

Fecha	Ref.	Título alerta	Medicamento®	Principio activo	Medidas a tomar	Motivos	Alerta relacionada
26/03/2019	3/2019	Uso de Elvitegravir / Cobicistat durante el embarazo: riesgo de fracaso terapéutico y transmisión de la infección VIH de madre a hijo	Genvoya y Stribild	Elvitegravir y cobicistat	Ante el riesgo de fracaso virológico y de transmisión de la infección por VIH de la madre al hijo, la AEMPS recomienda: -No iniciar tratamiento con elvitegravir / cobicistat durante el embarazo. -Cambiar a un régimen antirretroviral alternativo en caso de embarazo.	Un reciente estudio farmacocinético prospectivo realizado en mujeres embarazadas infectadas por VIH (IMPAACT P1026s) ha mostrado que se produce una menor exposición a cobicistat y elvitegravir durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo en comparación con el periodo posparto. La Cmáx diaria de elvitegravir (el fármaco con actividad antirretroviral) no varió significativamente en el 2º trimestre, pero sí se redujo un 28% en el 3º; las concentraciones a las 24 h tras la dosis sí eran inferiores en un 81% y un 89%, respectivamente. No se observó relación entre la supresión viral y la exposición a elvitegravir.	-
28/03/2019	4/2019	Soluciones de Hidroxietil-Almidón (HEA): inicio del programa de acceso controlado	Isohes, Plasma-volume, Volulyte y Voloven	Hidroxietil-almidón	A partir del 16 de abril de 2019, la AEMPS implanta el programa de acceso controlado para las soluciones de hidroxietil-almidón y, desde esa fecha, el suministro de los medicamentos que lo contienen se realizará únicamente a los hospitales/centros sanitarios validados y sólo los podrán prescribir los médicos que hayan realizado una sesión formativa online. Se recuerda a los profesionales sanitarios la obligación de seguir estrictamente las condiciones de uso autorizadas en ficha técnica.	La AEMPS ha venido informando en alertas de seguridad previas de las restricciones en las condiciones de uso autorizadas para las soluciones de hidroxietil-almidón por el riesgo incrementado de insuficiencia renal y de mortalidad en ciertos pacientes. En base a evidencias de estudios en varios países europeos (que sugerían el uso de estas soluciones en situaciones en que está contraindicado), se realizó una nueva revisión del balance-beneficio riesgo, según la cual las agencias reguladoras decidieron mantener la comercialización bajo condiciones que garanticen el uso seguro.	MUH (FV) 18/2013, 29/2013, 1/2018 y 12/2018

Alertas de seguridad (cont.)

Fecha	Ref.	Título alerta	Medicamento®	Principio activo	Medidas a tomar	Motivos	Alerta relacionada
12/04/2019	6/2019	Alemtuzumab: restricciones de uso provisionales por motivos de seguridad – Información para profesionales sanitarios	Lemtrada	Alemtuzumab	<p>- Nuevos tratamientos con alemtuzumab: seguir estrictamente la indicación ahora restringida a "pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente con enfermedad muy activa a pesar de haber recibido, al menos, dos tratamientos modificadores de la enfermedad (TME) o para los que el tratamiento con cualquier otro TME esté contraindicado o no sea adecuado".</p> <p>- En los pacientes en tratamiento, se debe: a) monitorizar las constantes vitales antes y durante la perfusión de alemtuzumab, suspendiéndola en caso de aparición de cambios clínicamente significativos; b) monitorizar la función hepática, valorando la continuación del tratamiento en caso de aparición de sintomatología o valores analíticos alterados; y c) evaluar con urgencia a los pacientes que desarrollen síntomas que pudieran relacionarse con linfohistiocitosis hemofagocítica (LH).</p> <p>- Informar a los pacientes en tratamiento sobre los signos y síntomas de daño hepático, enfermedad cardiovascular o LH, para que, en caso de su aparición, busquen atención médica.</p>	<p>En la revisión periódica de los datos de seguridad, se han identificado casos de reacciones adversas graves a alemtuzumab, relacionadas con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Condiciones de tipo inmunológico: daño hepático incluyendo elevación de transaminasas y hepatitis autoinmune, así como linfohistiocitosis hemofagocítica (que puede aparecer desde unos meses hasta 4 años postratamiento). • Reacciones adversas cardiovasculares de aparición temprana (entre 1 y 3 días tras la perfusión de alemtuzumab): hemorragia pulmonar alveolar, infarto de miocardio, ictus (isquémico y hemorrágico) y disección arterial cervicocefálica. <p>Por la gravedad de los casos identificados (algunos de ellos mortales), se ha iniciado una revisión detallada de la información disponible a nivel europeo, para determinar si es necesario modificar las condiciones de autorización. Hasta conocer los resultados, se adoptan medidas provisionales.</p>	-
17/05/2019	7/2019	Tofacitinib: restricciones provisionales de uso por motivos de seguridad	Xeljanz	Tofacitinib	<p>Como medida temporal, se contraindica el uso de tofacitinib 10 mg dos veces al día en pacientes con alto riesgo de embolia pulmonar (EP), definido por la presencia de factores de riesgo como: insuficiencia cardíaca, coagulopatías congénitas, antecedentes personales de tromboembolismo venoso, uso de anticonceptivos hormonales o de terapia hormonal sustitutiva, neoplasia, o cirugía mayor reciente. Los pacientes actualmente tratados con ese régimen posológico deberán cambiar a otra alternativa terapéutica, pero se recomienda que no suspendan el tratamiento ni cambien la dosis del medicamento sin consultar previamente con su médico. Se debe realizar un seguimiento de todos los pacientes en tratamiento con tofacitinib para detectar signos y síntomas sugestivos de EP, instruyéndoles para que soliciten atención médica de inmediato si los experimentan.</p>	<p>Los resultados preliminares de un ensayo clínico en curso (A3921133) han mostrado un incremento del riesgo de embolismo pulmonar (EP) y de mortalidad global en pacientes con artritis reumatoide (AR) de 50 años o mayores y al menos un factor de riesgo cardiovascular que eran tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día. Se han observado 19 casos de EP en 3.883 años-paciente de tratamiento en el grupo tratado con 10 mg de tofacitinib/12 h, en comparación con 3 casos de EP en 3.982 años paciente del grupo tratado con anti-TNFα. Adicionalmente, hubo 45 casos de muerte por cualquier causa en 3.897 años-paciente en el grupo tratado con tofacitinib frente a 3.982 años-paciente en el grupo anti-TNFα.</p> <p>Por ello se ha iniciado una revisión del balance beneficio-riesgo de tofacitinib en sus indicaciones autorizadas.</p>	-

Fecha	Ref.	Título alerta	Medicamento®	Príncipio activo	Medidas a tomar	Motivos	Alerta relacionada
20/05/2019	8/2019	Anticoagulantes orales directos: no recomendados en pacientes con síndrome antifosfolípido y antecedentes de trombosis	Eliquis, Lixiana, Pradaxa y Xarelto	Apixaban, edoxaban, dabigatran etexilate y rivaroxaban	No se recomienda el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) –rivaroxaban, apixaban, edoxaban o dabigatran etexilate– en pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) y antecedentes personales de trombosis, especialmente si son positivos a los tres anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2 glicoproteína).	Los resultados de un estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto indican que la administración de rivaroxaban incrementa el riesgo de eventos trombóticos en pacientes con síndrome antifosfolípido y antecedentes de trombosis. En concreto, se produjeron acontecimientos tromboembólicos en el 12% de los pacientes tratados con rivaroxaban (4 ictus isquémicos y 3 infartos de miocardio), mientras que no se identificaron acontecimientos tromboembólicos entre los pacientes que recibían warfarina. Para el resto de ACOD no se han completado ensayos clínicos en pacientes con SAF, pero se considera que podría tratarse de un efecto de clase por lo que las consideraciones realizadas para rivaroxaban se hacen extensibles.	–
05/06/2019	9/2019	Denosumab: posible riesgo de fracturas vertebrales múltiples tras la suspensión del tratamiento	Prolia	Denosumab	Utilizar denosumab (Prolia®) sólo en pacientes de alto riesgo de fracturas y en el contexto de sus indicaciones autorizadas. Se recomienda considerar, antes de empezar el tratamiento, el posible riesgo de fracturas vertebrales múltiples al retirar denosumab. Además, los pacientes deben ser informados de este riesgo, con la advertencia de que no suspendan el tratamiento sin consultar antes con el especialista. Cuando se interrumpe el tratamiento, se deben seguir las recomendaciones de las guías de práctica clínica en relación con la estrategia terapéutica a seguir, incluyendo siempre una estrecha vigilancia del paciente.	Se han notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia 64 casos de fracturas vertebrales, 44 de ellas múltiples, tras la suspensión del tratamiento con Prolia® (denosumab), diagnosticadas hasta 6 meses después de la última dosis administrada. No obstante, no se pueden obtener frecuencias de los datos de notificación espontánea, ni pueden determinarse factores de riesgo para la aparición de fracturas tras la suspensión del tratamiento. Los resultados del subanálisis a posteriori del estudio FREEDOM2 apuntaban a que, tras la suspensión del tratamiento, la tasa de fracturas múltiples con denosumab fue superior a la del grupo placebo (4,2 vs. 3,2). El riesgo de fractura vertebral múltiple era 4 veces mayor en pacientes que habían sufrido fracturas previas al tratamiento respecto a quienes no las tenían.	–

Alertas de seguridad (cont.)

Fecha	Ref.	Título alerta	Medicamento®	Príncipio activo	Medidas a tomar	Motivos	Alerta relacionada
17/06/2019	10/2019	Febuxostat: no recomendado en pacientes con gota y antecedentes de enfermedad cardiovascular	Adenuric y EFG	Febuxostat	Se desaconseja el uso de febuxostat en pacientes con gota y antecedentes de patología cardiovascular grave (tales como infarto de miocardio, ictus o angina de pecho inestable), salvo en aquellos casos en los que no se pueda utilizar una terapia alternativa.	Se han revisado los datos resultantes del ensayo clínico CARES (doble ciego y aleatorizado; N>6.000), que evaluó el riesgo cardiovascular del tratamiento con febuxostat en comparación con allopurinol en pacientes con gota y antecedentes de enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio, hospitalización por angina de pecho inestable, revascularización cardiaca o cerebrovascular, ictus, etc.). Los resultados demostraron un aumento significativo del riesgo de mortalidad por todas las causas con febuxostat (7,8% vs. 6,4%; HR: 1,22; IC _{95%} 1,01-1,47), debido principalmente a la mayor mortalidad cardiovascular en ese grupo de pacientes respecto a los tratados con allopurinol (4,3% vs. 3,2%; HR: 1,34; IC _{95%} 1,03-1,73).	-
27/06/2019	11/2019	Daratumumab: riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B	▼Darzalex	Daratumumab	Realizar serología del VHB en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento y en los que actualmente en tratamiento de quienes no se disponga de tal información. Si la serología del VHB resulta positiva, se debe vigilar estrechamente cualquier signo o síntoma indicativo de infección activa por el virus y los datos de laboratorio a criterio médico, durante el tratamiento y hasta 6 meses después de su finalización. En caso de reactivación del VHB, se suspenderá la administración de daratumumab y se tomarán las medidas adecuadas. La reanudación del tratamiento, una vez controlada la reactivación del VHB, debe discutirse con médicos expertos en el manejo del VHB.	Se han analizado los datos procedentes de ensayos clínicos, de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas y de la literatura, y se han identificado casos de reactivación de VHB tanto en investigación clínica como en la práctica real. Aunque no todos fueron graves, algunos casos tuvieron desenlace mortal. La reactivación viral se produjo generalmente durante los 6 primeros meses de tratamiento y en pacientes con factores de riesgo (trasplantes, tratamientos inmunosupresores, procedencia de zonas endémicas, etc.); algunos pacientes continuaron el tratamiento una vez que la infección se había controlado con tratamiento antiviral. En base a la evidencia disponible, no puede descartarse una asociación entre el uso de daratumumab y la reactivación del VHB.	-

Fecha	Ref.	Título alerta	Medicamento®	Príncipio activo	Medidas a tomar	Motivos	Alerta relacionada
18/07/2019	12/2019	Metotrexato: nuevas medidas para evitar reacciones adversas por errores en su administración	Bertanel, Glofer, Imeth, Metoject, EFG	Metotrexato	<p>Se deben introducir nuevas medidas para minimizar el riesgo de errores de administración (diaria en lugar de semanal), comunes para todos los países de la UE, reforzando las ya adoptadas en algunos de ellos. Mientras tanto, se recomienda valorar –cada vez que se prescriba/dispense el medicamento– si el paciente presenta alguna dificultad para cumplir la pauta de administración semanal y asegurar o comprobar que puede seguirla y la sigue correctamente.</p> <p>Para ello, es clave informar al paciente detalladamente de la pauta semanal, de los riesgos de una mayor frecuencia posológica y aportar instrucciones claras escritas, incluyendo el día de la semana elegido para tomar el medicamento, asegurándose de que ha entendido esta información.</p>	<p>Se siguen notificando casos de reacciones adversas graves, algunos con desenlace mortal, consecuencia de la administración diaria en lugar de semanal de metotrexato. En España, en los últimos años, el Sistema Español de Farmacovigilancia ha recibido un total de 55 notificaciones de reacciones adversas relacionadas con estos errores, 7 de ellas con desenlace mortal (una de ellas se notificó recientemente). Si bien la gran mayoría de los casos se asocian con la administración oral, también hay algún caso asociado a la administración parenteral.</p>	–
26/07/2019	13/2019	Fingolimod: contraindicado en mujeres embarazadas y en aquellas que no usen medidas anticonceptivas eficaces	▼Gilenya	Fingolimod	<p>Resulta necesario evitar el embarazo con medidas anticonceptivas eficaces en mujeres con capacidad reproductiva que sean tratadas con fingolimod, las cuales deben adoptarse desde el inicio y hasta dos meses después de haber finalizado el tratamiento (tiempo que tarda el fármaco en eliminarse del organismo). Se contraindica el uso del fármaco en caso contrario. Adicionalmente, antes del inicio del tratamiento, las mujeres –que deben ser informadas de su riesgo teratogénico de fingolimod y la necesidad de medidas anticonceptivas– deben verificar la ausencia de gestación mediante un resultado negativo en un test de embarazo. Si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento, éste debe suspenderse de forma inmediata y se realizará un seguimiento estrecho del embarazo.</p>	<p>El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha evaluado recientemente los datos disponibles sobre los efectos de la exposición a fingolimod durante el embarazo, demostrándose que la exposición intrauterina duplica el riesgo de aparición de malformaciones congénitas mayores en el feto respecto a la población general (prevalencia estimada del 2-3%). Las malformaciones notificadas con mayor frecuencia han sido de tipo cardíaco –como defectos en el septo auricular y ventricular y tetralogía de Fallot–, de tipo renal y musculoesqueléticas.</p>	–

Alertas de seguridad (cont.)

Fecha	Ref.	Título alerta	Medicamento®	Príncipio activo	Medidas a tomar	Motivos	Alerta relacionada
31/07/2019	14/2019	Nutrición parenteral en neonatos: proteger de la luz para reducir el riesgo de efectos adversos graves	Aminoplasmal Paed 10 %, Aminoven Infant 10%, ClinOleic 20%, Intralipid 200 mg/ml, Lipofundina MCT/LCT 10% y 20%, Lipoplus 20%, Numeta G13%E y G16%E, Pediaven G15, G20 y G25, Primene 10%, SMOFlipid 200 mg/ml, Vitalipid Infantil.	Soluciones de aminoácidos y/o lípidos	Se recuerda y recomienda a los profesionales sanitarios que, cuando vayan a administrarse en neonatos o niños menores de dos años, la bolsa y los sistemas de administración de las soluciones de nutrición parenteral –tanto comerciales como aquellos que se preparan en hospitales– se protejan de la exposición a la luz natural y artificial, desde la preparación y hasta que finalice la administración.	Se ha comprobado, tanto a través de estudios de laboratorio como de estudios clínicos, que la exposición a la luz de nutriciones parenterales que contienen aminoácidos y/o lípidos (en particular si se les añaden vitaminas o elementos traza) produce la formación de peróxidos y otros productos de degradación citotóxicos que pueden dar lugar a reacciones adversas graves en neonatos prematuros y comprometer/empeorar su evolución clínica. Otros estudios han demostrado que la degradación de los componentes de los preparados de nutrición parenteral puede reducirse o incluso evitarse con la utilización de medidas de protección frente a la luz (sobrebolsa fotoprotectora, sistemas de administración opacos, etc.). Así, un metaanálisis de 4 ensayos clínicos sugiere una reducción importante de la mortalidad en neonatos con dichas medidas.	–
12/09/2019	15/2019	Ondansetrón: riesgo de defectos de cierre orofaciales (labio leporino, paladar hendido) tras su uso durante el primer trimestre del embarazo	Yatrox, Zofran, Zofran Zydis, EFG	Ondansetrón	La AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios que ondansetrón no está indicado para tratar a mujeres embarazadas y debe de evitarse su administración, especialmente durante el primer trimestre de la gestación. Además, se debe informar a todas las pacientes en edad fértil que requieran o se encuentren en tratamiento con ondansetrón sobre el riesgo de defectos de cierre orofaciales, sobre todo cuando el fármaco se administra durante ese primer trimestre. Así, los profesionales sanitarios deben recomendar el uso de medidas anticonceptivas eficaces en esos casos.	En base a los resultados publicados por dos recientes estudios epidemiológicos retrospectivos (uno de cohortes y otro de casos y controles), el PRAC europeo ha realizado una revisión de la bibliografía sobre el riesgo de malformaciones congénitas tras exposiciones durante el embarazo, concluyendo lo siguiente: - En hijos de madres tratadas con ondansetrón durante el primer trimestre del embarazo, existe un ligero aumento de riesgo de defectos de cierre orofaciales. - Los resultados clínicos disponibles no son concluyentes sobre el riesgo de malformaciones cardíacas debido a la inconsistencia de los resultados y a la heterogeneidad de los estudios.	–

Fecha	Ref.	Título alerta	Medicamento®	Príncipio activo	Medidas a tomar	Motivos	Alerta relacionada
17/09/2019	16/2019	Actualización de la información sobre retirada de lotes de Omeprazol Farma-Química Sur S.L. que contenían minoxidil y seguimiento clínico de los niños expuestos	Formulación magistral	Omeprazol	<p>Se recomienda, como medida de precaución, hacer un seguimiento clínico de todos los niños que han recibido estas fórmulas magistrales, que persiga la identificación de posibles efectos adversos y que debe incluir: exploración analítica (hemograma y determinación de iones, enzimas hepáticas, creatinina y urea), derivación tanto al dermatólogo (para seguimiento hasta remisión en caso de hipertricosis) como al cardiólogo (para evaluación anual eco- y electrocardiográfica de riesgos cardiovasculares por minoxidil), y seguimiento clínico habitual de cualquier otra sintomatología o hallazgo.</p> <p>A los padres de niños afectados o posiblemente afectados, se recomienda que contacten con el centro de salud.</p>	<p>Se han distribuido y utilizado en 3 CCAA lotes de producto para formulación magistral que contenían minoxidil en lugar de omeprazol. Se estima que se han dispensado fórmulas magistrales elaboradas con los mismos a un máximo de 71 pacientes pediátricos, habiéndose recibido en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFVH), por el momento, 23 notificaciones de reacciones adversas (hipertricosis) relacionadas con la administración de dichas fórmulas magistrales.</p> <p>La información disponible a día de hoy indica que 12 están recuperados o en fase de recuperación (tras 1-5 meses tras suspender tratamiento); en 5 aún no se aprecian cambios y de otros 6 no se tiene información.</p>	R_19/2019
05/11/2019	17/2019	Alemtuzumab (Lemtrada): nuevas restricciones de uso	Lemtrada	Alemtuzumab	<p>Se restringe el uso de alemtuzumab al tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente altamente activa de determinados grupos de pacientes. Se incluyen nuevas contraindicaciones de uso, entre las que destacan infecciones graves, antecedentes de evento cardiovascular o coagulopatías.</p> <p>Se recomienda que antes de iniciar la perfusión se midan las constantes vitales y se realicen un electrocardiograma basal y una analítica completa (hemograma, transaminasas, creatinina sérica, función tiroidea, análisis de orina con microscopía). Además, durante la perfusión, se debe realizar una monitorización frecuente (al menos cada hora) de la frecuencia cardíaca, presión arterial y el estado general del paciente y una vez finalizada la misma; el paciente deberá ser mantenido en observación durante los días posteriores, realizándose recuentos plaquetarios.</p>	<p>El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) inició una revisión del balance beneficio-riesgo de alemtuzumab por la aparición de casos graves, algunos de ellos mortales, de reacciones adversas cardiovasculares y otras reacciones adversas graves de mecanismo inmunológico.</p> <p>Una vez finalizada dicha evaluación de los datos disponibles de seguridad de alemtuzumab se ha llegado a la conclusión de que las reacciones adversas cardiovasculares pueden ocurrir inmediatamente o al poco tiempo de la administración de alemtuzumab y, sin embargo, las reacciones inmunomedidas pueden llegar a desarrollarse meses e incluso años después de que el paciente haya recibido la última dosis de alemtuzumab.</p> <p>Se deberán realizar estudios para caracterizar más detalladamente estos riesgos e identificar posibles factores que contribuyan a su aparición.</p>	MUH (FV) 6/2019

Alertas de seguridad (cont.)

Fecha	Ref.	Título alerta	Medicamento®	Principio activo	Medidas a tomar	Motivos	Alerta relacionada
05/11/2019	18/2019	Tofacitinib (▼Xeljanz): nuevas restricciones de uso	▼Xeljanz	Tofacitinib	<p>Se recomienda utilizar con precaución tofacitinib en pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo venoso. En estos pacientes, no se debe utilizar la pauta posológica de 10 mg/12 h para el tratamiento de la colitis ulcerosa, excepto que no pueda utilizarse otra alternativa.</p> <p>Se recuerda que en caso de no existir factores de riesgo de tromboembolismo venoso, la pauta posológica de 10 mg/12 h se podría considerar en caso de empeoramiento o reducción de la respuesta con dosis menores, pero se recomienda que su uso sea durante el menor tiempo posible.</p> <p>Por último, se recuerda que en pacientes con artritis reumatoide (AR) o artritis psoriásica no debe excederse la dosis de 5 mg/12 h, y se desaconseja por completo el uso del fármaco en los pacientes mayores de 65 años excepto cuando no haya otra alternativa terapéutica.</p>	<p>En mayo de 2019, la AEMPS avisó del inicio de una revisión del balance beneficio-riesgo de tofacitinib tras conocerse datos preliminares del ensayo clínico A3921133 en pacientes con AR de 50 años o mayores y con al menos un factor de riesgo cardiovascular.</p> <p>El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha finalizado esta revisión, en la que se han evaluado los resultados intermedios del mencionado estudio y de otros realizados previamente, concluyendo que en pacientes con factores de riesgo, el uso de tofacitinib se asocia a un incremento de riesgo dosis-dependiente de tromboembolismo venoso, tanto de trombosis venosa profunda como de embolismo pulmonar. Además, los resultados del estudio sugieren un aumento de mortalidad asociado al uso de tofacitinib, sobre todo como consecuencia de infecciones graves, cuyo riesgo fue mayor en pacientes de 65 años o más.</p>	MUH(FV) 7/2019