y analítica de infección por CMV en pacientes con serología positiva al inicio del tratamiento o antecedentes de infección por CMV. Los pacientes con viremia deben ser estrechamente monitorizados, debiéndose valorar la suspensión del tratamiento en el caso de que aparezca sintomatología clínica y mientras no se resuelva la infección. Si se reinicia el tratamiento después de la suspensión del mismo se debe considerar la administración de profilaxis frente a CMV.

- Realizar recuentos leucocitarios cada dos semanas durante los seis primeros meses de tratamiento, y al menos semanalmente si las cifras de neutrófilos son inferiores a 1000/mm³. Suspender el tratamiento si las cifras son inferiores a 500/mm³.
- Vigilar la aparición de signos y síntomas sugestivos de alteraciones respiratorias, instruyendo al paciente para que alerte a su médico en caso de que estos aparezcan.

Estas recomendaciones, deberán ser valoradas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y posteriormente hacerse efectivas mediante la correspondiente Decisión de la Comisión Europea. La AEMPS emitirá una nueva nota informativa, en caso de que dicha Decisión difiera sustancialmente de las recomendaciones que acaban de exponerse.

11.- RIESGO DE OSTEONECROSIS MANDIBULAR ASOCIADO A LA ADMINISTRACIÓN DE AFLIBERCEPT (▼ZALTRAP). NOTA INFORMATIVA AEMPS MUH (FV) 04/2016

- Se han notificado casos de osteonecrosis mandibular en pacientes que estaban en tratamiento con aflibercept (Zaltrap).
- Antes de iniciar tratamiento con aflibercept (Zaltrap) es conveniente que el paciente se realice un examen dental y mantenga un cuidado dental preventivo apropiado.
- En la medida de lo posible deberán evitarse los procedimientos dentales invasivos en aquellos pacientes tratados con aflibercept (Zaltrap) que previamente hayan recibido o estén recibiendo bifosfonatos intravenosos.

Zaltrap está indicado, en combinación con una pauta quimioterápica de irinotecan/5-fluorouracilo/ácido folínico, en adultos con cáncer colorrectal metastásico que es resistente a, o ha progresado, después de un régimen con oxaliplatino.

El principio activo de Zaltrap es aflibercept, una proteína de fusión recombinante que actúa bloqueando la activación de los receptores VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) y la proliferación de células endoteliales, inhibiendo así el crecimiento de nuevos vasos que proporcionan oxígeno y nutrientes a estos tumores.

Se han notificado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) en pacientes en tratamiento con aflibercept (Zaltrap). La ONM es una patología grave y potencialmente incapacitante, que puede afectar de manera muy relevante a la calidad de vida de los pacientes. Su etiología es desconocida, si bien se han identificado determinados factores de riesgo que favorecen su desarrollo como el tratamiento previo con bisfosfonatos, la edad avanzada, una higiene bucal deficiente, la realización de procedimientos dentales invasivos, la existencia de determinadas comorbilidades (p. ej. enfermedad dental preexistente, anemia, coagulopatía, infección), hábito tabáquico, un diagnóstico de cáncer con lesiones óseas y determinados tratamientos concomitantes (p. ej., quimioterapia, medicamentos biológicos antiangiogénicos, corticosteroides, radioterapia de cabeza y cuello).

En varios de los casos de ONM notificados existían factores de riesgo asociados para el desarrollo de ONM tales como el uso concomitante de bifosfonatos intravenosos, o la realización de procedimientos dentales invasivos.

Tras la evaluación realizada al respecto, y teniendo en cuenta, además de los datos procedentes de estos casos de notificación espontánea, los obtenidos a partir de ensayos clínicos, de la literatura científica y el efecto de clase potencial de los agentes antiangiogénicos que bloquean el VEGF, se ha considerado que la asociación causal entre la administración de aflibercept y la aparición de ONM es plausible.

En base a ello, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda a los profesionales sanitarios:

- Considerar el riesgo de desarrollo de ONM en pacientes en tratamiento con Zaltrap, especialmente en aquellos pacientes en los que además se hayan administrado bisfosfonatos intravenosos de forma simultánea o secuencial.
- Aconsejar al paciente que se realice antes de iniciar tratamiento con Zaltrap un examen dental y mantenga un cuidado dental preventivo apropiado.
- Evitar en la medida de lo posible procedimientos dentales invasivos en los pacientes tratados con Zaltrap que previamente hayan recibido o estén recibiendo bifosfonatos intravenosos.
- Informar a los pacientes acerca de la importancia de mantener una buena higiene bucal, realizarse revisiones dentales periódicas e indicarles que comuniquen inmediatamente cualquier anomalía en la boca (por ej. movilidad dental, dolor o inflamación).

Estas recomendaciones, serán incorporadas a la Ficha Técnica y Prospecto de Zaltrap®.

12.- NATALIZUMAB (▼TYSABRI): NUEVAS RECOMENDACIONES PARA MINIMIZAR EL RIESGO DE LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA. (NOTA INFORMATIVA AEMPS MUH (FV) 01/2016)

Tras la evaluación de los datos disponibles sobre el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), asociado al tratamiento con natalizumab (Tysabri®), el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha recomendado nuevas medidas orientadas a la detección precoz de LMP con el objetivo de mejorar su pronóstico.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa acerca de los resultados de la reciente revisión europea en relación con el riesgo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) asociado al tratamiento con natalizumab (Tysabri®).

Tysabri® es un medicamento que contiene natalizumab, un anticuerpo humanizado recombinante anti- α 4-integrina indicado, como tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia, en la esclerosis múltiple remitente recidivante (EMRR) muy activa en grupos seleccionados de pacientes (consultar la ficha técnica de Tysabri® para una información detallada).

La LMP es una enfermedad desmielinizante de curso subagudo o crónico que afecta a la sustancia blanca subcortical del sistema nervioso central y que está causada por un papovavirus oportunista, el virus John Cunningham (virus JC), que suele estar presente en la población general, pero que sólo origina LMP si el sistema inmunitario se encuentra debilitado. Se trata de una enfermedad rara pero grave, que puede llegar a provocar la muerte o la severa discapacidad del paciente.

Es un hecho conocido que el uso de natalizumab se encuentra asociado a un incremento del riesgo de desarrollar LMP, siendo factores de riesgo la presencia de anticuerpos frente al virus JC, una duración de tratamiento superior a dos años y el uso previo de inmunosupresores.

El análisis de datos recientes de estudios clínicos indica además lo siguiente:

- Resulta determinante poder diagnosticar la LMP en fase asintomática. Su diagnóstico precoz y tratamiento temprano limitan el grado de daño cerebral y mejoran la tasa de supervivencia.
- En aquellos pacientes con anticuerpos anti virus JC positivos a los que antes de recibir natalizumab no se les haya administrado ningún tipo de tratamiento inmunosupresor, el índice de anticuerpos y la duración del tratamiento determinan el nivel de riesgo de desarrollo de LMP. Se considera que el riesgo de LMP es bajo si el índice de anticuerpos anti virus JC es menor o igual a 0.9 y aumenta progresivamente, estando sustancialmente elevado cuando dicho índice alcanza valores superiores a 1.5 en pacientes que han estado en tratamiento con natalizumab durante más de dos años.

En base a la evaluación realizada por el PRAC y con el objeto de intentar diagnosticar precozmente la LMP en pacientes que reciben natalizumab, mejorando así su pronóstico, **la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda a los profesionales sanitarios:**

- En los pacientes con alto riesgo de desarrollar LMP, realizar una evaluación pormenorizada caso por caso, y sólo instaurar natalizumab si se considera que el beneficio esperado supera los riesgos potenciales.
- En cualquier caso, se recomienda:
 - ✓ **Antes de iniciar el tratamiento con natalizumab:**
 - Informar a los pacientes y/o sus cuidadores sobre el riesgo de LMP y sobre los síntomas sugestivos de la enfermedad, indicándoles que consulten inmediatamente con un médico en caso de que estos aparezcan.
 - Realizar una determinación del título de anticuerpos anti virus JC y disponer de una resonancia magnética (RNM) cerebral (realizada en los tres últimos meses) con el objeto de utilizar ambas pruebas como referencia.
 - ✓ **Una vez iniciado el tratamiento con natalizumab:**
 - Vigilar la aparición de signos y síntomas de disfunción neurológica, realizando RNM al menos anualmente. En pacientes con riesgo mayor de LMP se recomienda realizar resonancias magnéticas abreviadas (p. ej. FLAIR) cada 3-6 meses.

- Realizar determinaciones de anticuerpos cada 6 meses a los pacientes con anticuerpos anti virus JC negativos y a aquellos con un índice bajo de anticuerpos y sin tratamiento inmunosupresor previo, una vez hayan alcanzado los dos años de tratamiento.
 - Se considerará la LMP en el diagnóstico diferencial de cualquier paciente que reciba natalizumab y presente síntomas neurológicos y / o aparición de nuevas lesiones cerebrales en la resonancia magnética.
 - Siempre que se sospeche LMP, deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento y no iniciarse de nuevo hasta que no se haya excluido este diagnóstico.
 - Después de 2 años de tratamiento se informará de nuevo al paciente sobre el riesgo de LMP.
- ✓ **Una vez finalizado el tratamiento con natalizumab:**
- Deberá mantenerse el protocolo de monitorización durante 6 meses, ya que han sido notificados casos de LMP durante ese periodo de tiempo, informando a los pacientes de que deberán mantener una actitud vigilante durante este periodo.

Estas recomendaciones, deberán ser valoradas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y posteriormente hacerse efectivas mediante la correspondiente Decisión de la Comisión Europea. La AEMPS emitirá una nueva nota informativa, en caso de que dicha Decisión difiera sustancialmente de las recomendaciones que acaban de exponerse.

ACTUALIZACIÓN DE 8 DE MARZO DE 2016

El pasado 26 de febrero finalizó la revisión europea sobre la actualización de las recomendaciones para minimizar el riesgo de LMP asociado al uso de natalizumab (Tysabri®). Las recomendaciones finalmente adoptadas coinciden con las realizadas por la AEMPS el pasado 16 de febrero.

Adicionalmente, la AEMPS desea ampliar la información respecto al nivel de riesgo de LMP en pacientes tratados con natalizumab y sobre la disponibilidad de las pruebas de titulación de anticuerpos frente al virus JC:

En base a los nuevos datos disponibles se consideran pacientes de alto riesgo de desarrollar LMP asociada al tratamiento con natalizumab aquellos que:

- Hayan recibido tratamiento inmunosupresor anteriormente a natalizumab y además tengan anticuerpos anti virus JC positivos y además hayan sido tratados con natalizumab durante más de dos años.
- No hayan recibido tratamiento inmunosupresor anteriormente a natalizumab pero tengan un alto índice de anticuerpos anti virus JC y hayan recibido tratamiento con natalizumab durante más de dos años.

Los estimadores actuales de riesgo anual global de LMP basados en estudios clínicos atendiendo a la exposición previa de inmunosupresor, duración del tratamiento e índice de anticuerpos **se indican en la figura 1.**

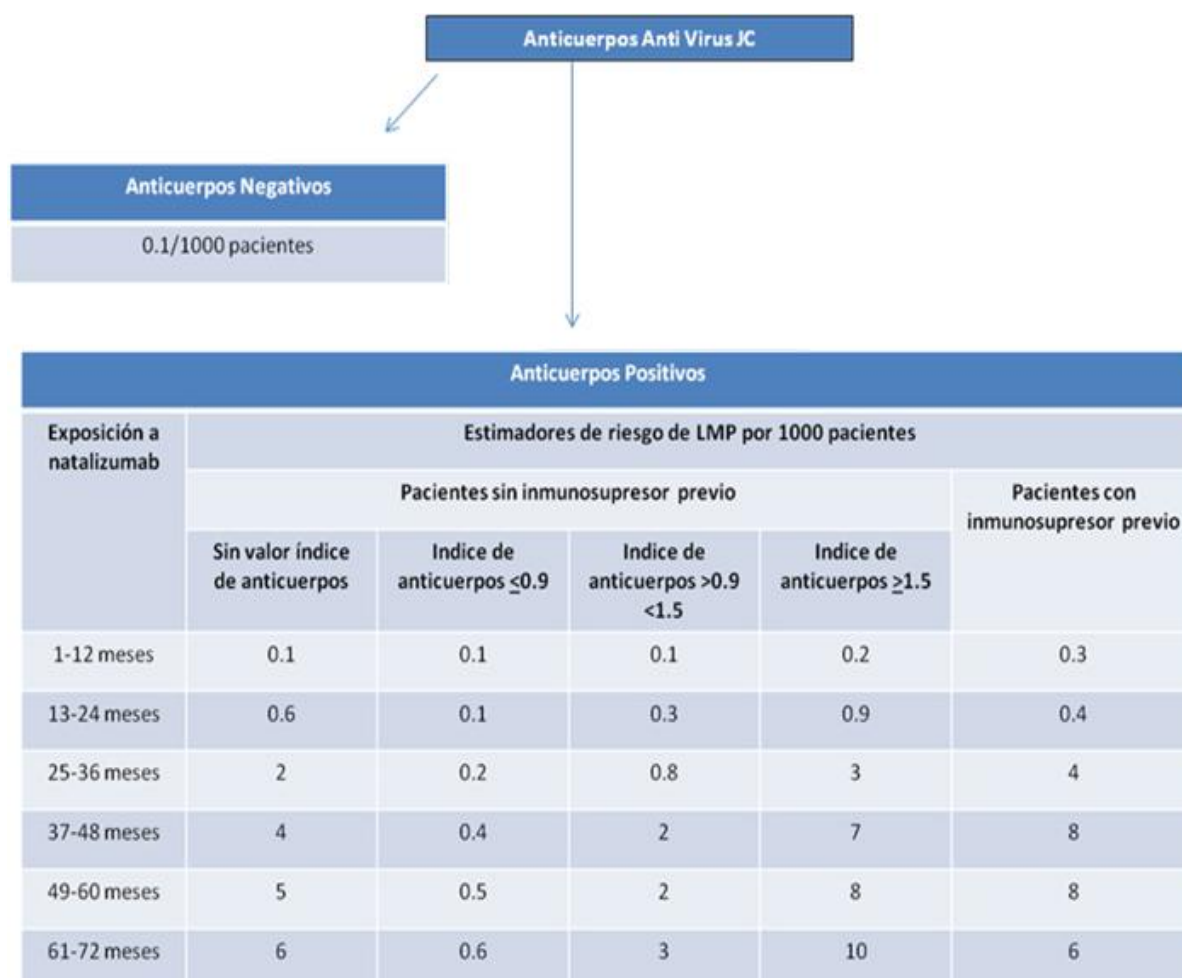
Disponibilidad de las pruebas de anticuerpos anti virus JC:

El laboratorio Titular de la Autorización de comercialización de Tysabri® (Biogen), pone a disposición de los facultativos la prueba de determinación de anticuerpos en suero mediante el análisis validado STRATIFY JCV.

Para ello, se puede visitar la página web www.stratifyjcv.com (es necesario registrarse) y solicitar materiales para la toma de muestras (seleccionando “pedidos” en dicha web). Con ello, se recibirá un set de recogida de muestra completo (contiene el material e información necesarios para la obtención de la muestra y su transporte). El transporte se puede programar a través de la propia web o telefónicamente.

Se podrá obtener información más detallada en el material de información sobre seguridad que próximamente estará disponible.

Figura 1: Estimadores de riesgo de LMP en pacientes tratados con natalizumab



13.- RIESGO DE REACTIVACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES TRATADOS CON IMATINIB, DASATINIB, NILOTINIB, BOSUTINIB Y PONATINIB (MEDICAMENTOS INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA BCR-ABL). (NOTA INFORMATIVA AEMPS MUH (FV) 08/2016)

- Se han producido casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en portadores crónicos que estaban siendo tratados con inhibidores de la tirosina quinasa Bcr-Abl.
- Antes de iniciar tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa Bcr-Abl se deberá realizar serología del VHB en todos los pacientes.
- En los portadores del VHB que requieran tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa Bcr-Abl se monitorizará estrechamente, durante la terapia y durante varios meses después de que esta haya finalizado, cualquier signo o síntoma indicativo de infección activa por el virus.

Bosutinib (▼Bosulif), dasatinib (Sprycel), imatinib (▼Glivec), nilotinib (Tasigna), y ponatinib (▼Iclusig) son medicamentos que ejercen su acción a través de la inhibición de la actividad de la proteína tirosina quinasa Bcr-Abl y que se encuentran indicados para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica y/o de la leucemia linfoblástica aguda, cromosoma Filadelfia positivas (LMAC Ph+, LMA Ph+).

Datos recientes han mostrado que, en portadores crónicos del virus de la hepatitis B (VHB), el virus puede reactivarse durante el tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa Bcr-Abl. En algunos de los casos descritos, los afectados llegaron a desarrollar un cuadro de insuficiencia hepática aguda o de hepatitis fulminante que requirió trasplante hepático o resultó en el fallecimiento del paciente.

Aunque se desconoce el mecanismo preciso por el cual se produce la reactivación del VHB, podría deberse a la pérdida de control inmunológico sobre la replicación viral.

En base a estos datos, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda a los profesionales sanitarios:

- Se deberá realizar serología del VHB a todos los pacientes antes de iniciar tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa Bcr-Abl.
- En caso de que dicha serología diese un resultado positivo (incluidos pacientes con enfermedad activa), antes de administrar el inhibidor de la tirosina quinasa Bcr-Abl, se deberá consultar a un experto en el manejo de la hepatitis B.
- Asimismo se consultará con un experto siempre que, una vez iniciado el tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa Bcr-Abl, se obtenga un resultado positivo en la serología del VHB.
- En los portadores del VHB que requieran tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa Bcr-Abl se vigilará estrechamente, durante el tratamiento y varios meses tras finalizar el mismo, la aparición de cualquier signo o síntoma indicativo de infección activa por el virus.

14.- FUSAFUNGINA (FUSALOYOS®): SUSPENSIÓN DE COMERCIALIZACIÓN (NOTA INFORMATIVA AEMPS MUH (FV) 09/2016)

La AEMPS informa de la suspensión de comercialización de Fusaloyos®, que se hizo efectiva el 21 de abril, por lo que desde esa fecha no se puede prescribir ni dispensar.

Las existencias disponibles en almacenes de distribución y farmacias serían devueltas al laboratorio titular por los canales habituales.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informó el pasado 12 de febrero mediante la nota informativa MUH (FV) 3/2016_ sobre la recomendación de suspensión de comercialización del medicamento Fusaloyos® (fusafungina) por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC).

Dicha recomendación vino motivada por las reacciones alérgicas observadas con el uso de fusafungina, siendo estas reacciones difíciles de prevenir en la práctica clínica, así como la limitada eficacia clínica de este medicamento y que las patologías en las que está indicado fusafungina (rinofaringitis) son en la mayoría de los casos de naturaleza vírica y autolimitada.

Pendiente de una decisión europea, la AEMPS recomendó a los profesionales sanitarios no prescribir ni dispensar Fusaloyos® e indicar a los pacientes que solicitasen el medicamento, que acudiesen a la consulta de su médico en caso necesario para valorar la necesidad de tratamiento.

El 30 de marzo se ratificó la recomendación del PRAC por el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh) por lo que se suspende la autorización de comercialización de fusafungina en la Unión Europea.

La AEMPS informó a los profesionales sanitarios de que en España la suspensión de comercialización de Fusaloyos® se haría efectiva el 21 de abril, por lo que desde esa fecha no se podría prescribir ni dispensar y las existencias disponibles en almacenes de distribución y farmacias serían devueltas al laboratorio titular por los canales habituales.

15.- INFORMACIÓN SOBRE EL CONTENIDO DE COLORANTE AMARILLO ANARANJADO (E-110) EN EL MEDICAMENTO DALSY 20 MG/ML, SUSPENSIÓN ORAL, Y OTROS MEDICAMENTOS (NOTA INFORMATIVA AEMPS MUH 16/2016)

El contenido de colorante E-110 en el medicamento Dalsy 20 mg/ml, suspensión oral, hace altamente improbable que se alcancen dosis que se acerquen siquiera a la ingesta diaria admisible para el contenido de este colorante en los alimentos. Por ello, se considera que la información actualmente contenida en la ficha técnica, etiquetado y prospecto del medicamento es adecuada y que no hay motivo para la alarma.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha revaluado en los últimos días la información contenida en el prospecto del medicamento Dalsy 20 mg/ml, suspensión oral, en relación a su contenido del colorante amarillo anaranjado (E-110). Se trata de un medicamento ampliamente utilizado en un segmento de edad que abarca desde los lactantes mayores de 3 meses hasta los niños de 12 años para el alivio sintomático de los dolores ocasionales leves o moderados, así como en estados febriles.

Diversas informaciones se han hecho eco de una carta remitida a la Agencia el pasado 6 de septiembre en la que se solicitaba la inclusión en el prospecto del medicamento del potencial efecto de este tipo de colorante azoico sobre el comportamiento en niños. A este respecto, dado que la carta se ha hecho pública en los medios antes de la respuesta por parte de la Agencia, y con el fin de tranquilizar a los usuarios en relación con el uso de este u otros medicamentos que contienen el mismo colorante, **la Agencia quiere hacer públicos los resultados de su evaluación.**

1.- El Reglamento (CE) Nº 1333/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, sobre aditivos alimentarios que se ha citado es de aplicación a dichos aditivos en el ámbito alimentario.

2.- La normativa aplicable a los medicamentos establece la obligatoriedad de incluir, al menos de forma cualitativa, todos los excipientes que contienen los medicamentos. Además, para aquellos excipientes que tienen una acción o efecto conocidos (llamados excipientes de declaración obligatoria) es necesario incluir el contenido en términos cuantitativos. Los excipientes de declaración obligatoria se detallan en el anexo de la Directriz de excipientes de la Comisión Europea, que son comunes para la Unión Europea. Cuando un determinado medicamento contiene alguno de los excipientes detallados en esta directriz es necesario incluir en la información del producto las advertencias o contraindicaciones, en su caso, que se detallan en este anexo.

En esta línea, el actual prospecto de Dalsy 20 mg/ml, suspensión oral, detalla su contenido en sacarosa, sorbitol (E-420), parahidroxibenzoato de metilo (E-218) y parahidroxibenzoato de propilo (E-216), sodio y colorante amarillo anaranjado S (E-110), cada uno de ellos con su correspondiente advertencia que en el caso del colorante E-110 es que puede producir reacciones alérgicas y que puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

3.- El contenido del colorante amarillo anaranjado S (E-110) que se puede ingerir con las dosis máximas diarias recomendadas de Dalsy 20 mg/ml, suspensión oral, está muy por debajo de la ingesta diaria admisible de este producto según la legislación de aditivos alimentarios, que actualmente es de 4 mg/kg de peso/día. Concretamente representa alrededor de un 6% de la ingesta diaria admisible para este producto.

Es más, estos valores están muy por debajo de las cantidades que se probaron en el ensayo de McCann y cols que sirvió de base para la evaluación que la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA, por sus siglas en inglés) llevó a cabo, en 2009 sobre el efecto de ciertos colorantes y el benzoato sódico sobre el comportamiento de los niños y cuyos resultados no son concluyentes. Las evaluaciones llevadas a cabo por otras autoridades sanitarias como la *Food and Drug Administration* (FDA) en Estados Unidos tienen conclusiones similares en cuanto a la dificultad para extraer conclusiones definitivas.

4.- Tomando en consideración todo lo anterior, y aun sin entrar a considerar los efectos de la ingesta de una cantidad de colorante E-110 equivalente a la ingesta máxima admisible, para alcanzar dicha cantidad sería necesaria no ya una ingesta superior a la aconsejada en la ficha técnica del medicamento sino incluso superior a la que se obtiene con varios frascos del medicamento, y todo ello no ya de forma aguda sino continuada en el tiempo. En este sentido, cabe resaltar que la información contenida en el prospecto de los medicamentos se refiere a los efectos derivados de su uso en condiciones recomendadas e incluso en condiciones de sobredosis, pero nunca en condiciones en las que resulta muy difícil alcanzar esa dosis.

Por este motivo la información del producto hace referencia a la posibilidad de reacciones alérgicas, algo que puede ocurrir en personas susceptibles a prácticamente cualquier dosis, y no hace referencia a los posibles efectos sobre el comportamiento en niños, algo sobre lo que las evidencia disponible no es concluyente y que ocurriría a dosis que son imposibles de alcanzar incluso en caso de sobredosis con un único envase del medicamento.

5.- A la vista de todo lo anterior se considera que la información actualmente contenida en la ficha técnica, etiquetado y prospecto de Dalsy 20 mg/ml suspensión oral, es adecuada. No obstante, en caso de disponer de evidencia científica concluyente sobre los efectos negativos de este colorante sobre la actividad y la atención de los niños se procedería a actualizar la información autorizada mediante los cauces habituales.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE RAM MEDIANTE TARJETA AMARILLA

¿QUÉ NOTIFICAR?

1. Cualquier sospecha de reacción adversa de los medicamentos de nueva comercialización (menos de 5 años en el mercado).
2. Del resto de medicamentos, interesa especialmente:
 - las reacciones no descritas previamente en su ficha técnica
 - las reacciones graves, es decir, aquellas que hayan provocado fallecimientos, ingresos hospitalarios o incapacidades de cualquier tipo
 - las acontecidas en los grupos de población más vulnerables: niños, ancianos, embarazadas
 - las provocadas por las vacunas
 - las derivadas de la dependencia, abuso y uso incorrecto de los medicamentos (incluyendo las causadas por uso fuera de las indicaciones aprobadas o por errores de medicación).

¿COMO NOTIFICAR?

- Directamente a su servicio de farmacia mediante la "tarjeta amarilla" de cumplimentación manual.
- De manera electrónica en www.ceuta.es/sanidad o en <https://www.notificaRam.es>

¿DONDE CONSEGUIR LA TARJETA AMARILLA?

- En el Servicio de Farmacia de la Consejería de Sanidad y Consumo
- En el Servicio de Farmacia de su ámbito profesional
- En los Colegios Oficiales de la rama sanitaria
- En www.ceuta.es/sanidad

NOTIFIQUE TODAS LAS RAM DE MEDICAMENTOS CON ESTE PICTOGRAMA (▼) DELANTE DEL NOMBRE

- Todas las Notas informativas sobre seguridad en medicamentos están disponibles en <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/home.htm> Los informes mensuales de medicamentos de la AEMPS y las fichas técnicas están en:
- <http://www.aemps.gob.es>
- Las cartas de los TAC pueden ser consultadas en: http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/cartas_segProfSani.htm



Ciudad Autónoma de Ceuta
Consejería de Sanidad y Consumo



Sistema Español de Farmacovigilancia

Consejo de Redacción: Mauricio Vázquez Cantero; Ana Isabel Rivas Pérez
Tfno: 856200680; **Fax:** 856200723
E-mail: boletin@ceuta.es **Web:** www.ceuta.es/sanidad

Edita: Consejería de Sanidad y Consumo
I.S.S.N: 1988-8880. **Depósito Legal:** CE.95-2007