


- 
- ▶ Reacción adversa de especial interés:
hepatitis autoinmune inducida por olmesartán
 - ▶ Notas informativas de seguridad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)
 - ▶ Notas informativas de seguridad de la FDA
 - ▶ Cartas de seguridad de los laboratorios a los profesionales sanitarios

REACCIÓN ADVERSA DE ESPECIAL INTERÉS

HEPATITIS AUTOINMUNE INDUCIDA POR OLMESARTÁN

Olmesartán medoxomilo es un antagonista selectivo de los receptores de angiotensina II (ARA II) autorizado en julio de 2003 para el tratamiento de la hipertensión esencial. Se trata de un profármaco que se convierte en el metabolito farmacológicamente activo, olmesartán, por acción de esterasas en la mucosa intestinal y en la sangre portal durante la absorción por el tracto gastrointestinal.

En España, a fecha de 19 de agosto de 2022, se encuentran comercializados 266 medicamentos que contienen olmesartán solo o combinado con amlodipino, hidroclorotiazida o ambos (amlodipino e hidroclorotiazida)¹.

Hepatotoxicidad inducida por fármacos

Las reacciones adversas hepáticas asociadas a medicamentos son especialmente relevantes en Farmacovigilancia por su potencial gravedad, ya que son una de las principales causas de fallo hepático².

Se estima que la lesión hepática inducida por fármacos tiene una incidencia de 14-19 casos por 100 000 individuos³. La lesión puede desarrollarse tras una sobredosis o a dosis terapéuticas, y puede deberse a una hepatotoxicidad directa, intrínseca del fármaco, o impredecible como resultado de su idiosincrasia.

Se debe sospechar de hepatotoxicidad inducida por fármacos en pacientes con una elevación *de novo* de las enzimas hepáticas, siendo recomendable la revisión de la exposición del paciente a medicamentos durante los 3 meses anteriores al evento.

Es crucial establecer una secuencia temporal entre la exposición y el inicio de la lesión. Los periodos de latencia típicos son de 1 a 5 días en el caso de toxicidad directa y de 5 a 90 días en el caso de hepatotoxicidad idiosincrásica. La hepatotoxicidad idiosincrásica puede ocurrir antes si ha habido una exposición previa⁴.

La hepatotoxicidad idiosincrásica no suele detectarse en los ensayos clínicos previos a la autorización y, en este caso, la Farmacovigilancia es clave para poder detectar esta reacción adversa a medicamentos (RAM) y tomar las medidas oportunas para minimizar o prevenir el riesgo en la población. La hepatotoxicidad por fármacos es la causa más frecuente de la retirada de medicamentos del mercado⁵.

Aunque el cuadro clínico más frecuente es la hepatitis aguda, las lesiones pueden simular cualquier enfermedad hepática conocida.

Hepatitis autoinmune inducida por fármacos

La lesión hepática inducida por fármacos con características autoinmunes (también llamada hepatitis autoinmune inducida por fármacos) se caracteriza por la presencia de una lesión hepática aguda o crónica acompañada por el desarrollo de autoanticuerpos, un patrón hepatocelular de elevación de enzimas séricas y unas características de biopsia hepática similares a las de la hepatitis autoinmune idiopática.

Esta reacción se asemeja a la hepatitis autoinmune idiopática, pero generalmente se resuelve por completo una vez que se suspende el medicamento, aunque en algunos casos la recuperación puede ser lenta y requerir tratamiento con corticosteroides, que es la terapia habitual de la hepatitis autoinmune idiopática. Si bien no se han realizado ensayos aleatorizados de la terapia con corticosteroides en la hepatitis autoinmune inducida por fármacos, los informes de casos y series de casos sugieren que estos fármacos inducen una mejoría rápida en las elevaciones de la bilirrubina sérica y las aminotransferasas, al igual que en la hepatitis autoinmune idiopática.

Se puede hacer una distinción entre la hepatitis autoinmune inducida por fármacos y la idiopática si los corticosteroides pueden retirarse sin una recaída en la enfermedad. La recaída tras la retirada de la inmunosupresión es frecuente en la hepatitis autoinmune idiopática pero infrecuente en la inducida por fármacos. Además, es típico de la lesión inducida por fármacos la desaparición de los autoanticuerpos con la resolución. Una vez resuelta, la recaída de una hepatitis autoinmune desencadenada inicialmente por un fármaco es inusual a menos que se reinicie el fármaco⁶.

Revisión de casos publicados

Existen en la literatura científica varios casos publicados de hepatitis autoinmune asociada a olmesartán.

En 2017 Barge y colaboradores publicaron el caso de un varón de 61 años en tratamiento durante más de dos años con olmesartán medoxomilo (40 mg) y amlodipino (5 mg) sin ningún otro medicamento.

El paciente fue diagnosticado de hepatitis crónica con características autoinmunes inducida por olmesartán con remisión clínica y resolución histológica completa, con regresión de la fibrosis tras la retirada del medicamento⁵.

En 2020 De la Torre-Aláez y colaboradores publicaron otro caso de una mujer de 80 años, con antecedentes de hipertensión, en tratamiento con olmesartán/amlodipino durante dos años que fue diagnosticada también de toxicidad hepática inmunomediada. Dos meses después de la suspensión de olmesartán, las pruebas hepáticas se normalizaron⁷.

Riado y colaboradores publicaron en 2020 el caso de un varón de 61 años que en febrero de 2017 presentó un cuadro de febrícula vespertina, malestar general, cansancio, anorexia, artromialgia y pérdida de peso de un mes de evolución. El paciente no presentaba antecedentes de interés salvo ligera hipertensión. Estaba en tratamiento con olmesartán 10 mg una vez al día. El equipo médico sugirió realizar una biopsia hepática pero el paciente se negó, finalmente se decidió suspender el tratamiento con olmesartán y tres meses después el paciente estaba asintomático y con parámetros de laboratorio normales.

El paciente volvió a consultar en abril de 2018 por empeoramiento clínico. Declaró haber estado tomando olmesartán durante los seis meses previos. En esta ocasión se realizó biopsia hepática, los hallazgos sugirieron una hepatitis autoinmune inducida por fármacos. El seguimiento cuatro meses después de la retirada de olmesartán mostró mejoría de los parámetros de laboratorio, pero 12 meses después presentó de nuevo un aumento de las enzimas hepáticas, por lo que se instauró tratamiento con corticosteroides, y tras cuatro semanas el paciente tuvo una remisión completa⁸.

En 2021 Rubín de Célix y colaboradores publicaron el caso de una mujer de 54 años, hipertensa, en tratamiento con olmesartán (40 mg diarios) durante un mes. A la paciente se le realizó una biopsia de hígado que mostró una hepatitis inducida por fármacos de tipo autoinmune. Se retiró el tratamiento con olmesartán, tras lo cual la paciente mostró mejoría clínica. La normalización de los parámetros de laboratorio requirió aproximadamente un año⁹.

En 2021 Odak y colaboradores publicaron el caso de un varón de 79 años con diarrea, pérdida de peso, ictericia e hipertransaminasemia. El paciente había estado tomando 40 mg de olmesartán al día durante 18 meses. Las pruebas revelaron hallazgos compatibles con una enteropatía de tipo “esprúe” y una hepatitis de patrón autoinmune. Tras la suspensión de olmesartán, el paciente presentó una mejoría significativa de su estado clínico así como de las pruebas de función hepática.

Detección de la señal y medidas reguladoras establecidas

Es importante señalar que tasosartán, un fármaco antagonista selectivo de los receptores de angiotensina II con una estructura química similar a olmesartán, fue retirado del mercado por la FDA en la fase de desarrollo debido a su elevado potencial hepatotóxico¹¹.

La Comisión Permanente de Farmacovigilancia de Navarra, en su reunión del 9 de marzo de 2022, evaluó la posible señal de hepatitis autoinmune asociada a olmesartán tras la revisión de los casos notificados en el SEFV-H y comprobación de la no inclusión de esta reacción adversa en las fichas técnicas de los medicamentos que contienen olmesartán. Esta posible señal se puso en conocimiento de la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS). Se confirmó que esta señal había sido evaluada en el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC) a petición de Alemania.

El PRAC, teniendo en cuenta la evidencia disponible de la literatura publicada y los casos registrados en la base de datos europea EudraVigilance, concluyó que existía una posibilidad razonable de una asociación causal entre la hepatitis autoinmune y olmesartán. El PRAC acordó que los titulares de la autorización de comercialización de los medicamentos que contienen olmesartán (incluidas las combinaciones) debían actualizar la ficha técnica y prospecto para incluir la hepatitis autoinmune como una nueva reacción adversa de frecuencia desconocida¹².

A finales de marzo de 2022 se actualizaron las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos que contienen olmesartán en España.

La AEMPS incluyó la hepatitis autoinmune asociada a olmesartán en el boletín mensual de seguridad de diciembre de 2021 como una nueva reacción adversa identificada¹³.

No se han establecido recomendaciones especiales ni advertencias, ni se ha considerado en el PRAC que fuese necesaria una comunicación a profesionales de salud relacionada con este tema, por dicha razón no se ha emitido ninguna nota informativa¹⁰.

Merece la pena recordar que, en noviembre de 2018, el Centro de Farmacovigilancia de Navarra difundió una nota informativa alertando de que se habían notificado casos de enteropatía de tipo “esprúe” en pacientes que tomaban olmesartán tras pocos meses o hasta años después de haber iniciado el tratamiento, la mayoría de los pacientes requirieron hospitalización.

La enteropatía de tipo “esprúe” por olmesartán es, al igual que la hepatitis autoinmune, reversible. La suspensión del fármaco, conlleva la resolución de los signos y síntomas de la enfermedad y evita estudios, pruebas y costes innecesarios.

Aunque se han publicado algunos casos de enteropatía de tipo “esprúe” en pacientes que usan otros ARA II, la evidencia disponible indica que el riesgo es significativamente mayor con olmesartán que con todos los demás. Hasta la fecha ni la enteropatía de tipo “esprúe” ni la hepatitis autoinmune son RAM identificadas e incluidas en la ficha técnica de otros ARA II.

El 2 de enero de 2017 olmesartán fue excluido de la financiación en Francia debido a no ser más eficaz que los otros ARA II y presentar un riesgo potencial grave de enteropatía.

La revista Prescrire, que incluye a olmesartán desde 2015 en la lista de medicamentos a evitar, concluye que no es más efectivo que otros “sartanes” disponibles mientras que tiene la particularidad de exponer a otras reacciones adversas potencialmente graves como la enteropatía de tipo “esprúe” y la hepatitis autoinmune¹⁴.

El Centro de Farmacovigilancia de Navarra considera de interés que los profesionales de salud conozcan esta nueva reacción adversa de hepatitis autoinmune asociada a olmesartán con el objetivo de que, ante cualquier signo o síntoma de hepatotoxicidad en pacientes tratados con este fármaco, se considere suspender el tratamiento como primera opción, antes de someter al paciente a pruebas innecesarias.

Conclusiones

El Centro de Farmacovigilancia de Navarra recomienda a los profesionales de salud:

- Vigilar en todos los pacientes en tratamiento con olmesartán la aparición de síntomas relacionados con hepatotoxicidad.
- Monitorizar la función hepática en pacientes en tratamiento prolongado con olmesartán, especialmente en aquellos de edad avanzada.
- Considerar el posible papel de olmesartán en pacientes con síntomas clínicos, elevaciones inexplicables de las enzimas hepáticas y hallazgos de laboratorio que sugieran hepatitis autoinmune.
- Si un paciente desarrolla estos síntomas durante el tratamiento con olmesartán, y en ausencia de otras etiologías aparentes, suspender el tratamiento con olmesartán y no reiniciarlo.
- Notificar todas las sospechas de reacciones adversas detectadas al Centro de Farmacovigilancia de Navarra a través de ATENEA o a través de www.RAM.navarra.es
- Informar a sus pacientes de que:
 - > Con una frecuencia no conocida se han notificado casos de hepatitis autoinmune en pacientes tratados con olmesartán.

- > Si detectan síntomas relacionados con hepatotoxicidad (coloración amarillenta de los ojos, orina de color oscuro o picor en la piel) contacten inmediatamente con su profesional de salud, quien evaluará el caso para determinar la causa.
- > No se debe suspender el tratamiento con olmesartán sin consultar previamente a su profesional de salud.

BIBLIOGRAFÍA

1. <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
2. Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019;70(6):1222–61
3. Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-induced liver injury — types and phenotypes. *N Engl J Med* 2019; 381:264-73.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2019;70:1222-61
5. Barge S, Ziol M, Nault JC. Autoimmune-like chronic hepatitis induced by olmesartan. *Hepatology*. 2017 Dec; 66(6):2086-2088. doi: 10.1002/hep.29228. Epub 2017 Oct 30. PMID: 28437842.
6. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Autoimmune Hepatitis. [Updated 2019 May 4].URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
7. De la Torre-Aláez M, Iñarrairaegui M. Drug Liver Injury Induced by Olmesartan Mediated by Autoimmune-Like Mechanism: A Case Report. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2020 Jan 3; 7(1):001407. doi: 10.12890/2020_001407. PMID: 32015975; PMCID: PMC6993913.
8. Riado Minguez D, Gutierrez Garcia ML, Fernandez Rodríguez C. Chronic autoimmune hepatitis triggered by olmesartan. *Gastroenterol Hepatol*. 2020 Dec; 43(10):629-630. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2020.03.018. Epub 2020 Jul 14. PMID: 32674874.
9. Rubín de Célix C, Serrano R, García-Buey L. Acute hepatitis due to olmesartan: an uncommon entity. *Rev Esp Enferm Dig*. 2021 Mar;113(3):223-224. doi: 10.17235/reed.2020.7236/2020. PMID: 33207910.
10. Odak M, Udongwo N, Alfraji N, Zheng M, Zaidi S. Sprue-Like Enteropathy and Liver Injury: A Rare Emerging Association with Olmesartan. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2021 Jan-Dec; 9:23247096211037463. doi: 10.1177/23247096211037463. PMID: 34378440; PMCID: PMC8361549.
11. Chen M, Suzuki A, Thakkar S, Yu K, Hu C, Tong W. DILIrank: the largest reference drug list ranked by the risk for developing drug-induced liver injury in humans. *Drug Discov Today*. 2016 Apr; 21(4):648-53. doi: 10.1016/j.drudis.2016.02.015. Epub 2016 Mar 3. PMID: 26948801.
12. European Medicines Agency (EMA). PRAC recommendations on signals - adopted at the 29 November-2 December 2021 PRAC meeting [Internet]. 2022 January [cited 2022 May 30]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-29-november-2-december-2021-prac-meeting_en.pdf
13. <https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletin-fv/2021-boletin-fv/boletin-mensual-de-seguridad-de-la-aemps-sobre-medicamentos-de-uso-humano-del-mes-de-diciembre-de-2021/>
14. "Pour mieux soigner, des médicaments à écarter : bilan 2022" *Rev Prescrire* 2021 ; 41 (458): 935-947. (pdf, accès libre). <https://prescrire.org/Fr/202/1829/55935/0/PositionDetails.aspx>

NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD DE LA AEMPS

INFORMACIÓN DE RIESGOS

- ▶ Actualización sobre el riesgo de miocarditis y pericarditis con las vacunas de ARNm frente a la COVID-19.
- ▶ Adrenalina Level 1mg/ml solución inyectable en jeringa precargada: incompatibilidad de administración directa a través de los sistemas Clave/MicroClave.

SUSPENSIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- ▶ Soluciones de hidroxietil-almidón: suspensión de comercialización.

NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD DE LA FDA

- ▶ LA FDA advierte sobre los problemas dentales de los medicamentos con buprenorfina administrados por vía mucosa oral para el tratamiento de la dependencia a los opiáceos.

CARTAS DE SEGURIDAD DE LOS LABORATORIOS

▶ Hidroxietil-almidón (▼Isohes, ▼Voluven, ▼Volulyte)

Soluciones de hidroxietil-almidón (HEA): suspensión de las autorizaciones de comercialización debido al uso continuado en pacientes en los que está contraindicado por mayor riesgo de daños graves [07/2022]

▶ Adrenalina (▼Adrenalina level 1mg/ml solución inyectable jeringa precargada)

Adrenalina level 1mg/ml solución inyectable jeringa precargada: incompatibilidad de administración directa a través de sistemas tipo Clave®/ Microclave® [07/2022]

▶ Dexmedetomidina (medicamentos que contienen dexmedetomidina)

Dexmedetomidina: aumento del riesgo de mortalidad en menores de 65 años ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI) [06/2022]

▶ Obetecólico, ácido (▼Ocaliva)

Nueva contraindicación para el tratamiento de la colangitis biliar primaria (CBP) en pacientes con cirrosis hepática descompensada o con antecedentes de descompensación hepática previa [06/2022]

▶ Infliximab (▼Remicade, ▼Flixabi, ▼Inflectra, ▼Remsima, ▼Zessly)

Uso de vacunas vivas en lactantes que estuvieron expuestos en el útero o durante la lactancia [03/2022]

▶ Anagrelida (medicamentos que contienen anagrelida)

Riesgo de trombosis, incluido infarto cerebral, tras la interrupción brusca del tratamiento [02/2022]

▶ Cladribina (▼Mavenclad)

Recomendaciones para prevenir el riesgo de daño hepático grave [02/2022]

▶ Clobazam (▼Silocalm)

Riesgo de depresión respiratoria y sedación asociado a silocalm 1 mg/ml y 2 mg/ml suspensión oral1 (▼Clobazam) [11/2021]

- ▶ **Vacuna recombinante [AD26] frente a Covid-19 (Janssen)**
(▼Covid-19 vaccine Janssen)
Vacuna frente a la Covid-19 de Janssen: riesgo de trombocitopenia inmune (TPI) y tromboembolismo venoso (TEV) [10/2021]
- ▶ **Vacuna recombinante [Chadox1-S] frente a Covid-19 (▼Vaxzevria)**
Riesgo de trombocitopenia (incluida la trombocitopenia inmune) con o sin hemorragia [10/2021]

Se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas que se detecten al centro de farmacovigilancia de navarra a través de atenea o a través de www.RAM.navarra.es

PROGRAMA DE NOTIFICACIÓN ESPÓNTANEA

¿Quién debe notificar?

Los médicos, farmacéuticos, odontólogos, estomatólogos, personal de enfermería y demás profesionales sanitarios deben notificar las sospechas de reacciones adversas al centro autonómico de farmacovigilancia. Los ciudadanos pueden notificar sospechas de reacciones adversas a los medicamentos, bien poniéndolas en conocimiento de los profesionales sanitarios, o bien directamente al Sistema Español de Farmacovigilancia.

¿Qué se debe notificar?

Se dará prioridad a la notificación de las sospechas de reacciones adversas graves o inesperadas de cualquier medicamento y las relacionadas con los medicamentos sujetos a un seguimiento adicional. Los medicamentos bajo seguimiento adicional son los incluidos en la lista que elaborará y mantendrá la Agencia Europea de Medicamentos, previa consulta al Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC), y presentan un pictograma distintivo (▼) en la ficha técnica y en el prospecto, para que tanto el profesional sanitario como el ciudadano prioricen la notificación de sospechas de reacciones adversas. El triángulo negro invertido significa que el medicamento está sujeto a un seguimiento aún más intensivo que los demás porque se dispone de menos información sobre él, bien porque se trata de un medicamento recientemente comercializado o porque la información que se dispone sobre su uso a largo plazo es limitada.

¿Cómo y dónde se debe notificar?

Los profesionales sanitarios deben notificar las sospechas de reacciones adversas al centro autonómico de farmacovigilancia a través de las vías habituales, tarjeta amarilla en soporte papel y en soporte electrónico: tarjeta amarilla on-line (www.RAM.navarra.es), o mediante notificación electrónica a través del formulario web de la AEMPS: www.notificaRAM.es. Los ciudadanos pueden notificar sospechas de reacciones adversas a los medicamentos, bien poniéndolas en conocimiento de los profesionales sanitarios, o bien directamente al Sistema Español de Farmacovigilancia a través de la web del Centro de Farmacovigilancia de Navarra (www.RAM.navarra.es) o en la web de www.notificaRAM.es.

Centro de Farmacovigilancia de Navarra

Departamento de Salud

C/ Amaya, 2A - 3ª planta. 31002 Pamplona

Teléfono 848422584

farmacovigilancia@navarra.es

Tarjeta amarilla electrónica: www.RAM.navarra.es

**No dude en ponerse en contacto con nosotros si tiene alguna duda,
alguna sugerencia o desea recibir más información.**



COMITÉ DE REDACCIÓN

Covadonga de Agapito Vicente
Federico Bolado Concejo
Milinda Rodríguez Sanz de Galdeano
Lorea Sanz Álvarez
Ana Isabel Tabar Purroy
Ana Viñuales Lorient
Juan Ignacio Yanguas Bayona

COORDINACIÓN

Gabriela Elizondo Rivas

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES

Departamento de Salud
C/ Amaya, 2A - 3ª planta. 31002 Pamplona
Teléfono 848422584
farmacovigilancia@navarra.es

SITIO WEB

<http://www.cfnavarra.es/bif>

NOTAS INFORMATIVAS DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS

INFORMACIÓN DE RIESGOS

Actualización sobre el riesgo de miocarditis y pericarditis con las vacunas de ARNm frente a la COVID-19

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC) evaluó a finales de 2021 nuevos datos disponibles en relación al riesgo de miocarditis y pericarditis tras la administración de las vacunas de ARNm, Comirnaty (BioNTech/Pfizer) y Spikevax (Moderna), que proporcionan información adicional a la ya existente (ver las notas de seguridad MUH (FV), 9/2021 de 11 de junio, MUH (FV) 11/2021 de 9 de julio y MUH (FV) 17/2021 de 7 de octubre). Estas dos entidades son reacciones adversas ya identificadas y descritas en la ficha técnica y el prospecto de [Comirnaty](#) y [Spikevax](#).

La última evaluación realizada por el PRAC incluye los resultados de dos grandes estudios observacionales de ámbito europeo, un estudio de casos y controles realizado con datos del Sistema Nacional de Salud de Francia (Epi-phare¹) y un estudio de cohortes realizado con datos de registros nórdicos². En base a la revisión de los datos disponibles, el PRAC estima que la frecuencia global de estas afecciones es muy rara, es decir de hasta 10 casos por 100.000 personas vacunadas.

El incremento de riesgo de miocarditis tras la vacunación, es mayor en varones jóvenes (30 años de edad o menos). Estos dos estudios aportan datos sobre el exceso de riesgo de miocarditis en este grupo de población tras recibir la segunda dosis.

1. Asociación entre las vacunas de ARN mensajero frente a la COVID-19 y la aparición de miocarditis y pericarditis en personas de 12 a 50 años en Francia; estudio basado en datos del Sistema Nacional de Salud: <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/>

2. Karlstad Ø, Hovi P, Husby A, et al. SARS-CoV-2 Vaccination and Myocarditis in a Nordic Cohort Study of 23 Million Residents. *JAMA Cardiol.* 2022;7(6):600–612. doi:10.1001/jamacardio.2022. 0583.

NOTAS INFORMATIVAS DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS

INFORMACIÓN DE RIESGOS

Adrenalina Level 1mg/ml solución inyectable en jeringa precargada: incompatibilidad de administración directa a través de los sistemas Clave/ MicroClave

La AEMPS ha tenido conocimiento de casos en los que Adrenalina Level 1mg/ml solución inyectable jeringa precargada, que está disponible en jeringa precargada de vidrio (Hypak fabricada por Becton Dickinson) con una conexión tipo LUER y dos agujas diferentes, no se ha podido administrar al paciente, con el consiguiente riesgo vital, cuando la administración se realizaba acoplando directamente la jeringa precargada a un sistema conector sin agujas, concretamente al sistema Clave o MicroClave. Todas las notificaciones de las que ha tenido conocimiento la AEMPS han ocurrido con sistemas Clave o MicroClave. Sin embargo, no se puede descartar que estas situaciones se den con otros sistemas que tengan el mismo mecanismo de funcionamiento.

El problema identificado, que imposibilita la administración en estas situaciones, es que la salida de la jeringa queda taponada por uno de los componentes internos del sistema Clave o MicroClave, impidiendo la salida del fármaco de la jeringa precargada. Esto se debe a que los sistemas conectores sin agujas, de este tipo, están diseñados para utilizarse con jeringas de plástico. Las jeringas de Adrenalina Level son de vidrio y presentan un cono más estrecho que el de las de plástico, por lo que, al intentar introducir las en estos sistemas, queda encajado en el orificio de salida de la jeringa uno de los componentes del sistema, obturándolo.

Para evitar esta incompatibilidad y poder administrar el fármaco directamente mediante estos sistemas, existen diferentes adaptadores o válvulas antirretorno que deben utilizarse entre la jeringa y el conector tipo Clave o MicroClave, evitando la obturación de las jeringas de vidrio. Es preciso que se conozca la compatibilidad entre las jeringas precargadas y los sistemas que se utilicen en cada centro sanitario.

NOTAS INFORMATIVAS DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS

SUSPENSIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Soluciones de hidroxietil-almidón: suspensión de comercialización

La AEMPS informa sobre la próxima suspensión de autorización de comercialización de los medicamentos Isohes, Voluven y Volulyte, cuyo principio activo es hidroxietil-almidón (HEA).

Las soluciones de HEA están indicadas en el tratamiento de la hipovolemia causada por hemorragia aguda cuando el tratamiento solo con cristaloides no se considere suficiente.

Como continuación de la nota informativa [MUH \(FV\), 01/2022](#), en la que se informaba sobre la recomendación de suspensión de comercialización de soluciones de HEA, la AEMPS informa de la suspensión de la autorización de comercialización de los medicamentos con HEA en España, previsiblemente en el mes de diciembre de 2022. A partir de entonces, no se podrán utilizar. Hasta entonces, se recuerda la importancia de utilizar estos medicamentos de acuerdo a las condiciones autorizadas, establecidas en sus fichas técnicas, incluyendo su programa de acceso controlado

Esta suspensión se llevará a cabo en todos los países de la UE, conforme a la Decisión de la Comisión Europea (CE) publicada el pasado 24 de mayo tras la recomendación del PRAC. No obstante, se establece que, con carácter excepcional, los Estados miembros podrán aplazar dicha suspensión por un período no superior a 18 meses a partir de la fecha de la decisión.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, la AEMPS considera necesario establecer un periodo para que los centros sanitarios que utilizan actualmente estos medicamentos puedan adaptar sus protocolos a dicha suspensión, considerando otras alternativas terapéuticas.

El balance beneficio/riesgo de las soluciones de HEA ha sido revisado en varias ocasiones. Como resultado de la última de estas revisiones en el año 2018 ([MUH \(FV\) 1/2018](#) y [MUH \(FV\) 12/2018](#)) se impusieron una serie de medidas de minimización del riesgo que incluían un programa de acceso controlado a las soluciones de HEA ([MUH \(FV\) 4/2019](#)), advertencias para recordar las contraindicaciones en pacientes en estado crítico, con sepsis o en pacientes con daño renal, y un estudio para evaluar el uso de HEA bajo las condiciones de uso autorizadas.

En febrero de 2022, el PRAC examinó los resultados de este estudio, concluyendo que las restricciones introducidas en 2018 no consiguieron garantizar el uso adecuado de estos medicamentos. En consecuencia y considerando que los riesgos relacionados con el uso de HEA superan sus beneficios, el PRAC recomendó la suspensión de la autorización de comercialización en la UE.

NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD DE LA FDA

LA FDA advierte sobre los problemas dentales de los medicamentos con buprenorfina administrados por vía mucosa oral para el tratamiento de la dependencia a los opiáceos

Buprenorfina es un medicamento del grupo de los opioides. Actúa modificando la forma en que el cerebro y el sistema nervioso responden al dolor. También disminuye los efectos placenteros de otros opiáceos haciendo que sea menos atractivo el uso indebido de los mismos.

Es muy eficaz para tratar los síntomas del síndrome de abstinencia y disminuir el deseo de tomar opioides y se utiliza en terapias combinadas de tratamiento asistido con medicamentos como terapias conductuales.

La FDA advierte de que se han notificado problemas dentales tras el uso de buprenorfina. Se trata de problemas dentales graves que se han presentado incluso en pacientes sin antecedentes de enfermedades dentales. Estos problemas están asociados a los comprimidos que se disuelven bajo la lengua y las láminas que se colocan en el interior de la mejilla (a fecha 23 de agosto de 2022, en España solo están comercializados los comprimidos sublinguales).

La FDA ha propuesto incluir advertencias sobre estos riesgos tanto en la información a los prescriptores, como en la destinada a los pacientes, e incluir información sobre cómo mantener o mejorar la salud bucodental durante el tratamiento con este fármaco.

Los prescriptores deben recomendar a los pacientes que realicen revisiones dentales periódicas durante el tratamiento con este fármaco y mantengan informados a los especialistas dentales acerca de todos los medicamentos que tomen.

Los pacientes deben seguir tomando el medicamento tal y como se les ha indicado y no interrumpir el tratamiento bruscamente ya que podrían sufrir consecuencias graves.

Se deben tomar medidas adicionales para ayudar a reducir los riesgos dentales. Cuando el medicamento se haya disuelto por completo, se debe tomar un sorbo de agua, enjuagar con éste la boca, tragar el agua y esperar al menos una hora para cepillarse los dientes.