Evaluación positiva de medicamentos: diciembre 2014, enero y febrero 2015

Canencia Maldonado F[1]., Cabanes Mariscal MªA.[2], Tabakov A.[3], Aparicio Hernández R.[3]

Sanid. mil. 2015; 71 (2): 98-102; ISSN: 1887-8571

RESUMEN

Se reseñan los medicamentos evaluados y con dictamen positivo por comisión de expertos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o de la Agencia Europea del Medicamento hecho públicos en diciembre de 2014, enero y febrero de 2015, y considerados de mayor interés para el profesional sanitario. Se trata de opiniones técnicas positivas que son previas a la autorización y puesta en el mercado del medicamento.

PALABRAS CLAVE: Células autólogas del epitelio corneal, Holoclar®, Naltrexona/Bupropión, Mysimba®, Levoflosacino, Quinsair®, Safinamida Xadago®, Dalbavancina, Xydalba®, Lamiduvina/Raltegavir, Dutrebis®, Ciclosporina, Ikervis®, Cangrelor, Kengresal®, Oritavancina, Orbactiv®, Liraglutida, Saxenda®, Fosfato de Telizolida, Sivextro®, Tolvaptan, Jinarc®, Ceritinib, Zykadia®

Possitive assesment of drugs: September, October and November 2014

SUMMARY: The drugs assessed by the Spanish Agency for Medicines and Health Products or European Medicines Agency made public in December of 2014, January and February of 2015, and considered of interest to the healthcare profesional, are reviewed. These are positive technical reports prior to the authorization and placing on the market of the product.

KEY WORDS: Autologous corneal epithelial cells, Holoclar®, Naltrexona/Bupropión, Mysimba®, Levoflosacino, Quinsair®, Safinamida Xadago®, Dalbavancina, Xydalba®, Lamiduvina/Raltegavir, Dutrebis®, Ciclosporina, Ikervis®, Cangrelor, Kengresal®, Oritavancina, Orbactiv®, Liraglutida, Saxenda®, Fosfato de Telizolida, Sivextro®, Tolvaptan, Jinarc®, Ceritinib, Zykadia®

1. CÉLULAS AUTÓLOGAS DEL EPITELIO CORNEAL DIFUNDIDAS "EX VIVO" QUE CONTIENEN CÉLULAS MADRE (HOLOCLAR®)[1]

De forma natural el ojo humano cuenta con una población de células madre capaces de regenerar día a día el desgaste que se produce en la córnea, que elimina parte de sus células. A veces esos mecanismos de regeneración natural fallan porque la zona en la que se encuentran esas células madre han sido dañadas, por lo que la persona perderá la visión de forma progresiva.

Hasta el momento la única solución era realizar un trasplante de córnea, está seria una terapia celular basada en el autotrasplante.

El procedimiento de la terapia Holoclar se puede resumir en 4 pasos.

- Extracción de células madre del paciente, de una pequeña zona sana. Se requiere un mínimo de 1 – 2 mm^2 de tejido del limbo sin dañar para la biopsia.
- Aislamiento de las células madre limbares.
- Cultivo de células madre limbares, que se desarrollan y se multiplican.
- Trasplante de las células madre limbares en la zona afectada del ojo del paciente.

El principio activo de Holoclar son células humanas autólogas del epitelio corneal difundidas "ex vivo" que contienen células madre. Al restablecer el reservorio de células madre en el ojo, Holoclar consigue el crecimiento celular normal y el mantenimiento de la córnea.

El Comité Europeo de Evaluación de Medicamentos (CHMP) ha recomendado de manera condicional la autorización de comercialización de Holoclar, al satisfacer una necesidad médica no cubierta, en la medida en que, el beneficio para la salud pública de su inmediata disponibilidad es superior al riesgo inherente de que todavía se requieran datos adicionales. El titular de la autorización de comercialización proporcionará más datos clínicos posteriormente.

Holoclar está designado como medicamento huérfano y medicamento de terapia avanzada.

Holoclar ha mostrado que repara el daño en la superficie ocular y mejora o resuelve los síntomas de dolor, fotofobia y quemazón, y mejora también la agudeza visual. El porcentaje de éxito de esta terapia es de alrededor del 76%, de acuerdo a un seguimiento por 12 a 14 años que se le ha hecho a cada uno de los casi 300 pacientes que ya se han tratado en Italia.

La reacción adversa más frecuente (observada en más de un paciente de cada diez) es la blefaritis. Otros problemas son la hemorragia conjuntival y el posible aumento de la presión intrao-

[1] Farmacéutico. Servicio de Farmacia Hospitalaria.
[2] Tcol. Farmacéutico. Servicio de Farmacia Hospitalaria.
[3] Médico Interno Residente de Farmacología Clínica. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid. España.

Dirección para correspondencia: Florencio Canencia. Servicio de Farmacia. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Glorieta del Ejército 1. 28047 Madrid. Email: fcanmal@oc.mde.es

Recibido: 27 de marzo de 2015.
Aceptado: 9 de abril de 2015.

cular (glaucoma) relacionada con el tratamiento concomitante con corticosteroides.

2. NALTREXONA/BUPROPIÓN (MYSIMBA®)[1]

Los principios activos son naltrexona y bupropión. La naltrexona es un antagonista muopioide y el bupropión es un inhibidor de la recaptación de norepinefrina y dopamina. Ambos compuestos actúan sobre circuitos clave en dos áreas del cerebro, influyendo en la conducta alimentaria. La primera zona es el núcleo arqueado del hipotálamo, un área del cerebro que juega un papel crítico en el control de la ingesta de alimentos y el gasto energético. El segundo es el sistema de recompensa dopaminérgico mesolímbico, una región del cerebro importante para el procesamiento de los aspectos gratificantes de los alimentos y de los estímulos relacionados con los alimentos.

La indicación aprobada, junto con dieta hipocalórica y actividad física incrementada, en el manejo del peso en pacientes adultos con un índice de masa corporal:

- ≥ 30 kg / m² (obeso), ó
- ≥ 27 kg / m² a <30 kg / m² (sobrepeso) con factores de riesgo asociados con el peso (por ejemplo, diabetes tipo 2, dislipidemia o hipertensión controlada).

El tratamiento debe interrumpirse si después de 16 semanas la pérdida no llega al 5% del peso inicial.

Las reacciones adversas son principalmente gastrointestinales (nauseas, estreñimiento, vómitos, mareos y sequedad de boca).

3. LEVOFLOXACINO 240 MG, SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN POR NEBULIZADOR (QUINSAIR®)[1,4]

Indicado para el tratamiento de las infecciones pulmonares crónicas por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes adultos con fibrosis quística.

El principio activo es levofloxacino una fluoroquinolona antibacteriana que actúa inhibiendo las enzimas bacterianas ADN girasa y topoisomerasa IV.

Los beneficios con Quinsair son su capacidad para evitar el deterioro de la función respiratoria en pacientes con fibrosis quística, basadas principalmente en los datos derivados de una Fase 2 (MPEX 204) y dos estudios de fase 3 (MPEX 207-209).

Las reacciones adversas más comunes son tos productiva, disgeusia y astenia.

Fue designado medicamento huérfano el 23 de septiembre de 2008.

4. SAFINAMIDA (XADAGO®)[1,5]

Es la primera nueva molécula farmacológica en 10 años que recibe una opinión positiva del CHMP para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Parkinson. Indicado en pacientes adultos con enfermedad de Parkinson idiopática como tratamiento añadido a una dosis estable de levodopa administrada sola o en combinación con otros medicamentos antiparkinsonianos tanto en etapas intermedias como avanzadas de la enfermedad.

Los efectos de la safinamida dependen de mecanismos farmacológicos no coincidentes con otros medicamentos para el Parkinson. Estos efectos incluyen su doble mecanismo de acción. Inhibidor altamente selectivo y reversible de la MAO-B, que produce un incremento en los niveles extracelulares de dopamina en el núcleo estriado. El bloqueo dependiente de los canales de sodio que inhiben la liberación de glutamato, implicados en el origen de la discinesia

En los ensayos clínicos safinamida ha mostrado que mejora el tiempo "on" en pacientes con fluctuaciones motoras, actualmente tratados con levodopa sola o en combinación con otros medicamentos antiparkinsonianos

Los efectos adversos más frecuentes son insomnio, discinesia, somnolencia, mareos, dolor de cabeza, empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, cataratas, hipotensión ortostatica, náuseas y caídas.

No debe utilizarse en pacientes con problemas graves de hígado, en pacientes tratados con petidina, con otros inhibidores de la MAO y en determinadas enfermedades de los ojos que puedan aumentar el riesgo de efectos potenciales para la retina.

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

Se ha elaborado un plan de gestión de riesgos para garantizar que Xadago se administra de la forma más segura posible.

5. DALBAVANCINA (XYDALBA®)[1,6]

Indicado para el tratamiento de infecciones bacterianas agudas de la piel y sus estructuras en adultos.

El principio activo es dalbavancina, un glicopéptido antibacteriano que actúa interrumpiendo la síntesis de la pared celular en bacterias grampositivas susceptibles.

En los ensayos clínicos dalbavancina ha mostrado tener actividad frente a grupos importantes de bacterias grampositivas, incluyendo cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina y algunas cepas de *Staphylococcus aureus* con susceptibilidad reducida a los glicopéptidos, así como a estreptococos patógenos. Además, posee un perfil farmacocinético que permite la administración intravenosa una vez por semana.

Xydalba está disponible en forma de polvo que se mezclan para obtener una solución para perfusión en vena durante 30 minutos. La dosis recomendada es de 1.000 mg en la primera semana, seguido de 500 mg una semana después. La dosis puede ser necesario reducirla en pacientes con función renal severamente dañada.

Xydalba se comparó con vancomicina o con linezolid en tres estudios principales con un total de alrededor de 2.000 pacientes con infecciones graves de la piel y el tejido blando debajo de la piel, como la celulitis, abscesos e infecciones de heridas. Incluidas infecciones causadas por MRSA.

Los pacientes que recibieron vancomicina y respondieron al tratamiento tenían la opción de cambiar a linezolid después de 3 días. En todos los estudios, el criterio principal de eficacia fue el número de pacientes cuya infección se curó después del tratamiento.

Xydalba fue al menos tan eficaz como la vancomicina o linezolid en la curación de la infección. En los 3 estudios, entre el 87% y el 94% de los pacientes tratados con Xydalba se curaron, en comparación con entre 91% y 93% de los pacientes tratados con cualquiera de los dos comparadores.

Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico son náuseas, diarrea y cefalea generalmente de intensidad leve o moderada.

6. LAMIDUVINA/RALTREGAVIR (DUTREBIS®)[2]

Aprobado en combinación con otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en adultos, adolescentes y niños a partir de 6 años de edad y que pesen al menos 30 Kg sin evidencia presente o pasada de resistencia viral a inhibidores de la integrasa e inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos.

Dutrebis es una combinación a dosis fija de lamivudina y raltregavir, dos antivirales ya autorizados como monocomponentes para el tratamiento de infecciones por VIH.

En los ensayos clínicos Dutrebis ha mostrado que mejora el régimen posológico al reducir la cantidad de comprimidos diarios a tomar manteniendo una eficacia comparable a la que presentan los principios activos por separado.

7. CICLOSPORINA 1 MG/ML COLIRIO (IKERVIS®)[2]

La indicación aprobada es el tratamiento de queratitis grave en pacientes adultos con síndrome de ojo seco que no ha mejorado a pesar del tratamiento con lágrimas artificiales.

Un plan de farmacovigilancia para Ikervis se llevará a cabo como parte de la autorización de comercialización.

El principio activo es la ciclosporina, un inmunosupresor que bloquea la liberación de citoquinas pro-inflamatorias y ejerce un efecto antiinflamatorio en las células de la superficie ocular.

Los beneficios con Ikervis son su capacidad para mejorar el daño de la superficie ocular y reducir la inflamación en pacientes con queratitis grave DED, que se cree que ayuda a prevenir la progresión de la enfermedad y el empeoramiento.

Los efectos secundarios más comunes son dolor de ojos (19%), irritación de los ojos (17,8%), lagrimeo (6,2%), hiperemia ocular (5,5%) y eritema palpebral (1,7%).

8. CANGRELOR (KENGREXAL®)[2,7]

Esta indicado, administrado conjuntamente con ácido acetilsalicilico, para la reducción de eventos trombóticos cardiovasculares en pacientes adultos con enfermedad arterial coronaria sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP) que no han recibido un inhibidor oral P2Y12 antes de la ICP y para los que el tratamiento oral con inhibidores P2Y12 no es posible.

El principio activo es cangrelor, un inhibidor directo del receptor plaquetario P2Y12 que bloquea la activación plaquetaria mediada por el adenosín difosfato (ADP) y la agregación in-vitro y ex-vivo. Cangrelor se une selectiva y reversiblemente al receptor P2Y12 para evitar una mayor señalización y activación de las plaquetas.

Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron hemorragias leves o moderadas y disnea. Las reacciones adversas graves asociados con cangrelor en pacientes con enfermedad arterial coronaria incluyen hemorragia grave/amenazante para la vida e hipersensibilidad.

9. ORITAVANCINA (ORBACTIV®)[2,8]

La indicación aprobada es el tratamiento de las infecciones bacterianas agudas de la piel y sus estructuras en adultos.

El principio activo es oritavancina, un glicopéptido antibacteriano que actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular y dificultando la integridad de la membrana, lo que da lugar a una rápida muerte celular.

Se ha demostrado que tiene potente actividad in vitro contra enterococos resistentes a vancomicina (VRE) y estafilococos, Staphylococcus aureus resistente a la meticilina (MRSA), y bacterias gram-positivas anaerobias. Oritavancina exhibe excelente penetración en el tejido y se concentra bien en los macrófagos.

Oritavancina ha mostrado eficacia frente a infecciones bacterianas agudas de la piel y sus estructuras, con una única dosis intravenosa. En dos estudios clínicos pivotales diseñados idénticamente (SOLO 1 y SOLO 2), oritavancina mostró no inferioridad frente al comparador vancomicina en la respuesta clínica temprana (cese de la difusión o reducción en el tamaño de la lesión) y en tasa de curación clínica.

Oritavancina ha demostrado tener actividad sinérgica con varios antibióticos (por ejemplo, ampicilina, gentamicina, linezolid) contra ciertas infecciones.

Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron náuseas, reacciones de hipersensibilidad, reacciones en el sitio de perfusión y cefalea.

10. LIRAGLUTIDA (SAXENDA®)[2,9]

Está indicado, junto con una dieta hipocalórica y una actividad física incrementada, para el manejo del peso en pacientes adultos con un índice de masa corporal (IMC) de:

- ≥ 30 kg/m² (obeso), o
- ≥ 27 kg/m² a < 30 kg/m² (sobrepeso) con al menos un factor de riesgo asociado con el peso, como las alteraciones de la glucemia (pre-diabetes o diabetes mellitus tipo 2), hipertensión, dislipemia o apnea obstructiva del sueño.

El tratamiento con liraglutida debe interrumpirse si después de 12 semanas con la dosis de 3 mg/día, los pacientes no han perdido al menos el 5% de su peso corporal inicial.

El Saxenda es un agonista de un péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y no debe usarse en combinación con otro ningún fármaco perteneciente a esta clase, incluyendo el Victoza, que es un tratamiento para la diabetes tipo 2. El Saxenda y el Victoza contienen el mismo ingrediente activo (liraglutida), en dosis diferentes (3 mg y 1.8 mg, respectivamente). Sin embargo, el Saxenda no está indicado para el tratamiento de la diabetes tipo

2, pues su seguridad y eficacia para el tratamiento de la diabetes no han sido establecidas.

La seguridad y eficacia del Saxenda fueron evaluadas en tres ensayos clínicos en los que participaron aproximadamente 4,800 pacientes obesos y con sobrepeso, con y sin padecimientos importantes relacionados con el peso. Todos los pacientes recibieron orientación en cuanto a su estilo de vida, consistente en una dieta baja en calorías y actividad física regular

Los resultados de un ensayo clínico que reclutó a pacientes sin diabetes arrojaron una pérdida de peso promedio de 4.5 por ciento desde el punto de inicio al cabo de un año, en comparación con el tratamiento con un placebo (una píldora inactiva). En este ensayo, 62 por ciento de los pacientes tratados con el Saxenda perdió por lo menos un 5% de su peso corporal, en comparación con el 34 por ciento de los que recibieron el placebo. Los resultados de otro ensayo que reclutó a pacientes con diabetes tipo 2 arrojaron una pérdida de peso promedio de 3.7 por ciento desde el punto de inicio al cabo de un año, en comparación con el tratamiento con el placebo. En este ensayo, 49 por ciento de los pacientes tratados con el Saxenda perdió por lo menos 5 por ciento de su peso corporal, en comparación con el 16 por ciento de los que recibieron el placebo.

Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, hipoglucemia y estreñimiento).

El Saxenda tiene un recuadro de advertencia indicando que se han observado tumores de la glándula tiroides (tumores de células C de la tiroides) en estudios sobre este medicamento realizados con roedores, pero que se desconoce si ocasiona tumores de células C de la tiroides, incluyendo un tipo de cáncer de la tiroides llamado cáncer medular tiroideo (CMT), en los seres humanos. El Saxenda no debe administrarse a pacientes con antecedentes personales o familiares de CMT, o que padezcan el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (una enfermedad en la que los pacientes presentan tumores en más de una glándula del cuerpo, lo que los predispone para contraer CMT).

Entre los efectos secundarios graves de los que se ha informado en pacientes tratados con Saxenda están: pancreatitis, enfermedades de la vesícula biliar, insuficiencia renal y pensamientos suicidas. El Saxenda también puede aumentar la frecuencia cardíaca y debe suspenderse su uso en aquellos pacientes que experimenten un aumento sostenido aun en estado en descanso.

La FDA está exigiendo que se someta al Saxenda a los siguientes estudios una vez que empiece a comercializarse:

- ensayos clínicos para evaluar su dosificación, su seguridad y su eficacia en pacientes pediátricos;
- un estudio para evaluar los efectos potenciales sobre el crecimiento, la maduración sexual, y el desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso central en ratas inmaduras;
- un registro de casos de CMT de por lo menos 15 años de duración para identificar cualquier aumento en la incidencia de CMT relacionado con el Saxenda; y
- una evaluación del riesgo potencial de contraer cáncer de seno con el uso del Saxenda en ensayos clínicos ya en curso.

Además, se está investigando la seguridad cardiovascular de la liraglutida en un ensayo de consecuencias cardiovasculares ya en marcha.

11. FOSFATO DE TELIZOLIDA (SIVEXTRO®)[2,10]

La indicación aprobada es el tratamiento de las infecciones bacterianas agudas de la piel y sus estructuras en adultos.

El principio activo es el fosfato de tedizolida, una nueva oxazolidinona que actúa inhibiendo la biosíntesis de proteínas en la célula bacteriana, uniéndose a la subunidad 50S del ribosoma. Activo por vía oral y en perfusión intravenosa con una única dosis de 200 mg día.

Los beneficios con Sivextro son su capacidad de ser activo frente a importantes patógenos Gram-positivas, incluyendo *S. aureus* resistente a la meticilina (incluyendo cepas resistentes a linezolid), así como los estreptococos patógenos. Los efectos secundarios más comunes son náusea, dolor de cabeza, diarrea y vómitos.

La eficacia de SIVEXTRO se evaluó con un total de 1.315 adultos con infecciones bacterianas agudas de la piel y de sus estructuras (ABSSSI), asignados al azar en dos ensayos multicéntricos, multinacional, doble ciego, de no inferioridad. Ambos ensayos compararon SIVEXTRO 200 mg una vez al día durante 6 días frente a linezolid 600 mg cada 12 horas durante 10 días. En el Ensayo 1, los pacientes fueron tratados con la terapia oral, mientras que en el Ensayo 2, los pacientes pueden recibir tratamiento por vía oral después de un mínimo de un día de la terapia intravenosa. Los pacientes con celulitis / erisipela, gran absceso cutáneo, o infección de la herida se inscribieron en los ensayos. Los pacientes con infecciones de las heridas podrían haber recibido aztreonam y / o metronidazol como tratamiento adyuvante para la cobertura de bacterias gram-negativas, si es necesario.

12. TOLVAPTAN (JINARC®)[3,11]

Indicado para enlentecer la progresión del desarrollo de quistes y la insuficiencia renal en adultos con enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ERPAD) con estadio 1-3 de la enfermedad renal crónica al inicio del tratamiento y con evidencia de evolución rápida de la enfermedad.

ERPAD afecta a aproximadamente 4 de cada 10.000 personas en la Unión Europea (UE). Es una enfermedad hereditaria caracterizada por el crecimiento de numerosos quistes llenos de líquido en los riñones y otros órganos. El crecimiento de los quistes finalmente afecta la función renal y puede hacer que los riñones fallan. Los síntomas incluyen dolor abdominal, problemas para orinar, presión arterial alta y la infección.

EL tolvaptan es un antagonista de la vasopresina que disminuye la proliferación de quistes en la ERPAD mediante la reducción intracelular de los niveles de AMPc. Ya estaba autorizado para el tratamiento de la hiponatremia, aunque las dosis estudiadas en la ERPAD son diferentes.

La opinión positiva concedida a Jinarc por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) se basa en un ensayo clínico en 1.445 adultos con ERPAD que mostraron una progresión más lenta con Jinarc (medida por la ampliación de los riñones y el cambio en el nivel funcional de los riñones) en comparación con placebo durante tres años

El CHMP recomienda la monitorización adicional del riesgo de daño hepático con Jinarc, ya que este estudio encontró un mayor número de personas con reacciones adversas graves hepáticas al tomar Jinarc (2,3%, 22/961) en comparación con placebo (1,0%, 5/483) . Aunque no se encontraron casos de insuficiencia hepática en este estudio, es posible que en una población más amplia de pacientes con ERPAD el tolvaptán pueda causar lesión hepática que podría progresar a insuficiencia hepática

Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron sensación de sed, poliuria, nicturia, polaquiuria en aproximadamente el 55%, 38%, 29% y 23% de los pacientes, respectivamente. Tolvaptan también se asoció a elevaciones idiosincrásicas de transaminasas y de manera poco frecuente con elevaciones de la bilirrubina total (BT).

Jinarc fue designado como medicamento huérfano el 5 de agosto de 2013.

13. CERITINIB (ZYKADIA®)[3,12,13]

Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico, positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), previamente tratado con crizotinib.

Zykadia ha recibido opinión positiva del CHMP para una autorización condicional, sujeta a la presentación de los resultados del estudio confirmatorio que está en marcha.

El ceritinib es un inhibidor de proteína quinasa que inhibe la autofosforilación de ALK, la fosforilación mediada por ALK de las proteínas de señalización descendente y la proliferación de células cancerosas dependientes de ALK.

Los beneficios con Zykadia son su importante actividad en ALK-positivo NSCLC en pacientes previamente tratados con crizotinib, con una tasa de respuesta objetiva del 56,4% y el 37,1% en una fase I y II del estudio, respectivamente. La mediana de duración de la respuesta fue de 8,3 y 9,2 meses, respectivamente. Los efectos secundarios más comunes son diarrea, náuseas, vómitos, fatiga, anomalías en las pruebas de laboratorio del hígado, dolor abdominal, pérdida de apetito, estreñimiento, erupción, creatinina sérica, trastorno esofágico y anemia. Las reacciones adversas más graves son hepatotoxicidad, efectos gastrointestinales, prolongación del intervalo QT, bradicardia, enfermedad pulmonar intersticial / neumonitis y la hiperglucemia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios Diciembre 2014. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2014/diciembre/boletin-diciembre.htm.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios Enero 2015. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2015/enero/boletin-enero.htm
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios Febrero 2015. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2015/febrero/boletin-febrero.htm
4. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Levofloxacino. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002789/smops/Positive/human_smop_000770.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
5. Ficha técnica de Xadago. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150224130766/anx_130766_es.pdf
6. Ficha técnica de. Dalbavancina. Disponible en:http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150219130765/anx_130765_es.pdf
7. Yong Tang, Ya-Chen Zhang, Yu Chen, and Yin Xiang. Efficacy and safety of cangrelor for patients with coronary artery disease: a meta-analysis of four randomized trials. Int J Clin Exp Med. 2015; 8(1): 800–808. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4358515/
8. Joumana Kmeid and Zeina A Kanafani. Oritavancin for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: an evidence-based review. Core Evid. 2015; 10: 39–47. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4334198/
9. RISK EVALUATION AND MITIGATION STRATEGY (REMS). Disponible en: http://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm428537.pdf
10. Jeffrey M. Rybak and Karrine Roberts. Tedizolid Phosphate: a Next-Generation Oxazolidinone. Infect. Dis. Ther. 2015 Mar; 4(1): 1–14.Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4363212/
11. Vicente E. Torres, M.D., Ph.D., Arlene B. Chapman, M.D., Olivier Devuyst, M.D., Ph.D., Ron T. Gansevoort, M.D., Ph.D., Jared J. Grantham, M.D., Eiji Higashihara, M.D., Ph.D., Ronald D. Perrone, M.D., Holly B. Krasa, M.S., John Ouyang, Ph.D., Frank S. Czerwiec, M.D., Ph.D., and for the TEMPO 3:4 Trial Investigators*. Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. N Engl J Med. 2012 Dec 20; 367(25): 2407–2418. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3760207/
12. Full Prescribing Information. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205755lbl.pdf
13. Alice T. Shaw, M.D., Ph.D., Dong-Wan Kim, M.D., Ph.D., Ranee Mehra, M.D., Daniel S.W. Tan, M.B., B.S., Enriqueta Felip, M.D., Ph.D., Laura Q.M. Chow, M.D., D. Ross Camidge, M.D., Ph.D., Johan Vansteenkiste, M.D., Ph.D., Sunil Sharma, M.D., Tommaso De Pas, M.D., Gregory J. Riely, M.D., Ph.D., Benjamin J. Solomon, M.B., B.S., Ph.D., Juergen Wolf, M.D., Ph.D., Michael Thomas, M.D., Martin Schuler, M.D., Geoffrey Liu, M.D., Armando Santoro, M.D., Yvonne Y. Lau, Ph.D., Meredith Goldwasser, Sc.D., Anthony L. Boral, M.D., Ph.D., and Jeffrey A. Engelman, M.D., Ph.D. Ceritinib in *ALK*-Rearranged Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2014 Mar 27; 370(13): 1189–1197 Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4079055/.