



Shingrix se puede administrar de forma concomitante con la vacuna inactivada no adyuvada frente a la gripe estacional. Las vacunas se deben administrar en lugares de inyección distintos.

En un ensayo clínico de fase III, controlado, abierto (Zoster-004), se aleatorizaron 828 adultos  $\geq$  50 años de edad para recibir 2 dosis de Shingrix con 2 meses de diferencia, administrada con una vacuna inactivada no adyuvada frente a la gripe estacional de forma concomitante con la primera dosis (N=413) o de forma no concomitante (N=415). Las respuestas de anticuerpos a ambas vacunas fueron similares, tanto si se administraron de forma concomitante o como si no.

En los ensayos clínicos ha mostrado su capacidad para disminuir significativamente la incidencia de herpes zóster y en consecuencia la neuralgia postherpética comparada con placebo

En dos estudios de eficacia-ciego:

-ZOE-50 (Zoster-006): se aleatorizaron 15.405 adultos  $\geq$  50 años para recibir dos dosis de Shingrix (N=7.695) o de placebo (N=7.710) administradas con 2 meses de diferencia.

-ZOE-70 (Zoster-022): se aleatorizaron 13.900 adultos  $\geq$  70 años para recibir dos dosis de Shingrix (N=6.950) o de placebo (N=6.950) administradas con 2 meses de diferencia.

Shingrix redujo de forma significativa la incidencia de HZ comparado con placebo en sujetos  $\geq$  50 años (6 vs. 210 casos en el ZOE-50) y en sujetos  $\geq$  70 años (25 vs. 284 casos en el análisis agrupado del ZOE-50 y ZOE-70).

Shingrix redujo de forma significativa la incidencia de NPH comparado con placebo en adultos  $\geq$  50 años (0 vs. 18 casos en el ZOE-50) y en adultos  $\geq$  70 años (4 vs. 36 casos en el análisis agrupado del ZOE-50 y ZOE-70).

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron dolor en el sitio de inyección, mialgia, fatiga y cefalea

## **BURUSUMAB (CRYSVITA®)<sup>3,4</sup>**

Aprobado para el tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X con evidencia radiográfica de lesiones óseas en niños mayores de un año y adolescentes con esqueleto en crecimiento.

Estará disponible como solución para perfusión (10 mg/ml, 20 mg/ml y 30 mg/ml).

El principio activo es burosumab, anticuerpo monoclonal recombinante humano (IgG1) que se une al factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) e inhibe su actividad. Al inhibir el FGF23, burosumab aumenta la reabsorción tubular renal del fosfato y aumenta la concentración sérica de 1,25 dihidroxivitamina D. Actuando así sobre los cambios óseos de la enfermedad.

No hay experiencia de sobredosis de burosumab. Se ha administrado burosumab en ensayos clínicos con pacientes pediátricos sin observarse toxicidad limitante de la dosis utilizando dosis de hasta 2,0 mg/kg de peso corporal con una dosis máxima de 90 mg cada dos semanas.

En el estudio pediátrico UX023-CL201, 52 pacientes pediátricos de 5 a 12 años (media de 8,5 años) con XLH recibieron tratamiento durante 64 semanas. Casi todos los pacientes tenían signos radiográficos de raquitismo en la visita basal y habían recibido previamente fosfato oral y análogos de la vitamina D.

Este tratamiento convencional se suspendió de 2 a 4 semanas antes de iniciar burosumab. La dosis de burosumab se ajustó hasta una concentración sérica diana de fósforo en ayunas de 1,13 a 1,62 mmol/l. Veintiséis de los 52 pacientes recibieron burosumab cada 4 semanas. Los otros veintiséis pacientes recibieron burosumab cada 2 semanas (cada 2sem.) a una dosis media (mín., máx.) de 0,73 (0,3, 1,5), 0,98 (0,4, 2,0) y 1,04 (0,4, 2,0) mg/kg en las semanas 16, 40 y 60 respectivamente, y hasta una dosis máxima de 2,0 mg/kg.

En el estudio pediátrico UX023-CL205, se evaluó burosumab en 13 pacientes con XLH, de 1 a 4 años de edad (media 2,9 años) durante 40 semanas. Todos los pacientes tenían signos radiográficos de raquitismo en la visita basal y 12 pacientes habían recibido fosfato oral y análogos de la vitamina D durante una media de 16,7 meses. Este tratamiento convencional se suspendió de 2 a 6 semanas antes de iniciar burosumab. Los pacientes recibieron burosumab a una dosis de 0,8 mg/kg cada dos semanas.

En ambos estudios mejoran las concentraciones anormalmente bajas de fosfato sérico y se reduce la gravedad del raquitismo que se observa en las exploraciones radiográficas.

Al ser una inmunoglobulina natural, burosumab se compone únicamente de aminoácidos y carbohidratos y es poco probable que se elimine por mecanismos metabólicos hepáticos. Se espera que su metabolismo y eliminación sigan las vías de eliminación de la inmunoglobulina, dando lugar a la degradación para formar péptidos pequeños y aminoácidos individuales.

Se deben suspender el fosfato oral y los análogos de la vitamina D 1 semana antes de iniciar el tratamiento. Al inicio, la concentración sérica de fosfato en ayunas debe estar por debajo de los valores de referencia ajustados a la edad. La administración simultánea de burosumab con fosfato oral o análogos de la vitamina D está contraindicada, ya que puede aumentar el riesgo de hiperfosfatemia y de hipercalcemia.

Las reacciones adversas al medicamento notificadas de forma más frecuente en pacientes pediátricos tratados durante un periodo de hasta 64 semanas fueron las reacciones en la zona de inyección (57%), cefalea (54%), dolor en las extremidades (42%), disminución de la vitamina D (28%), erupción (2%), dolor dental (19%), absceso dental (14%), mialgia (14%) y mareo (11%).

Este medicamento fue designado huérfano por la Comisión Europea el 15 de octubre de 2014.

## **DARVADSTROCEL (ALOFISEL®)<sup>3,5</sup>**

Aprobado para el tratamiento de las fistulas perianales complejas en pacientes adultos con enfermedad de Crohn luminal leve o inactiva, cuando las fistulas no han respondido adecuadamente a al menos tratamiento convencional o terapia biológica.

Las fistulas son conductos anormales que conectan las partes inferiores del intestino y la piel cerca del ano. Las fistulas complejas son aquellas que tienen varios conductos y orificios anormales, o conductos que se adentran profundamente en el cuerpo, o cuando hay otras complicaciones como la acumulación de pus.

Dado que el número de pacientes afectados por fistulas anales es escaso, esta enfermedad se considera rara, por lo que Alofisel fue designado medicamento huérfano el 8 de octubre de 2009.

Estará disponible como suspensión para perfusión (5 millones células/ml).

Alofisel contiene el principio activo darvadstrocel, que está constituido por células madre extraídas de tejido adiposo de donantes adultos. Alofisel es un tipo de medicamento de terapia avanzada denominado «medicamento de terapia celular somática», un tipo de medicamento que contiene células o tejidos que han sido manipulados de manera que se pueden utilizar para curar, diagnosticar o prevenir una enfermedad. Para fabricar este medicamento, las células se seleccionan y cultivan en el laboratorio para aumentar su número. Una vez activadas, impiden la proliferación de linfocitos y reducen la liberación de citoquinas pro-inflamatorias en los lugares de inflamación. La actividad inmunoreguladora reduce la inflamación, facilitando la cicatrización de los tejidos cercanos a la fistula.

Alofisel se administra en una dosis única. El paciente recibe un anestésico (para dormirle o para adormecer la zona de tratamiento). Después de preparar las fistulas para el tratamiento en un quirófano, se inyecta el contenido de dos viales (cada uno con 30 millones de células) alrededor de los orificios internos y otros dos viales a través de los orificios externos hasta alcanzar las paredes de la fistula.

En un estudio principal, en el que participaron 212 pacientes con enfermedad de Crohn y fistulas anales complejas, se observó que Alofisel era más eficaz que el placebo 24 semanas después del tratamiento. El tratamiento con medicamentos convencionales o biológicos no había funcionado en estos pacientes. El criterio principal de valoración de la eficacia, denominado «remisión combinada», fue el cierre de los orificios externos anormales, junto con la ausencia de conductos internos mayores de 2cm rellenos de líquido (ya que su presencia hace probable que se vuelva a abrir la fistula). Se logró la remisión combinada en casi el 50% (53 de 107) de los pacientes tratados con Alofisel, en comparación con el 34% (36 de 105) de los tratados con placebo.

Los efectos adversos más frecuentes de Alofisel (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas) son absceso anal, proctalgiya, fistula anal y dolor durante el tratamiento. Alofisel no debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad al suero bovino.

#### **EMICIZUMAB (HEMLIBRA®)<sup>1,6</sup>**

Es un anticuerpo monoclonal biespecífico que imita la acción del factor VIII previniendo el sangrado en pacientes con hemofilia A con los niveles de factor VIII disminuidos o inexistentes.

Está indicado como profiláctico en episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A y déficit de inhibidores del factor VIII. Se puede utilizar en todos los grupos de edad.

Estará disponible como solución inyectable (30 mg/ 1 ml, 60 mg/ 0,4 ml, 105 mg/ 0,7 ml y 150 mg/ 1 ml).

El tratamiento (incluida la profilaxis de rutina) con agentes bypass (p. ej. CCPa y r FVIIa) debe suspenderse la víspera del inicio del tratamiento con Hemlibra.

La dosis recomendada es de 3 mg/kg una vez por semana durante las 4 primeras semanas (dosis de carga), seguidos de 1,5 mg/kg una vez por semana (dosis de mantenimiento), administrados en forma de inyección subcutánea.

No se deben combinar concentraciones diferentes de Hemlibra para llegar al volumen total a administrar. No se debe administrar un volumen superior a 2 ml por inyección.

Hemlibra está previsto como tratamiento profiláctico a largo plazo.

Si un paciente olvida una inyección subcutánea semanal de Hemlibra, se debe indicar al paciente que se ponga la dosis olvidada lo antes posible, hasta un día antes del día de la siguiente dosis programada. A continuación, el paciente debe recibir la dosis siguiente el día previsto habitual. El paciente no debe recibir una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Mecanismo de acción: Emicizumab une el factor IX activado y el factor X para restaurar la función del factor VIII activado deficiente, necesario para una hemostasia eficaz.

Emicizumab no presenta ninguna relación estructural ni homología de secuencia con el factor VIII y, por tanto, no induce ni potencia el desarrollo de inhibidores directos para el factor VIII.

En los ensayos clínicos ha mostrado capacidad para reducir las hemorragias, como profilaxis de rutina tras una inyección semanal.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron las siguientes: dolor de cabeza, reacción en el lugar de administración, pirexia, microangiopatía trombótica (grave en el 1,6% de los pacientes), diarrea, artralgia y mialgia.

Debe ser prescrito por un facultativo con experiencia en el tratamiento de hemofilia.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Hemlibra en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento del déficit hereditario del factor VIII.

#### **ERTUGLIFOZINA (STEGLARO®)<sup>1,7</sup>**

Actúa bloqueando una proteína del riñón llamada cotransportador de sodio-glucosa tipo 2. Esto reduce la reabsorción renal de glucosa con su consiguiente excreción por la orina.

Está indicado en adultos mayores de 18 años con diabetes mellitus tipo 2, como adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico: en monoterapia, para aquellos pacientes en los que el uso de metformina se considere inapropiado, debido a intolerancia o contraindicación, en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de diabetes.

Estará disponible en dosis de 5 mg y 15 mg como comprimidos recubiertos con película.

La dosis inicial recomendada de ertugliflozina es de 5mg una vez al día. En los pacientes que toleren ertugliflozina 5mg una vez al día, la dosis se puede aumentar a 15mg una vez al día cuando se necesite un mayor control glucémico.

Cuando ertugliflozina se utiliza en combinación con insulina o un secretagogo de insulina se puede requerir una dosis menor de insulina o del secretagogo de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

En los pacientes con hipovolemia, se recomienda corregir este cuadro clínico antes de iniciar el tratamiento con ertugliflozina.

Si se olvida una dosis, esta se debe tomar tan pronto como el paciente lo recuerde. Los pacientes no deben tomar dos dosis de Steglatro en el mismo día.

En los ensayos clínicos ha mostrado que disminuye los niveles de glucosa en sangre.

No se debe utilizar Steglatro en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron micosis vulvovaginales y otras infecciones micóticas del tracto genital femenino. La cetoacidosis diabética grave se produjo raramente.

### **ERTUGLIFOZINA/ METFORMINA (SEGLUROMET®)<sup>1,8</sup>**

Es una combinación a dosis fija de ertugliflozina y metformina, dos medicamentos hipoglucemiantes por vía oral. Ertugliflozina actúa bloqueando una proteína en el riñón llamada cotransportador de sodio-glucosa tipo 2. Esto reduce la reabsorción renal de glucosa con su consiguiente excreción por la orina. Metformina actúa suprimiendo la producción de glucosa a nivel hepático, reduciendo la absorción intestinal de glucosa y aumentando su absorción y utilización a nivel periférico.

Está indicado en adultos mayores de 18 años con diabetes mellitus tipo 2 como adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en los siguientes casos: en pacientes insuficientemente controlados con la dosis máxima tolerada de metformina, en pacientes que estén tratados con las dosis máximas toleradas de metformina, además de con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes y en pacientes que ya se estén tratando con la combinación de ertugliflozina y metformina, en comprimidos separados.

Estará disponible como comprimidos recubiertos con película (que contienen 2,5 mg de ertugliflozina/ 1000 mg de metformina; 2,5 mg/ 850 mg; 7,5 mg/ 1000 mg y 7,5mg/ 850 mg).

En los ensayos clínicos ha mostrado que disminuye los niveles de glucosa en sangre.

En cuatro estudios principales realizados en más de 3.600 pacientes con diabetes de tipo 2 se ha demostrado que la adición de ertugliflozina a metformina ayuda a reducir los niveles de glucosa cuando el efecto de la metformina es insuficiente. En los estudios se evaluaron principalmente los efectos en los valores de HbA1c después de 6 meses o un año de tratamiento. Al comienzo de los estudios, los pacientes presentaban un valor de HbA1c superior a 7 puntos porcentuales.

Los resultados fueron los siguientes:

- El primer estudio reveló que, en los pacientes tratados con una combinación de ertugliflozina y metformina, los valores de HbA1c descendieron en torno a 0,8 puntos, en comparación con reducciones de 0,03 puntos cuando se añadió placebo (un tratamiento ficticio) a metformina.
- En un segundo estudio se observó que la adición de ertugliflozina a una combinación de sitagliptina (otro medicamento para la diabetes) y metformina era más eficaz que el placebo. Los valores de HbA1c descendieron entre 0,8 y 0,9 puntos porcentuales al añadir ertugliflozina,

en comparación con una reducción de 0,1 puntos con placebo.

- En un tercer estudio se observó que la combinación de ertugliflozina en dosis de 15 mg con metformina era tan eficaz como la combinación de metformina con glimepirida, otro medicamento antidiabético. En este estudio, los valores de HbA1c experimentaron una reducción de 0,6 puntos con ertugliflozina y de 0,7 puntos con glimepirida. Una dosis menor de 5 mg de ertugliflozina fue menos eficaz.
- Un cuarto estudio reveló que, en los pacientes tratados con metformina, la adición de ertugliflozina era tan eficaz como la adición de sitagliptina, observándose reducciones de los valores de HbA1c de aproximadamente 1 punto con ambos tratamientos. Los valores de HbA1c disminuyeron en otros 0,5 puntos cuando se añadieron ambos medicamentos a metformina.

Por último, además de reducir los niveles de glucosa, los estudios demostraron que la ertugliflozina añadida a la metformina puede ayudar a los pacientes a reducir el peso corporal.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron micosis vulvovaginal y otras infecciones micóticas del tracto genital femenino, además de síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida del apetito). La cetoacidosis diabética grave se produjo raramente.

### **ERTAGLIFUZINA / SITAGLIPTINA (STEGLUJAN®)<sup>1,9,10</sup>**

Es una combinación a dosis fija de dos medicamentos hipoglucemiantes por vía oral. Ertugliflozina actúa bloqueando una proteína del riñón llamada cotransportador de sodio-glucosa tipo 2. Esto reduce la reabsorción renal de glucosa con su consiguiente excreción por la orina. La Sitagliptina es un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4). La inhibición de DPP-4 reduce la degradación del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) que lleva a un aumento de los niveles de incretina, lo que a su vez estimula la secreción de insulina dependiente de la glucosa e inhibe la liberación de glucagón.

Está indicado en adultos mayores de 18 años con diabetes mellitus tipo 2 como adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en los siguientes casos: cuando metformina y/o sulfonilurea (SU) o cualquiera de los monocomponentes de Steglujan® no proporcionan adecuado control glucémico y en pacientes que ya se estén tratando con la combinación de ertugliflozina y sitagliptina en comprimidos separados.

Estará disponible como comprimidos recubiertos con película (que contienen 5 mg ertugliflozina y 100 mg de sitagliptina o 15 mg ertugliflozina y 100 mg de sitagliptina).

En los ensayos clínicos ha mostrado que disminuye los niveles de glucosa en sangre.

No se debe utilizar Steglujan en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1.

Steglujan ha demostrado ser bioequivalente a la administración conjunta de dosis correspondientes en comprimidos individuales de ertugliflozina y sitagliptina.



Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron micosis vulvovaginales y otras infecciones micóticas del tracto genital femenino. La cetoacidosis diabética grave se produjo raramente.

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad.

#### **GENTUZUMAB OZOGAMICINA (MYLOTARG®)<sup>11,12,13</sup>**

La indicación aprobada, en terapia combinada con daunorubicina y citarabina, es para el tratamiento de pacientes a partir de 15 años de edad con leucemia mieloide aguda de novo que exprese CD33 previamente no tratados, excepto la leucemia promielocítica aguda.

El antígeno CD33 se expresa en la superficie de células leucémicas en más del 80% de los pacientes con leucemia mieloide aguda. El CD33 se expresa también en las células normales y leucémicas mieloides formadoras de colonias, incluyendo precursores leucémicos clónicos, pero no se expresa en las células madre hematopoyéticas pluripotenciales o en las células no-hematopoyéticas.

El gentuzumab ozogamicina un agente quimioterápico compuesto de un anticuerpo recombinante, una inmunoglobulina G del subtipo 4 humanizada (IgG4) conjugado con un antibiótico antitumoral citotóxico la calicheamicina aislada de la fermentación de una bacteria *Micromonospora echinospora subsp. calichensis*. La porción del anticuerpo del gentuzumab ozogamicina se une específicamente al antígeno CD33, una proteína de adhesión dependiente de ácido siálico encontrada en la superficie de los blastos leucémicos y en las células inmaduras normales de estirpe mielomonocítica, pero no en células madre hematopoyéticas normales.

Estará disponible como 5 mg en polvo para concentrado para solución para infusión.

En los ensayos clínicos ha mostrado que mejora la supervivencia libre de eventos.

La dosis recomendada de gentuzumab ozogamicina es de 9 mg/m<sup>2</sup>, infundida en un período de 2 horas.

Los pacientes deben recibir los siguientes medicamentos profilácticos una hora antes de la administración de gentuzumab ozogamicina: difenhidramina 50 mg p.os y paracetamol 650-1000 mg p.os; después de eso si fuese necesario dos dosis adicionales de paracetamol 650-1000 mg, uno cada 4 horas. Los signos vitales deben ser monitorizados durante la infusión y durante las cuatro horas siguientes. El curso de tratamiento recomendado para el gentuzumab ozogamicina es de un total de 2 dosis con 14 días entre las dosis. La recuperación total de la toxicidad hematológica no es un requisito para la administración de la segunda dosis.

La metilprednisolona administrada previamente a la infusión de gentuzumab ozogamicina reduce los síntomas relacionados con la infusión.

Debido a que los pacientes con elevados recuentos de blancos en la sangre periférica pueden estar en mayor riesgo de eventos pulmonares y del síndrome de lisis tumoral, los médicos deben considerar una leucoreducción con hidroxíurea o leucoferesis para reducir la cuenta de blancos por debajo de 30.000/μl antes de la administración de gentuzumab ozogamicina.

La interrupción del tratamiento con gentuzumab ozogamicina debe ser considerada en los pacientes que presentan anafilaxia, edema pulmonar o síndrome agudo de dificultad respiratoria.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia (> 30%) durante el desarrollo clínico cuando Mylotarg se utiliza en combinación con daunorubicina y citarabina fueron hemorragias e infecciones. También se ha descrito hepatotoxicidad, incluyendo la enfermedad veno-oclusiva hepática severa. Hay que vigilar a los pacientes cuidadosamente para los síntomas de hepatotoxicidad, particularmente VOD. Estos síntomas pueden incluir: aumento rápido de peso, dolor en el hipocondrio derecho, hepatomegalia, ascitis y elevaciones en la bilirrubina o enzimas hepáticas.

Se clasifica dentro de la categoría D de riesgo en el embarazo. Este fármaco puede causar daño fetal.

No se han llevado a cabo estudios formales de interacciones farmacológicas con el gentuzumab ozogamicina y otros fármacos. No puede descartarse un potencial de interacción con fármacos afectados por enzimas del citocromo P450.

Este medicamento fue designado huérfano el 18 de octubre de 2000.

#### **GLIBENCLAMIDA (AMGLIDIA®)<sup>11</sup>**

Es una nueva presentación de un principio activo ya conocido y comercializado en comprimidos. Estará disponible como suspensión oral (0,6 mg/ml y 6 mg/ml)

Aprobado para el tratamiento de diabetes mellitus neonatal, para su uso en neonatos, lactantes y niños.

La glibenclamida, una sulfonil urea, es eficaz en pacientes con mutaciones en los genes que codifican para los canales de potasio ATP-sensibles de las células Beta, la inhibición de estos canales estimula la liberación de insulina por estas células y en diabetes mellitus transitoria neonatal relacionada con el cromosoma 6q24.

Las reacciones adversas más frecuentes, durante los ensayos en que ha demostrado su eficacia, fueron hipoglucemia, diarrea transitoria y dolor abdominal.

Amglidia es un medicamento que se presentó a autorización como solicitud híbrida de Daonil que está autorizado en la Unión Europea desde el 1 de enero de 1969. Amglidia contiene el mismo principio activo que Daonil, pero está aprobada para una indicación diferente y está disponible en una formulación y concentración diferentes.

Una solicitud de autorización híbrida descansa en parte en los resultados preclínicos y clínicos del medicamento de referencia y en parte en datos nuevos.

#### **HIDROCORTISONA (ALKINDI®)<sup>3,14</sup>**

Es un principio activo ya conocido, pero en una nueva formulación para uso exclusivamente pediátrico.

La indicación aprobada es el tratamiento de sustitución en insuficiencia suprarrenal en lactantes, niños y adolescentes (desde el nacimiento hasta <18 años).

La formulación en que estará disponible, apropiada para niños, en dosis de 0,5 mg, 1,0 mg, 2,0 mg y 5 mg son gránulos recubiertos (para evitar el mal sabor) en capsulas para abrir.

Las cápsulas se abren y el granulado se vierte en la boca del niño. A continuación, se le debe dar al niño agua o leche para que trague el granulado. El granulado se puede espolvorear también sobre una cucharada de un alimento blando y esta se debe administrar al niño de inmediato.

Se debe utilizar la dosis más baja posible que controle los síntomas del niño.

Alkindi no debe administrarse a pacientes que sean hipersensibles al principio activo o a cualquiera de los componentes de Alkindi. Tampoco debe usarse en niños con dificultad para tragar o en recién nacidos prematuros que no hayan empezado a alimentarse por boca.

Se presentó a autorización como una solicitud híbrida de la hidrocortisona 10 mg comprimidos, autorizada en Europa desde 1989. La formulación en gránulos permite una dosificación precisa. Los estudios presentados han demostrado una calidad satisfactoria y la bioequivalencia con el producto de referencia.

Es necesaria la monitorización de la respuesta clínica observando a los pacientes en busca de signos que puedan requerir un ajuste de la dosis como remisiones o exacerbaciones de la enfermedad, la capacidad de respuesta individual al medicamento y el efecto de estrés (cirugía, infección, trauma). Por estrés puede ser necesario aumentar la dosis temporalmente.

Los efectos secundarios incluyen cambios de conducta, náuseas, inflamación de la membrana que recubre el estómago, cambios en las concentraciones sanguíneas de potasio y un exceso de ácido en la sangre.

Los corticoides pueden causar retraso del crecimiento en la infancia y la adolescencia, que puede ser irreversible de ahí la importancia de controlar la dosis.

La hidrocortisona se metaboliza por el citocromo P4503A4 (CYP3A4). La administración de medicamentos que son inhibidores o inductores de CYP3A4 puede conducir a alteraciones no deseadas de las concentraciones séricas de Alkindi con el riesgo de efectos adversos, especialmente crisis suprarrenales. En estos casos es necesario un ajuste de la dosis.

### **INSULINA GLARGINA (SEMGLEE®)<sup>1,15</sup>**

Se trata de un análogo de la insulina de acción prolongada. La insulina glargina se une específicamente al receptor de la insulina humana dando lugar a los mismos efectos farmacológicos que la insulina humana.

Está indicada para el tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de los 2 años.

Estará disponible en solución para inyección (100 unidades/ml).

En los ensayos clínicos ha mostrado su capacidad para disminuir la glucosa en la sangre.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron hipoglucemia, reacciones cutáneas, alérgicas y reacciones en el punto de inyección.

Semglee es un medicamento biológico similar al medicamento de referencia Lantus (insulina glargina), autorizado en la

Unión Europea desde el 9 de junio de 2000. Los estudios muestran que Semglee tiene un perfil de calidad, seguridad y eficacia comparable a Lantus (insulina glargina).

### **PERAMIVIR (ALPIVAB®)<sup>11,16</sup>**

Aprobado para el tratamiento de gripe no complicada en adultos y niños desde 2 años de edad.

Estará disponible como concentrado para solución para infusión, 200 mg en viales de 20 ml, concentración (10 mg/ml).

Alpivab se debe administrar en una sola dosis intravenosa en las 48 horas siguientes al inicio de los síntomas gripales. La dosis intravenosa única recomendada de peramivir depende de la edad y del peso corporal.

La dosis debe reducirse en adultos y adolescentes (13 o más años de edad) con una tasa de filtración glomerular (TFG) absoluta inferior a 50 ml/min. En adultos y adolescentes (a partir de 13 años de edad y 50 kg) con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis, peramivir se debe administrar después de la diálisis en una dosis ajustada según la función renal. No se dispone de datos clínicos suficientes en niños y adolescentes menores de 13 años o con un peso corporal inferior a 50 kg con insuficiencia renal para poder hacer recomendaciones posológicas.

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de peramivir en niños menores de 2 años. No se dispone de datos.

Alpivab se administra mediante perfusión intravenosa durante 15 a 30 minutos. Diluir la dosis necesaria de concentrado de peramivir en solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o 4,5 mg/ml (0,45 %), solución de dextrosa al 5 % o Ringer lactato hasta obtener un volumen de 100 ml.

Peramivir es un inhibidor de la neuraminidasa del virus de la gripe, una enzima que libera partículas víricas de la membrana plasmática de las células infectadas y que también es importante para la entrada del virus en células no infectadas, lo que provoca una mayor propagación del virus infeccioso en el organismo.

En un ensayo aleatorizado, multicéntrico y doble ciego realizado en Japón se evaluó una sola administración intravenosa de peramivir en dosis de 300 mg o 600 mg o de placebo, administrados durante 30 minutos en sujetos de 20 a 64 años con gripe no complicada. Los sujetos eran elegibles si tenían fiebre mayor de 38 °C y un resultado positivo en la prueba rápida del virus de la gripe, junto con al menos dos de los síntomas siguientes: tos, síntomas nasales, dolor de garganta, mialgias, escalofríos/sudores, malestar general, cansancio o cefalea.

El tratamiento del estudio se inició en las 48 horas siguientes al inicio de los síntomas. Se pidió a los sujetos que participaron en el ensayo que evaluaran sus síntomas de gripe como «ausentes», «leves», «moderados» o «intensos» dos veces al día. La variable principal fue el tiempo hasta el alivio de los síntomas, que se definió como el número de horas desde el inicio del fármaco del estudio hasta el comienzo del período de 24 horas en el que los siete síntomas de gripe (tos, dolor de garganta, congestión nasal, cefalea, febrícula, mialgias y cansancio) estuvieron ausentes o presentes en un grado no superior a leve durante al menos 21,5 horas.

La población con gripe por intención de tratar (GIT) incluyó a 296 sujetos con gripe confirmada mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). De los 97 sujetos incluidos en el grupo tratado con 600 mg de peramivir, el 99 % estaban infectados por el virus de la gripe A (subtipos H1 y H3; 71 % y 26%, respectivamente) y el 1% por el virus de la gripe B. La temperatura media en el momento de la inclusión era de 38,6 °C (axilar).

En el grupo tratado se aceleró el alivio de los síntomas (59,9 horas frente a 81,8 en el placebo) y la recuperación de la temperatura normal (30,2 horas frente a 42,4 en el placebo).

No se recomienda el uso de vacunas antigripales vivas atenuadas hasta 48 horas después de la administración de Alpviv debido a un riesgo teórico de que peramivir pueda reducir la inmunogenicidad de la vacuna.

Las reacciones adversas graves más importantes asociadas a peramivir en los pacientes son anafilaxia y reacciones cutáneas, como eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson. En 467 sujetos adultos con gripe no complicada que recibieron una dosis intravenosa única de 600 mg de peramivir en ensayos clínicos, las reacciones adversas observadas con más frecuencia fueron disminución del recuento de neutrófilos y trastornos gastrointestinales como diarrea y vómitos.

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad.

#### SEMAGLUTIDA (OZEMPIC®)<sup>3,17</sup>

Ozempic está indicado en el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2, que no han sido controlados adecuadamente, como complemento de la dieta y el ejercicio.

- en monoterapia, cuando la metformina no se considera apropiada debido a intolerancia o contraindicaciones.
- añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

Estará disponible en dosis de 1,34 mg/ml solución inyectable. En plumas precargadas con 2 mg de semaglutida en 1,5 ml de solución.

El principio activo es semaglutida, un agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), producido por tecnología de ADN recombinante en células de *Saccharomyces cerevisiae*. AL igual que el GLP-1 nativo, la semaglutida conduce a un aumento en la secreción de insulina dependiente de glucosa y una reducción en la liberación de glucagón.

En comparación con el GLP-1 nativo, semaglutida tiene una semivida prolongada de aproximadamente 1 semana, por lo que es idónea para la administración subcutánea una vez a la semana. El mecanismo principal de prolongación (de la vida media) es la unión a albúmina, que propicia una disminución del aclaramiento renal y protege de la degradación metabólica. Asimismo, semaglutida es resistente frente a la degradación por la enzima dipeptidil peptidasa tipo IV (DPP-4).

La dosis inicial es 0,25 mg de semaglutida una vez a la semana. Después de 4 semanas, se debe incrementar la dosis a 0,5 mg una vez a la semana. Transcurridas al menos 4 semanas con una

dosis de 0,5 mg una vez a la semana, esta se puede incrementar a 1 mg una vez a la semana para lograr así una nueva mejora del control glucémico. Semaglutida 0,25 mg no es una dosis de mantenimiento. No se recomiendan dosis semanales superiores a 1 mg. Si Ozempic se añade a un tratamiento existente con metformina y/o una tiazolidinediona, las dosis de metformina y/o tiazolidinediona empleadas en ese momento se pueden mantener sin cambios. Ozempic se añade a un tratamiento existente con sulfonilurea o insulina, se debe considerar una disminución de la dosis de la sulfonilurea o de la insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Si se olvida una dosis, esta se debe administrar tan pronto como sea posible y dentro de los 5 días posteriores a la dosis olvidada. En caso de que hayan transcurrido más de 5 días, se debe saltar la dosis olvidada y la siguiente dosis se debe administrar de forma habitual en el día programado. En cualquiera de los casos, los pacientes pueden reanudar a continuación su esquema de dosificación habitual de una vez a la semana.

No se debe utilizar semaglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Semaglutida no es un sustituto de la insulina.

En los ensayos clínicos ha mostrado un efecto clínicamente relevante en el control glucémico de pacientes con diabetes tipo II, cuando fue utilizada en combinación con otros fármacos hipoglucemiantes o en monoterapia. Ha mostrado también tener un efecto positivo en el control de peso.

En monoterapia en un ensayo a doble ciego controlado con placebo de 30 semanas de duración, se aleatorizaron 388 pacientes inadecuadamente controlados con dieta y ejercicio para recibir 0,5 mg de Ozempic o 1 mg de Ozempic una vez a la semana o placebo. El valor de control fue la HbA<sub>1c</sub>. La mejoría en los tratados respecto al placebo fue de 3 a 1.

En combinación con 1-2 medicamentos antidiabéticos orales: metformina y/o tiazolidinedionas un ensayo con control activo doble ciego de 56 semanas de duración, se aleatorizaron 1.231 pacientes para recibir 0,5 mg de Ozempic o 1 mg de Ozempic una vez a la semana o sitagliptina 100 mg una vez al día, todos ellos en combinación con metformina (94%) y/o tiazolidinedionas (6%). El valor de control fue la HbA<sub>1c</sub>. La mejoría en los tratados con las combinaciones fue el doble de los que solo recibieron sitagliptina.

En otros ensayos frente a diferentes combinaciones de antidiabéticos el número de mejorías en los pacientes que recibieron Ozempic superó al control.

En 8 ensayos clínicos de fase 3a, se expusieron 4.792 pacientes a semaglutida. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos fueron trastornos gastrointestinales, como náuseas (muy frecuentes), diarrea (muy frecuente) y vómitos (frecuentes). En general, estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad y de corta duración.

No se observaron episodios de hipoglucemia grave cuando semaglutida se usó en monoterapia. La hipoglucemia grave se observó principalmente cuando semaglutida se administró en ciertas combinaciones.

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad.

### TRASTUZUMAB (*HERZUMA*)<sup>3, 18</sup>

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal que se une con alta afinidad y especificidad a HER2 produciendo la inhibición de la proliferación de células tumorales que sobreexpresan HER2.

Herzuma es un medicamento biosimilar con un alto grado de similitud con el producto de referencia Herceptin que fue autorizado en la UE el 28 de agosto de 2000. Los estudios han demostrado que es comparable a Herceptin en términos de calidad, seguridad y eficacia.

Estará disponible como dosis de 150 mg de polvo para concentrado para solución para perfusión.

Las indicaciones aprobadas:

Cáncer de mama metastásico y cáncer de mama precoz en pacientes adultos con HER2 positivo. Debe emplearse solo en pacientes cuyos tumores sobreexpresen HER2 o tengan amplificación del gen Her2 determinados mediante un método exacto y validado.

Cáncer de mama metastásico

- En monoterapia, para el tratamiento de aquellos pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano a menos que estos tratamientos no estén indicados en los pacientes. Los pacientes con receptores hormonales positivos también deben haber fracasado al tratamiento hormonal a menos que este no esté indicado.
- En combinación con paclitaxel, para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y en los cuales no esté indicado un tratamiento con antraciclinas.
- En combinación con docetaxel, para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.
- En combinación con un inhibidor de la aromatasa, para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con CMM y receptor hormonal positivo, que no hayan sido previamente tratadas con trastuzumab.

Cáncer de mama precoz

- Después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si procede).
- Después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino.
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguido de tratamiento en adyuvancia con Herzuma para enfermedad localmente avanzada (incluyendo enfermedad inflamatoria) o tumores > 2 cm de diámetro.
- Debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer de mama metastásico o cáncer de mama precoz, cuyos tumores sobreexpresen HER2 o tengan amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado.

Cáncer gástrico metastásico. En combinación con capecitabina o 5-fluoracilo y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o

unión gastroesofágica metastásico, HER2-positivo, que no hayan recibido un tratamiento previo para metástasis. Debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer gástrico metastásico (CGM), cuyos tumores sobreexpresen HER2, definida por IHQ2+ y confirmada por un resultado SISH o FISH o por un resultado IHQ3+. Se deben emplear métodos de valoración exactos y validados.

### VELMASA ALFA (*LAMZED*)<sup>1,19</sup>

Se trata de una alfa-manosidasa recombinante humana para reemplazar o suplementar la alfa-manosidasa natural, una enzima que ayuda a la degradación de oligosacáridos ricos en alfa-manosidasa y previene su acumulación en varios tejidos del organismo.

Está indicada en la terapia de reemplazamiento enzimático para el tratamiento de manifestaciones no neurológicas en pacientes con alfa-manosidosis leve a moderada.

Estará disponible en polvo para solución para infusión (10 mg).

La dosis recomendada es 1 mg/Kg de peso corporal administrados una vez por semana en infusión intravenosa a una velocidad controlada. No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Como otras terapias de reemplazamiento enzimático, velmasa alfa, no atraviesa la barrera hematoencefálica por lo tanto no mejora las manifestaciones neurológicas ni el deterioro cognitivo.

En los ensayos clínicos ha mostrado capacidad para restaurar a niveles serológicos normales los oligosacáridos y mejora la capacidad de ejercicio y la función pulmonar en algunos pacientes.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia durante el desarrollo clínico fueron diarrea, fiebre e incremento de peso.

Debe ser prescrito por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con alfa-manosidosis o con experiencia en la administración de otras terapias de reemplazamiento para trastornos por almacenamiento lisosómico.

Para obtener datos a largo plazo sobre la seguridad y eficacia del tratamiento se ha de enviar un resumen anual a la EMA de los pacientes tratados y su evolución para hacer una reevaluación (hasta el año 2020).

### BIBLIOGRAFIA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitario. Enero 2018. Disponible: [https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2018/enero/docs/boletin-mensual-MUH\\_enero-2018.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2018/enero/docs/boletin-mensual-MUH_enero-2018.pdf)
2. Ficha técnica de Shingrix. Disponible: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_\\_Product\\_Information/human/004336/WC500246550.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/004336/WC500246550.pdf)
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitario. Diciembre 2017. Disponible: [https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2017/diciembre/docs/boletin-mensual-MUH\\_diciembre-2017.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2017/diciembre/docs/boletin-mensual-MUH_diciembre-2017.pdf)



## Evaluación positiva de medicamentos: diciembre 2017, enero y febrero 2018

4. Documento EMA sobre Burusumab. Disponible: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_\\_Product\\_Information/human/004275/WC500245537.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/004275/WC500245537.pdf)
5. Informe EPAR de la Ema sobre Darvastocel: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/004258/WC500246477.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Summary_for_the_public/human/004258/WC500246477.pdf)
6. Ficha técnica del medicamento en la EMA. Disponible: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_\\_Product\\_Information/human/004406/WC500244743.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/004406/WC500244743.pdf)
7. Ficha técnica del medicamento en la EMA. Disponible: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_\\_Product\\_Information/human/004315/WC500246918.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/004315/WC500246918.pdf)
8. Información general sobre Segluromet y sobre los motivos por los que se autoriza su uso en la UE. Disponible: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/004314/WC500246773.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Summary_for_the_public/human/004314/WC500246773.pdf)
9. Resumen de las características del producto en la EMA. Disponible: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_\\_Product\\_Information/human/004313/WC500246992.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/004313/WC500246992.pdf)
10. Información sobre seguridad y prescripción de Steglujan FDA. Disponible: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/209805s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209805s000lbl.pdf)
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitario. Febrero 2018. Disponible: [https://www.aemps.gob.es/informa/boletinesAEMPS/boletinMensual/2018/febrero/docs/boletinmensual-MUH\\_febrero-2018.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/boletinesAEMPS/boletinMensual/2018/febrero/docs/boletinmensual-MUH_febrero-2018.pdf)
12. Resumen de las características del producto en la EMA. Disponible: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_\\_Product\\_Information/human/004258/WC500246474.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Product_Information/human/004258/WC500246474.pdf)
13. Información sobre seguridad y prescripción del producto en FDA. Disponible: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/761060lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761060lbl.pdf)
14. Resumen de las características del producto en la EMA. Disponible: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_\\_Product\\_Information/human/004416/WC500244752.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Product_Information/human/004416/WC500244752.pdf)
15. Aprobación del producto por parte de la EMA. Disponible: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_\\_Initial\\_authorisation/human/004280/WC500242403.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion__Initial_authorisation/human/004280/WC500242403.pdf)
16. Ficha técnica del producto en EMA. Disponible: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_\\_Product\\_Information/human/004299/WC500247878.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/004299/WC500247878.pdf)
17. Ficha técnica y resumen de las características del producto en EMA. Disponible: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_\\_Product\\_Information/human/004174/WC500244163.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/004174/WC500244163.pdf)
18. Características del producto descritas en la EMA. Disponible: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002575/smops/Positive/human\\_smop\\_001241.jsp&mid=WC0b01ac058001d127](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002575/smops/Positive/human_smop_001241.jsp&mid=WC0b01ac058001d127)
19. Ficha técnica y resumen de las características del producto en EMA. Disponible: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_\\_Product\\_Information/human/003922/WC500247289.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Product_Information/human/003922/WC500247289.pdf)