

ROFLUMILAST

Inhibidor selectivo de la enzima PDE4, por vía oral, que actúa como antiinflamatorio en las células implicadas en la patogénesis de la EPOC.

MECANISMO DE ACCIÓN⁽¹⁾

Roflumilast inhibe la enzima Fosfodiesterasa-4 (PDE4) que se encuentra en células estructurales e inflamatorias, incluidas aquellas implicadas en la patogénesis de la EPOC. Esta inhibición aumenta las concentraciones intracelulares de AMP cíclico lo que produce una disminución de la inflamación en esas células. Es un agente anti-inflamatorio no esteroideo, diseñado para actuar tanto sobre la inflamación sistémica como pulmonar asociadas a la EPOC. Teofilina es un inhibidor no selectivo de la PDE y también inhibe la PDE4.

INDICACIONES⁽¹⁾

Indicado en el tratamiento de mantenimiento de la **EPOC grave (FEV₁ 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 broncodilatador.



POSOLOGÍA⁽¹⁾

La dosis recomendada es de un comprimido de 500 microgramos de roflumilast una vez al día. Se debe ingerir acompañado de agua y siempre a la misma hora. Se puede tomar con o sin alimentos.

Puede ser preciso tomar roflumilast durante varias semanas para alcanzar su efecto farmacológico completo.

Poblaciones especiales

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada ni en caso de insuficiencia renal. En caso de insuficiencia hepática leve se deberá tener precaución y en caso de insuficiencia moderada a grave no se deberá utilizar.

No existen datos de utilización en mujeres embarazadas, lactantes ni en la población pediátrica.

FARMACOCINÉTICA⁽¹⁾

Su biodisponibilidad tras una dosis oral de 500 mcg es aproximadamente del 80%. Las concentraciones plasmáticas máximas se producen alrededor de una hora después de ingerir la dosis en ayunas. Roflumilast es ampliamente metabolizado en humanos, con la formación de un metabolito principal farmacológicamente activo, roflumilast N-óxido. Se considera que el metabolito N-óxido es la principal aportación a la actividad inhibidora total de la PDE4 *in vivo*. La unión a las proteínas plasmáticas de roflumilast y de su metabolito N-óxido es aproximadamente del 99% y del 97%, respectivamente.

Tras la ingesta de una dosis oral, la semivida plasmática efectiva media de roflumilast y de su metabolito N-óxido en plasma fue de 17 y 30 horas, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas constantes de roflumilast y de su metabolito N-óxido, con una dosis diaria, se alcanzan aproximadamente después de cuatro días en el caso de roflumilast y de seis días en el caso de su metabolito N-óxido.

EFICACIA⁽²⁻⁵⁾

Se han publicado seis ensayos clínicos en los que se evaluó la eficacia de roflumilast frente a placebo en pacientes con EPOC. Tres de ellos tuvieron una duración de 24 semanas^(2,3) y los otros tres 52 semanas^(4,5).

Todos los pacientes eran fumadores o exfumadores, con valores de FEV₁ post-broncodilatador comprendido entre 30 y 80% (ó • 50%) del previsto. Otros criterios de inclusión variaron de unos estudios a otros. En un ensayo, los pacientes fueron excluidos si habían padecido recientemente una exacerbación que hubiera requerido tratamiento con corticoides sistémicos⁽²⁾, en otros éste fue un criterio de inclusión⁽⁵⁾ y en otros se requería que el paciente presentase tos crónica y producción de esputo^(3,5).

El cambio en el FEV₁ que se considera clínicamente significativo es al menos 120 ml⁽⁶⁾.

Los ensayos clínicos más destacados de roflumilast son:

- Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y de 24 semanas de duración, n=1411⁽²⁾. Se administraron por vía oral **roflumilast 250 mcg/día, 500 mcg/día o placebo**. Los objetivos primarios fueron el FEV₁ post-broncodilatador y la calidad de vida relacionada con la salud. El FEV₁ post-broncodilatador mejoró de manera estadísticamente significativa con ambas dosis de roflumilast frente a placebo. De manera no estadísticamente significativa se produjo una mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud con roflumilast ambas dosis frente a placebo. La disminución del número medio de exacerbaciones por paciente y año (objetivo secundario) fue significativo con roflumilast: 1,13 con placebo, 1,03 con roflumilast 250 mcg y 0,75 con roflumilast 500 mcg.

- Dos ensayos clínicos, multicéntricos⁽³⁾, doble ciego, realizados en dos grupos ambulatorios diferentes de pacientes mayores de 40 años, con EPOC moderada a severa, de 24 semanas de duración, recibieron **roflumilast 500 mcg o placebo** una vez al día añadiendo **salmeterol** (n=933) en un ensayo y **tiotropio** (n=743) en el otro. El análisis fue por intención de tratar. Debido a las diferencias en los criterios de inclusión de pacientes en ambos estudios los resultados no son comparables. Comparado con placebo, roflumilast mejoró de manera estadísticamente significativa el objetivo primario del estudio: cambio en el FEV₁ prebroncodilatador tanto en el grupo de salmeterol (49 ml) como en el de tiotropio (80 ml). En los dos grupos de roflumilast menos pacientes tuvieron exacerbaciones (medias, moderadas o severas) comparado con los dos grupos de placebo. La pérdida de peso fue mayor en los dos grupos de roflumilast que en los grupos con placebo (-2 Kg con roflumilast más salmeterol y -1,8 Kg con roflumilast más tiotropio) en los cuales se produjo ganancia de peso.

- Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de grupos paralelos, 52 semanas de duración, n=1513⁽⁴⁾. Se administraron por vía oral una vez al día **roflumilast 500 mcg o placebo** a pacientes con EPOC grave o muy grave y un FEV₁ post-broncodilatador menor del 41% del esperado. El FEV₁ post-broncodilatador se incrementó de manera estadísticamente significativa con roflumilast (39 ml) respecto a placebo durante la duración del estudio. El ratio de exacerbaciones moderadas o graves de la EPOC por paciente y año fue bajo y comparable entre ambos tratamientos (0,86 con roflumilast y 0,92 con placebo, p=0,451). El cuestionario sobre calidad de vida no mostró diferencias entre ambos tratamientos.

- Dos ensayos clínicos multicéntricos⁽⁵⁾, doble ciego, controlados con placebo con diseño idéntico realizados en dos grupos ambulatorios diferentes de pacientes con EPOC mayores de 40 años con limitación severa del flujo aéreo, síntomas de bronquitis e historial de exacerbaciones, 52 semanas de duración, n=3.091,

recibieron **roflumilast 500 mcg** vía oral una vez al día o **placebo**. El análisis fue por intención de tratar. Los objetivos principales se consiguieron y fueron similares en magnitud: el FEV₁ prebroncodilatador se incrementó con roflumilast en 48 ml respecto a placebo (p<0,0001) y el ratio de exacerbaciones por paciente y año fue de 1,14 con roflumilast y 1,37 con placebo (p<0,0003). Los efectos adversos fueron más frecuentes con roflumilast que con placebo; el 14% de los pacientes en el grupo de roflumilast y 12% en el grupo placebo discontinuaron el tratamiento debido a efectos adversos. En el análisis conjunto de los datos se observó que en los pacientes con roflumilast el peso disminuyó en 2,17 Kg respecto al grupo placebo.

SEGURIDAD

Reacciones adversas⁽¹⁾

Aproximadamente el 16% de los pacientes han experimentado reacciones adversas con roflumilast (5% con placebo). Las reacciones adversas más comunes son: diarrea (5,9%); si ocurre se recomienda disminuir la dosis a la mitad, 250 mg/24h ó 500 mg/48h), pérdida de peso (3,4%), náusea (2,9%), dolor abdominal (1,9%) y dolor de cabeza (1,7%). La mayoría de estas reacciones adversas fueron leves o moderadas, se produjeron principalmente en las primeras semanas y se resolvieron durante el tratamiento continuado.

Contraindicaciones y precauciones⁽¹⁾

Hipersensibilidad a roflumilast o alguno de sus excipientes.

Insuficiencia hepática moderada o grave.

No está indicado como medicamento de rescate para el alivio de los broncoespasmos agudos.

No se iniciará el tratamiento o se interrumpirá en el caso de pacientes con enfermedades inmunológicas graves o pacientes tratados con inmunosupresores. No hay experiencia en pacientes con infecciones latentes como tuberculosis, infección viral por herpes y herpes zoster. No se recomienda el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca. No existen datos clínicos que respalden el tratamiento concomitante con teofilina en terapia de mantenimiento. Su uso está asociado con un incremento en el riesgo de sufrir trastornos psiquiátricos tales como insomnio, ansiedad, nerviosismo y depresión.

Interacciones⁽¹⁾

Eritromicina y ketoconazol han mostrado un aumento del 9% en la actividad inhibidora total del PDE4 fluvoxamina e inhibidores duales de la CYP3A4/1A2 enoxacina y cimetidina han mostrado un aumento de la actividad inhibidora total de la PDE4 en un 59%, 25% y 47%, respectivamente.

La administración de rifampicina, inductora de la enzima citocromo P450, resultó en una reducción de aproximadamente un 60% de la actividad inhibidora total de la PDE4. Por lo tanto, el uso de potentes inductores del citocromo P450 (ej: fenobarbital, carbamazepina, fenitofina) pueden reducir la eficacia terapéutica de roflumilast. La coadministración con la teofilina resultó en un aumento del 8% de la actividad inhibidora de la PDE4 (ver sección 4.4). En un estudio de interacción con un anticonceptivo oral que contenía gestodeno y etinilestradiol, la actividad inhibidora total de la PDE4 aumentó en un 17%. No se han observado interacciones con salbutamol, formoterol, budesonida por vía inhalada, ni con montelukast, digoxina, warfarina, sildenafil, ni midazolam por vía oral. La coadministración con un antiácido (combinaciones de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio) no alteró la absorción ó farmacocinética de roflumilast ni de su N-óxido.

CONCLUSIONES

1. Roflumilast es el primer inhibidor selectivo de la PDE4, nueva clase de medicamentos de administración única diaria y por vía oral para el tratamiento de la EPOC. Sólo está indicado en pacientes con EPOC grave asociada a bronquitis crónica e historial de exacerbaciones frecuentes.

2. Su eficacia ha sido evaluada en varios ensayos clínicos frente a placebo. Las variables principales de estos estudios eran una variable no orientada al paciente (FEV₁), el número de exacerbaciones y la mejora de la calidad de vida.
3. Estos estudios han mostrado mejoras en la función pulmonar (FEV₁) con roflumilast respecto a placebo y, aunque fueron estadísticamente significativas, son menores que el valor considerado clínicamente relevante (120 ml).
4. El ratio de exacerbaciones de la EPOC se redujo significativamente en tres estudios^(2,5), pero no en otros.
5. No debe ser utilizado como medicamento de rescate para el alivio de los broncoespasmos agudos.
6. No existen estudios con duración superior a un año, por lo que se desconoce la seguridad a largo plazo.

| PRESENTACIONES COMERCIALES | PVP* (€) |
|----------------------------|----------|
| DAXAS 500 mcg 30 comp | 57,84 |

*Precio Venta al Público. Receta médica. Financiado con aportación reducida.

Comparación con otras alternativas disponibles:

| PRINCIPIO ACTIVO | COSTE MENSUAL* (€) |
|-------------------------|--------------------|
| Roflumilast 500 mcg/24h | 57,84 |
| Indacaterol 150 mcg/24h | 50,13 |
| Indacaterol 300 mcg/24h | 50,13 |
| Tiotropio 18 mcg/24 h | 52,76 |
| Formoterol 12 mcg/12 h | 23,01 – 32,21 |
| Formoterol 24 mcg/12 h | 46,02 – 64,42 |
| Salmeterol 50 mcg/12 h | 35,61 – 38,70 |
| Salmeterol 100 mcg/12 h | 71,22 – 77,40 |

Fuente: Nomenclátor de Medicamentos. Ministerio de Sanidad y P.S. Octubre 2011. *Coste mensual según medicamento.

BI BL IOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Daxas®. Disponible en: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/> (acceso: 3/08/2011)
2. Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell D, Witte S, Bredendörker D, Bethke TD. Roflumilast-an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:563-71
3. Fabbri LM, Calverley P, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martínez FJ, Rabe KF, for the M2-127 and M2-128 study groups. Roflumilast in moderate-to-severe-chronic obstructive pulmonary disease treated with long acting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:695-703
4. Calverley P, Sanchez-Toril F, McIvor, Teichmann, Bredendörker D, Fabbri LM. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:154-161
5. Calverley P, Rabe K, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martínez FJ, for the M2-124 and M2-125 study groups. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:685-94
6. Roflumilast. Scottish Medicines Consortium. Issued 10, September 2010. Disponible en: <http://www.scottishmedicines.org.uk/files> (acceso: 3/8/2011)

POTENCIAL TERAPÉUTICO



MODESTA MEJORA

♦ La información que se presenta es la disponible actualmente, siendo susceptible de futuras modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan.

Comité Editorial: SERVICIO CÁNTABRO DE SALUD

ISSN: 1576-8287 Dep. Legal: SA 166-2000

<http://www.scsalud.es/publicaciones/> ó **Vindionet (Farmacia/Boletines)**

Autoras: Sangrador A, Casado S, Prieto R.

Farmacéuticas Especialistas de Área de Atención Primaria.

Revisor: Ortiz Portal F. FEA Neumología. HU Marqués de Valdecilla.