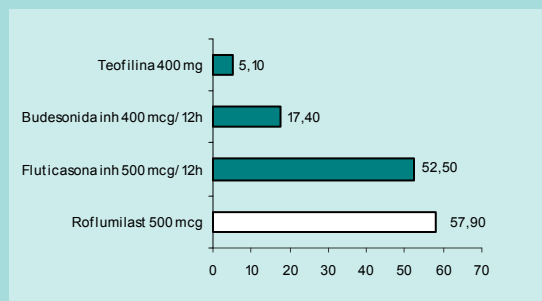


ROFLUMILAST

- **Roflumilast es un fármaco para la EPOC administrado por vía oral que está autorizado para un grupo reducido de pacientes (EPOC grave, asociada a bronquitis crónica y exacerbaciones frecuentes).**
- **La eficacia clínica se ha estudiado en ensayos clínicos frente a placebo, de un año de duración, en los que se ha visto que la magnitud del efecto es inferior a lo que se suele considerar clínicamente relevante.**
- **En relación a la seguridad, destacar el riesgo de suicidios y la pérdida de peso.**

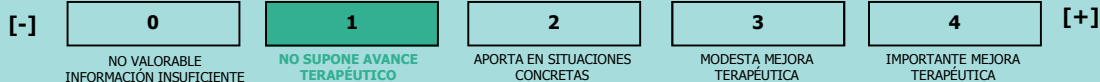
Coste mensual del tratamiento (€)



Presentación

▲**Daxas®** (Nycomed Pharma S.A.)
 ▲**Libertek®** (Nycomed Spain S.L.)
 500 mcg 30 comprimidos (57,84 €)

Excipiente de declaración obligatoria: Lactosa
 Dispensación: Receta médica
 Comercializado en Febrero 2011
 Evaluado en Agosto 2011



No se ha probado su eficacia en pacientes con EPOC correctamente tratados

INDICACIONES¹

Tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (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.

MECANISMO DE ACCIÓN^{1,2}

Roflumilast es un agente anti-inflamatorio no esteroideo, actúa inhibiendo la fosfodiesterasa (PDE) 4, la principal enzima metabolizante del adenosín monofosfato cíclico (AMPc) que se encuentra en células estructurales e

inflamatorias, importantes en la patogénesis de la EPOC.

POSOLOGÍA¹

La dosis recomendada es de un comprimido de 500 mcg de roflumilast una vez al día.

El comprimido se deberá ingerir acompañado de agua y siempre a la misma hora, con o sin alimentos.

EFICACIA CLÍNICA

El roflumilast se ha evaluado en diversos estudios durante los últimos 15 años totalizando más de 15.000 pacientes³. A lo largo de este tiempo, se han modificado sustancialmente las indicaciones, los diseños de los estudios, las variables de resultados y la población

diana. En pacientes con EPOC, una revisión Cochrane⁴ ha identificado 9 ensayos con 9.211 pacientes.

Sólo hay ensayos frente a placebo.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA)² ha considerado que sólo dos ensayos con 3.096 pacientes (M2-124 y M2-125)⁵ se ajustan a la población a la que se ha acotado la indicación y otros 4 ensayos (M2-111, M2-112⁶, M2-127 y M2-128⁷) sirven para apoyarla. Los dos primeros tuvieron una duración de 1 año e incluyeron 2.690 pacientes y, los otros dos, 6 meses con 1.676 pacientes. En los dos ensayos principales, M2-124 y M2-125, no se permitió el uso concomitante de anticolinérgicos inhalados de acción larga ni de corticoides inhalados como tratamiento de mantenimiento. En los estudios M2-111 y M2-112 no se

permitió el uso de beta dos de acción larga ni de teofilina y, en los ensayos M2-127 y M2-128, no se permitió el uso de corticoides inhalados ya que sólo se autorizó el uso de salmeterol y tiotropio.

En los estudios M2-124 y M2-125 se incluyeron pacientes con EPOC severa ($FEV_1 < 50\%$ del teórico), tos crónica y al menos una exacerbación moderada o grave en el último año. Los ensayos M2-111, M2-112, M2-127 y M2-128 incluyeron también pacientes que no habían tenido exacerbaciones, ni historial de bronquitis crónica.

El roflumilast mejoró el FEV_1 pre-broncodilatador en los dos ensayos pivotaes, con una diferencia frente al placebo 48 ml (IC95% 35 – 62). Los datos son concordantes con los de los otros 4 ensayos de apoyo. Las diferencias fueron menores que las que se consideran clínicamente relevantes³ y menores a las observadas con otros principios activos².

Con respecto a la tasa de exacerbaciones, se observa una mejora de las moderadas o graves en los dos estudios pivotaes (tasa media de exacerbación por paciente y año del roflumilast 1,142 frente a 1,374 del placebo, RAR = 0,232 y RRR = 16,9%). En los 4 ensayos de apoyo no hubo diferencias significativas en la tasa de exacerbaciones con el placebo.

SEGURIDAD

Reacciones adversas:^{1,2}

En los ensayos clínicos la incidencia de efectos adversos con roflumilast 500 mcg fue mayor que con placebo (16% frente a 5%) y también el número de abandonos debido a los efectos adversos. Las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea (5,9%), pérdida de peso (3,4%), náusea (2,9%), dolor abdominal (1,9%) y dolor de cabeza (1,7%). La mayoría fueron leves/moderadas, se produjeron durante las primeras semanas de tratamiento y se resolvieron durante el tratamiento continuado.

En los ensayos clínicos fase III, se ha observado un incremento de las alteraciones psiquiátricas (ansiedad, depresión, insomnio) frente a placebo, incluyendo 5 casos de suicidio en el grupo tratados con roflumilast 500 mcg frente a ninguno del grupo placebo, por lo que el suicidio se ha considerado como un riesgo potencial y no está recomendado este tratamiento en pacientes con antecedentes de depresión asociados con ideaciones o comportamiento suicidas².

En los estudios de un año de duración se observó más frecuentemente una pérdida de peso, (OR = 4,62, IC95% 3,38-6,31)⁴. Este efecto adverso debería tenerse en

cuenta en pacientes con riesgo de desnutrición, ya que se ha asociado a un peor pronóstico de la EPOC. No hay datos de seguridad para el roflumilast 500 mcg en EPOC más allá de un año de duración.

Contraindicaciones¹

Hipersensibilidad conocida a roflumilast o a alguno de sus excipientes (lactosa). Insuficiencia hepática moderada o grave (clase B o C según la escala Child-Pugh).

Advertencias y precauciones¹

Se debe informar a todos los pacientes sobre los riesgos y las precauciones para un uso seguro y, antes de comenzar el tratamiento, se les debe dar una tarjeta de paciente donde deben apuntar el peso periódicamente. La tarjeta contiene información sobre la necesidad de comunicar al médico la medicación concomitante, además de si tiene antecedentes, o presenta síntomas de insomnio, ansiedad, depresión, ideaciones suicidas o infecciones graves o si tiene antecedentes de cáncer y esclerosis múltiple⁸.

No se debe utilizar en pacientes con enfermedades inmunológicas graves (ej: infección por VIH, esclerosis múltiple, lupus eritematoso, leucoencefalopatía multifocal progresiva), enfermedades infecciosas agudas y graves, pacientes oncológicos (excepto los pacientes con carcinoma basocelular), o pacientes tratados con medicamentos inmunosupresores (ej: metotrexato, azatioprina, infliximab, etanercept, o corticoides orales tomados durante un tiempo prolongado, excepto los corticosteroides sistémicos de acción corta). La experiencia en pacientes con infecciones latentes como tuberculosis, infección viral por herpes y herpes zoster es limitada.

No se ha estudiado su uso en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (grados 3 y 4 según la NYHA) y, por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en este tipo de pacientes.

No se recomienda el tratamiento concomitante con teofilina.

No utilizar en pacientes con un historial de depresión asociado a ideación o comportamiento suicida por los efectos observados en los ensayos clínicos.

Existe un plan de riesgos de la EMA para la evaluación y seguimiento de la seguridad de roflumilast.

Nota: Para completar información sobre seguridad, consultar la ficha técnica.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

El tratamiento farmacológico de la EPOC se utiliza para reducir los síntomas y/o las

complicaciones. Ha de ser progresivo, adecuándose a la gravedad de la obstrucción y de los síntomas, así como a la respuesta del paciente. Los broncodilatadores inhalados (agonistas beta-2 adrenérgicos de acción larga y anticolinérgicos de acción larga) son la base del tratamiento sintomático en pacientes con EPOC y síntomas permanentes⁹. En los pacientes con EPOC grave y exacerbaciones frecuentes, se recomiendan las asociaciones de varios inhaladores de acción larga incluyendo corticoides inhalados^{9,10}. Como fármacos de segunda línea, en pacientes no controlados o que no toleran los inhaladores, se puede utilizar la teofilina, aunque presenta un menor efecto broncodilatador y más efectos adversos que los fármacos inhalados⁹.

El roflumilast es un inhibidor de la PDE-4 con más de 15 años de investigación la EMA ha concedido una autorización, tras una reunión de expertos², restringiendo la población diana a pacientes con EPOC grave con bronquitis crónica y exacerbaciones frecuentes. Recientemente lo ha aprobado la FDA, tras haber sido denegado en 2010, restringiendo también la población diana³. No tiene la indicación de tratamiento de los pacientes con asma y hay un plan de vigilancia para que se ciña su uso a la indicación autorizada.

No hay ningún ensayo frente comparadores activos, ni frente a corticoides inhalados, ni frente a otros tratamientos por vía oral de segunda línea, como la teofilina. Los datos de los ensayos frente a placebo, en los que se ha basado la indicación, tienen numerosos problemas: en algunos, la población seleccionada no es la misma que la de la indicación; en otros, no se permitió que los pacientes llevarán la medicación recomendada para el EPOC. En todos los casos, el tamaño del efecto es menor que el considerado como diferencia clínicamente significativa y, en la disminución de la tasa de exacerbaciones, los datos no son consistentes más allá de los 8 meses.

En relación a la seguridad, cabe tener en cuenta el riesgo de los suicidios, la pérdida de peso o la ausencia de datos a más de un año.

Por todo ello, se desconoce el papel de roflumilast en los pacientes con EPOC grave, bronquitis crónica y exacerbaciones frecuentes correctamente tratados.

BIBLIOGRAFÍA Disponible, junto con más información, en el Informe de Evaluación en <http://www.aragon.es/DepartamentosOrganismosPublicos/Organismos/ServicioAragonesSalud/AreasTematicas/InformacionProfesional/>

Comité de Redacción: Cristina Alonso, Lourdes Asensio, Mercedes Aza, M^a José Buisán, Cristina Carcas, Gonzalo Casañal, M^a Concepción Celaya, Ana Clemente, Francisco José Domínguez, María Elfau, Begoña de Escalante, Miren Arantza García, Florencio García, Julián Gómez, Carmen Labarta, M^a Jesús Lallana, M^a Belén Pina, Nadeia Sainz, Javier Tortosa

Edita: Servicio Aragonés de Salud. Dirección de Coordinación Asistencial.
D.L. TE-52-2000 - ISSN: 1578-6927



- Para consultas, sugerencias o aportaciones, dirigirse al farmacéutico de Atención Primaria o a la siguiente dirección de correo: informedicamento@aragon.es.
- Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el PNT de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Instituto Catalán de la Salud, País Vasco, Aragón y Navarra.
- La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.
- Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.
- Los miembros del Comité han realizado una declaración individual de conflictos de interés

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales