

► En este número:

P 10/I: Roflumilast Aspectos de seguridad de un nuevo fármaco para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

► Roflumilast. Aspectos de seguridad de un nuevo fármaco para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

En 2010 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y posteriormente la FDA han autorizado la comercialización de un nuevo medicamento para el tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC): Roflumilast (Daxas®, Libbertek®, y Daliresp®)¹.

Se trata del primer fármaco autorizado perteneciente a una nueva clase terapéutica, la de los inhibidores de la fosfodiesterasa IV (PDE4). Su mecanismo de acción fundamental es antiinflamatorio. Es un derivado benzamídico inhibidor selectivo de la PDE4 principal enzima metabolizante del AMPc. La PDE 4 tiene una amplia distribución tisular: epitelio bronquial, músculo liso bronquial y vascular, endotelio, linfocitos T, monocitos, eosinófilos, basófilos, neutrófilos, sistema reproductivo, piel y neuronas. La inhibición de dicha enzima se traduce en un aumento de la concentración intracelular de AMPc, este aumento activa la proteínasa A, aumentándose la fosforilación de las proteínas, lo que conduce a la inhibición de la quimiotaxis, a una menor infiltración inflamatoria, una disminución de la liberación de mediadores inflamatorios y citotóxicos y al reducir la inflamación, una relajación del músculo liso bronquial^{2,3}.

La indicación aprobada es el tratamiento de mantenimiento de la EPOC grave (VEMS post-broncodilatador inferior al 50% del normal) asociada a bronquitis crónica en pacientes adultos con un historial de exacerbaciones frecuentes y como terapia adicional a un tratamiento broncodilatador⁴.

Actualmente la primera opción de tratamiento de mantenimiento de los pacientes con EPOC son los fármacos broncodilatadores de acción prolongada, que incluyen a los agonistas beta2 de larga duración (LABA) y a los agentes antimuscarínicos de larga duración (LAMA). LABA y LAMA han mejorado significativamente el manejo clínico de pacientes sintomáticos. Sin embargo, debido a la relevancia del componente inflamatorio, que está asociado con el riesgo de exacerbaciones, con más síntomas y con un deterioro acelerado de la función pulmonar, en pacientes con historial de exacerbaciones frecuentes es habitual la utilización de un corticoide inhalado asociado al tratamiento broncodilatador⁵.

Sin embargo, una parte de los pacientes que sufren EPOC grave y bronquitis crónica asociada permanecen sintomáticos y sufren exacerbaciones repetidas a pesar de estar tratados con distintas combinaciones de estos fármacos, por lo que era necesario contar con nuevas terapias que proporcionen un efecto adicional a las alternativas terapéuticas actuales³.

Lugar en terapéutica. Consideraciones

Se ha evaluado en ensayos robustos controlados con placebo con periodos de seguimiento de 6-12 meses, todos los pacientes eran fumadores o exfumadores, en ninguno de ellos se permitió el uso de corticoides inhalados aunque la mayoría estaban ya en tratamiento con corticoides inhalados y éstos fueron suspendidos.

Ha demostrado una modesta mejoría en la función pulmonar (cambios en el FEV1 prebroncodilatador) y en la reducción de la tasa de exacerbaciones, fundamentalmente de las leves-moderadas. No se encontraron diferencias clínicas significativas en las variables secundarias de disnea y calidad de vida⁶.

Es difícil extrapolar los resultados de los ensayos clínicos disponibles a los pacientes de la práctica real, ya que las condiciones de los ensayos no reproducen las recomendaciones de tratamiento actuales para los pacientes con EPOC grave (FEV1 < 50%). (7)

Según revisión Cochrane 2011, en pacientes con EPOC, los inhibidores de la PDE4 ofrecen beneficios frente a placebo en la mejora de la función pulmonar y la probabilidad de exacerbaciones. Sin embargo, tendrían un escaso impacto en calidad de vida y en el control de los síntomas. El lugar óptimo en terapéutica de los inhibidores de la PDE4 en el manejo de la EPOC aun tiene que ser definido. Son necesarios ensayos clínicos de mayor duración para determinar si modifican el descenso de la FEV1, la utilización de recursos sanitarios y la mortalidad⁸.

Por ello, actualmente se encuentra en fase de reclutación el ensayo clínico REACT (Roflumilast in Chronic Obstructive Pulmonary disease patients treated with fixed combinations of long-acting beta2-agonists and inhaled glucocorticosteroid)⁷.

Perfil de seguridad

Información de seguridad precomercialización

En los estudios clínicos más de 6000 pacientes fueron expuestos a roflumilast, abandonaron el tratamiento por reacciones adversas un 14% en el grupo de roflumilast y 11% en el grupo placebo. En las primeras 12 semanas la probabilidad de retirada fue mayor en el grupo de tratamiento que en el grupo placebo (8% vs 3%), sin embargo, pasado este tiempo fue similar para ambos grupos (9%). Con la excepción de la exacerbación de la EPOC, los más frecuentes que motivaron abandono del tratamiento fueron diarrea (8.4% vs 3.2%) náuseas (4.0% vs 1.9%), cefalea (3.3% vs 1.6%) y pérdida de peso (10.1% vs 2.8%)^{2,3,4,6,7,9,10}.

Las molestias gastrointestinales, fundamentalmente la diarrea, son las reacciones adversas más frecuentes con roflumilast, aunque suele ser de intensidad media a moderada, en un 2.4% de los pacientes obligó a suspender el tratamiento². La inhibición de la isoforma PDE4D parece ser la causa de los efectos adversos gastrointestinales. Cilomilast, fármaco perteneciente a este grupo terapéutico cuyo desarrollo se interrumpió por sus efectos adversos, tiene 10 veces más selectividad por la PDE4D que por cualquier otra isoforma; por el contrario, roflumilast no se dirige selectivamente a la PDE4D, lo cual explicaría su mejor tolerancia³.

La media de pérdida de peso fue de 2 kg, ocurriendo en los primeros 6 meses de tratamiento, no progresando de forma significativa posteriormente y resolviéndose en la mayoría de los pacientes cuando se interrumpió el tratamiento. Debido a que el tratamiento con roflumilast es crónico y el bajo peso es un factor de peor pronóstico de la EPOC, es recomendable la monitorización del peso de los pacientes, especialmente en los primeros meses de tratamiento, y debe considerarse suspender el tratamiento en caso de pérdida de peso inexplicable o pronunciada^{2,4,6,7,9,10}.

En cuanto a los eventos graves, la incidencia fue baja y similar con el grupo placebo. La mortalidad durante los ensayos fue similar en ambos grupos, siendo la causa más frecuente la exacerbación de la EPOC no considerándose relacionadas con el tratamiento⁶.

LA ALERTA DE FARMACOVIGILANCIA es una publicación gratuita destinada a los profesionales sanitarios de Andalucía con el fin de informar sobre las actividades del Centro Andaluz de Farmacovigilancia y los resultados obtenidos en el Programa de Notificación Espontánea de Reacciones adversas a los Medicamentos en la Comunidad Autónoma Andaluza. La alerta de farmacovigilancia es una publicación gratuita destinada a los profesionales sanitarios. Toda la correspondencia relativa a la publicación ALERTA DE FARMACOVIGILANCIA se dirigirá al Centro Andaluz de Farmacovigilancia, Avda. Manuel Siurot, s/n H.U. Virgen del Rocío. 41013 Sevilla. Tfno. Y fax: 955 013 176. Email: cafv.hvr.sspa@juntadeandalucia.es. Los artículos y las notas publicadas en el boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.



CONSEJERÍA DE SALUD



Sistema Español de Farmacovigilancia

Cabe destacar que la proporción de eventos adversos psiquiátricos fue significativamente mayor en los pacientes en tratamiento con roflumilast que en el grupo placebo (6.3% vs 3.6%), siendo el insomnio la reacción psiquiátrica más frecuente^{4,6}. Se comunicaron 5 casos de suicidio (2 intentos y 3 consumados, si bien 2 de ellos tras cesar el tratamiento) en el grupo de roflumilast, y un paciente presentó una ideación suicida en el grupo placebo. La relación entre intento de suicidio y roflumilast no puede ser excluida, incluso podría ser biológicamente plausible desde un punto de vista farmacodinámico⁶, motivo por el que se considera un potencial riesgo y en ficha técnica se incluye la precaución de no recomendar el uso de roflumilast en pacientes con depresión y/o comportamiento suicida^{4,6}.

Otras reacciones adversas descritas en ficha técnica son las siguientes: como poco frecuentes: hipersensibilidad, ansiedad, temblor, vértigo, mareos, palpitaciones, gastritis, vómitos, reflujo gastro-esofágico, dispepsia, sarpullido, espasmos musculares, debilidad, mialgias, dolor de espalda, malestar, astenia y fatiga. Y como raras: ginecomastia, depresión, nerviosismo, disgeusia, hematoquezia, estreñimiento, aumento de GGT y AST, urticaria, incremento de CPK en sangre⁴.

La autorización se hizo con unas **Condiciones de Autorización o Restricciones** en relación con la utilización segura y eficaz del medicamento y la realización de un **Plan de Gestión de Riesgos**^{4,11}.

En cuanto a las condiciones, se insta al titular de autorización a que debe hacer llegar un pack didáctico a todos los potenciales profesionales sanitarios de prescribir roflumilast que debe incluir ficha técnica y prospecto, material didáctico para el médico y ejemplares de la ficha del paciente que debe entregarse antes de recibir roflumilast. Se hace especial hincapié en la indicación específica para la que el fármaco ha recibido la autorización y la información sobre los siguientes riesgos asociados al uso de roflumilast: el riesgo de **pérdida de peso**, el riesgo de aparición de **trastornos psiquiátricos** como insomnio, ansiedad, depresión en pacientes en tratamiento con roflumilast, y el **riesgo potencial de suicidio**, el riesgo potencial de aparición de **tumores malignos** y la falta de estudios en pacientes con antecedentes de cáncer, el riesgo potencial de **infecciones**, la falta de estudios en pacientes con **infección por VIH o hepatitis activa, con desordenes inmunológicos graves o tratados con inmunosupresores**, el potencial **riesgo cardíaco** (no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grado 3 y 4 de la escala NYHA), la escasa o nula información sobre pacientes con **insuficiencia hepática**, y la ausencia de datos clínicos que respalden la **combinación con teofilina**.

La **ficha del paciente** debe contener los siguientes elementos:

- Debe comunicar al médico si ha padecido alguna de las siguientes enfermedades: cáncer, insomnio, ansiedad, depresión, ideas o comportamiento suicida., esclerosis múltiple o lupus eritematoso, infección con tuberculosis, herpes, hepatitis o VIH.
- Los pacientes deben comunicar al médico si contraen síntomas indicativos de: insomnio, ansiedad, depresión, ideas o comportamiento suicida., infección grave.
- Los pacientes deben comunicar al médico si están tomando otros medicamentos
- Los pacientes deben pesarse regularmente y registrar las medidas de peso en la ficha el paciente. Y deben llevarla a cada consulta

En el **plan de gestión de riesgos** se han propuesto actividades de farmacovigilancia y medidas de minimización de riesgos, como son la inclusión de información detallada de los mismos en la ficha técnica, material didáctico, actividades rutinarias y específicas de farmacovigilancia, así como la realización de un estudio observacional comparativo postautorización con bases de datos internacionales, entre cuyos objetivos está la pérdida de peso, el riesgo de aparición de tumores malignos, infecciones, la seguridad cardíaca, el riesgo de desencadenar suicidio, la diarrea grave, enfermedades inmunológicas graves y los efectos del tratamiento a largo plazo, cuyos resultados aportarán información en el plazo de varios años.

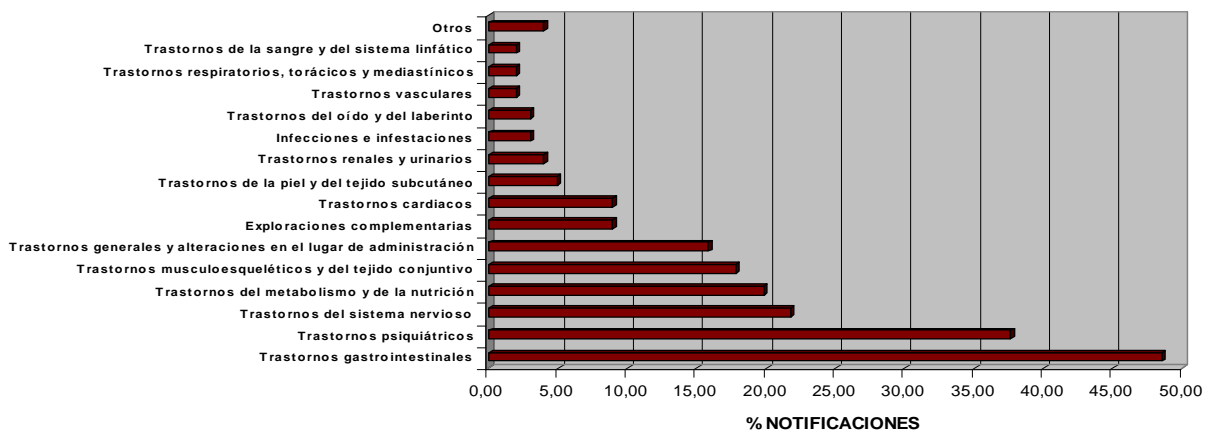
Información de seguridad postcomercialización. Notificaciones al Sistema Español de Farmacovigilancia

En la base de Farmacovigilancia Española de Reacciones Adversas (FEDRA) a 22/11/2011 se habían comunicado 101 notificaciones espontáneas de sospechas de casos asociados al uso de roflumilast, (primeros 10 meses de comercialización), de los cuales 19 (18.8%) corresponden a la comunidad autónoma de Andalucía.

La edad media de los pacientes es de 72 años con un rango entre 51 y 88 años, 76% de ellos son varones.

Los trastornos gastrointestinales fueron los más frecuentes, notificados en el 48.5% de las notificaciones, seguidos en segundo lugar por los trastornos psiquiátricos (37.6%). En la gráfica 1 se muestra la distribución de las notificaciones espontáneas (n=101) por órgano o sistemas más frecuentemente implicados.

Gráfica 1.- Distribución por órgano de las notificaciones espontáneas asociadas a Roflumilast (FEDRA 22/11/2011)



La mayoría de las notificaciones (81%) contenían reacciones adversas descritas en ficha técnica, y 56 notificaciones (55.4%) cumplieron criterios de gravedad.

Las notificaciones contenían 257 términos de reacciones adversas, en la tabla 1 se describen agrupadas por términos de alto nivel, los cinco órganos más frecuentemente notificados.

Tabla nº1: Distribución de las reacciones adversas según órgano y término de alto nivel (MedDRA v.14.1)

Órgano	Término de alto nivel (HLT)	N
Trastornos gastrointestinales	Diarrea (excl infecciosa)	30
	Sintomatología asociada a náuseas y vómitos	23
	Dolor gastrointestinal y abdominal (excl oral y de garganta)	9
	Síntomas y signos anales y rectales	2
	Signos y síntomas gastrointestinales NCOC	2
	Síntomas y signos dispépticos	1
	Pancreatitis aguda y crónica	1
	Neoplasias gastrointestinales benignas (excl cavidad oral)	1
	Hemorragia gastrointestinal de localización inespecífica	1
	Estomatitis y ulceración	1
	Trastornos gastrointestinales NCOC	1
Trastornos psiquiátricos	Alteraciones del inicio o mantenimiento del sueño	18
	Síntomas de ansiedad	16
	Comportamiento suicida o autolesivo	7
	Trastornos depresivos	5
	Confusión y desorientación	3
	Alteraciones del estado de ánimo con síntomas depresivos	3
	Alteraciones del pensamiento	1
	Trastornos del sueño NCOC	1
Trastornos del sistema nervioso	Cefaleas NCOC	10
	Temblor (excl congénito)	8
	Parestesias y disestesias	4
	Signos y síntomas neurológicos NCOC	3
	Hidrocefalias	1
	Alteraciones del nivel de conciencia NCOC	1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Trastornos del apetito	12
	Deficiencias nutricionales generales NCOC	5
	Volumen total de líquidos disminuido	2
	Alcalosis metabólicas	1
	Desequilibrio del metabolismo del sodio	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolores musculares	7
	Dolor y molestias musculoesqueléticos y del tejido conectivo	6
	Síntomas y signos relacionados con las articulaciones	2
	Trastornos por debilidad muscular	2
	Síntomas y signos relacionados con los músculos NCOC	2

Trastornos psiquiátricos e ideación suicida

El riesgo de trastornos psiquiátricos y de intentos de suicidio se ha detectado durante el desarrollo clínico de roflumilast, incluyéndose dentro del plan de gestión de riesgos del mismo. Las reacciones adversas relacionadas con el suicidio o "suicidality" son un tipo de reacción adversa que no es frecuente y de difícil detección, se trata de una entidad compleja que engloba diferentes términos: ideación suicida, comportamiento suicida, intento de suicidio y suicidio consumado.

En FEDRA (22/11/2011) existen 38 notificaciones (37.6%) con RAM psiquiátricas (n=54) asociadas a roflumilast, siendo las más frecuentes el insomnio (18, 33.3%) seguido de ansiedad (9, 16.6%), ideación suicida (7, 12.9%) y nerviosismo (7, 12.9%). El 50% de ellas (n=19) se consideraron graves especialmente por considerarse medicamente significativas (n=14), le edad media de los pacientes es de 71 años (52-86).

En el Centro Andaluz de Farmacovigilancia se han recibido 19 notificaciones espontáneas asociadas al uso de roflumilast, el órgano más frecuentemente notificado fue el de los trastornos psiquiátricos (42.1%, 8 notificaciones con 13 RAM) seguido de los trastornos gastrointestinales (36.8%, 7 notificaciones con 10 RAM). La RAM más frecuente fue la ideación suicida (n=3) seguido de la ansiedad (n=2), insomnio (n=2) y nerviosismo (n=2). Como consta en ficha técnica no está recomendado el uso de roflumilast en pacientes con historial de depresión asociado a ideación o comportamiento suicida, sin embargo en los 7 casos notificados al SEFV, sólo uno de ellos tenía antecedentes de depresión, en dos de ellos era desconocido y en 4 constaba explícitamente la no existencia de antecedentes de depresión u otro tipo de trastorno psiquiátrico.

En base a los datos de consumo de nuestra comunidad autónoma desde febrero a julio de 2011, 1977 pacientes habían estado en tratamiento con roflumilast. En ese mismo periodo se recibieron las 3 notificaciones espontáneas de pacientes que habían presentado ideación suicida durante el tratamiento con roflumilast, los que nos permitió realizar una estimación indirecta de incidencia de la misma: 1.5/1000 pacientes en tratamiento en nuestra comunidad autónoma.

Conclusiones

Roflumilast es un medicamento con un nuevo mecanismo de acción, cuyo lugar en terapéutica está aún por dilucidar, con un perfil de seguridad sobre todo a largo plazo tampoco aún definido, por lo que es de especial importancia el conocimiento tanto de los profesionales sanitarios como de los pacientes de los riesgos asociados a su uso, así como la notificación espontánea de las sospechas de reacciones adversas para poder detectar precozmente y prevenir la aparición de cualquier riesgo indeseado.

Recomendaciones

- Seguir las condiciones de autorización en cuanto a indicación, utilización e información a los profesionales y pacientes de los riesgos asociados al uso de roflumilast, facilitando la ficha de pacientes antes de iniciar el tratamiento.
- Vigilancia activa a pacientes y familiares de la aparición de sintomatología psiquiátrica fundamentalmente la relacionada con el suicidio.
- Notificación de TODAS las sospechas de RAM asociadas a roflumilast ya que además de ser un nuevo principio activo se trata de un fármaco de primera clase.

BIBLIOGRAFÍA

1. European Medicines Agency. Human medicines. European public assessment reports. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d125
2. Roflumilast (Drugdex® Evaluations). In: Klasko RK, editor. Drugdex® System. Micromedex, Greenwood Village, Colorado. Disponible en URL: <http://www.thomsonhc.com>.
3. Izquierdo Alonso JL. Inhibidores de la PDE4: roflumilast. Revista Clínica Española 2011; 211 Supl 2: 22-30
4. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001179/WC500095209.pdf
5. Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. SEPAR-ALAT.2009. www.separ.es
6. CHMP assessment report Daxas. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001179/WC500095213.pdf
7. Roflumilast en EPOC grave. Informe para la Guía farmacoterapéutica de hospitales de Andalucía. Informe Génesis. V.3.0. 20/05/2011
8. Chong J, Poole P, Leung B, Black P. Inhibidores de la fosfodiesterasa 4 para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Revisión Cochrane traducida). Cochrane Database Systematic Reviews 2011 Issue 5. Art No.:CD002309. DOI: 10.1002/14651858.CD002309
9. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. Lancet 2009; 374(9691):685-694.
10. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. Lancet 2009; 374(9691):695-703.
11. Condiciones o restricciones sobre el uso seguro y efectivo del medicamento para ser implementado por los Estados Miembros. Disponible 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

¿Qué se debe notificar?	
SOSPECHAS de REACCIONES ADVERSAS a:	NOTIFICACIONES DE MAYOR INTERÉS
Medicamentos convencionales (prescripción o publicitarios)	Sospechas de reacciones adversas por MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS RECIENTEMENTE (comercializados en los 5 años anteriores)
Vacunas	NUEVAS PRESENTACIONES que contienen principios activos ya comercializados.
Contrastes radiológicos	Sospechas de reacciones adversas a fármacos EN NUEVAS INDICACIONES AUTORIZADAS
Productos homeopáticos	TODAS las sospechas de reacciones adversas GRAVES de cualquier fármaco.
Plantas medicinales	TODAS las sospechas de reacciones adversas DESCONOCIDAS de cualquier fármaco
Fórmulas magistrales	Sospechas de reacciones adversas en POBLACIONES ESPECIALES (niños, ancianos, embarazadas).

Posibilidades de notificación de reacciones adversas a medicamentos

Página web: www.cafv.es

Tarjeta Amarilla (apartado de correo con franqueo pagado)

Teléfono/Fax 955 013 176

Correo electrónico: cafv.hvr.sspa@juntadeandalucia.es

Correo postal:

Centro Andaluz de Farmacovigilancia

Hospitales Universitarios Virgen del Rocío

Edificio de Laboratorios 1ª planta

Avda. Manuel Siurot, s/n 41013 SEVILLA

Recuerda

El Centro Andaluz de Farmacovigilancia es también el punto de Vigilancia de Productos Sanitarios, donde los profesionales de nuestra comunidad deben notificar los incidentes derivados de ellos a través de formularios específicos (anexos III y IV) disponibles en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (www.aemps.es) o solicitando su envío desde el CAFV.

Agradecimientos al Servicio de Prestaciones Farmacéuticas del Servicio Andaluz de Salud por su colaboración en la aportación de los datos de consumo de Roflumilast para la elaboración de este documento.

Consejo de redacción: Comité Andaluz de Farmacovigilancia. Presidente: Juan Ramón Castillo Ferrando. Secretaria: Nieves Merino Kolly. Vocales: María Dolores Bejarano Rojas, Juan Carlos Domínguez Camacho, Guadalupe Fernández Martínez, Javier García Alegría, José María Recalde Manrique, José Manuel Santos Lozano. Centro Andaluz de Farmacovigilancia: Carmen María Jiménez Martín, Asunción Mengíbar García, Mercedes Ruiz Pérez, Jaime Torelló Iserte.

El Centro Andaluz de Farmacovigilancia quiere expresar su agradecimiento a todos los profesionales que con su colaboración permiten seguir evaluando la seguridad de los medicamentos.