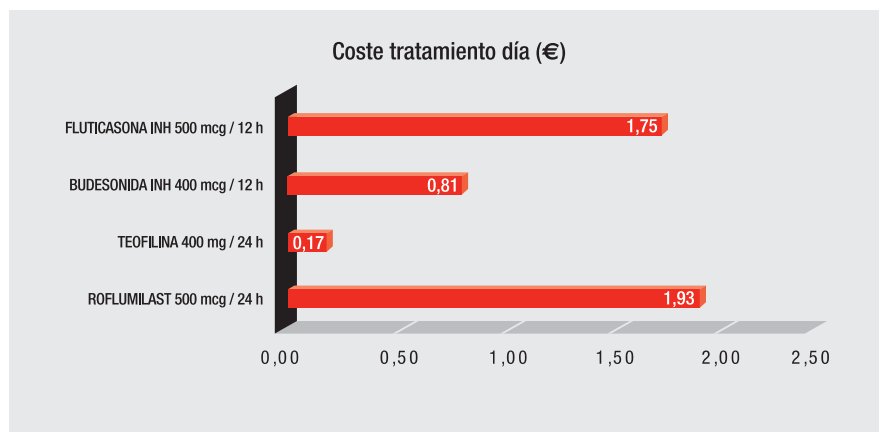
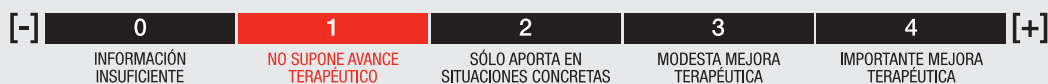


04/2012

# Roflumilast (▲Daxas<sup>®</sup>, ▲Libertek<sup>®</sup>) en EPOC grave

Dudas sobre su seguridad para una eficacia cuestionable



*Hay otros broncodilatadores más eficaces y seguros para estos pacientes*



## Indicación terapéutica<sup>1</sup>

Tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave (FEV<sub>1</sub> 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 y farmacocinética<sup>1</sup>

Actúa inhibiendo la fosfodiesterasa 4. Biodisponibilidad = 80%. Se metaboliza ampliamente y uno de los metabolitos, el roflumilast N-óxido, es el principal responsable de la actividad del fármaco. Alta unión a proteínas plasmáticas, se elimina un 20% por heces y un 70% por orina como metabolitos inactivos.

## Posología y forma de administración<sup>1</sup>

500 mcg una vez al día, siempre a la misma hora, con o sin alimentos.

## Eficacia clínica

Se ha evaluado en diversos estudios durante los últimos 15 años<sup>3</sup>. 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. **No hay ningún ensayo frente a comparadores activos.**

Los criterios de inclusión en los ensayos frente al placebo fueron diferentes. La EMA<sup>2</sup> ha considerado que sólo dos ensayos<sup>5</sup> con 3.096 pacientes, se ajustan a la población a la que se ha acotado la indicación y otros 4 ensayos<sup>6,7</sup>

- Es un fármaco administrado por vía oral que está autorizado para un grupo muy reducido de pacientes con EPOC.
- Sólo se ha comparado frente a placebo en pacientes que no estaban correctamente tratados.
- La eficacia clínica en los ensayos es muy dudosa.
- Hay datos de seguridad preocupantes: suicidios, pérdida de peso y la ausencia de datos a más de un año.

sirven para apoyarla. En los dos ensayos principales no se permitió el uso concomitante de anticolinérgicos inhalados de acción larga ni de corticoides inhalados como tratamiento de mantenimiento. Las variables principales en los ensayos fueron los cambios en el FEV<sub>1</sub> pre-

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón y Navarra. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan. Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

broncodilatador desde el comienzo del tratamiento y las exacerbaciones del EPOC.

El roflumilast mejoró el FEV<sub>1</sub> en los dos ensayos principales y en los 4 ensayos de apoyo, con una diferencia frente al placebo de 48 ml (35-62). Las diferencias fueron menores que las que se consideran clínicamente relevantes<sup>3</sup> y que las observadas con otros principios activos<sup>2</sup>.

Se observó una mejora de las exacerbaciones moderadas o graves en los dos estudios principales (tasa media de exacerbación por paciente y año 1,14 frente a 1,37, RAR = 0,23 y RRR = 17%). En los 4 ensayos de apoyo no hubo diferencias significativas en la tasa de exacerbaciones frente al placebo. Hay que tener en cuenta que:

- El tamaño del efecto es menor que el que se suele considerar clínicamente relevante<sup>2</sup>.
- Al realizar la evaluación por protocolo, los resultados no son coherentes y la disminución en la tasa de exacerbaciones deja de ser estadísticamente significativa<sup>2</sup>.
- Cuando se ve la evolución a lo largo del tiempo de las exacerbaciones<sup>3</sup>, se observa una reducción frente al placebo en las semanas 4 a la 28, que se atenúa de la 28 a la 36 (8 meses) y que desaparece a partir de la semana 36.

### Seguridad y precauciones de empleo Reacciones adversas<sup>1,2</sup>

En los ensayos clínicos las más frecuentes fueron: pérdida de peso, pérdida de apetito, insomnio, cefalea, diarrea, náuseas, dolor abdominal. Se ha visto un incremento de las alteraciones psiquiátricas (ansiedad, depresión, insomnio) frente a placebo, incluyendo 5 casos de suicidio en el grupo tratados con roflumilast frente a ninguno del grupo placebo. En los estudios de un año de duración se observó más frecuentemente una pérdida de peso, OR = 4,6 (3,4-6,3)<sup>4</sup>. La pérdida de peso se ha asociado a un peor pronóstico de la EPOC. No hay datos de seguridad más allá de un año de duración.

### Contraindicaciones y precauciones<sup>1</sup>

**Contraindicaciones:** hipersensibilidad a roflumilast o a alguno de sus excipientes (contiene lactosa). Insuficiencia hepática moderada o grave (clase B o C según la escala Child-Pugh).

**Precauciones:** no utilizar como medicamento de rescate de los broncoespasmos agudos. En pacientes con peso inferior a lo normal, se deberá comprobar en cada visita. Se debe interrumpir el tratamiento en caso de una pérdida de peso clínicamente relevante y sin explicación.

No utilizar en pacientes con enfermedades inmunológicas graves, infecciones agudas y graves, pacientes oncológicos, o tratados con medicamentos inmunosupresores (excepto los corticosteroides sistémicos tomados durante un corto periodo de tiempo). La experiencia en pacientes con infecciones latentes como tuberculosis, infección viral por herpes y herpes zoster es limitada.

No utilizar en pacientes con un historial de depresión asociado a ideación o comportamiento suicida, ni en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (grados 3 y 4 según la NYHA), ni con la teofilina.

Evaluar cuidadosamente los beneficios y riesgos cuando los pacientes informan sobre algún síntoma psiquiátrico o en el caso de tratamientos concomitantes con otros medicamentos con posibilidades de causar alteraciones psiquiátricas. Instruir a los pacientes para notificar cualquier cambio en el comportamiento o humor y sobre cualquier ideación o comportamiento suicida.

### Interacciones<sup>1</sup>

La administración concomitante de roflumilast con inhibidores de CYP 3A4 (eritromicina y ketoconazol), inhibidores de CYP1A2, (fluvoxamina) e inhibidores duales de la CYP3A4/CYP1A2 (enoxacina y cimetidina) puede llevar a un incremento de la exposición y a una intolerancia persistente, por lo que se debe reevaluar la pertinencia del tratamiento. El uso de potentes inductores del citocromo P450 (fenobarbital, carbamazepina, fenitoina, rifampicina) puede reducir la eficacia terapéutica.

### Situaciones especiales<sup>1</sup>

**Insuficiencia renal:** No se requiere ajuste de la dosis. **Insuficiencia hepática:** precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve de clase A según la escala Child-Pugh. No utilizar en insuficiencia hepática moderada o grave de clase B o C. **Niños y adolescentes:** no existen datos. **Embarazo:** no se recomienda durante el embarazo ni en mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas que no estén utilizando anticonceptivos. **Lactancia:** no utilizar.

### Plan de riesgos de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)<sup>2</sup>

Uso fuera de indicación en pacientes asmáticos, pacientes EPOC que no tienen exacerbaciones frecuentes, que no esté asociada a bronquitis crónica o con FEV<sub>1</sub> mayor del 50% o pacientes con déficit de alfa1-antitripsina. Evitar el uso en estas poblaciones.

Riesgos importantes identificados: pérdida de peso, alteraciones psiquiátricas (insomnio, depresión, nerviosismo, ansiedad).

Riesgos importantes potenciales: tumores malignos, infecciones, vasculitis mesentérica/colitis isquémica, seguridad cardíaca, suicidios, diarrea grave, ginecomastia, intolerancia permanente en sujetos con alta exposición al fármaco.

### Lugar en la 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. En los pacientes con EPOC grave y exacerbaciones frecuentes se recomiendan las asociaciones de varios inhaladores de acción larga, incluyendo corticoides inhalados<sup>9,10</sup>. 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 inhalados.

El roflumilast está indicado exclusivamente en pacientes con EPOC grave con bronquitis crónica y exacerbaciones frecuentes y hay un plan de vigilancia para que se ciña su uso a la indicación autorizada.

No hay ningún ensayo frente a ningún comparador activo. Los datos de los ensayos frente a placebo 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 llevaran la medicación recomendada para el EPOC. En todos los casos, el tamaño del efecto es menor que el considerado como diferencia clínicamente significativa y su eficacia en la disminución de exacerbaciones desaparece a partir del octavo mes. Algunos datos de seguridad son preocupantes como es el aumento de los suicidios o la pérdida de peso.

Por todo ello, no sabemos si el roflumilast es eficaz y seguro en los pacientes con EPOC grave, bronquitis crónica y exacerbaciones frecuentes correctamente tratados.

### Presentaciones

Daxas® y Libertek® (Nycomed GmbH) 500 mcg 30 comprimidos (57,84 €)

### Bibliografía

Puede consultarse en el informe completo sobre roflumilast disponible en: <http://www.bit.navarra.es>



Servicio Navarro de Salud  
Osasunbidea

### INFORMACIÓN:

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas Plaza de la Paz s/n, 4ª planta - 31002 Pamplona T 848429047 F 848429010

### COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS:

Iñaki Abad, M<sup>a</sup> José Ariz, Ana Azparren, M<sup>a</sup> Concepción Celaya, Juan Erviti, Javier Garjón, Javier Gorricho, Antonio López, Rodolfo Montoya, Mikel Moreno, Lourdes Muruzábal