

## Índice

1. Seguridad de roflumilast
2. Trastornos de la eyaculación con silodosina
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos
  - 3.1. Ácido fusídico-interacción con estatinas: rabdomiolisis
  - 3.2. Antipsicóticos: efectos extrapiramidales y síntomas de retirada en recién nacidos tras exposición durante el embarazo
  - 3.3. Dronedarona (MULTAQ®): reevaluación de su relación beneficio-riesgo
  - 3.4. Pioglitazona: evaluación europea sobre su posible asociación con el cáncer de vejiga
  - 3.5. Vareniclina: evaluación de un nuevo análisis sobre reacciones cardiovasculares
  - 3.6. Anticonceptivos orales que contienen drospirenona como progestágeno: riesgo de tromboembolismo venoso
  - 3.7. Buflomedil (Lofton®): suspensión de comercialización
  - 3.8. Cilostazol (▲Ekistol®, ▲Pletal®): reacciones adversas cardiovasculares
  - 3.9. Plantago ovata: reacciones de hipersensibilidad por inhalación
  - 3.10. Temezolimus (Torisel®): acontecimientos adversos con desenlace mortal en pacientes con insuficiencia hepática
  - 3.11. Bortezomib (Velcade®): se elimina la contraindicación de uso en pacientes con insuficiencia hepática grave

### Suscripción gratuita en:

<https://www.seguridadmedicamento.saludmadrid.org/>

o en

<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

Este Boletín es una publicación destinada a profesionales sanitarios de la Comunidad de Madrid, con el fin de informar sobre los resultados del programa de Notificación Espontánea de Reacciones Adversas a Medicamentos y sobre las actividades de Farmacovigilancia. Los artículos y notas publicadas en el Boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

#### Comité de Redacción:

Carmen Esteban Calvo. Amparo Gil López-Oliva.  
Carmen Ibáñez Ruiz

## Seguridad de roflumilast

# 1

Este medicamento fue autorizado por la Agencia Europea del Medicamento en julio de 2010 con condiciones o restricciones que debían ser aplicadas en todos los estados miembros de la Unión Europea con objeto de garantizar un uso seguro y efectivo<sup>1</sup>. Entre estas condiciones se incluía un material didáctico, destinado a los médicos que potencialmente pueden prescribirlo y unas tarjetas para los pacientes.

En el material que deben recibir los médicos, al igual que en la ficha técnica<sup>2</sup> se incluye la información de la indicación autorizada, pero sobre todo se refuerza la información de en qué pacientes NO está indicado el roflumilast. También se recoge en este material didáctico las reacciones adversas (RAM) sobre las que es importante advertir a los pacientes y las que hay que vigilar estrechamente, así como la actitud que se debe tener si aparecen.

■ **Está indicado** en pacientes adultos, con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave (VEMS post-broncodilatador inferior al 50% del normal) asociada a bronquitis crónica, con un historial de exacerbaciones frecuentes, como tratamiento de mantenimiento, adicional a un tratamiento broncodilatador.

■ **No está indicado** en el resto de pacientes con EPOC ni en pacientes con asma o con déficit de alfa-1 antitripsina.

■ **No está indicado** como medicación de rescate para aliviar el broncoespasmo agudo.

En el momento de prescribir roflumilast **se debe informar al paciente de los posibles riesgos y de las precauciones que debe**

**adoptar y se le debe dar la tarjeta, indicándole cómo debe utilizarla y que la presente en cada revisión.**

### Se debe informar y vigilar:

□ **Pérdida de peso:** En los pacientes con peso inferior a lo normal se debe vigilar el peso en cada visita. Se aconseja que los pacientes registren periódicamente el peso en la tarjeta del paciente. Si se produce una disminución clínicamente relevante y no justificada se deberá suspender el tratamiento y realizar un seguimiento en los meses siguientes.

En los ensayos clínicos la pérdida de peso se comunicó en el 3,4% de los pacientes y la mayoría recuperaron el peso perdido a los 3 meses de suspender el tratamiento.

En el plan de gestión de riesgos<sup>3</sup> autorizado para este medicamento se prevé vigilar esta reacción adversa, además de con la notificación espontánea, con un estudio observacional comparativo de larga duración.

□ **Alteraciones psiquiátricas:** No se recomienda su uso en pacientes con historial de depresión asociada a ideas o comportamiento suicida. Se evaluará la relación beneficio/riesgo si antes o durante el tratamiento aparecen síntomas psiquiátricos o si se añade medicación con riesgo de producir cuadros psiquiátricos. Se debe instar a los pacientes a que informen a su médico si aparece cualquier cambio del comportamiento, del ánimo y especialmente si aparecen ideas o comportamientos suicidas.

Durante los ensayos clínicos se notificaron 5 casos de suicidio (3 consumados y 2 tentativas) en el grupo de pacientes tratados con roflumilast y ninguno en el grupo control. Desde un punto de vista

farmacodinámico es biológicamente plausible que este medicamento incremente el riesgo de suicidio y la información de los ensayos clínicos no puede descartar este incremento<sup>3</sup>, motivo por el que se ha incluido como uno de los riesgos a vigilar de forma estrecha con objeto de prevenirlo en la medida de lo posible.

En el plan de gestión de riesgos la actividad propuesta para vigilarlo es la notificación espontánea.

❑ **Está contraindicado** en pacientes con **insuficiencia hepática moderada o grave** (Child-Pugh B o C) y se debe proceder con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve (estadio A), porque no existe información en estas poblaciones que permita hacer recomendaciones de ajuste de dosis.

❑ No se recomienda el uso en pacientes con **insuficiencia cardíaca congestiva** NYHA grados 3 y 4 porque no se ha estudiado en esta población.

❑ **Tumores malignos:** Estos paciente fueron excluidos de los ensayos clínicos y aunque los estudios de carcinogénesis no han detectado potencial carcinogénico se recomienda que no se utilice o que se interrumpa en pacientes con cualquier tipo de cáncer, excluido el carcinoma de células basales. Este riesgo potencial será vigilado con la notificación espontánea y con un estudio observacional comparativo de larga duración.

❑ **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 y se advierte que es muy poca la experiencia en pacientes con infecciones latentes, como tuberculosis, hepatitis vírica o virus herpes zoster. Las infecciones serán vigiladas dentro de la farmacovigilancia rutinaria, pero también en el estudio observacional comparativo de larga duración.

❑ **Uso de otros medicamentos:** El roflumilast se metaboliza mediante las isoenzimas CYP3A4 y CYP1A2, por este motivo los

inductores potentes como la rifampicina, el fenobarbital, la carbamazepina o la fenitoina pueden disminuir su eficacia.

Los inhibidores de la CYP1A2 como la fluvoxamina o los inhibidores duales de la 3A4 y de la 1A2 como la enoxacina y la cimetidina pueden incrementar el riesgo de reacciones adversas; este riesgo también existe en poblaciones con una elevada inhibición de la fosfodiesterasa 4, como las mujeres de raza negra no fumadoras, ya que el roflumilast parece actuar mediante la inhibición de la fosfodiesterasa 4.

No existen datos clínicos sobre la combinación con teofilina, por lo que NO se recomienda dicha asociación.

### NOTIFICACIONES EN FEDRA

Hasta el 25 de agosto de 2011 se habían incorporado a la base de Farmacovigilancia Española de Reacciones Adversas (FEDRA) 79 casos notificados con roflumilast, todos ellos notificados espontáneamente, 13 casos (16,4%) cargados desde el Centro de Farmacovigilancia de Madrid, notificados en 14 ocasiones.

Las reacciones adversas se han notificado en pacientes de 51 a 88 años de edad (en 10 no consta la edad), 62 varones y 16 mujeres (en 1 no consta el género). Hay un fallecimiento, 14 pacientes requirieron ingreso por la RAM, en uno la RAM prolongó el ingreso y en 26 pacientes, aunque no se produjo ninguna de las situaciones anteriores, se consideró una reacción médicamente significativa.

En los 79 casos notificados se recogen 204 términos de reacciones adversas. En la tabla 1 se recogen los órganos o sistemas más frecuentemente implicados en las sospechas de reacciones adversas notificadas. El término más frecuentemente notificado es la diarrea, en 24 (30%) de las notificaciones, seguido de las náuseas 17 (22%) y las alteraciones del sueño 16 (20%). Se han notificado 5 casos de comportamiento suicida o autolesivo. Así mismo, se ha notificado una parada cardíaca con resultado de muerte, una fibrilación ventricular, una

fibrilación auricular y una arritmia no especificada, todos ellos con una causa alternativa al menos igual de probable o sin información para poder evaluar posibles causas alternativas. El cuadro clínico de 7 de las notificaciones no estaba recogido en la ficha técnica, 3 de ellas notificadas en Madrid.

Se trata por tanto de un medicamento nuevo que debe ser vigilado estrechamente, especialmente los riesgos potenciales que ya han sido previstos en el plan de gestión de riesgos, pero del que hay que notificar **TODAS** las reacciones adversas que se sospechen durante su uso.

**Tabla 1.- Distribución por órgano de las notificaciones espontáneas cargadas en FEDRA hasta el 25 de agosto de 2011**

Órgano (Trastornos)	Nº	%
Gastrointestinales	40	50,6
Psiquiátricos	31	39,2
Sistema nervioso	18	22,8
Musculoesquelético y tejido conjuntivo	15	19,0
Generales y alteraciones en el lugar de administración	14	17,7
Metabolismo y nutrición	14	17,7
Exploraciones complementarias	6	7,6
Piel y tejido subcutáneo	5	6,3
Cardíacos	5	6,3
Renales y urinarios	3	3,8
Infecciones e infestaciones	3	3,8
Sangre y sistema linfático	2	2,5
Oído y laberinto	2	2,5
Oculares	1	1,3
Respiratorios, torácicos y mediastínicos	1	1,3
Aparato reproductor y mama	1	1,3
<b>TOTAL</b>	<b>79</b>	

### Bibliografía

- 1.- Condiciones o restricciones sobre el uso seguro y efectivo del medicamento para ser implementado por los Estados Miembros. En [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Conditions\\_imposed\\_on\\_member\\_states\\_for\\_safe\\_and\\_effective\\_use/human/001179/WC500095210.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Conditions_imposed_on_member_states_for_safe_and_effective_use/human/001179/WC500095210.pdf) (fecha de consulta 24/8/2011)
- 2.- Ficha técnica o resumen de las características del producto. En [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001179/WC500095209.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001179/WC500095209.pdf)
- 3.- CHMP assessment report Daxas, en [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001179/WC500095213.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001179/WC500095213.pdf)