

Alertas y comunicaciones de la AEMPS

Alertas de seguridad

Resumen de las notas sobre seguridad y farmacovigilancia publicadas por la AEMPS desde principios del año 2020. Para información más ampliada y acceso al documento de la AEMPS, puede consultar BOT PLUS.

Fecha	Ref.	Título alerta	Medicamento®	Principio activo	Medidas a tomar	Motivos	Alerta relacionada
17/01/2020	1/2020	▼Picato® (ingenol mebutato): suspensión de comercialización como medida de precaución mientras finaliza la evaluación europea en curso	Picato	Ingenol mebutato	Mientras finaliza una evaluación a nivel europeo, el Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) recomienda como medida de precaución: - suspender la comercialización del medicamento; - no iniciar nuevos tratamientos y valorar el uso de otras alternativas terapéuticas; - informar detalladamente a los pacientes que reciben el medicamento para que suspendan la aplicación del mismo y acudan al médico, y también para que consulten al médico en cuanto detecten la aparición de nuevas lesiones cutáneas; - no dispensar el medicamento e informar a los pacientes para que acudan a su médico.	Actualmente –y a falta de conocer los resultados finales de la evaluación a nivel europeo– no puede descartarse un aumento del riesgo de desarrollo de cáncer cutáneo asociado a los ésteres de ingenol, habiendo concluido el PRAC que la relación beneficio-riesgo de Picato resulta desfavorable según datos de ensayos clínicos, estudios no clínicos y notificación de sospechas de reacciones adversas, destacando los siguientes: - Un amplio ensayo (N= 484) llevado a cabo durante 3 años mostró una mayor incidencia de carcinoma de células escamosas con ingenol mebutato frente a imiquimod (3,3 % vs. 0,4%). - Los resultados agrupados de 3 ensayos clínicos (N= 1.262) han mostrado un mayor desarrollo de tumores cutáneos en pacientes tratados con ingenol mebutato durante 8 semanas frente a los tratados con vehículo (1% vs. 0,1%). - Hay incertidumbres sobre el mecanismo de acción por el cual el fármaco podría promover el desarrollo de tumores cutáneos y sobre el posible efecto protector de imiquimod. Además, los resultados de eficacia publicados más recientemente sugieren una eficacia moderada, no mantenida en el tiempo (67,3% y 42,9% a los 3 y 12 meses de tratamiento, respectivamente) e inferior a la de otras alternativas terapéuticas.	–
17/02/2020	2/2020	Acetato de ciproterona a dosis altas (Androcur®) y riesgo de meningioma: nuevas restricciones de uso	Androcur	Acetato de ciproterona	- En caso necesario, utilizar ciproterona monofármaco a las dosis eficaces más bajas posibles y solo cuando otras alternativas no sean posibles o no sean eficaces (sin nuevas restricciones para su indicación en cáncer de próstata). - Vigilar la posible aparición de síntomas indicativos de meningioma en los pacientes en tratamiento (pérdida de visión, caída de cabello, pérdida de audición o tinnitus, alteración del gusto, cefalea, pérdida de memoria, debilidad o convulsiones en piernas o brazos).	El riesgo de meningioma asociado al uso prolongado de acetato de ciproterona es conocido desde hace tiempo, contraindicándose su administración desde 2009 en pacientes con meningioma o antecedentes personales del mismo. El PRAC acaba de finalizar una nueva revisión de seguridad motivada por la aparición de nuevas informaciones procedentes de un estudio en Francia y otros estudios posteriores a 2009, concluyendo que el riesgo de meningioma (único o múltiple) se considera bajo y se ha observado a dosis de 25 mg/día o superiores. Es un riesgo dependiente de la dosis acumulada, pues la mayoría de casos se han presentado con dosis altas durante periodos prolongados.	–

Continúa en la página siguiente →

Alertas de seguridad (cont.)

Fecha	Ref.	Título alerta	Medicamento®	Principio activo	Medidas a tomar	Motivos	Alerta relacionada
					- En caso de diagnóstico de meningioma, suspender permanentemente el tratamiento con ciproterona en cualquiera de sus formas (solo o en asociación).	La ciproterona no tiene tal riesgo a dosis bajas (1-2 mg) combinada con etinilestradiol o estradiol, aunque precautoriamente, esos tratamientos tampoco deberían usarse en pacientes con meningioma o antecedentes.	
25/02/2020	3/2020	Domperidona: supresión de la indicación en pediatría y recordatorio de las contraindicaciones en adultos y adolescentes	Motilium, Domperidona, Gamir, Domperidona, Pensa	Domperidona	Se deben respetar las condiciones de uso autorizadas en la ficha técnica, particularmente las contraindicaciones y las precauciones relacionadas con el riesgo cardiovascular. Se recuerda a los profesionales sanitarios la indicación actualmente autorizada (alivio de los síntomas de náuseas y vómitos en adultos y adolescentes de 12 años o mayores y que pesen ≥ 35 kg) así como la posología (10 mg hasta 3 veces al día, dosis máxima de 30 mg/día) y las contraindicaciones (insuficiencia hepática grave-moderada, pacientes con determinadas alteraciones cardíacas y la administración concomitante con fármacos que prolongan el intervalo QT o inhiben el CYP3A4), establecidas tras la revisión de seguridad llevada a cabo en 2014.	Un ensayo clínico en niños menores de 12 años –requerido por la EMA para complementar los datos clínicos– ha mostrado resultados desfavorables, por lo que se ha suprimido la indicación pediátrica en la UE. Los resultados del estudio clínico, doble ciego y multicéntrico, no muestran diferencias significativas en la eficacia de la domperidona (25 mg/kg/día, dosis máxima 30 mg/kg/día, máximo 7 días) respecto a placebo como terapia adicional a la rehidratación en el alivio de náuseas y vómitos agudos en niños de entre 6 meses y 12 años (N= 292) con gastroenteritis.	MUH (FV) 4/2014
13/03/2020	4/2020	Esmya (acetato de ulipristal): suspensión de comercialización como medida cautelar mientras se reevalúa su relación beneficio-riesgo	Esmya	Acetato de ulipristal	Como medida de precaución –mientras se realiza la revisión del balance beneficio-riesgo–, se suspende la comercialización del medicamento y se recomienda: - No iniciar nuevos tratamientos. - Realizar pruebas de función hepática entre las 2-4 semanas de haber suspendido el tratamiento. - Informar a las pacientes acerca de los signos y síntomas sugestivos de daño hepático, indicándoles que busquen atención médica en caso de que estos aparezcan. Hay que recordar que el riesgo de daño hepático grave y estas medidas únicamente afectan a Esmya y no a otros medicamentos que contienen acetato de ulipristal.	A nivel europeo, se ha iniciado una nueva revisión del balance beneficio-riesgo de Esmya (acetato de ulipristal), motivada por la aparición y notificación de un nuevo caso de fallo hepático grave, que ha requerido trasplante de hígado. La paciente desarrolló la insuficiencia severa a pesar de haberse realizado los controles recomendados y sin que se haya identificado otra causa alternativa. Este nuevo caso grave se suma a los anteriormente conocidos y, como medida de precaución mientras finaliza la nueva revisión en curso, se considerado necesario suspender la comercialización de Esmya.	MUH (FV) 2/2018 y MUH (FV) 11/2018

Fecha	Ref.	Título alerta	Medicamento®	Principio activo	Medidas a tomar	Motivos	Alerta relacionada
16/03/2020 Actualizaciones: 25/05/2020 y 10/06/2020	5/2020	Medicamentos antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina angiotensina e infección por COVID-19	Numerosos	IECA (enalapril, lisinopril, perindopril, etc.) y ARAll (losartán, valsartán, telmisartán, etc.)	-Los pacientes en tratamiento con medicamentos de estos grupos farmacológicos deben continuar con el tratamiento, sin que actualmente esté justificada una modificación del mismo. -En pacientes con infección por COVID 19 con síntomas severos o sepsis, tanto los antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina como otro tipo de antihipertensivos deben manejarse de acuerdo con las guías clínicas, teniendo en cuenta la situación hemodinámica del paciente. <i>Con las actualizaciones del 25 de mayo y 10 de junio, tras la publicación de varios ensayos clínicos en los que no se observa ningún efecto desfavorable del tratamiento con IECA/ARAll en la evolución de los pacientes con COVID-19, se mantienen las mismas recomendaciones.</i>	Han aparecido algunas publicaciones procedentes de China que sugieren que el tratamiento con antihipertensivos del tipo IECA y/o ARAll podría ser un factor de riesgo de gravedad –o incluso de mortalidad– para pacientes hospitalizados por COVID-19 o que el tratamiento con ARAll podría actuar como factor de protección. Tales hipótesis surgen de la observación, en modelos <i>in vitro</i> y en estudios en animales, de que el SARS-CoV-2 se une a una enzima, la ECA2, para infectar a las células, y que dicha enzima parece estar sobre-expresada en sujetos tratados con IECA o con ARAll. La AEMPS advierte de que, hasta la fecha, no hay evidencia clínica sólida que avale una mayor gravedad en la evolución de la infección en pacientes tratados con IECA o con ARAll. Advierte, además, de que la suspensión de los tratamientos muy probablemente no se traduciría en una reducción inmediata de ECA2, por lo que, de ser cierta la hipótesis, el efecto no sería inmediato y sí podría aumentar a corto plazo el riesgo de complicaciones relacionadas con la patología que se está tratando.	–
06/04/2020	6/2020	Eutirox (levotiroxina): información sobre la comercialización de la nueva formulación del medicamento	Eutirox	Levotiroxina	Se recomienda a los profesionales sanitarios informar a los pacientes acerca del cambio de formulación del medicamento Eutirox® y de los síntomas sugestivos de ligero desequilibrio tiroideo. Conviene subrayar que, una vez empiecen a tomar la nueva formulación, no deben volver a tomar la formulación antigua. El cambio no implica necesariamente tener que aumentar el número de controles clínicos y/o analíticos habituales, siendo solo recomendable una mayor vigilancia en pacientes especialmente susceptibles (como pacientes con cáncer de tiroides, enfermedades cardiovasculares, mujeres embarazadas, niños y personas de edad avanzada), en cuyo caso puede ser necesario ajustar la posología según resultados clínicos. En la dispensación, el farmacéutico debe facilitar la hoja de información dirigida al paciente (disponible en la página web de la AEMPS y en BOT PLUS).	El 1 de abril de 2020 se ha iniciado la comercialización de una nueva formulación de Eutirox (con una mayor estabilidad del principio activo y que sustituye la lactosa por manitol como excipiente), que irá reemplazando progresivamente a la anterior. A pesar de que los estudios de biodisponibilidad aseguran la bioequivalencia entre ambas formulaciones, no se puede descartar que en personas susceptibles la absorción del principio activo pueda sufrir ligeras modificaciones. En tal caso, podrían requerirse ajustes posológicos, dado el estrecho margen terapéutico de la levotiroxina. El cambio de formulación ya ha tenido lugar en gran parte de los países de la UE sin que se hayan detectado reacciones adversas diferentes a las ya conocidas, ni se haya observado mayor gravedad de las mismas.	–

Alertas de seguridad (cont.)

Fecha	Ref.	Título alerta	Medicamento®	Principio activo	Medidas a tomar	Motivos	Alerta relacionada
22/04/2020 Actualización: 14/05/2020	7/2020	Cloroquina/ Hidroxicloroquina: precauciones y vigilancia de posibles reacciones adversas en pacientes con COVID-19	Resochin, Dolquine y EFG	Cloroquina e hidroxi- cloroquina	No se recomienda la combinación de cloroquina o hidroxicloroquina con otros medicamentos que comparten el riesgo de prolongar el intervalo QT del electrocardiograma, por el riesgo de desarrollo de arritmias potencialmente graves, especialmente en pacientes con factores de riesgo de un intervalo QT prolongado (p. ej., síndrome congénito de intervalo QT largo, desequilibrio hidroelectrolítico no corregido). En caso de necesitar administrar a la vez dos fármacos con dicho riesgo, conviene realizar una vigilancia estrecha del paciente. También se aconseja, como medida de precaución, revisar la medicación de los pacientes evitando aquellos medicamentos que no se consideren necesarios. Además, se debe informar a los pacientes en tratamiento extrahospitalario con cloroquina/ hidroxicloroquina del riesgo de alteraciones del ritmo cardíaco y de su signos y síntomas, recomendándoles consultar con el médico en caso de que aparezcan. <i>Actualización del 14 de mayo:</i> Se recomienda extremar la precaución y la vigilancia de la posible aparición de cambios en el comportamiento de los pacientes tratados con cloroquina o hidroxicloroquina por COVID-19, advirtiéndoles a pacientes y familiares que consulten con su médico ante cualquier signo sugerente de cambio de comportamiento.	En el contexto de la pandemia de COVID-19, se están llevando a cabo diferentes estudios para evaluar la eficacia y seguridad de la cloroquina/ hidroxicloroquina frente al SARS-CoV-2. Aunque los datos son limitados y aún no se ha autorizado ningún tratamiento de pacientes con COVID-19, ambos fármacos constituyen una opción experimental ampliamente usada en clínica a dosis superiores a las recomendadas en sus indicaciones autorizadas, frecuentemente asociadas a azitromicina. Se sabe que hidroxicloroquina puede prolongar el intervalo QT, riesgo que aumenta con dosis altas y con el uso simultáneo otros medicamentos con potencial de prolongar el intervalo QT; los resultados de un estudio reciente realizado en pacientes infectados por SARS-CoV-2 sugieren lo mismo. Se han notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia casos graves de alteraciones cardíacas que indican que estos pacientes recibían de forma concomitante otros medicamentos que pueden prolongar el QT (el más frecuente la azitromicina), o se administraban a dosis muy altas mantenidas de hidroxicloroquina. <i>Se sabe que cloroquina e hidroxicloroquina pueden producir trastornos neuropsiquiátricos (cuadros agudos de psicosis, intento de suicidio o suicidio consumado) como reacciones adversas. En pacientes tratados con hidroxicloroquina frente a COVID-19 se han notificado algunos casos graves de estos trastornos en el comportamiento; aparecieron principalmente durante los primeros días de tratamiento y, o bien se habían descartado los antecedentes psiquiátricos o se desconocía esta información. Se considera que estas reacciones adversas son poco frecuentes y se desconoce si son dependientes de la dosis.</i>	-

Continúa en la página siguiente →

Fecha	Ref.	Título alerta	Medicamento®	Principio activo	Medidas a tomar	Motivos	Alerta relacionada
11/05/2020	8/2020	Fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina en pacientes con déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa	Varios	Fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina	Siempre que sea posible, se deben realizar pruebas de genotipo y/o fenotipo en los pacientes candidatos a tratamiento con estos fármacos (dihidropirimidinas) antes de iniciar el tratamiento, pues su administración está contraindicada en pacientes con deficiencia completa de DPD. En pacientes con deficiencia parcial de DPD en los que no haya otra alternativa de tratamiento, se deben monitorizar los niveles de fluorouracilo en la medida de lo posible (no aplicable a capecitabina, pues no se ha confirmado una buena correlación entre niveles plasmáticos y toxicidad). En esos pacientes, también se recomienda comenzar el tratamiento con la dosis menor, aunque no se ha establecido una dosis reducida concreta. Para pacientes tratados con flucitosina, se recomienda hacer pruebas de deficiencia de DPD en caso de toxicidad o sospecha de la misma, ya que en la mayoría de las ocasiones estas pruebas no son posibles antes de iniciar el tratamiento.	Recientemente ha finalizado una revisión a nivel europeo de la información disponible sobre los métodos para identificar a los pacientes con deficiencia de DPD, con objeto de establecer recomendaciones más concretas en las fichas técnicas de estas dihidropirimidinas de las existentes hasta ahora. En base a ello, se han establecido las recomendaciones ya mencionadas. Se ha observado que la absorción sistémica tras la administración tópica de fluorouracilo es muy reducida y, por tanto, no se considera que este riesgo se asocie a esta vía de administración.	–
18/05/2020	9/2020	Errores en la reconstitución y administración de los medicamentos con leuporelina de liberación prolongada en el tratamiento del cáncer de próstata	Eligard, Lutrate y Procrin	Leuporelina	Se recomienda que la reconstitución y administración de los medicamentos que contienen leuporelina de liberación prolongada se realice exclusivamente por profesionales sanitarios con experiencia en el manejo de estos productos y siguiendo detalladamente las instrucciones para su preparación (facilitadas en la información de cada medicamento y en los materiales sobre prevención de riesgos), especialmente en el caso de Eligard, de mayor complejidad en su preparación. Ante la confirmación o sospecha de un error de dosificación, se recomienda hacer un seguimiento estrecho del paciente para identificar una potencial falta de eficacia.	El Comité europeo para la evaluación de riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha finalizado una revisión motivada por la notificación de casos de errores durante la preparación y administración del medicamento a pesar de las medidas adoptadas hasta ahora; en muchos casos se produjo la administración de dosis inferiores a las pautadas y ocasionalmente falta de eficacia de los tratamientos. Las conclusiones de esta revisión indican que hay diferencias sustanciales entre estos medicamentos en la complejidad y número de pasos que hay que llevar a cabo para su reconstitución y administración, con un mayor riesgo de errores e infradosificación –con posible falta de eficacia– en los que necesitan un mayor número de pasos (o estos son más complejos), como es el caso del medicamento Eligard. Los errores notificados (más frecuentes con Eligard) incluyen el uso incorrecto de la jeringa o de la aguja (provocando que parte del preparado se escape) o fallos en la reconstitución del medicamento.	–

Alertas de seguridad (cont.)

Fecha	Ref.	Título alerta	Medicamento®	Principio activo	Medidas a tomar	Motivos	Alerta relacionada
07/09/2020	11/2020	El PRAC recomienda revocar la autorización de comercialización de Esmya® (acetato de ulipristal 5 mg comprimidos) debido al riesgo de daño hepático grave	Esmya	Acetato de ulipristal	El Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha estimado que los riesgos de la administración de Esmya® superan sus beneficios terapéuticos, por lo que recomienda revocar la autorización de comercialización de Esmya® así como la del resto de medicamentos con acetato de ulipristal 5 mg autorizados en la Unión Europea (genéricos de ulipristal 5 mg). Esta recomendación se trasladará al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA y posteriormente a la Comisión Europea, que adoptará una Decisión. Estas conclusiones no aplican a los medicamentos con acetato de ulipristal 30 mg autorizados como anticonceptivos de emergencia (Ellaone® 30mg, Ulipristal Stada 30mg y Ulipristal Mylan 30mg), que no comparten este riesgo.	La relación beneficio-riesgo de Esmya® (ulipristal 5 mg comprimidos) se considera desfavorable para todas las indicaciones autorizadas, por el riesgo de lesión hepática grave. En 2018, el PRAC evaluó el balance beneficio-riesgo por la notificación de varios casos graves de lesión hepática, tras lo cual se restringieron las condiciones de uso del medicamento, estableciéndose una serie de medidas para minimizar el riesgo de daño hepático. A raíz de la notificación de un nuevo caso de fallo hepático que requirió trasplante a pesar del cumplimiento de las citadas medidas, comenzó una nueva revisión del balance beneficio-riesgo de Esmya®, suspendiéndose cautelarmente su comercialización. La revisión ha finalizado y sus principales conclusiones apuntan a una relación de causalidad altamente probable entre el uso de Esmya® y el desarrollo de fallo hepático grave, desconociéndose la frecuencia de aparición de esta reacción adversa grave. No se ha podido identificar qué pacientes podrían ser más susceptibles de desarrollar fallo hepático tras la administración de Esmya®, ni determinar medidas eficaces para minimizar este riesgo.	MUH (FV) 2/2018, MUH (FV) 11/2018 y MUF (FV) 4/2020