

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 9, núm. 4 • juliol - setembre 2011



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Efectes indesitjats del roflumilast
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS
- Altres informacions de farmacovigilància

Efectes indesitjats del roflumilast ■

El roflumilast (Δ Daxas[®], Δ Libertek[®]) és el primer inhibidor selectiu de la fosfodiesterasa 4 (FDE4) amb activitat antiinflamatòria d'administració oral. Es va autoritzar a Europa el juliol de l'any 2010 com a tractament de manteniment de la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) greu (volum expiratori forçat en un segon [VEF₁] postbroncodilatador < 50%) associada a bronquitis crònica en pacients adults amb freqüents exacerbacions i com a teràpia addicional a un tractament broncodilatador.^{1,2} Convé recordar que està desproveït d'activitat broncodilatadora i per tant no està indicat com a tractament de rescat del broncospasme agut. D'altra banda, la teofil·lina, un inhibidor no selectiu de la fosfodiesterasa, també inhibeix la FDE4 i té acció antiinflamatòria.

El roflumilast s'ha mostrat més eficaç que placebo per millorar la funció pulmonar i per reduir les exacerbacions. No obstant, la millora de la funció pulmonar ha estat modesta i té una dubtosa rellevància clínica atès que els canvis observats en el VEF₁ van oscil·lar entre 12 i 40 ml, molt per sota dels 120 ml que es consideren clínicament significatius.^{3,5} També ha mostrat reduccions variables en les taxes d'exacerbació. Es desconeixen els efectes del roflu-

milast afegit al tractament convencional ni s'ha comparat amb el tractament convencional. No s'ha demostrat el benefici real que pot aportar el roflumilast afegit a la combinació d'un broncodilatador de llarga durada i un corticoide inhalat, o en comptes d'un corticoide inhalat.⁶

El Consorci Escocès de Medicaments (SMC) no recomana l'ús de roflumilast en el tractament de la MPOC perquè, tot i que s'ha mostrat més eficaç que placebo per millorar la funció pulmonar i per reduir les exacerbacions, els seus efectes sobre la qualitat de vida són limitats, i no ha estat comparat amb el tractament de referència.⁷

Els efectes adversos més freqüents del roflumilast són diarrea, pèrdua de pes, pèrdua de gana, nàusees, dolor abdominal, insomni i cefalea. Amb menys freqüència s'ha relacionat amb l'aparició d'alteracions psiquiàtriques, infeccions, trastorns immunològics i càncer.⁵ Hi ha preocupació per la toxicitat d'aquest medicament i, de fet, la seva autorització a Europa s'acompanya de condicions i restriccions que pretenen garantir-ne un ús segur. Una d'aquestes condicions ha estat l'elaboració d'un material didàctic destinat als potencials prescriptors del medicament i d'unes fitxes per als pacients, amb l'objectiu d'assegurar el coneixement de les contraindicacions, advertències i precaucions d'ús, interaccions i reaccions adverses, així com l'estret seguiment dels pa-

cients.⁸ Cal informar als pacients dels possibles riscos del medicament, de les precaucions a adoptar i donar-li una targeta on ha de registrar regularment el seu pes i presentar-la en les visites de control.

La **pèrdua de pes** és un efecte advers que cal vigilar de forma regular i cal interrompre el tractament quan aquesta sigui clínicament preocupant. És un factor de mal pronòstic en malalts amb MPOC. Als assaigs clínics la pèrdua de pes es va observar en el 3,4% dels pacients i, amb la retirada del tractament la majoria el van recuperar als tres mesos.

Pel que fa a les **alteracions psiquiàtriques**, preocupa especialment la **ideació i/o els comportaments suïcides**. Durant els assaigs clínics es van notificar 3 suïcidis i 2 intents de suïcidi en el grup de pacients tractats amb roflumilast i cap en els grups tractats amb placebo. No es pot descartar que el roflumilast incrementi el risc de suïcidi i per tant, no es recomana el seu ús en pacients amb història de depressió associada a ideació i/o comportaments suïcides.

S'ha identificat també un **risc potencial d'infeccions i trastorns immunològics**. Es recomana no iniciar el tractament o retirar-lo en pacients amb malalties immunològiques greus, amb infeccions agudes greus o tractats amb fàrmacs immunosupressors (exclosos els corticoides sistèmics a curt termini).

En pacients amb **càncer** es recomana no iniciar o interrompre el tractament amb roflumilast. Tampoc no se'n recomana l'ús en pacients amb insuficiència cardíaca congestiva. Atès que no hi ha dades clíniques que donin suport a la combinació de roflumilast i teofil·lina, no es recomana l'associació.

El roflumilast es metabolitza a través del CYP3A4 i CYP3A2, de manera que els inductors potents d'aquests enzims poden disminuir la seva eficàcia i els inhibidors poden incrementar el risc de reaccions adverses.

Està contraindicat en pacients amb insuficiència hepàtica moderada o greu i cal precaució en cas d'insuficiència lleu.

Fins al 10 d'octubre, el SEFV ha recollit 88 notificacions espontànies de sospita de reaccions adverses per roflumilast que descriuen 224 reaccions adverses. Les més freqüents han estat les reaccions gastrointestinals (29%), sobretot diarrea (24 casos) i nàusees (15), les psiquiàtriques (21,9%), sobretot insomni (16) i ansietat (8) i els trastorns nutricionals (11,2%), sobretot la pèrdua de gana (11) i la pèrdua de pes (8). S'han notificat 6 casos d'ideació i/o comportament suïcida. De les 88 notificacions, 8 (10%) han estat notificades a Catalunya, i es tracta de casos de cefalea, diarrea i dolor abdominal, diarrea i nàusees, taquicàrdia ventricular, hiponatrèmia, insomni, ginecomàstia, hemorràgia gastrointestinal.

Les dades de consum a Catalunya durant els primers sis mesos de comercialització indiquen que actualment hi ha uns 800 pacients tractats amb roflumilast.

El roflumilast, com a contrapartida a una modesta eficàcia en un grup molt seleccionat de pacients, presenta nombrosos efectes indesitjats que poden qüestionar la seva relació benefici-risc. Per tal de conèixer millor el seu perfil de toxicitat, recordeu que cal notificar qualsevol sospita de reacció adversa per roflumilast al Centre de Farmacovigilància de Catalunya.

Bibliografia

1. Fitxa Tècnica Daxas. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001179/WC500095209.pdf (consultat 05/10/2011)
2. Fitxa Tècnica Libertek. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002399/WC500103193.pdf (consultat 05/10/2011)
3. <http://www.nyrdoc.nhs.uk/docs/eva/NETAG%20appraisal%20report%20-%20Roflumilast%20in%20COPD%20-July2010.pdf>
4. Roflumilast for severe COPD? Drug Ther Bull 2011; 49(4) : 45-48.
5. Diego L, Robert L. Novetats terapèutiques 2011. Butll Inf Ter 2011; 22(5):25-27.
6. Public Assessment Report. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001179/WC500095213.pdf (consultat 05/10/2011)
7. Scottish Medicines Consortium. Disponible a: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/roflumilast_Daxas.pdf (consultat 05/10/2011)
8. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Conditions_imposed_on_member_states_for_safe_and_effective_use/human/002399/WC500103195.pdf (consultat 05/10/2011)

Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS ■

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a:

<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2165/comrised.htm>

■ Pioglitazona: possible risc de càncer de bufeta

La possible associació entre l'ús de pioglitazona i el càncer de bufeta se segueix des de l'autorització del medicament a Europa l'any 2000. L'augment del nombre de notificacions espontànies d'aquesta associació va motivar que el Comitè de Medicaments d'ús Humà (CHMP) de l'EMA n'avalués l'impacte sobre la relació benefici-risc.

En un estudi epidemiològic en una cohort de pacients diabètics tractats amb pioglitazona no es va observar associació entre el càncer de bufeta i aquest fàrmac. No obstant, el risc augmentava lleugerament amb la dosi i la durada del tractament, i l'increment de risc va ser significatiu entre els tractats amb pioglitazona durant més de dos anys. Els resultats d'un altre estudi de cohorts retrospectiu sobre la possible relació entre la pioglitazona i el càncer de bufeta suggereixen un petit augment de risc. Arran d'aquestes dades, el 7 de juny l'Agència francesa va decidir suspendre l'autorització de comercialització de la pioglitazona a França i l'Agència alemanya de medicaments va recomanar que no es comencessin nous tractaments amb pioglitazona fins a la finalització de l'avaluació del CHMP.

Els resultats d'una metanàlisi d'assaigs clínics posterior tampoc no permeten excloure un possible risc en tractaments de curta durada.

El passat mes de juliol l'EMA va concloure que en determinats pacients amb diabetis de tipus II el balanç benefici-risc del tractament amb medicaments que contenen pioglitazona es manté favorable, sempre que se segueixin les contraindicacions i advertències dirigides a minimitzar el risc potencial de càncer de bufeta que s'ha vist en aquests estudis.

Trobareu més informació a:

http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_13-2011.htm

■ Vareniclina (Champix®): nova anàlisi del risc cardiovascular

La vareniclina està autoritzada a Espanya des d'octubre de 2006, i la fitxa tècnica inclou informació sobre possibles reaccions adverses cardiovasculars associades al seu ús. El juliol passat l'AEMPS va informar sobre la revisió dels resultats d'una metanàlisi recent sobre els efectes adversos cardiovasculars associats a l'ús de la vareniclina per part de l'EMA.

A la metanàlisi es van incloure 14 assaigs clínics amb una durada màxima d'un any i 8.216 pacients tractats amb vareniclina o bé placebo, i s'hi van avaluar els efectes cardiovasculars com l'infart de miocardi, l'ictus, les alteracions del ritme cardíac, la insuficiència cardíaca i la mort de causa cardiovascular. Tot i que van ser poc freqüents, es va registrar un nombre lleugerament més alt d'efectes cardiovasculars en el grup tractat amb vareniclina (1,06%) que en el grup placebo (0,82%), sense diferències en la mortalitat.

Ateses les limitacions metodològiques de la metanàlisi, el CHMP ha conclòs que la relació benefici-risc de la vareniclina és favorable i que el lleuger augment de risc d'efectes adversos cardiovasculars no supera el benefici que aporta aquest medicament en els pacients que volen deixar de fumar.

Trobareu més informació a:

www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_15-2011.htm

■ Derivats terpènics en supositoris: restriccions d'ús en nens

El setembre passat l'AEMPS va informar sobre la contraindicació de l'ús de medicaments en forma de supositoris que contenen derivats terpènics (càmfora, cineol, citral, eucaliptus, mentol, niaouli, pi, terpineol, terpina, farigola i trementina) en nens de menys de 30 mesos o bé amb antecedents d'epilèpsia o de convulsions febrils.

Els derivats terpènics s'obtenen sobretot de les plantes i a Europa es troben disponibles com a principis actius de medicaments en diferents formes d'administració (tòpica, oral, inhalada i rectal). L'ús més habitual d'aquests fàrmacs és per al tractament de la tos, les alteracions bronquials i els símptomes catarrals. A Espanya hi ha autoritzats diversos medicaments que contenen derivats terpènics en forma de supositoris i estan indicats en nens de menys de 30 mesos, però només hi ha comercialitzades Brota® rectal supositoris nens i Pilka® supositoris lactants i nens.

A instància de les autoritats franceses, el CHMP de l'EMA va revisar la relació benefici-risc d'aquests medicaments i va concloure que hi ha risc d'alteracions neurològiques, sobretot convulsions, associades a l'ús de supositoris que contenen derivats terpènics en els nens de menys de 30 mesos o amb antecedents de convulsions febrils o d'epilèpsia. Per aquest motiu, en contraindica l'ús en nens d'aquest grup d'edat o amb els antecedents esmentats.

La revisió del CHMP també conclou que l'eficàcia d'aquests medicaments no ha estat demostrada, atès que no hi ha assaigs clínics controlats que n'avaluïn l'eficàcia en els nens. Aquestes contraindicacions d'ús no afecten les presentacions farmacèutiques que continguin derivats terpènics d'administració tòpica, oral o inhalada.

Trobareu més informació a:

http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_17-2011.htm

Altres informacions de farmacovigilància ■

■ Risc de rabdomiòlisi per interacció entre l'àcid fusídic i les estatines

L'àcid fusídic (Fucidine®) és un antibiòtic bacterios-tàtic que està indicat per al tractament de les infeccions estafilocòcciques, tant locals com generalitzades, sobretot quan es tracta de soques resistents i quan els pacients són al·lèrgics a altres antibiòtics. Atesa la bona penetració òssia o tissular, s'utilitza en cas d'infeccions com l'osteomielitis per estafilococ, en combinació amb un altre antibiòtic.

És conegut que la seva administració conjunta amb una estatina pot incrementar les concentracions plasmàtiques d'ambdós fàrmacs i augmentar les concentracions de CPK, amb risc de rabdomiòlisi. No es coneix del tot el mecanisme de la interacció, però es podria produir amb qualsevol estatina.

Tot i que l'ús d'aquesta combinació està contraindicat,¹ en els darrers anys s'han descrit nous casos de casos de rabdomiòlisi, alguns amb desenllaç mortal, associats a la interacció entre l'àcid fusídic i una estatina.²⁻⁴ Per aquest motiu, l'EMA, a través del Grup de Treball de Farmacovigilància, ha revisat els casos procedents de notificació espontània i els publicats en les revistes mèdiques sobre el risc de rabdomiòlisi associada a l'ús concomitant d'àcid fusídic per via sistèmica i les estatines.

Per tant, a causa del risc de rabdomiòlisi greu i potencialment mortal, l'àcid fusídic per via sistèmica no s'ha de prescriure juntament amb les estatines, i es recomana suspendre l'estatina en pacients tractats que necessitin tractament sistèmic amb àcid fusídic.⁵ Per tal d'assegurar que l'àcid fusídic s'ha eliminat, l'estatina es podria reintroduir 7 dies després de la darrera dosi d'àcid fusídic.⁶

Bibliografia

1. Fucidine (fusidat sòdic). Fitxa tècnica. Consultat 18 d'octubre 2011. Disponible a <https://sinaern4.agedmed.es/consaern/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=39143&formato=pdf&formulario=FICHAS>
2. Burtenshaw AJ, Sellors G, Downing R. Presumed interaction of fusidic acid with simvastatin. *Anaesthesia*. 2008;63:656-58.
3. O'Mahony C, Campbell VL, Al-Khayatt MS, Brull DJ. Rhabdomyolysis with atorvastatin and fusidic acid. *Postgrad Med J*. 2008;84:325-7.
4. Magee CN, Medani SA, Leavey SF, Conlon PJ, Clarkson MR. Severe rhabdomyolysis as a consequence of the interaction of fusidic acid and atorvastatin. *Am J Kidney Dis*. 2010;56:e11-15.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual, juliol 2011. Consultat 18 d'octubre 2011. Disponible a http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2011/julio/docs/informe-mensual_julio-2011.pdf
6. Drug Safety Update. 2011;5:A1. Consultat 18 d'octubre 2011. Disponible a <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con129002.pdf>

■ Antipsicòtics i gestació: efectes extrapiramidals en els neonats

En una revisió recent es conclou que l'ús antipsicòtics durant el darrer trimestre de la gestació s'associa a un augment del risc d'efectes extrapiramidals i/o símptomes de retirada en els neonats.^{1,2} S'ha considerat que seria un efecte de grup i s'inclourà aquesta possible reacció adversa a les fitxes tècniques.

Cal avaluar en cada cas la relació benefici-risc del tractament antipsicòtic durant la gestació. En general, és aconsellable administrar la menor dosi del fàrmac necessària per controlar la malaltia materna i evitar els preparats d'alliberació sostinguda per limitar l'exposició neonatal. En els neonats exposats a antipsicòtics durant el tercer trimestre de la gestació, es recomana avaluar l'aparició de símptomes, com agitació, hipertonia o hipotonia, tremolor, somnolència, trastorns de l'alimentació i dificultat respiratòria. Els símptomes poden variar en gravetat i durada, i s'han de monitoritzar i tractar (si és necessari) en cada cas.

Bibliografia

1. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/07/WC500109581.pdf
2. US Food and Drug Administration safety information on antipsychotic drugs and treatment during pregnancy. Consultat 18 d'octubre 2011. Disponible a <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm244175.htm>

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Director Carles Constante.

Comitè editorial Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Eduard Diogène, Núria Garcia, Ma José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Neus Rams.

Conflicte d'interès. Els membres del comitè editorial declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquest butlletí.

Subscripcions i baixes: a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 1696-4136 - Dipòsit Legal B-6420-2003

<http://medicaments.gencat.cat>