

# Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz – mmadurga@aemps.es

## 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 lo siguiente:**

- **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.**
- **La combinación de aliskiren con IECA o ARA-II en pacientes con alteración de la función renal o diabetes está contraindicada.**
- **Candesartan y valsartan se mantienen autorizados para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca 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> a los profesionales sanitarios sobre las conclusiones del Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la evaluación del balance beneficio-riesgo del uso combinado de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (SRA).

El comité europeo PRAC ha finalizado la evaluación del balance beneficio-riesgo del uso combinado de medicamentos que actúan sobre el 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 meta-análisis 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 meta-análisis 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.

Finalmente, 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. Adicionalmente, 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.

## ■ RECOMENDACIONES

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 sea considerada 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 cardiaca 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 que se publicará en el Diario Oficial de la UE.

Mientras tanto, y como medida de precaución, **la AEMPS recomienda lo siguiente:**

**No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el Sistema Renina Angiotensina (IECA, ARA-II o aliskiren), excepto en aque-**

llos 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

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Uso combinado de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (IECA/ ARA II): restricciones de uso (Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo-PRAC). Nota informativa MUH (FV), 06/2014, 11 de abril de 2014. Disponible en la web: [http://www.aemps.gob.es/informa/notas-Informativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH\\_FV\\_06-renina-angiotensina.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notas-Informativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_06-renina-angiotensina.htm) (consultado 07 mayo 2014).
2. Makani H et al. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2013; 346: f360.
3. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547-59.
4. Fried LF et al. Combined Angiotensin Inhibition for the Treatment of Diabetic Nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 369:1892-903.

## PARCHES DE FENTANILO (DURFENTA®, DUROGESIC®, FENDIVIA®, MATRIFEN®, Y EFG): RIESGOS GRAVES POR EXPOSICIÓN ACCIDENTAL, PRINCIPALMENTE EN NIÑOS

La revisión de los casos accidentales en niños por uso indebido, ha motivado la revisión y cambios de la información del prospecto, ficha técnica y etiquetado de los medicamentos con parches transdérmicos de fentanilo (Durfenta®, Durogesic®, Fendivia® Matrifen® y genéricos EFG). Tanto la FDA en los EE.UU., como en la Unión Europea por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC), se han recomendado cambios en la información relativa, proponiendo a los laboratorios titulares de la comercialización el envío de cartas a los profesionales sanitarios informando de esta decisión en la UE de cambios en la información de prospecto y ficha técnica. En los EE.UU. se han propuesto medidas similares: incluir colores en las leyendas del etiquetado de los parches.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha informado<sup>1</sup> de lo tratado en la reunión del pasado abril de 2014 sobre la finalización de la evaluación del examen acumulativo realizado

por laboratorio titular de comercialización (TAC), para aprobar la propuesta del TAC para hacer circular una Comunicación directa a los Profesionales sanitarios (DHPC, *Direct Healthcare Communications*) para advertir a los profesionales de la salud del riesgo de exposición accidental que conduce a desenlaces mortales, especialmente en niños. El proyecto inicial deberá presentarse al Estado miembro de referencia (EMR) dentro de 2 semanas y debe incluir medidas para minimizar el riesgo, proporcionar instrucciones claras sobre la manera de informar al paciente (incluyendo: siempre ofrecer el prospecto) y reforzar la necesidad de una eliminación adecuada y segura de los parches una vez utilizados. Además de la DHPC, el PRAC también sugirió como una herramienta adicional un material educativo para minimizar aún más el riesgo de exposición accidental a los pacientes. El TAC (Johnson & Johnson Pharmaceutical) debe presentar dentro de un mes las propuestas de material educativo, las propuestas sobre la manera de mejorar la visibilidad del parche y los plazos para su ejecución.

El PRAC estuvo de acuerdo en la naturaleza multifacética del riesgo y en la necesidad de tener un enfoque paso a paso. El TAC debe evaluar en el Informe Periódico de Seguridad (IPS) la eficacia de las medidas de minimización de riesgos por encima de la evaluación de los casos espontáneos y la tasa de notificación de casos espontáneos. En base a los resultados de esta evaluación, podrían ser necesarias medidas adicionales.

El PRAC recomienda que Johnson & Johnson Pharmaceutical deberá presentar en el plazo de un mes a las agencias nacionales competentes, una variación o una notificación según artículo 61.3 - en su caso - para poner en práctica la redacción remarcada en su información del producto, tal como se describe a continuación. Los TAC de medicamentos genéricos que contienen fentanilo en sistemas transdérmicos (TTS) deben actualizar su información del producto en consonancia con el del medicamento de referencia.

## ■ RECOMENDACIONES:

En la **ficha técnica**, o resumen de las características del producto (RCP), se debe incluir la siguiente información en las secciones indicadas:

### **Sección 4.4: Advertencias y precauciones especiales de empleo:**

#### **La exposición accidental por transferencia del parche**

*La transferencia accidental de un parche de fentanilo a la piel de una persona distinta del paciente (especialmente un niño), mientras que comparte una cama o permanece en contacto físico cercano con un portador de un parche, puede dar lugar a una sobredosis de opioides en la persona distinta al paciente que usa el parche. Los pacientes deben*

*ser advertidos de que si se produce la transferencia accidental del parche, debe retirarse inmediatamente el parche transferido de la piel de la persona no usuaria del parche (ver sección 4.9 Sobredosis).*

#### **Uso en niños**

*Para evitar la ingestión accidental en los niños, tenga cuidado al elegir el lugar de la aplicación del medicamento (véase la **Sección 6.6: Instrucciones de uso / manipulación**) y supervisar estrechamente la adhesión del parche.*

#### **Sección 6.6: Instrucciones de uso/ manipulación**

*Los parches usados se deben doblar de manera que el lado adhesivo del parche se adhiera a sí mismo y luego se deben desechar de forma segura. Los parches no utilizados, se deben devolver a la farmacia del hospital.*

De acuerdo con la información anterior de la **ficha técnica**, la información en el **prospecto para el paciente** debe ser de la siguiente manera:

#### **Sección 2: Advertencias y precauciones**

*[Marca del medicamento] es un medicamento que podría ser mortal para los niños. Esto también sucede con los parches transdérmicos ya usados. Tenga en cuenta que el diseño de este medicamento podría tentar a usarlo un niño, que en algunos casos puede conducir a un desenlace mortal. [Marca del medicamento] puede tener efectos secundarios potencialmente mortales en personas que no están usando medicamentos opioides recetados de una forma regular.*

#### **Parche que se pegue a otra persona**

*El parche se debe utilizar solamente en la piel de la persona a la que fue prescrito por el médico. Se han notificado casos en que un parche se pegó accidentalmente a un miembro de su familia mientras estaba en contacto físico cercano o compartir la misma cama que el portador de los parches. Si un parche se pega a otra persona (especialmente un niño) puede dar lugar a una sobredosis. En caso de que el parche se pegue en la piel de otra persona, retire el parche inmediatamente y consulte con atención médica.*

#### **Sección 5: Cómo almacenar**

*Mantenga los parches de [marca del medicamento] sin usar y usados fuera del alcance de los niños.*

#### **Manipulación del parche**

*Los parches ya usados se deben doblar de manera que el lado adhesivo del parche se adhiera a sí mismo y luego se deben desechar de forma segura. La exposición accidental a los parches usados y no usados, principalmente en los niños, puede llevar a un desenlace fatal. Los parches no utilizados en*

*el hospital deben ser devueltos a la farmacia del hospital.*

En los EE.UU. ya a finales de 2013, la FDA informó<sup>2</sup> de la decisión sobre este mismo problema, con los cambios en el cartonaje para minimizar el riesgo de la exposición accidental. Así, la FDA requiere cambios de color en la escritura de los parches analgésicos con fentanilo (**Duragesic®** y genéricos), para que puedan ser vistos con mayor facilidad. La FDA continúa aprendiendo sobre las muertes por exposición accidental a los parches de fentanilo. Los parches de fentanilo representan un fuerte analgésico de prescripción, como estupefaciente que es, al ser un opioide narcótico.

A los pacientes y los profesionales sanitarios se les recuerda que los parches de fentanilo son peligrosos, incluso después de que han sido utilizados, ya que todavía contienen altas cantidades de este fuerte narcótico para el dolor.

La exposición accidental a estos parches puede causar daños graves y la muerte en los niños, así como en las mascotas y otros. Como un esfuerzo para reducir al mínimo el riesgo de exposición accidental a los parches de fentanilo, la FDA de EE.UU. está requiriendo al fabricante de fentanilo que imprima el nombre y la concentración del fármaco en el parche con tinta de larga duración, en un color que sea claramente visible a los pacientes y cuidadores. El color de la tinta actual varía según la concentración y no siempre es fácil de ver. Este cambio está destinado a permitir a los pacientes y cuidadores a encontrar más fácilmente los parches sobre el cuerpo del paciente y ver los parches que se han caído, lo que los niños o los animales domésticos podrían tocar accidentalmente o ingerir. Se pidió a los fabricantes de parches de fentanilo genéricos que hicieran cambios similares.

## **■ RECOMENDACIONES**

A los pacientes se les debe recomendar estar al tanto de que los parches que no se peguen a la piel con suficiente fuerza, pueden caerse accidentalmente de un paciente y pueden adherirse a una persona en contacto cercano, como un niño.

Los parches de fentanilo usados requieren una eliminación adecuada después de su utilización, doble el parche, los lados con pegamento hacia adentro, y tírelo por el inodoro inmediatamente.

## **Referencias:**

1. PRAC recommendations on signals. Adopted at the PRAC meeting of 7-10 April 2014. Fentanyl patches – Accidental exposure. PRAC, 25 April 2014, EMA/PRAC/229812/2014. Disponible en la página web de la EMA: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2014/04/WC500165809.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2014/04/WC500165809.pdf) (consultado 08 mayo 2014).
2. FDA Drug Safety Communications, US FDA, 23 september 2013. Disponible en la URL: [www.fda.gov](http://www.fda.gov) (consultado 08 mayo 2014).

## 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 (zumo 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.