

# Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz – mmadurga@aemps.es

## RIESGO DE EXPOSICIÓN ACCIDENTAL EN PERSONAS NO USUARIAS DE LOS PARCHES TRANSDÉRMICOS DE FENTANILO

**Debido a que se siguen notificando casos de exposición accidental a fentanilo en personas que no están en tratamiento con estos parches, especialmente en niños, se debe advertir a los pacientes y cuidadores que si se transfiere accidentalmente un parche a otra persona, éste debe ser retirado inmediatamente; asimismo, debe elegirse cuidadosamente el lugar de aplicación y comprobar la correcta adhesión del parche, así como el lugar de almacenamiento de los parches (tanto los ya utilizados como los que no lo están). Los parches, una vez usados, deben ser doblados de manera que el lado adhesivo se adhiera a sí mismo y que deben ser desechados de manera segura.**

Recientemente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado<sup>1</sup> de recomendaciones y advertencias decididas en la Unión Europea respecto a las precauciones durante la retirada de los parches transdérmicos con **fentanilo**.

**Fentanilo transdérmico** (parches) se comercializa en España bajo diferentes nombres comerciales para el tratamiento del dolor crónico intenso que necesita ser controlado con opioides.

En la información de las fichas técnicas y los prospectos de estos medicamentos se incluyen recomendaciones concretas y precauciones que se deben adoptar respecto a su lugar y forma de aplicación, así como sobre el almacenamiento y eliminación de los parches, tanto los ya utilizados como los que aún no se han usado (las fichas técnicas y los prospectos disponibles en la web de la AEMPS: [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)).

Aunque no constituye un nuevo problema de seguridad, no obstante, se siguen notificando casos de exposición accidental a **fentanilo** en personas que no están en tratamiento con estos parches, especialmente en niños. Revisada la información procedente de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas en Europa y a nivel mundial, se constata que se producen casos de exposición accidental a fentanilo por transferencia del parche de la persona que los utiliza a otra al estar en contacto directo y también por ingestión o aplicación accidental por niños. Se han notificado algunos casos graves, incluyendo alguno con desenlace mortal en niños.

La existencia de estos casos indica la necesidad de reforzar la información a los pacientes sobre la adecuada aplicación y almacenamiento de los parches, así como la correcta eliminación de los ya utilizados.

Por estos motivos, el Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha realizado una revisión de este problema, concluyendo que es necesario reforzar la información en la ficha técnica y en el

prospecto sobre la correcta colocación, manipulación y eliminación de los parches, y recordar a los profesionales sanitarios la importancia de informar adecuadamente a los pacientes, familiares y cuidadores sobre estos aspectos. Adicionalmente, se ha requerido a los laboratorios titulares de la autorización de estos medicamentos que introduzcan modificaciones en el aspecto del parche para mejorar su visibilidad.

### ■ RECOMENDACIONES A LOS PROFESIONALES SANITARIOS

En consecuencia, la AEMPS, con objeto de evitar potenciales daños que puedan llegar a suponer una amenaza para la vida por la exposición accidental a fentanilo, ya sea por transferencia del parche de una persona a otra, o por uso accidental del mismo (especialmente en niños), hace las siguientes recomendaciones a los profesionales sanitarios:

- Insistir a los pacientes y cuidadores en la lectura detenida de las instrucciones del prospecto respecto a la aplicación, almacenamiento y eliminación de los parches.
- Advertir de que si se transfiere accidentalmente un parche a otra persona, dicho parche deberá ser retirado inmediatamente.
- Para evitar la ingestión accidental, particularmente por los niños, instar a los pacientes a elegir cuidadosamente el lugar de aplicación del parche y a comprobar la correcta adhesión del mismo, así como el lugar de almacenamiento de los parches (tanto de los ya utilizados hasta su correcta eliminación como de los aun no utilizados).
- Advertir de que los parches, una vez usados, deben ser doblados de manera que el lado adhesivo se adhiera sobre sí mismo y que, posteriormente, deben ser desechados de manera segura.

### ■ RECOMENDACIONES A LOS PACIENTES, FAMILIARES Y CUIDADORES

Así mismo, para evitar el traspaso de un parche aplicado sobre la piel del paciente a la piel de otra persona, o su ingestión accidental, la AEMPS recomienda<sup>2</sup> a los pacientes y a sus familiares y cuidadores tener en cuenta lo siguiente:

- Conservar el prospecto del medicamento y leer detenidamente las instrucciones respecto a la aplicación, almacenamiento y eliminación correctos de los parches.
- Mantener los parches en todo momento fuera del alcance de los niños, tanto los que están sin utilizar como durante su uso o después.
- Extremar las precauciones para evitar transferir el parche, por ejemplo, al compartir la cama o al estar en contacto cercano con otra persona. Tener

en cuenta que el parche, una vez aplicado sobre la piel, puede ser poco visible.

- Si accidentalmente se pega un parche en la piel de otra persona, dicho parche deberá serle retirado inmediatamente.
- Se deberá elegir cuidadosamente la zona de aplicación del parche y vigilar que quede bien adherido a la piel.
- El parche, una vez usado, debe ser doblado de manera que el lado adhesivo se pegue sobre sí mismo y debe ser almacenado y desechado de manera segura (no debe tirarse a la basura ni a desagües, llévelo a la oficina de farmacia).

## Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Parches transdérmicos de fentanilo: riesgo de exposición accidental en personas no usuarias de los parches. Nota informativa MUH (FV) 07/2014 para profesionales sanitarios, de 16 de junio de 2014. Disponible en la web: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH\\_FV\\_07-2014-fentanilo.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_07-2014-fentanilo.htm) (consultado 03 julio 2014).
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Parches de fentanilo: riesgo de exposición accidental en personas no usuarias de los parches. Nota informativa MUH (FV) 08/2014 para ciudadanos, de 16 de junio de 2014. Disponible en la web: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/ciudadanos/2014/NI-MUH\\_FV\\_08-2014-fentanilo.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/ciudadanos/2014/NI-MUH_FV_08-2014-fentanilo.htm) (consultado 03 julio 2014).

## CASOS DE “SÍNDROME DE DOLOR REGIONAL COMPLEJO” ASOCIADO AL USO DE VACUNAS, EN PARTICULAR LA VACUNA DEL PAPILOMA HUMANO

**La Agencia Australiana de Medicamentos, TGA (Therapeutics Goods Administration) ha publicado una revisión de casos de un nuevo síndrome doloroso regional asociado a la utilización de algunas vacunas. Se recomienda a los profesionales sanitarios prestar atención a estos posibles cuadros durante las vacunaciones y se les anima a notificar los casos al sistema nacional de farmacovigilancia. En la Unión Europea se están revisando casos similares asociados a la vacuna del virus de papiloma humano.**

La Agencia Australiana de Medicamentos, TGA (*Therapeutics Goods Administration*), ha informado<sup>1</sup> a los profesionales sanitarios sobre la revisión de los datos de un nuevo cuadro patológico, el “síndrome de dolor regional complejo” (en inglés “*Complex Regional Pain Syndrome*”, CRPS) asociado a la utilización de diversas vacunas.

El síndrome CRPS se caracteriza por un dolor continuo que es desproporcionado con relación a cualquier evento desencadenante potencial, cuando se acompaña de signos y síntomas sensoriales, motores, vasomotores y de sudoración/edema<sup>2</sup>.

Se distinguen dos formas de CRPS, el tipo 1 (CRPS-I) y el tipo 2 (CRPS-II). El CRPS-I es más común y describe

una situación en la que el paciente no tiene una lesión nerviosa demostrable. El CRPS-II tiende a ser más grave y describe una situación en la que el paciente tiene confirmado una lesión del nervio. Si bien se desconoce la causa de CRPS, se ha podido diagnosticar después de un traumatismo, infección, cirugía, radiculopatía cervical y de un infarto de miocardio, así como después de la vacunación.

La TGA ha recibido cinco notificaciones de eventos adversos posteriores a la vacunación que son consistentes con CRPS. En tres de esos casos se trataba de una vacuna del virus del papiloma humano. De las otras dos notificaciones, una se utilizó una vacuna contra la gripe y la otra estaba relacionada con la vacunación contra la difteria (acelular), tétanos y tos ferina. Algunas otras notificaciones que se relacionan con CRPS como un evento adverso, no cumplían con los criterios diagnósticos.

Como parte de una revisión reciente de los casos de CRPS después de la vacunación, la TGA remitió el asunto a su Comité Asesor sobre la Seguridad de las Vacunas para su valoración. El Comité observó que los casos de CRPS eran difíciles de reunir, ya que había una gran variación causal, pero recomendó que los casos de CRPS después de la vacunación podrían haber sido provocados por el dolor causado por el proceso de vacunación, más que por el contenido de la vacuna en sí misma.

En Australia se examinaron tres casos de CRPS relacionados con la vacuna del virus del papiloma humano que se publicó en un artículo<sup>3</sup> en 2012, y se encontró que la vacunación intramuscular es suficiente estímulo doloroso para desencadenar el desarrollo de CRPS-I, y que el proceso por el que una aguja penetra en la piel es el disparador, en lugar de un antígeno o adyuvante particular de la vacuna que se relacionan causalmente.

Teniendo en cuenta que todas las vacunas tienen la capacidad de causar algún grado de trauma, el Comité Asesor sobre la Seguridad de las Vacunas australiano consideró que los casos de CRPS después de la vacunación están infranotificados en Australia.

Tras el examen de los datos australianos e internacionales, la revisión de la TGA concluyó que los CRPS después de la vacunación con cualquier vacuna son eventos muy raros. Sin embargo, puede haber infra-diagnósticos y / o infra-notificación de este evento adverso en Australia. La autoridad australiana TGA seguirá vigilando este asunto.

## ■ RECOMENDACIONES PARA LOS PROFESIONALES SANITARIOS AUSTRALIANOS

Los profesionales de salud deben ser conscientes de la posibilidad de cuadros de CRPS después de la vacunación con cualquier vacuna. En tanto que la TGA concluyó que este asunto es muy raro, se anima a los profesionales sanitarios a notificar cualquier sospecha de caso de CRPS después de la vacunación. Esto ayudará a la TGA a conseguir una mejor vigilancia de la seguridad de las vacunas.

En la Unión Europea, desde julio de 2013 se está revisando este asunto en repetidas reuniones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia, PRAC. Así se ha llevado a cabo en sus reuniones de julio y diciembre de 2013 y, recientemente, en la del mes de abril de 2014. En ésta última<sup>4</sup> reunión el PRAC discutió el análisis de la información disponible en la actualidad en las notificacio-

nes espontáneas y de los ensayos clínicos, así como de la literatura publicada, lo que se consideró insuficiente para apoyar una relación causal entre la administración de la vacuna contra el virus del papiloma humano y el inicio de cuadros de CRPS. Sin embargo, el PRAC acordó mantener la señal bajo una supervisión adecuada para recoger más información. Los laboratorios titulares de la autorización de comercialización de Gardasil®, Cervarix® y Silgard® deberán mantener la vigilancia sobre los casos que sean compatibles con CRPS, con un compromiso para llevar a cabo una vigilancia activa específica.

## Referencias

1. Medicines Safety Update. Complex regional pain syndrome and bines. Australian Prescriber 2014; 37 (3): 96. Disponible en la web: <http://www.australianprescriber.com/magazine/37/3/94/7> (consultado 03 julio 2014).
2. Harden RN, Bruehl S, M Stanton-Hicks, Wilson PR. Nuevos criterios diagnósticos propuestos para el síndrome de dolor regional complejo. Dolor Med 2007; 8:326-31.
3. Richards S, Chalkiadis G, Lakshman R, Mantecoso JP, Crawford NW. El síndrome de dolor regional complejo después de la inmunización. Arch Dis Child 2012; 97:913-5.
4. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Final Minutes of the meeting on 7-10 April 2014. **4.3.4.** Human papillomavirus vaccine [types 16, 18] (recombinant, adjuvanted, adsorbed) - CERVARIX (CAP); y **4.3.5.** Human papillomavirus vaccine [types 6, 11, 16, 18] (recombinant, adsorbed) - GARDASIL (CAP), SILGARD (CAP). Disponible en la web: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Minutes/2014/05/WC500167389.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2014/05/WC500167389.pdf) (consultado 03 julio 2014)

## USO COMBINADO DE MEDICAMENTOS QUE ACTÚAN SOBRE EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA (IECA/ARA II): RESTRICCIONES DE USO

**Tras la evaluación del balance beneficio-riesgo del uso combinado de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (SRA), el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha concluido que no se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética. En los casos en los que se considerase imprescindible, debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista, con una estrecha monitorización de la función renal, balance hidroelectrolítico y tensión arterial. Asimismo, la combinación de aliskiren con IECA o ARA II en pacientes con alteración de la función renal o diabetes está contraindicada. Por su parte, candesartan y valsartan se mantienen autorizados para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en combinación con un IECA únicamente en aquellos pacientes que no pueden utilizar antagonistas de los mineralcorticoides.**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado<sup>1</sup> de los acuerdos del Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farma-

covigilancia (PRAC) celebrado en marzo de 2014, sobre el uso dual o combinado de medicamentos que actúan en el sistema renina-angiotensina.

El PRAC ha finalizado la evaluación del balance beneficio-riesgo del uso combinado de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (SRA), constituidos por los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) y aliskiren (inhibidor directo de la renina).

Esta revisión se inició después de publicarse un metanálisis de ensayos clínicos<sup>2</sup> en el que se observó que la asociación de fármacos con acción sobre el SRA podía incrementar el riesgo de hiperpotasemia, hipotensión y fallo renal en comparación con la monoterapia, sin observarse beneficios adicionales en términos de mortalidad global. Este metanálisis incluyó estudios que comparaban, tanto la combinación de IECA-ARA II como IECA-aliskiren o ARA II-aliskiren, frente a la monoterapia con IECA o ARA II.

Previamente se había revisado el balance beneficio-riesgo del uso combinado de aliskiren con IECA/ARA II, concluyéndose que puede incrementar el riesgo de reacciones adversas, por lo que esta combinación se contraindicó en pacientes diabéticos o con insuficiencia renal leve-moderada y no se recomendaba su uso en el resto de la población (ver nota informativa de la AEMPS: MUH (FV), 03/2012).

Para esta revisión se han analizado los datos procedentes de ensayos clínicos, incluyendo los estudios ONTARGET<sup>3</sup> y VA NEPHRON-D<sup>4</sup>, así como los resultados de diversos meta-análisis.

Tras la revisión de la información disponible, el PRAC ha concluido que el uso combinado de IECA, ARA II o aliskiren incrementa el riesgo de hiperpotasemia, hipotensión y fallo renal en comparación con la monoterapia. Además, no se han observado beneficios adicionales significativos de la terapia combinada frente a la monoterapia en términos de mortalidad global ni de morbilidad cardiovascular o renal.

En consecuencia las recomendaciones del PRAC tras esta revisión son las siguientes:

- No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.
- En los casos en los que esta combinación se considerase imprescindible, debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, llevándose a cabo una estrecha monitorización de la función renal, balance hidroelectrolítico y tensión arterial.
- La combinación de **aliskiren** con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada.
- **Candesartan** y **valsartan** se mantienen autorizados para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en combinación con un IECA en aquellos pacientes que se mantienen sintomáticos, a pesar de una terapia óptima, y que no pueden utilizar antagonistas de los mineralcorticoides.

Estas recomendaciones del PRAC deberán ser ratificadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) y, eventualmente, por la Comisión Europea, que concluirán con una decisión final y vinculante para toda la UE.

## ■ RECOMENDACIONES

Mientras se finaliza el trámite regulador europeo, y como medida de precaución, **la AEMPS recomienda lo siguiente:**

- **No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o aliskiren), excepto en aquellos casos excepcionales en los que se considere imprescindible.**
- **En los casos en los que esta combinación se considerase imprescindible, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente de la función renal, balance hidroelectrolítico y tensión arterial.**
- **Se recuerda a los profesionales sanitarios que la combinación de aliskiren con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada.**

## Referencias

5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Uso combinado de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (IECA/ARA II): restricciones de uso. Nota informativa MUH (FV) 06/2014, de 11 de abril de 2014. Disponible en la web: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH\\_FV\\_06-renina-angiotensina.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_06-renina-angiotensina.htm) (consultado 03 julio 2014).
6. Makani H et al. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2013; 346: f360.
7. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547-59.
8. Fried LF et al. Combined Angiotensin Inhibition for the Treatment of Diabetic Nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 369:1892-903.

## IMPORTANTE

El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) se basa en el programa de notificación espontánea de un profesional sanitario (médico, odontólogo, farmacéutico, enfermero, otros) de una sospecha de relación entre un medicamento (incluidos vacunas, sueros, gases medicinales, fórmulas magistrales, plantas medicinales) y un síntoma o signo adverso (reacción adversa, RAM) que manifieste el paciente (programa de **tarjeta amarilla**). El Real Decreto 577/2013 de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (BOE núm. 179, de 27 de julio de 2013) entró en vigor el 28 de julio de 2013. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) coordina el SEFV-H.

### ¿QUÉ NOTIFICAR?

Se deben notificar las **sospechas de RAM:**

- con medicamentos autorizados, incluidas las de aquellos que se hayan utilizado en condiciones diferentes a las autorizadas o con medicamentos extranjeros importados con autorización de la AEMPS,
- principalmente las **RAM ‘graves’** (mortales, o que amenacen la vida, prolonguen o provoquen una hospitalización, causen incapacidad o sean médicamente importantes y las transmisiones de un agente infeccioso a través de un medicamento) o **RAM ‘inesperadas’** de cualquier medicamento,
- con medicamentos de **‘seguimiento adicional’** (durante sus primeros 5 años desde la autorización, identificados con un triángulo negro invertido (▼) a la izquierda del nombre del medicamento en el material informativo, en el prospecto y en la ficha técnica); ver la lista mensual de los medicamentos con triángulo negro en la web de la AEMPS, en la sección de CIMA con el criterio de búsqueda del “Triángulo negro”: <http://www.aemps.gob.es/cima/pestanias.do?metodo=accesoAplicacion>
- las que sean consecuencia de **‘errores de medicación’**, que ocasionen daño en el paciente,
- las originadas por **‘interacciones’** con medicamentos, plantas medicinales, incluso alimentos (zumos de pomelo, ahumados, crucíferas, etc).

### ¿CÓMO NOTIFICAR?

No olvide notificar cualquier **sospecha de RAM** a su Centro Autonómico o Regional de Farmacovigilancia mediante las ‘tarjetas amarillas’. Consulte en este directorio su **Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente**.

**NUEVO MÉTODO:** se puede notificar a través del sitio web <https://www.notificaram.es/>, y el sistema electrónico le hace llegar a su centro correspondiente la notificación de sospecha de RAM. Sirve para profesionales sanitarios y para ciudadanos, en formularios diferentes. La nueva legislación europea de farmacovigilancia establece esta posibilidad para facilitar la notificación de las sospechas de RAM por la población en general.

### ¿DÓNDE CONSEGUIR TARJETAS AMARILLAS?

Consultando a su Centro correspondiente del SEFV-H. Podrá encontrar el directorio de Centros en las primeras páginas del “Catálogo de Medicamentos” y en las páginas de Internet <http://www.portalfarma.com> y [http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir\\_serfv.pdf](http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf).

### ¿DÓNDE CONSULTAR LAS FICHAS TÉCNICAS Y PROSPECTOS DE LOS MEDICAMENTOS?

En la página web de la AEMPS <http://www.aemps.gob.es> >> seleccionando >> “CIMA: Centro de Información on-line de Medicamentos de la AEMPS, Humanos”, se pueden consultar por nombre comercial o por sus principios activos. También están disponibles en la base de datos BOT Plus.

**NOTA:** la mención de marcas comerciales en el texto solo tiene fines de identificación, y en absoluto se les debe asignar directamente lo descrito en el texto.