

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 9, n.º 4 • julio - septiembre 2011



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Efectos adversos del roflumilast
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS
- Otras informaciones de farmacovigilancia

Efectos adversos del roflumilast ■

El roflumilast (Δ Daxas[®], Δ Libertek[®]) es el primer inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 4 (FDE4) con actividad antiinflamatoria de administración oral. Se autorizó en Europa en julio del 2010 como tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave (volumen espiratorio forzado en un segundo [VEF1] postbroncodilatador < 50%) asociada a bronquitis crónica en pacientes adultos con frecuentes exacerbaciones y como terapia adicional a un tratamiento broncodilatador.^{1,2} Conviene recordar que está desprovisto de actividad broncodilatadora y por tanto no está indicado como tratamiento de rescate del broncospasmo agudo. Por otro lado, la teofilina, un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa, también inhibe la FDE4 y tiene acción antiinflamatoria.

El roflumilast se ha mostrado más eficaz que placebo para mejorar la función pulmonar y para reducir las exacerbaciones. Sin embargo, la mejoría de la función pulmonar ha sido modesta y de relevancia clínica dudosa, dado que los cambios observados en el VEF1 oscilaron entre 12 y 40 ml, mucho por debajo de los 120 ml que se consideran clínicamente significativos.^{3,5} También ha mostrado reducciones variables en las tasas de exacerbación. Se desconocen los efectos del roflumilast añadido al tratamiento convencional ni

se ha comparado con el tratamiento convencional. No se ha demostrado el beneficio real que puede aportar el roflumilast añadido a la combinación de un broncodilatador de larga duración y un corticoide inhalado, o en vez de un corticoide inhalado.⁶

El Consorcio Escocés de Medicamentos (SMC) no recomienda el uso de roflumilast en el tratamiento de la EPOC porque, aunque se ha mostrado más eficaz que placebo para mejorar la función pulmonar y para reducir las exacerbaciones, sus efectos sobre la calidad de vida son limitados, y no ha sido comparado con el tratamiento de referencia.⁷

Los efectos adversos más frecuentes del roflumilast son diarrea, pérdida de peso, pérdida de apetito, náuseas, dolor abdominal, insomnio y cefalea. Con menor frecuencia se ha relacionado con la aparición de alteraciones psiquiátricas, infecciones, trastornos inmunológicos y cáncer.⁵ Preocupa la toxicidad de este medicamento y, de hecho, su autorización en Europa se acompaña de condiciones y restricciones que pretenden garantizar un uso seguro. Una de estas condiciones ha sido la elaboración de un material didáctico destinado a los potenciales prescriptores del medicamento y de unas fichas para los pacientes, con el objetivo de asegurar el conocimiento de las contraindicaciones, advertencias y precauciones de uso, interacciones y reacciones adversas, así como el estrecho seguimiento de los pacientes.⁸ Hay que informar a los pacientes de los posibles riesgos del medicamento, de las precauciones a adoptar y darle una tarjeta don-

de debe registrar regularmente su peso y presentarla en las visitas de control.

La **pérdida de peso** es un efecto adverso que hay que vigilar de forma regular y hay que interrumpir el tratamiento cuando ésta sea clínicamente preocupante. Es un factor de mal pronóstico en pacientes con EPOC. En los ensayos clínicos la pérdida de peso se observó en el 3,4% de los pacientes y con la retirada del tratamiento la mayoría lo recuperaron a los tres meses.

En cuanto a las **alteraciones psiquiátricas**, preocupa especialmente la **ideación y/o los comportamientos suicidas**. Durante los ensayos clínicos se notificaron 3 suicidios y 2 intentos de suicidio en el grupo de pacientes tratados con roflumilast y ninguno en los grupos tratados con placebo. No se puede descartar que el roflumilast incremente el riesgo de suicidio y por tanto, no se recomienda su uso en pacientes con historia de depresión asociada a ideación y/o comportamientos suicidas.

Se ha identificado también un **riesgo potencial de infecciones y trastornos inmunológicos**. Se recomienda no iniciar el tratamiento o retirarlo en pacientes con enfermedades inmunológicas graves, con infecciones agudas graves o tratados con fármacos inmunosupresores (excluidos los corticoides sistémicos a corto plazo).

En pacientes con **cáncer** se recomienda no iniciar o interrumpir el tratamiento con roflumilast. Tampoco se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. Dado que no hay datos clínicos que apoyen la combinación de roflumilast y teofilina, no se recomienda la asociación.

El roflumilast se metaboliza a través del CYP3A4 y CYP3A2, de manera que los inductores potentes de estas enzimas pueden disminuir su eficacia y los inhibidores pueden incrementar el riesgo de reacciones adversas.

Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave y hay que tener precaución en caso de insuficiencia leve.

Hasta el 10 de octubre, el SEFV ha recogido 88 notificaciones espontáneas de sospecha de reacciones adversas por roflumilast que describen 224 reacciones adversas. Las más frecuentes han sido las reacciones gastrointestinales (29%), sobre todo diarrea (24 casos) y náuseas (15), las psiquiátricas (21,9%), sobre todo insomnio (16) y ansiedad (8) y los trastornos nutricionales (11,2%), sobre todo la pérdida de apetito (11) y de peso (8). Se han notificado 6 casos de ideación y/o comportamiento suicida. De las 88 notificaciones, 8 (10%) han sido notificadas en Cataluña, y se trata de casos de cefalea, diarrea y dolor abdominal, diarrea y náuseas, taquicardia ventricular, hiponatremia, insomnio, ginecomastia, hemorragia gastrointestinal.

Los datos de consumo en Cataluña durante los primeros seis meses de comercialización indican que actualmente hay unos 800 pacientes tratados con roflumilast.

El roflumilast, como contrapartida a una modesta eficacia en un grupo muy seleccionado de pacientes, presenta numerosos efectos adversos que pueden cuestionar su relación beneficio-riesgo. Con el fin de conocer mejor su perfil de toxicidad, recuerden que hay que notificar cualquier sospecha de reacción adversa por roflumilast en el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña.

Bibliografía

1. Ficha técnica Daxas. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001179/WC500095209.pdf (consultado 05/10/2011)
2. Ficha técnica Libertek. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002399/WC500103193.pdf (consultado 05/10/2011)
3. <http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/eva/NETAC%20appraisal%20report%20-%20Roflumilast%20in%20COPD%20-July2010.pdf> (consultado 05/10/2011)
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;22:25-27.
6. Public Assessment Report. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001179/WC500095213.pdf (consultado 05/10/2011)
7. Scottish Medicines Consortium. Disponible en: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/roflumilast_Daxas.pdf (consultado 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 (consultado 05/10/2011)

Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS ■

Pueden encontrar los textos completos de estas comunicaciones en:

<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/es/dir88/doc4892.html>

■ Pioglitazona: posible riesgo de cáncer de vejiga

La posible asociación entre el uso de pioglitazona y el cáncer de vejiga se sigue desde la autorización del medicamento en Europa en el 2000. El aumento del número de notificaciones espontáneas de esta asociación motivó que el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA evaluara el impacto sobre la relación beneficio-riesgo.

En un estudio epidemiológico en una cohorte de pacientes diabéticos tratados con pioglitazona no se observó asociación entre el cáncer de vejiga y este fármaco. Sin embargo, el riesgo aumentaba ligeramente con la dosis y la duración del tratamiento, y el incremento de riesgo fue significativo entre los tratados con pioglitazona durante más de dos años. Los resultados de otro estudio de cohortes retrospectivo sobre la posible relación entre la pioglitazona y el cáncer de vejiga sugieren un pequeño aumento de riesgo. A raíz de estos datos, el 7 de junio la Agencia francesa decidió suspender la autorización de comercialización de la pioglitazona en Francia y la Agencia alemana de medicamentos recomendó que no se iniciaran nuevos tratamientos con pioglitazona hasta que finalizara la evaluación del CHMP.

Los resultados de un metanálisis de ensayos clínicos tampoco permiten excluir un posible riesgo en tratamientos de corta duración.

En julio pasado la EMA concluyó que en determinados pacientes con diabetes de tipo II la relación beneficio-riesgo del tratamiento con medicamentos que contienen pioglitazona se mantiene favorable, siempre que se sigan las contraindicaciones y advertencias dirigidas a minimizar el riesgo potencial de cáncer de vejiga que se ha visto en estos estudios.

Encontrarán más información en:

www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NIMUH_13-2011.htm

■ Vareniclina (Champix®): nuevo análisis del riesgo cardiovascular

La vareniclina está autorizada en España desde octubre de 2006, y la ficha técnica incluye información sobre posibles reacciones adversas cardiovasculares asociadas a su uso. En julio pasado la AEMPS informó sobre la revisión de los resultados de un metanálisis reciente sobre los efectos adversos cardiovasculares asociados al uso de la vareniclina por parte de la EMA.

En el metanálisis se incluyeron 14 ensayos clínicos con una duración máxima de un año y 8.216 pacientes tratados con vareniclina o bien placebo, y se evaluaron los efectos cardiovasculares como infarto de miocardio, ictus, alteraciones del ritmo cardíaco, insuficiencia cardíaca y muerte de causa cardiovascular. Aunque fueron poco frecuentes, se registró un número ligeramente mayor de efectos cardiovasculares en el grupo tratado con vareniclina (1,06%) que en el grupo placebo (0,82%), sin diferencias en la mortalidad.

Dadas las limitaciones metodológicas del metanálisis, el CHMP ha concluido que la relación beneficio-riesgo de la vareniclina es favorable y que el ligero aumento de riesgo de efectos adversos cardiovasculares no supera el beneficio que aporta este medicamento en los pacientes que quieren dejar de fumar.

Encontrarán más información en:

www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NIMUH_15-2011.htm

■ Derivados terpénicos en supositorios: restricciones de uso en niños

En septiembre pasado la AEMPS informó sobre la contraindicación del uso de medicamentos en forma de supositorios que contienen derivados terpénicos (alcanfor, cineol, citral, eucalipto, mentol, niaouli, pino, terpineol, terpina, romero y trementina) en niños menores de 30 meses o bien con antecedentes de epilepsia o de convulsiones febriles.

Los derivados terpénicos se obtienen sobre todo de las plantas y en Europa se encuentran disponibles como principios activos de medicamentos en diferentes formas de administración (tópica, oral, inhalada y rectal), que se usan para el tratamiento de la tos, las alteraciones bronquiales y los síntomas catarrales. En España se han autorizado varios medicamentos que contienen derivados terpénicos en forma de supositorios y están indicados en niños menores de 30 meses, pero sólo están comercializadas Brota® rectal supositorios niños y Pilka® supositorios lactantes y niños.

A instancia de las autoridades francesas, el CHMP de la EMA revisó la relación beneficio-riesgo de estos medicamentos y concluyó que hay riesgo de alteraciones neurológicas, sobre todo convulsiones, asociadas al uso de supositorios que contienen derivados terpénicos en los niños menores de 30 meses o con antecedentes de convulsiones febriles o de epilepsia. Por este motivo, contraindica su uso en niños de este grupo de edad o con los antecedentes comentados.

La revisión del CHMP también concluye que la eficacia de estos medicamentos no ha sido demostrada, dado que no hay ensayos clínicos controlados en los que se evalúe su eficacia en los niños. Estas contraindicaciones de uso no afectan las presentaciones farmacéuticas que contengan derivados terpénicos de administración tópica, oral o inhalada.

Encontrarán más información en:

www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NIMUH_17-2011.htm

Otras informaciones de farmacovigilancia ■

■ Riesgo de rabdomiólisis por interacción entre el ácido fusídico y las estatinas

El ácido fusídico (Fucidine®) es un antibiótico bacteriostático indicado para el tratamiento de las infecciones estafilocócicas, tanto locales como generalizadas, sobre todo cuando se trata de cepas resistentes y cuando los pacientes son alérgicos a otros antibióticos. Dada la buena penetración ósea o tisular, se utiliza en caso de infecciones como la osteomielitis por estafilococo, en combinación con otro antibiótico.

Es conocido que su administración conjunta con una estatina puede incrementar las concentraciones plasmáticas de ambos fármacos y aumentar las concentraciones de CPK, con riesgo de rabdomiólisis. No se conoce del todo el mecanismo de la interacción, pero se podría producir con cualquier estatina. Aunque el uso de esta combinación está contraindicado,¹ en los últimos años se han descrito nuevos casos de rabdomiólisis, algunos con desenlace mortal, asociados a la interacción entre el ácido fusídico y una estatina.²⁻⁴ Por este motivo, la EMA, a través del Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia, ha revisado los casos procedentes de notificación espontánea y los publicados en las revistas médicas sobre el riesgo de rabdomiólisis asociada al uso concomitante de ácido fusídico por vía sistémica y las estatinas.

Por tanto, a causa del riesgo de rabdomiólisis grave y potencialmente mortal, el ácido fusídico por vía sistémica no se debe prescribir junto con las estatinas, y se recomienda suspender la estatina en pacientes tratados que necesiten tratamiento sistémico con ácido fusídico.⁵ Con el fin de asegurar que el ácido fusídico se ha eliminado, la estatina se podría reintroducir 7 días tras la última dosis de ácido fusídico.⁶

Bibliografía

1. Fucidine (fusidato sódico). Ficha técnica. Consultado 18 de octubre 2011. Disponible en <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/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, julio 2011. Consultado 18 de octubre 2011. Disponible en www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2011/julio/docs/informe-mensual_julio-2011.pdf
6. Drug Safety Update. 2011;5:A1. Consultado 18 de octubre 2011. Disponible en www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con129002.pdf

■ Antipsicóticos y gestación: efectos extrapiramidales en los neonatos

En una revisión reciente se concluye que el uso de antipsicóticos durante el último trimestre de la gestación se asocia a un aumento del riesgo de efectos extrapiramidales y/o síntomas de retirada en los neonatos.^{1,2} Se ha considerado que sería un efecto de grupo y se incluirá esta posible reacción adversa en las fichas técnicas.

Hay que evaluar en cada caso la relación beneficio-riesgo del tratamiento antipsicótico durante la gestación. En general, es aconsejable administrar la menor dosis del fármaco necesaria para controlar la enfermedad materna y evitar los preparados de liberación sostenida para limitar la exposición neonatal. En los neonatos expuestos a antipsicóticos durante el tercer trimestre de la gestación, se recomienda evaluar la aparición de síntomas, como agitación, hipertonia o hipotonía, temblor, somnolencia, trastornos de la alimentación y dificultad respiratoria. Los síntomas pueden variar en gravedad y duración, y se deben monitorizar y tratar (si es necesario) en cada caso.

Bibliografía

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. Consultado 18 de octubre 2011. Disponible en www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm244175.htm

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Director Carles Constante.

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

Conflicto de interés. Los miembros del comité editorial declaran no tener ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de este boletín.

Subscripciones i bajas: en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

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

<http://medicaments.gencat.cat>