

## Farmacovigilancia

Mariano Madurga Sanz  
mmadurga@aemps.es

### DIACEREÍNA: LA EVALUACIÓN EUROPEA CONCLUYE QUE EL BALANCE BENEFICO-RIESGO ES DESFAVORABLE

*El nuevo Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) de la EMA ha concluido que el balance beneficio-riesgo de diacereína es desfavorable y ha recomendado la suspensión de su autorización de comercialización. Esta recomendación debe revisarse y ser convalidada por el Grupo Europeo de Coordinación (CMDh) del que forman parte todas las agencias nacionales de la UE. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda no iniciar nuevos tratamientos con diacereína y revisar los tratamientos actualmente en curso, siguiendo la práctica asistencial habitual.*

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado<sup>1</sup> de las conclusiones de la evaluación llevada a cabo por el comité europeo PRAC del balance beneficio-riesgo de la diacereína.

**Diacereína** (diacetilreína) es un derivado antraquinónico, derivado de la reína presente en la raíz del ruibarbo, autorizado por primera vez en España en el año 2002 y actualmente comercializado bajo los nombres comerciales **Artrizan®**, **Galaxdar®**, **Glizolan®** y **Diacereína Normon®**. Su indicación autorizada es el tratamiento sintomático de la artrosis. Actúa como inhibidor de la interleukina-1. Forma parte de un grupo de medicamentos denominados fármacos sintomáticos de acción lenta para la artrosis (en inglés, SYSADOA).

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) ha finalizado la revisión del balance beneficio-riesgo de **diacereína** en sus indicaciones autorizadas. En base a los datos disponibles actualmente, esta revisión ha concluido que el balance beneficio-riesgo de **diacereína** es desfavorable, por lo que el PRAC ha recomendado la suspensión de la comercialización en la Unión Europea (UE).

Esta revisión se inició a iniciativa de la Agencia de Medicamentos francesa ante la acumulación de casos de diarrea severa, así como casos de hepatotoxicidad. Se han revisado los datos procedentes de estudios no clínicos, ensayos clínicos y estudios farmacoepidemiológicos,

meta-análisis y notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas.

Los datos procedentes de ensayos clínicos muestran que **diacereína** produce un efecto laxante en el 8,5-50% de los pacientes, descrito en la mayoría de los casos como un efecto leve-moderado. Sin embargo, una proporción elevada de pacientes abandonó el tratamiento (hasta un 23%) o necesitó una reducción de dosis por este motivo, y entre un 1-10% de los pacientes sufrió una diarrea definida como intensa o severa. Los casos procedentes de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas (RAM) muestran que en la práctica clínica se han presentado algunos casos graves de diarrea con deshidratación, alteraciones electrolíticas y hospitalización.

Además, se han observado casos de elevación de enzimas hepáticas y se han notificado algunos casos graves de daño hepático agudo en los que se ha considerado que habría una posible relación causal con la diacereína.

La información procedente de ensayos clínicos y meta-análisis<sup>2-4</sup>, en cuanto a su eficacia, muestra una eficacia limitada en artrosis de cadera y rodilla. Además el efecto clínico es en todo caso lento, lo que obliga generalmente a utilizar tratamientos analgésicos y/o anti-inflamatorios (AINE) adicionales durante las primeras 4-6 semanas con el fin de aliviar los síntomas del paciente. Por otra parte, no hay pruebas para afirmar un efecto de **diacereína** sobre el deterioro estructural articular de la artrosis o en la progresión de la enfermedad a medio o largo plazo.

En cuanto a la posibilidad de establecer estrategias que puedan prevenir los riesgos observados, el PRAC ha considerado que no puede asegurarse que las posibles medidas para reducir el riesgo de diarrea y de hepatotoxicidad graves puedan ser efectivas en la práctica clínica habitual.

La recomendación del PRAC de suspender la autorización de comercialización de diacereína deberá ser ratificada por el Comité Europeo de Coordinación (CMDh), del que forman parte todas las agencias de medicamentos nacionales de la UE y, eventualmente, por la Comisión Europea, que concluirán con una decisión final y vinculante para toda la UE.

### Recomendaciones

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto y a la espera de que concluya el procedimiento para la decisión final para toda la UE, **la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:**

- **No iniciar nuevos tratamientos con medicamentos que contengan diacereína.**
- **Revisar, siguiendo la práctica asistencial habitual, los tratamientos actualmente en curso, con especial atención a la presencia de efectos adversos, y valorar en caso necesario el uso de otras alternativas terapéuticas.**

La AEMPS informará de la decisión final sobre este asunto y de cualquier nueva información relevante que pueda surgir sobre el mismo.

Se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas (RAM) al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente, pudiéndose realizar a través de la web <https://www.notificaram.es>.

## Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Diacereína: la evaluación europea concluye que el balance beneficio-riesgo es desfavorable (Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo-PRAC). Nota informativa MUH (FV), 30/2013, 8 de noviembre de 2013. Disponible en la web: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH\\_FV\\_30-2013-diacereina.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_30-2013-diacereina.htm) (consultado 04 diciembre 2013).
2. Rintelen B, Neumann K, and Leeb BF. A Meta-analysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment of osteoarthritis. Arch Intern Med 2006; 166: 1899-1906
3. Fidelix TS, Soares BG, Trevisani VF. Diacerein for osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev 2006 (Review 2009): CD005117
4. Bartels EM, Bliddal H, Schondorf PK, et al. Symptomatic efficacy and safety on diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Osteoarthritis and Cartilage 2010; 18: 289-296

### NICARDIPINO POR VÍA INTRAVENOSA (VASONASE®): RECOMENDACIONES DE USO

*El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA ha concluido la revisión de las indicaciones de uso del **nicardipino por vía intravenosa**. Se trata de un bloqueante selectivo de canales de calcio con efectos principalmente vasculares. Está indicado en el control de la hipertensión. El CHMP recomienda que **nicardipino (Vasonase®)** se administre en perfusión intravenosa continua, únicamente por especialistas en un hospital o en una Unidad de Cuidados Intensivos, y con una monitorización continua de la presión arterial. Estas recomendaciones deben ser convalidadas mediante la correspondiente decisión de la Comisión Europea.*

En la Unión Europea (UE) se han revisado las indicaciones terapéuticas de los medicamentos con **nicardipino intravenoso**, y el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA, integrado por expertos de todas las agencias nacionales europeas, recientemente, ha realizado las siguientes recomendaciones<sup>1</sup> sobre su uso bajo supervisión médica.

Nicardipino es un bloqueante selectivo de los canales de calcio con efectos principalmente vasculares.

El CHMP de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), ha revisado<sup>1</sup> el balance beneficio-riesgo de **nicardipino** para administración intravenosa (**Vasonase® solución para perfusión 1mg/ml**) en las distintas indicaciones autorizadas en los países de la UE. En España, este medicamento es de **Uso Hospitalario**.

## Recomendaciones

En base a los datos disponibles, el CHMP ha recomendado restringir sus indicaciones terapéuticas a:

1. Tratamiento de hipertensión aguda potencialmente mortal, particularmente en caso de:
  - a. Hipertensión arterial maligna / encefalopatía hipertensiva.
  - b. Disección aórtica, cuando el tratamiento con beta-bloqueantes de acción corta no es recomendable, o en combinación con beta-bloqueantes cuando ellos solos no sean efectivos.
  - c. Pre-eclampsia grave, cuando otros antihipertensivos intravenosos no estén recomendados o estén contraindicados.
4. Tratamiento de la hipertensión post-operatoria.

**Nicardipino intravenoso** estaba indicado en algunos países de la UE para el control de la hipertensión durante la cirugía y para el tratamiento de la hipertensión aguda grave con descompensación ventricular izquierda y edema pulmonar. Actualmente estas indicaciones no están recomendadas, ya que los datos disponibles no avalan su uso en estas condiciones.

## Recomendaciones

El CHMP recomienda que **nicardipino (Vasonase® solución para perfusión 1mg/ml)** se administre en perfusión intravenosa continua, únicamente por especialistas en un hospital o en una Unidad de Cuidados Intensivos y con una monitorización continua de la presión arterial.

En adultos, el tratamiento debe comenzarse con una perfusión continua de **nicardipino** a una dosis de 3-5 mg/hora. La velocidad puede incrementarse, pero no debe superar los 15 mg/hora. Cuando se alcanza la presión arterial deseada, la dosis debe reducirse progresivamente.

**Nicardipino** debe utilizarse con precaución y a dosis bajas en poblaciones especiales de pacientes, incluyendo niños y pacientes con problemas hepáticos o renales.

Estas recomendaciones deben hacerse efectivas mediante la correspondiente decisión de la Comisión Europea, que en breve se anunciará.

## Referencias

1. EMA. European Medicines Agency gives recommendations on the use of intravenous nicardipine. London, 25 October 2013. Disponible en la página web: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Intravenous\\_nicardipine\\_medicines/human\\_referral\\_000354.jsp&mid=WCOb01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Intravenous_nicardipine_medicines/human_referral_000354.jsp&mid=WCOb01ac05805c516f) (consultado 04 diciembre 2013).

### RISPERIDONA/PALIPERIDONA: RIESGO DE SÍNDROME DE IRIS FLÁCIDO INTRAOPERATORIO EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA DE CATARATAS

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha revisado la información remitida por los laboratorios titulares de los medicamentos **risperidona** y **paliperidona** para comunicar a los profesionales sanitarios un nuevo riesgo de seguridad identificado. En personas que toman medicamentos que contienen **risperidona** (**Risperdal**®, **Risperdal**® **Consta** y genéricos de **risperidona**), **paliperidona** (**Invega**®) o **palmitato de paliperidona** (**Xeplion**®) existe el riesgo de desarrollar síndrome de iris flácido intraoperatorio (IFIS) durante y después de la cirugía de cataratas. Todo paciente en tratamiento con estos medicamentos debe informar a su oftalmólogo de la utilización de estos medicamentos, en el caso de planear una cirugía de cataratas.

La AEMPS ha propuesto informar a los profesionales sanitarios mediante cartas personalizadas remitidas por los laboratorios farmacéuticos con el texto<sup>1</sup> revisado, y uniforme para todos estos medicamentos, explicando el riesgo detectado. Todos los textos de estas cartas o DHPC (del inglés, *Dear Healthcare Professional Communications*) han sido revisados por la AEMPS antes de su envío, en cuyo sobre se indica que esta circunstancia.

- En esta carta se informa a los profesionales sanitarios acerca de:
- En personas que toman medicamentos que contienen **risperidona** (**Risperdal**®, **Risperdal**® **Consta** y genéricos de **risperidona**), **paliperidona** (**Invega**®) o **palmitato de paliperidona** (**Xeplion**®) existe el riesgo de desarrollar sín-

drome de iris flácido intraoperatorio (IFIS) durante y después de la cirugía de cataratas.

- Dado que el IFIS se asocia con un aumento de complicaciones en la cirugía de cataratas, al realizar la historia clínica del paciente se deberá dejar constancia del uso actual o previo de los medicamentos anteriormente mencionados.
- Se aconseja a los cirujanos y oftalmólogos que realicen la intervención con especial precaución en este tipo de pacientes. Si existe la sospecha de que puede llegar a desarrollarse un IFIS, puede ser preciso adoptar las medidas necesarias para evitar el prolapso del iris durante la cirugía de cataratas.

Durante una supervisión rutinaria de farmacovigilancia, se detectó un aumento de la frecuencia de notificación de casos de IFIS con el uso de **risperidona**. No se han recibido notificaciones en relación a **paliperidona**, sin embargo y dado que se trata de un metabolito activo de **risperidona**, la información y recomendación contenidas en esta comunicación también aplican a **paliperidona**.

No se ha establecido el posible beneficio de interrumpir el tratamiento con **risperidona** o **paliperidona** antes de someterse a cirugía de cataratas frente al riesgo de IFIS y se debe sopesar frente al riesgo de interrumpir el tratamiento antipsicótico.

## Referencias

1. Janssen. Riesgo de síndrome de iris flácido intraoperatorio relacionado con el tratamiento con risperidona o paliperidona en pacientes sometidos a cirugía de cataratas. Comunicación dirigida a profesionales sanitarios, 11 de septiembre de 2013. Texto revisado por la AEMPS. Disponible en la página web de la AEMPS: [https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2013/REV\\_AEMPS\\_DHCP\\_risperidone\\_paliperidone11sept2013.pdf](https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2013/REV_AEMPS_DHCP_risperidone_paliperidone11sept2013.pdf) (consultado 04 diciembre 2013).

### JEXT® (EPINEFRINA) SOLUCIÓN INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA: NECESIDAD DE SUSTITUCIÓN DE LAS UNIDADES DISPENSADAS DEBIDO A UN DEFECTO DE CALIDAD

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado de los lotes defectuosos del medicamento **Jext**® solución inyectable en pluma precargada con **adrenalina/epinefrina** con un sistema de auto-inyección para situaciones de urgencia por reacción aguda anafiláctica. La AEMPS ha dado instrucciones para sustituir en las oficinas de farmacia estos lotes de **Jext**® solución inyectable por otro medicamento similar, como **Altellus**® solución inyectable.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado<sup>1,2</sup> que se han detectado problemas con el dispositivo de auto-inyección de adrenalina/epinefrina en algunas unidades del medicamento **Jext®**. Aunque el defecto es poco frecuente (0,04% de unidades afectadas por este defecto de calidad), el efecto de no administrar la dosis necesaria del medicamento puede tener graves consecuencias por lo que se aconseja a los pacientes que tengan unidades del medicamento afectado que lo cambien en una oficina de farmacia por una de sus alternativas.

Con fecha 7 de noviembre de 2013 las Autoridades Sanitarias de Dinamarca han alertado a todas las Autoridades Sanitarias de la Unión Europea sobre un posible defecto de calidad en los lotes fabricados desde el 5 de marzo de 2013 de los siguientes medicamentos:

- **Jext®** 300 microgramos solución inyectable en pluma precargada, 1 pluma precargada de 0,3 ml (Número de registro: 73187, Código Nacional: 677268).
- **Jext®** 150 microgramos solución inyectable en pluma precargada, 1 pluma precargada de 0,15 ml (Número de registro: 73186, Código Nacional: 677267).

El defecto de calidad consiste en un problema con el dispositivo de auto-inyección en algunas unidades que provoca que no se administre la dosis, habiéndose notificado algunos casos a los sistemas nacionales de farmacovigilancia.

Los lotes afectados que se han distribuido en España son los siguientes:

MEDICAMENTO	LOTES
JEXT® 150 microgramos	0000907943
	0000853458
	0000890992
	0000807537
	0000785387
JEXT® 300 microgramos	0000898804
	0000862832
	0000858433
	0000815816
	0000799412
	0000785373
	0000774777
	0000780786

Se estima que las unidades que pueden estar afectadas son el 0,04% del total. Si bien esta probabilidad

es muy baja, teniendo en cuenta que estos medicamentos se utilizan como medida de soporte vital en caso de shock anafiláctico en pacientes alérgicos, la ausencia de administración de la dosis correspondiente supone un riesgo potencial para la vida del paciente y por ello, con fecha 8 de noviembre, se ha ordenado la retirada de los lotes afectados a nivel de paciente.

Recomendaciones

Por todo ello, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda:

1. Es muy importante que los pacientes que dispongan de unidades afectadas de estos medicamentos acudan a su oficina de farmacia para tramitar el cambio de las posibles unidades afectadas por otras unidades de **Jext®** no afectadas o medicamentos alternativos en caso de falta de unidades de este primero.
2. Los medicamentos alternativos comercializados son **Altellus® 150 microgramos Niños, solución inyectable en pluma precargada, 1 jeringa precargada de 2 ml** o **Altellus® 300 microgramos Adultos, solución inyectable en pluma precargada, 1 jeringa precargada de 2 ml** según corresponda.
3. **Jext®** y **Altellus®** contienen, en ambos casos, adrenalina (epinefrina) en dos dosis de 150 o 300 microgramos en forma de solución inyectable, presentando como diferencia un **distinto dispositivo de aplicación**. Estos productos son equivalentes si se utilizan correctamente, dado que la composición y la forma farmacéutica son en ambos casos la misma, *pero para una correcta utilización los pacientes (y/o familiares) deben ser entrenados en su manejo*. Las diferencias entre ambos dispositivos de administración pueden tener relevancia en la práctica clínica y en la seguridad de los pacientes.
4. Por ese motivo, solo serán sustituidos los envases en el caso de ausencia de unidades de **Jext®**. En este caso, se autoriza que se pueda dispensar un envase del medicamento correspondiente de **Altellus®**, en el entendido de que es mejor para el paciente disponer de algún dispositivo de adrenalina que carecer de tratamiento en una situación de urgencia. En el caso de sustitución por **Altellus®**, el farmacéutico debe informar al paciente de que se trata de un **distinto dispositivo de aplicación y de la correcta utilización del mismo**.

Es de especial importancia recalcar que la probabilidad de ocurrencia de este defecto del auto-inyector es muy baja por lo que se recomienda a los pacientes

que acudan a la oficina de farmacia y no desechen las unidades de Jext® de que dispongan hasta que no puedan obtener otra unidad alternativa.

Esta sustitución se realizará en las oficinas de farmacia para los pacientes que entreguen un envase de los lotes afectados de **Jext®** sin cargo alguno para los mismos ya que ALK ABELLÓ, S.A. se hará cargo de los costes derivados de estos hechos.

La AEMPS ha contactado con los titulares de la autorización de comercialización de estos medicamentos con el fin de que se incrementen las unidades puestas en el mercado para que sea posible efectuar todas las sustituciones necesarias.

## Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Jext solución inyectable en pluma precargada: necesidad de sustitución de las unidades dispensadas debido a un defecto de calidad. Nota informativa ICM (CONT), nº 6/2013, 8 de noviembre de 2013. Disponible en la página web de la AEMPS: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/calidad/2013/NI\\_ICM-CONT\\_06-2013-jext.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/calidad/2013/NI_ICM-CONT_06-2013-jext.htm) (consultado 04 diciembre 2013).
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Alerta farmacéutica nº R 48/2013. 8 de noviembre de 2013. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/alertas/medicamentosUsoHumano/2013/calidad\\_48-2013-jext.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/alertas/medicamentosUsoHumano/2013/calidad_48-2013-jext.htm) (consultado 04 diciembre 2013).

## 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 RA**:

- 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.