

# Alertas y comunicaciones de la AEMPS

## Alertas de seguridad

Resumen de las notas sobre seguridad y farmacovigilancia publicadas por la AEMPS desde principios del año 2022. Para información más ampliada y acceso al documento de la AEMPS, puede consultar BOT PLUS.

Fecha	Ref.	Titulo alerta	Medicamento®	Principio activo	Medidas a tomar	Motivos	Alerta relacionada
11/02/2022	1/2022	Soluciones de hidroxietil-almidón: recomendación de suspensión de comercialización	Ishoes, Volulyte, Voluven	Hidroxietil -almidón (HEA)	<p>El Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha recomendado la suspensión de la autorización de comercialización de los medicamentos con hidroxietil-almidón en la UE. Hasta que esa decisión sea ratificada, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios seguir estrictamente las condiciones de uso autorizadas para las soluciones de HEA, recogidas en sus fichas técnicas, en particular:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No usar esos medicamentos en pacientes con sepsis, en estado crítico, quemados o con insuficiencia renal, por el mayor riesgo de insuficiencia renal grave y mayor mortalidad.</li> <li>- Usar esos medicamentos solo en caso de hipovolemia por hemorragia aguda, solo cuando no sea suficiente el tratamiento con soluciones de cristaloides, y utilizando la menor dosis eficaz (&lt; 30 ml/kg/día) durante un máximo de 24 h y vigilando la función renal durante al menos 90 días.</li> </ul>	<p>En 2013 se introdujeron restricciones en sus condiciones de uso autorizadas, debido al incremento de riesgo de insuficiencia renal y de mortalidad en determinados pacientes. Después, en 2018, se restringió el uso de soluciones de HEA a aquellos hospitales y centros sanitarios validados según un programa de acceso controlado, y se obligó a los titulares de las autorizaciones de comercialización de las soluciones de HEA a realizar un estudio para evaluar el cumplimiento de las condiciones de uso autorizadas.</p> <p>El PRAC ha revisado ahora, en febrero de 2022, los resultados de este estudio realizado en varios países europeos, que muestran que las soluciones de HEA tienen un uso relevante en situaciones en las que su administración está contraindicada. Ha concluido que las restricciones de 2018 no han garantizado que estos medicamentos se usen de forma segura, sino que se siguen utilizando en determinados grupos de pacientes en los que se ha demostrado un daño grave. Por ello, ya no se considera que los beneficios de estos medicamentos superen sus riesgos.</p>	<p>MUH (FV) 18/2013, MUH (FV) 29/2013), MUH (FV) 1/2018, MUH (FV) 12/2018), MUH (FV) 4/2019).</p>
20/06/2022	3/2022	Soluciones de hidroxietil-almidón: suspensión de comercialización en España	Ishoes, Volulyte, Voluven	Hidroxietil -almidón (HEA)	<p>La AEMPS informa de la suspensión efectiva de comercialización de estos medicamentos en España el próximo mes de diciembre de 2022: a partir de esa fecha, no se podrán usar. Hasta entonces, la administración de los mismos debe hacerse de acuerdo a las condiciones autorizadas (establecidas en sus fichas técnicas), en el tratamiento de la hipovolemia causada por hemorragia aguda cuando el tratamiento solo con cristaloides no se considere suficiente.</p>	<p>La Decisión de la Comisión Europea del pasado 24 de mayo, tras la recomendación del PRAC, establece que la suspensión se llevará a cabo en todos los países de la UE, aunque con carácter excepcional, los Estados miembros podrán aplazar dicha suspensión por un periodo de hasta 18 meses desde la fecha de la decisión. La AEMPS considera necesario establecer un periodo para que los centros sanitarios que utilizan actualmente estos medicamentos puedan adaptar sus protocolos a la suspensión, considerando otras alternativas terapéuticas.</p>	<p>MUH (FV) 1/2022, MUH (FV) 18/2013, MUH (FV) 29/2013), MUH (FV) 1/2018, MUH (FV) 12/2018), MUH (FV) 4/2019).</p>

Continúa en la página siguiente →

## Alertas de seguridad (cont.)

Fecha	Ref.	Título alerta	Medicamento®	Principio activo	Medidas a tomar	Motivos	Alerta relacionada
					Debe asegurarse el cumplimiento de las medidas de minimización de riesgos previamente acordadas, suspendiéndose inmediatamente por parte del titular de comercialización el suministro al centro sanitario que no cumpla las medidas de minimización del riesgo.	Considerando que los riesgos relacionados con el uso de HEA superan sus beneficios, el PRAC ha recomendado la suspensión de la autorización de comercialización en la UE (ver "Motivos" de la alerta MUH-FV 1/2022).	
05/07/2022	4/2022	Adrenalina Level 1 mg/ml solución inyectable en jeringa precargada: incompatibilidad de administración directa a través de los sistemas Clave/MicroClave	Adrenalina level 1 mg/ml solución inyectable en jeringa precargada	Adrenalina	<p>Si es necesaria la administración directa de Adrenalina Level 1mg/ml solución inyectable jeringa precargada a través de un conector libre de agujas, se debe tener en cuenta que existen adaptadores que permiten solucionar la incompatibilidad entre la jeringa de cristal y los sistemas de tipo Clave o MicroClave, y utilizar los sistemas en conjunto para la correcta administración, evitando la obturación de las jeringas de vidrio precargadas.</p> <p>Se debe conocer siempre la compatibilidad con los sistemas sin agujas usados en los distintos centros sanitarios, disponiéndose en caso necesario del adaptador apropiado.</p> <p>Se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas de medicamentos de uso humano al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o a través del formulario electrónico disponible en <a href="http://www.notificaRAM.es">www.notificaRAM.es</a>.</p>	<p>La AEMPS ha tenido conocimiento de la imposibilidad de administrar Adrenalina Level 1 mg/ml solución inyectable en jeringa precargada de cristal a través de los sistemas de inyección sin agujas Clave o MicroClave, con el consiguiente riesgo vital para el paciente. La razón de dicha imposibilidad de administración es la incompatibilidad entre estos dispositivos, que ocasiona una obturación en la jeringa de Adrenalina Level, impidiendo el flujo del medicamento. No obstante, existen adaptadores específicos que solucionan este problema y que deben utilizarse en caso de requerir la administración directa del medicamento por esos sistemas.</p>	-
05/10/2022	5/2022	Terlipresina: nuevas recomendaciones de uso en el síndrome hepatorenal tipo 1 para evitar riesgos graves	Glypressin, Terlipresina acetato Ever Pharma, y EFG	Terlipresina	<p>Se debe evitar el uso de este fármaco en pacientes con insuficiencia renal muy avanzada y en pacientes con insuficiencia hepática aguda sobre crónica, debido a la reducción de la eficacia y al aumento de la mortalidad y de eventos adversos graves, a menos que se considere que el beneficio supera a los riesgos en un paciente concreto.</p> <p>Antes de administrar la primera dosis, se debe estabilizar a los pacientes que tengan dificultades respiratorias de nueva aparición o empeoramiento de una enfermedad respiratoria existente. Se deben vigilar estrechamente durante el tratamiento (frecuencia cardíaca, presión arterial, niveles hidroelectrolíticos, etc.), también ante el riesgo también de manifestaciones de infección.</p>	<p>El PRAC ha realizado una revisión de la evidencia científica disponible relativa al uso de terlipresina en el tratamiento del síndrome hepatorenal tipo 1 (sobre todo, los resultados del estudio CONFIRM y de otros con terlipresina, como OT.04022 y REVERSE3), concluyendo que es necesario actualizar la información sobre los riesgos del medicamento y las recomendaciones de uso en esta entidad clínica.</p> <p>El ensayo CONFIRM, aleatorizado y controlado por placebo (N= 300), demostró una mayor reversión verificada del síndrome hepatorenal en el grupo tratado con terlipresina respecto al grupo tratado con placebo (32% vs. 17%; p= 0,006).</p>	-

Fecha	Ref.	Título alerta	Medicamento®	Principio activo	Medidas a tomar	Motivos	Alerta relacionada
					Si el paciente desarrolla síntomas respiratorios, se recomienda valorar la reducción de la dosis de albúmina humana, pero si son graves o no se resuelven, habrá que suspender el tratamiento.	Sin embargo, la mortalidad a 90 días fue superior en el grupo de terlipresina (51% vs. 45%), debido sobre todo a la mayor incidencia de trastornos respiratorios graves (11% vs. 2% con placebo). Adicionalmente, se vio una incidencia del 7% de sepsis/shock séptico grave (que provocaron 8 muertes) en el brazo de terlipresina, mientras que no se observó ningún caso con placebo; esta reacción adversa no se había identificado previamente con terlipresina y se desconoce el mecanismo que pudiera provocarla.	
05/10/2022	6/2022	Medicamentos que combinan codeína e ibuprofeno: evitar el uso prolongado y de dosis superiores a las recomendadas	Astefor, Neobufen con codeína	Ibuprofeno + codeína	Se debe considerar una posible acidosis tubular renal en pacientes que presentan hipopotasemia no explicada por otras causas y acidosis metabólica, cuyos síntomas incluyen bajo nivel de conciencia y debilidad generalizada. Se recuerda que no se deben usar nunca estos medicamentos sin prescripción médica, y que la duración del tratamiento con esta combinación no debe superar los 3 días. Se aconsejará a los pacientes que consulten nuevamente con un médico si no se alcanza un alivio efectivo del dolor. Y se les debe informar sobre los riesgos debido a la dependencia de codeína, recomendándoles que contacten con su médico si necesitan tomar estos medicamentos a dosis mayores o durante más tiempo de los recomendados.	El PRAC ha llevado a cabo una revisión sobre la notificación de casos graves de toxicidad renal, gastrointestinal y metabólica, algunos con desenlace mortal, asociada al abuso y dependencia a la codeína con medicamentos que contienen la combinación de codeína e ibuprofeno. Ninguno en España, pues los casos evaluados proceden mayoritariamente de países donde estos productos están disponibles sin receta médica. En concreto, las reacciones notificadas han sido perforaciones gastrointestinales, hemorragias gastrointestinales, anemia grave, insuficiencia renal, acidosis tubular renal e hipopotasemia grave tras el uso prolongado de esta combinación en dosis superiores a las recomendadas, en pacientes que han desarrollado dependencia a la codeína.	-
28/10/2022	7/2022	Vacunas de ARNm (Comirnaty y Spikevax) frente a la COVID-19 y riesgo de sangrado menstrual abundante	Comirnaty, Spikevax	Tozinamerán, elasomerán	Ante la posibilidad razonable de que la aparición de sangrado menstrual abundante esté relacionada con la administración de estas vacunas de ARNm, el PRAC ha recomendado actualizar la ficha técnica y el prospecto de Comirnaty y Spikevax para incluir el sangrado menstrual abundante como posible reacción adversa de estas vacunas. En todo caso, el balance beneficio/riesgo de Comirnaty y Spikevax se mantiene favorable y no se ha considerado tomar ninguna medida adicional.	En España, hasta el 9 de octubre de 2022, se habían registrado 921 notificaciones de trastornos de sangrado menstrual (abundante) tras la administración de Comirnaty y 299 notificaciones tras la administración de Spikevax, en mujeres de edades comprendidas entre los 12 y 49 años, habiéndose administrado en esa población más de 15,6 y 6,2 millones de dosis de cada medicamento, respectivamente. El PRAC de la EMA ha finalizado la revisión de toda la evidencia científica disponible sobre la posible relación entre los casos notificados y el uso de las vacunas, con datos derivados de los ensayos clínicos, los programas de notificación espontánea de acontecimientos adversos tras la vacunación y los procedentes de la literatura médica.	Informes periódicos de FV de vacunas nº 8, 9, 10 y 13

## Alertas de seguridad (cont.)

Fecha	Ref.	Título alerta	Medicamento®	Principio activo	Medidas a tomar	Motivos	Alerta relacionada
						<p>Ha concluido que existe una posibilidad razonable de que la aparición de sangrado menstrual abundante esté relacionada con la administración de estas vacunas. No obstante, ha matizado lo siguiente: la mayoría de los casos se refieren a cambios en el patrón de sangrado transitorios y autolimitados, sin revestir gravedad; pueden aparecer después de la 1<sup>a</sup> y 2<sup>a</sup> dosis, así como tras la dosis de refuerzo de ambas vacunas; no se ha podido cuantificar la frecuencia de aparición, ni existe evidencia que sugiera que las alteraciones menstruales tengan algún impacto en la reproducción y la fertilidad de la mujer.</p>	
02/11/2022	8/2022	Inhibidores de la quinasa Janus para enfermedades inflamatorias crónicas: recomendaciones para minimizar los riesgos de reacciones adversas graves	Cibinqo, Olumiant, Jyseleca, Xeljanz y Rinvoq	Abrocitinib, baricitinib, filgotinib, tofacitinib y upadacitinib	<p>Los pacientes de 65 años o mayores, pacientes fumadores o exfumadores, o con otros factores de riesgo cardiovasculares o de desarrollo de neoplasias, podrán recibir inhibidores de la cinasa Janus (JAK) únicamente en el caso de que no existan alternativas terapéuticas adecuadas.</p> <p>Además, aquellos pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo venoso distintos de los mencionados anteriormente deben ser sometidos a un especial control clínico.</p> <p>Si se decide tratar a algún paciente con al menos uno de los citados factores de riesgo, por no disponer de otra alternativa, se deberá reducir la dosis para atenuar el riesgo de aparición de reacciones adversas graves, de acuerdo con las recomendaciones que se incluirán en la ficha técnica de cada medicamento.</p> <p>A todos los pacientes tratados con inhibidores de JAK cinasas se les deberá realizar un examen dermatológico periódico.</p>	<p>El PRAC de la EMA ha evaluado el posible impacto de ciertos problemas de seguridad en el balance beneficio/riesgo de los inhibidores de la JAK usados frente a trastornos inflamatorios. En concreto, los resultados preliminares del ensayo <i>ORAL Surveillance</i> mostraron un incremento del riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE) y de neoplasias malignas (excluyendo cáncer de piel no melanoma) en pacientes tratados con tofacitinib, en comparación con los tratados con un inhibidor de TNF-alfa. Por ello, se establecieron nuevas recomendaciones de uso de tofacitinib en pacientes a partir de los 65 años y en aquellos que presenten factores de riesgo cardiovascular o para el desarrollo de neoplasias. Los resultados finales también indican una mayor incidencia de tromboembolismo venoso (TEV), mortalidad por cualquier causa e infecciones graves con tofacitinib.</p> <p>Los resultados preliminares de otro estudio observacional realizado con baricitinib también mostraron una mayor tasa de MACE y TEV con baricitinib en comparación con los inhibidores de TNF-alfa en pacientes con artritis reumatoide.</p> <p>La evaluación del PRAC ha considerado que el aumento de riesgo de MACE, TEV, neoplasias malignas, infecciones graves y mortalidad por todas las causas debe ser considerado un efecto de clase para todos los inhibidores de la JAK, dada la similitud de sus mecanismos de acción.</p>	MUH (FV) 07/2019, MUH (FV) 18/2019 y MUH (FV) 10/2021.

Fecha	Ref.	Título alerta	Medicamento®	Principio activo	Medidas a tomar	Motivos	Alerta relacionada
02/11/2022	9/2022	Ibrutinib (Imbruvica): nuevas recomendaciones de uso para minimizar el riesgo de insuficiencia cardíaca y arritmias	Imbruvica	Ibrutinib	<p>Antes de iniciar el tratamiento con ibrutinib, es necesario valorar cuidadosamente los antecedentes clínicos y la función cardíaca del paciente, en especial si se dan factores de riesgo para la aparición de cardiopatías o edad avanzada.</p> <p>Durante el tratamiento es preciso vigilar la aparición de manifestaciones sugestivas de deterioro de la función cardíaca (por ejemplo, latido rápido o irregular, fatiga incluso en reposo o hinchazón de extremidades), con posibles pruebas adicionales –como un ecocardiograma– en pacientes con patología cardiovascular. Se han establecido nuevas recomendaciones sobre pauta posológica en caso de aparición o recurrencia de reacciones adversas cardíacas (véase ficha técnica): en caso de reanudar el tratamiento tras un primer evento, se debe usar la misma o menor dosis según la valoración del paciente y, en caso de que la toxicidad reaparezca, reducir la dosis a 140 mg/día.</p>	<p>La evaluación de un conjunto de ensayos clínicos, que incluían un total de 2.275 pacientes tratados con ibrutinib en monoterapia o en combinación (en su mayoría) y 2.028 pacientes en el grupo comparador, ha llevado al PRAC de la EMA a concluir que es necesario actualizar la información sobre riesgos y recomendaciones de uso de este fármaco.</p> <p>Esto es debido a que su administración se ha relacionado con la aparición de arritmias cardíacas graves, incluyendo casos mortales, e insuficiencia cardíaca: la tasa de muerte súbita (cardiaca o no) o de muerte cardíaca fue 2 veces superior con ibrutinib que en el grupo de comparación (2 casos vs. 1 caso por 10.000 personas-mes). Se vio que los pacientes con estado funcional con puntuación ECOG <math>\geq 2</math>, con comorbilidades cardíacas o edad avanzada pueden tener mayor riesgo de estas reacciones adversas.</p> <p>Los datos apuntan a una menor recurrencia de tales acontecimientos cardíacos en aquellos pacientes a quienes se les redujo la dosis tras la primera aparición.</p>	-
03/11/2022	10/2022	Crizotinib (Xalkori): vigilancia de los trastornos de la visión en pacientes pediátricos	Xalkori	Crizotinib	<p>Ante la posible aparición de trastornos de la visión en pacientes pediátricos, es necesario realizar controles oftalmológicos antes de iniciar el tratamiento, durante el primer mes desde el inicio del mismo y, posteriormente, cada 3 meses, así como ante la aparición de cualquier síntoma de trastorno de la visión.</p> <p>De igual modo, en caso de aparición de trastornos de grado 2 se debe considerar reducir la dosis en estos pacientes y, en caso de presentarse estos trastornos de grado 3 o 4 se debe suspender el tratamiento, a menos que se deban a otra causa identificada.</p>	<p>En los ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado ALK positivo o ROS1 positivo se notificaron trastornos de la visión en 1.084 de los 1.722 pacientes tratados (63%), con pérdida de visión de grado 4 en 4 de ellos (0,2%), por lo que se trata de una reacción adversa ya descrita para crizotinib.</p> <p>Los mecanismos por los que crizotinib produce pérdida de la visión parecen ser la atrofia óptica y la alteración del nervio óptico.</p> <p>En pacientes pediátricos de entre 6 y 17 años los estudios clínicos con crizotinib han identificado trastornos de la visión en 25 de los 41 (61%) pacientes con LACG positivo para ALK o TMI. El trastorno de la visión fue de grado 1 o 2, excepto en un paciente (TMI positivo) que fue de grado 3. Los síntomas visuales más frecuentes fueron visión borrosa (24%), trastorno visual (20%), fotopsia (17%) y moscas volantes vítreas (15%).</p>	-

## Alertas de seguridad (cont.)

Fecha	Ref.	Título alerta	Medicamento®	Príncipio activo	Medidas a tomar	Motivos	Alerta relacionada
22/11/2022	12/2022	Soluciones de hidroxietil-almidón: suspensión de comercialización en España el 15 de diciembre	Isohes, Volulyte, Voluven,	Hidroxietil-almidón (HEA)	<p>La AEMPS recuerda que a partir del próximo 15 de diciembre se hará efectiva la suspensión de comercialización de los medicamentos que contienen hidroxietil-almidón, no pudiéndose usar a partir de esta fecha ninguno de los medicamentos Isohes, Volulyte o Voluven.</p> <p>Las existencias disponibles en los centros sanitarios podrán devolverse a los laboratorios titulares mediante los canales habituales.</p>	<p>El PRAC de la EMA ha revisado en varias ocasiones el balance beneficio/riesgo de las soluciones de hidroxietil-almidón y ha concluido que los riesgos relacionados con su uso superan los beneficios. En base a ello, tal y como informó la AEMPS en la nota informativa MUH (FV) 01/2022, la autorización de comercialización se debe suspender en todos los países de la UE. Dicha recomendación del PRAC fue ratificada por la decisión de la Comisión Europea publicada el 24 de mayo de 2022.</p>	MUH (FV) 3/2022, MUH (FV) 1/2022, MUH (FV) 18/2013, MUH (FV) 29/2013, MUH (FV) 1/2018, MUH (FV) 12/2018 y MUH (FV) 4/2019.

## Alertas de calidad

Alertas debidas a defectos de calidad observados en medicamentos de uso humano, publicadas por la AEMPS desde el anterior número y que suponen la retirada o inmovilización de ciertos lotes de medicamentos. En BOT PLUS puede encontrar más información detallada, con acceso al documento de la AEMPS.

Medicamento®	Fecha	Nº alerta	Medidas	Descripción del defecto	CN y lotes afectados
ACIDO ALENDRONICO/ COLECALCIFEROL SEMANAL STADA E	17/11/2022	R_33/2022	Resultado fuera de especificaciones en el ensayo de valoración de colecálciferol.	Retirada del mercado de todas las unidades distribuidas de los lotes afectados y devolución al laboratorio por los cauces habituales.	7239116 (10483; 10895; 10996); 7239123 (10483; 10895; 10996)