

# Informaciones sobre seguridad de medicamentos

## Notas Informativas de Farmacovigilancia<sup>i</sup>

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 [www.agemed.es](http://www.agemed.es) >>profesionales >>farmacovigilancia >> consulta alertas.

### 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 2006<sup>1</sup> 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*

<sup>i</sup> 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>.

<sup>1</sup> 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<sup>®</sup>, Eprex<sup>®</sup>), darbepoetina alfa (Aranesp<sup>®</sup>), epoetina beta (Neorecormon<sup>®</sup>), metoxi-polietilenglicol epoetina beta ( $\Delta$ Mircera<sup>®</sup>) y epoetina delta ( $\Delta$ Dynepo<sup>®</sup>). Aún no están comercializadas en España  $\Delta$ Binocrit<sup>®</sup> (epoetina alfa) y  $\Delta$ Retacrit<sup>®</sup> (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<sup>®</sup>, Epopen<sup>®</sup>, Eprex<sup>®</sup>, Neorecormon<sup>®</sup>).

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<sup>5,6</sup>, y un metaanálisis<sup>7</sup> 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 cáncer<sup>1</sup>.

- Un estudio en mujeres con cáncer de cuello de útero, publicado también en 2008<sup>2</sup>, 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<sup>3,4</sup>. 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 2007<sup>8</sup> y la nota de prensa de la reunión del CHMP de enero de 2008<sup>9</sup>. Para una información más detallada también pueden consultarse los informes públicos de evaluación adoptados por el PhVWP<sup>10,11</sup>.

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 2008<sup>12</sup>, y el correspondiente documento de preguntas y respuestas<sup>13</sup>.

$\Delta$  : 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).

Tomando como base la información disponible y las conclusiones de la evaluación llevada a cabo por el CHMP, la AEMPS considera necesario informar a los profesionales sanitarios de lo siguiente:

- *La administración de epoetinas debe restringirse únicamente a las indicaciones autorizadas para cada una de ellas, en las cuales el balance beneficio/riesgo se mantiene favorable.*
- *El uso de epoetinas para el tratamiento de anemia asociada a insuficiencia renal crónica o a la quimioterapia antineoplásica debe realizarse únicamente si es sintomática y tiene un impacto en el estado de salud del paciente.*
- *La concentración de hemoglobina a alcanzar como objetivo del uso de epoetinas debe establecerse en el intervalo de 10 a 12 g/dl, sin superar los 12 g/dl. Niveles superiores a los necesarios para controlar la sintomatología del paciente o evitar la transfusión no aportan beneficios adicionales y van acompañados de un incremento de riesgo de morbi-mortalidad.*
- *Se deben seguir estrictamente las recomendaciones establecidas en la ficha técnica de las distintas epoetinas, especialmente en lo que se refiere a la monitorización de las concentraciones de hemoglobina y el ajuste de dosis en función de sus resultados.*
- *Debido a que el uso de epoetinas en pacientes con cáncer se ha asociado a progresión de la enfermedad y acortamiento de la supervivencia, las transfusiones sanguíneas deben ser la opción preferente para el tratamiento de la anemia asociada al cáncer en pacientes en tratamiento con quimioterapia y con un buen pronóstico de la enfermedad. Deberá considerarse en primer lugar el uso de epoetinas sólo en aquellos casos en los que los beneficios, en términos de calidad de vida del paciente, superan el posible riesgo de progresión de la enfermedad.*

## Referencias:

1. Bennet CL et al. Venous Thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008; 299:914-924.
2. Thomas et al. Phase III trial to evaluate the efficacy of maintaining hemoglobin levels above 12.0 g/dL with erythropoietin vs above 10.0 g/dL without erythropoietin in anemic patients receiving concurrent radiation and cisplatin for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 108(2):317-325.
3. Wright JR et al. Randomized, double-blind placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1027-1032.
4. Henke M et al. Do erythropoietin receptors on cancer cells explain unexpected clinical findings?. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4708-4713.
5. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, KrumH. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 381-388.
6. Tilman BD et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071-2084.
7. Singh AK et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-2098.
8. EMEA. Public Statement. Epoetins and the risk of tumour growth progression and thromboembolic events in cancer patients and cardiovascular risks in patients with chronic kidney disease. London, 23 October 2007. Doc. Ref. EMEA/496188/2007. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pus/49618807en.pdf>
9. EMEA. Committee for medicinal products for human use january 2008 plenary meeting monthly report. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/3712408en.pdf>
10. MHRA Public Assessment Report Epoetins for the management of anaemia associated with cancer: risk of tumour progression and mortality. November 2007
11. MHRA Public Assessment Report Epoetins for the management of anaemia in patients with chronic renal disease: mortality and cardiovascular morbidity. November 2007
12. EMEA Press Release: EMEA recommends a new warning for epoetins for their use in cancer patients
13. EMEA Questions and Answers on Epoetins and the risk of tumour growth and blood clots in the veins.

## Rimonabant ( $\Delta$ Acomplia<sup>®</sup>): trastornos psiquiátricos (ref.: 2008/12, julio).-

Rimonabant (Acomplia<sup>®</sup>) fue autorizado en la Unión Europea (UE) en junio de 2006. Su indicación autorizada es “adyuvante de la dieta y el ejercicio para el tratamiento de pacientes obesos (IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>), o pacientes con sobrepeso (> 27 kg/m<sup>2</sup>) con factor(es) de riesgo asociados, como la diabetes tipo 2 o dislipemia”.

Hasta noviembre de 2007, se estima que han recibido tratamiento con rimonabant aproximadamente 455.000 pacientes en todo el mundo, mayoritariamente en Europa. En España, se ha comercializado en marzo de este año 2008, y se estima que han recibido tratamiento aproximadamente 3.000 pacientes.

Ya desde su autorización en 2006, la información del producto (ficha técnica) incluía las alteraciones psiquiátricas y en particular los trastornos depresivos, como potenciales reacciones adversas asociadas al uso del producto. La información procedente de ensayos clínicos, tanto previos a la autorización de comercialización de rimonabant<sup>1</sup> como realizados posteriormente<sup>2</sup> indican una frecuencia de trastornos depresivos o alteraciones del humor con síntomas depresivos de hasta un 10% de los pacientes en tratamiento con rimonabant, e ideación suicida de hasta un 1 %.

Los factores de riesgo identificados son la presencia o antecedentes de alteraciones depresivas y el uso concomitante de antidepresivos, no obstante también se pueden presentar en pacientes sin factores de riesgo. Además, la obesidad es una condición que puede estar asociada con trastornos depresivos. Como consecuencia de la experiencia tras su comercialización, en junio de 2007 se reforzaron las advertencias a este respecto y se estableció la contraindicación en pacientes con depresión mayor o en tratamiento con medicamentos antidepresivos.

Posteriormente, se han continuado revisando en la UE los datos disponibles en relación con los casos notificados por los profesionales sanitarios de trastornos depresivos, ideación suicida y agresividad, tanto en pacientes con antecedentes de problemas psiquiátricos como en pacientes sin estos antecedentes. Hasta diciembre de 2007 se habían comunicado 3.102 casos (confirmados por un profesional sanitario) de reacciones adversas en todo el mundo. El 49,5% (1.537) de estos casos incluían alguna reacción de tipo psiquiátrico, de los cuales el 37% (571) se consideraron graves. Las alteraciones con mayor número de notificaciones eran los trastornos depresivos, los relacionados con ansiedad y los trastornos de sueño. En España, de los 7 casos de sospechas de reacciones adversas notificados desde su comercialización al Sistema Español de Farmacovigilancia, seis eran reacciones graves de tipo psiquiátrico, de los que tres tenían sintomatología depresiva.

Como consecuencia, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), ha concluido que *la ficha técnica de Acomplia® debe incorporar la siguiente información:*

- *Los trastornos depresivos pueden ocurrir en pacientes que no tienen factores de riesgo evidentes, aparte de la obesidad en sí. En la experiencia post-comercialización, más de la mitad de los pacientes que presentan este tipo de trastornos lo hacen dentro del primer mes de tratamiento, y aproximadamente el 80% lo hacen dentro de los tres primeros meses. Debe realizarse un seguimiento activo*

*de signos y síntomas de trastornos psiquiátricos, particularmente depresión, después del inicio del tratamiento. Si se diagnostica depresión durante el tratamiento con rimonabant, este debe suspenderse. Debe realizarse un seguimiento del paciente y tratarlo adecuadamente.*

Teniendo en cuenta todos estos datos en relación con las alteraciones psiquiátricas, la AEMPS considera necesario que los profesionales sanitarios tengan en cuenta lo siguiente:

- *El uso de rimonabant está contraindicado en pacientes que tengan depresión mayor y/o que estén recibiendo tratamiento antidepresivo.*
- *No debe utilizarse rimonabant en pacientes con ideación suicida, o con antecedentes de ideación suicida y trastorno depresivo, a menos que los beneficios del tratamiento se consideren mayores que los riesgos. Por tanto, estos antecedentes deben valorarse en cada caso concreto. Tampoco se recomienda su uso en pacientes con enfermedad psiquiátrica no controlada.*
- *Debe vigilarse activamente la aparición de sintomatología psiquiátrica en los pacientes en tratamiento con rimonabant, particularmente de sintomatología depresiva. Se debe informar a los pacientes y a sus familiares, especialmente a aquellos con historial de trastornos depresivos/alteraciones del humor acerca de la necesidad de vigilar la aparición de tales síntomas y consultar al médico de inmediato en caso de que aparecieran.*
- *En el caso de que se diagnostique depresión o una enfermedad psiquiátrica durante el tratamiento con rimonabant, éste debe suspenderse.*

1. EMA. European public assessment report (EPAR): Acomplia. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/acomplicia/acomplicia.htm>

2. Steven E. Nissen; Stephen J. Nicholls; Kathy Wolski; et al. Effect of rimonabant on progression of atherosclerosis trial: The STRADIVARIUS randomized controlled in patients with abdominal obesity and coronary artery disease, JAMA 2008;299(13):1547-1560.