

Informaciones sobre seguridad de medicamentos

Notas Informativas de Farmacovigilanciaⁱ

Seguidamente se relacionan algunas de las actuaciones relacionadas con la seguridad de medicamentos, tanto por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) como de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA).

Se transcribe de forma textual algunas de las notas informativas publicadas recientemente por la AEMPS. La nota informativa original se puede encontrar en [>>profesionales >>farmacovigilancia >> consulta alertas](http://www.agemed.es).

IECAs y ARAII: riesgos de uso durante el embarazo (ref.: 2008/08, abril).

Con motivo de la reciente revisión por las agencias de medicamentos europeas de la información contenida en las fichas técnicas de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y de los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAI), la AEMPS considera necesario informar a los profesionales sanitarios de las precauciones y contraindicaciones del uso de estos medicamentos durante el embarazo.

El uso de IECA y ARAII durante el **segundo y tercer trimestre de embarazo** está contraindicado, debido a que estos medicamentos inducen toxicidad fetal (descenso de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia).

En cuanto a su uso durante el **primer trimestre de embarazo**, un estudio publicado en el año 2006¹ mostraba un incremento de la incidencia de malformaciones congénitas, en particular malformaciones cardíacas, en niños nacidos de madres expuestas a IECA durante el primer trimestre de embarazo en comparación con las mujeres que no recibieron tratamiento

antihipertensivo o que recibieron tratamiento con otros medicamentos antihipertensivos. Estudios posteriores realizados no han confirmado a día de hoy los resultados de este estudio. En lo referente a los ARAII, no se dispone de estudios epidemiológicos analíticos apropiados, por lo que no se puede descartar que exista el mismo riesgo que para los IECA. A pesar de estas incertidumbres, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha recomendado prudencialmente *evitar el uso de IECA y ARAII durante el primer trimestre del embarazo*.

En España están autorizados diversos IECA y ARAII bajo diferentes nombres comerciales y como medicamentos genéricos. Entre los IECAs se encuentran: Benazepril, Captopril, Cilazapril, Delapril, Enalapril, Espirapril, Fosinopril, Imidapril, Lisinopril, Perindopril, Quinapril, Ramipril, Trandolapril y Zofenopril y entre los ARAII: Candesartán, Eprosartán, Irbesartán, Losartán, Olmesartán, Telmisartán, Valsartán.

Como consecuencia de la revisión antes mencionada, el CHMP y su Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia han concluido que la información contenida en las fichas técnicas y prospectos debe actualizarse y armonizarse para todos los medicamentos autorizados en la Unión Europea. La AEMPS procederá a la actualización de las fichas técnicas y prospectos siguiendo estas recomendaciones, para lo cual se pondrá en contacto con los titulares de los productos implicados.

La AEMPS recuerda a los profesionales sanitarios las siguientes RECOMENDACIONES respecto a uso de IECA y ARAII durante el embarazo:

- El uso de IECA y ARAII durante el *segundo y tercer trimestre* de embarazo está *formalmente contraindicado*.
- No se recomienda el uso de IECA o ARAII durante el primer trimestre de embarazo, debido al riesgo potencial de malformaciones congénitas. En consecuencia, *en las mujeres en edad fértil tratadas con IECA o ARAII que están planificando*

ⁱ Se recuerda a los profesionales sanitarios que deben **notificar todas las sospechas de reacciones adversas** a los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, cuyo directorio se puede consultar en <http://www.agemed.es/directorio/pdf/dir-serfv.pdf>.

¹ Cooper WO et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006; 354 (23): 243- 51.

un embarazo o en las que se ha detectado un embarazo durante el tratamiento, se aconseja cambiar a otra alternativa terapéutica con mejor perfil de seguridad durante la gestación.

- En ningún caso deberían iniciarse durante el embarazo tratamientos con IECA o ARAII.

Epoetinas: nuevas recomendaciones de uso (ref.: 2008/10, junio).

La AEMPS ha considerado necesario informar a los profesionales sanitarios de los cambios en las condiciones de uso de las epoetinas, como consecuencia de la evaluación realizada en Europa de las actuales evidencias científicas sobre los riesgos asociados al uso de estos medicamentos, como: progresión tumoral, reducción de la supervivencia y riesgos cardiovasculares.

Las epoetinas (análogos de la eritropoyetina humana) disponibles en España son: epoetina alfa (Epopen[®], Eprex[®]), darbepoetina alfa (Aranesp[®]), epoetina beta (Neorecormon[®]), metoxi-polietilenglicol epoetina beta (Δ Mircera[®]) y epoetina delta (Δ Dynepo[®]). Aún no están comercializadas en España Δ Binocrit[®] (epoetina alfa) y Δ Retacrit[®] (epoetina zeta). Todas ellas están indicadas para el tratamiento de la anemia sintomática en pacientes con insuficiencia renal crónica; además algunas están indicadas para el tratamiento de la anemia en pacientes con neoplasias tratados con quimioterapia (Aranesp[®], Epopen[®], Eprex[®], Neorecormon[®]).

Los riesgos analizados se relacionan, por un lado, con los niveles elevados de hemoglobina, que pueden aparecer en todos los pacientes; y por otro lado, con el impacto de los propios medicamentos sobre la progresión del cáncer y la supervivencia en pacientes oncológicos.

En relación con los pacientes con **insuficiencia renal crónica**, varios estudios^{5,6}, y un metaanálisis⁷ de ensayos clínicos en los que se administró epoetina para obtener niveles elevados de hemoglobina (superiores a 12 g/dl), muestran que este uso puede asociarse con un incremento de la morbilidad cardiovascular y mortalidad global.

En relación con los **pacientes oncológicos**, se han analizado los siguientes resultados:

- Un meta-análisis publicado en la revista JAMA, cuyos resultados muestran un incremento de riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) y de la mortalidad, asociados a la administración de

epoetina en el tratamiento de la anemia asociada a cáncer¹.

- Un estudio en mujeres con cáncer de cuello de útero, publicado también en 2008², que fue interrumpido prematuramente debido a los casos de tromboembolismo venoso observados en los pacientes que recibieron epoetinas.
- Los resultados provisionales de un estudio, aún no publicado, que muestran un incremento de la tasa de mortalidad en pacientes con cáncer de mama tratadas con darbepoetina alfa.
- Estos resultados se incorporan a la evidencia procedente de estudios anteriores que muestran un incremento de riesgo de la morbi-mortalidad asociada al uso de epoetinas en pacientes con tumores sólidos para obtener niveles elevados de hemoglobina^{3,4}. En concreto, un riesgo de progresión del tumor, de tromboembolismo venoso y de menor tiempo de supervivencia. En algunos de estos estudios se utilizó epoetina en pacientes que no recibían quimioterapia (indicación no autorizada).

Con motivo de estos datos, el *Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMEA (CHMP) y su grupo de trabajo de Farmacovigilancia (PhVWP)* ha realizado una revisión de toda la información disponible sobre la seguridad de la administración de epoetinas en pacientes con insuficiencia renal crónica y con neoplasias no mieloides. Las **CONCLUSIONES de esta revisión indican** que el uso de epoetina en estos pacientes mantiene un balance beneficio/riesgo favorable, recomendándose su uso para el tratamiento de la anemia únicamente si es sintomática y fijando como objetivo que los niveles de hemoglobina no superen los 12 g/dl.

Pueden consultarse a este respecto la nota pública de la EMEA de 23 de octubre de 2007⁸ y la nota de prensa de la reunión del CHMP de enero de 2008⁹. Para una información más detallada también pueden consultarse los informes públicos de evaluación adoptados por el PhVWP^{10,11}.

Además, y **específicamente para los pacientes con cáncer**, el CHMP ha concluido que en pacientes con una expectativa de vida razonablemente larga, el beneficio de la utilización de epoetinas no compensa el riesgo de progresión tumoral y de acortamiento de la supervivencia, y por tanto, que en estos pacientes las transfusiones sanguíneas deben ser el método preferido de tratamiento de la anemia sintomática en los pacientes que lo requieran. Pueden consultarse a este respecto la nota pública de la EMEA de 26 de junio de 2008¹², y el correspondiente documento de preguntas y respuestas¹³.

Δ : Los medicamentos marcados con este símbolo contienen principios activos de reciente autorización (menos de 5 años), por lo que son prioritarios para la notificación de sospechas de reacciones adversas (RD 1344/2007).