

Venta Bajo Receta - Industria Argentina

Fórmula

Cada comprimido recubierto x 0,5 mg, contiene: ROFLUMILAST 0,500 mg. Excipientes: lactosa 182,250 mg; croscarmelosa sódica 12,500 mg; povidona K-30 8,875 mg; almidón de maíz 40,000 mg; dióxido de silicio coloidal 3,750 mg; estearato de magnesio 2,500 mg; hidroxipropilmetilcelulosa E15 2,100 mg; polietilenglicol 6000 0,875 mg; bióxido de titanio 1,900 mg; talco 2,000 mg; óxido de hierro amarillo 0,250 mg.

Acción Terapéutica: roflumilast es un fármaco inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) para el tratamiento tanto de la inflamación sistémica como pulmonar, asociadas a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Indicaciones: tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa (EPOC) (FEV1 post-broncodilatador menor al 50% del valor normal) en pacientes adultos, con un historial de exacerbaciones frecuentes, como terapia adicional a un tratamiento con broncodilatadores.

Acción Farmacológica

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

El roflumilast es un antiinflamatorio no esteroide, inhibidor de la PDE4, diseñado para actuar tanto en la inflamación sistémica como pulmonar asociadas a EPOC. El mecanismo de acción es la inhibición de la PDE4, la principal enzima metabolizadora del adenosin monofosfato cíclico (AMPc) que se encuentra tanto en células estructurales como inflamatorias, centrales en la patogénesis de la EPOC.

El roflumilast actúa con igual potencia sobre las variantes de palme de la PDE4A, 4B y 4D en el rango nanomolar. La afinidad por las variantes de palme de PDE4C es de 5 a 10 veces inferior. Este mecanismo de acción y tipo de selectividad también corresponde al roflumilast N-óxido, que es el metabolito activo más importante del roflumilast.

Efectos farmacodinámicos

En modelos experimentales, la inhibición de la PDE4 incrementa los niveles intracelulares de AMPc lo que mejora la disfunción leucocitaria asociada a la EPOC de las células musculares lisas vasculares de las vías aéreas y del pulmón, de las células endoteliales y de las células epiteliales de las vías aéreas y los fibroblastos. Tras la estimulación in vitro de neutrófilos, monocitos, macrófagos o linfocitos humanos, el roflumilast y el roflumilast N-óxido suprimen la liberación de mediadores inflamatorios, tales como leucotrieno B4, especies reactivas del oxígeno, factor de necrosis tumoral α , interferón γ y granzima B. En pacientes con EPOC, el roflumilast disminuye el número de neutrófilos en el esputo. Además, el roflumilast atenúa el paso de neutrófilos y eosinófilos al interior de las vías respiratorias de voluntarios sanos en pruebas de provocación con endotoxina.

Eficacia clínica

En dos estudios de un año de duración y en dos estudios de seis meses de duración se distribuyeron al azar y trataron 4.768 pacientes, de los cuales 2.374 fueron tratados con roflumilast. El diseño de estos estudios se efectuó en grupos paralelos, doble ciego controlado con placebo. Los estudios de un año de duración incluyeron pacientes con un historial de EPOC severa a muy severa (FEV1 (volumen espiratorio forzado en un segundo) \leq 50% de los valores normales) asociada a bronquitis crónica, con al menos una exacerbación documentada el año previo, y con síntomas en el período basal según lo determinado por la puntuación para la tos y el esputo. En un análisis combinado de los resultados de los estudios se demostró que la administración de 500 microgramos de roflumilast una vez por día mejoró en forma significativa la función pulmonar en comparación con el placebo, en un promedio 48 mL (FEV1, post-broncodilatador). La mejoría de la función pulmonar fue evidente en la primera visita luego de 4 semanas de tratamiento y se mantuvo durante un año. La tasa (por paciente y año) de exacerbaciones moderadas (que requirieron tratamiento con glucocorticoides sistémicos) o de exacerbaciones severas (que requirieron hospitalización y/o produjeron la muerte) después de un año fue de 1,142 con roflumilast y de 1,374 con placebo, lo que corresponde a una reducción del riesgo relativo del

1

roflumilast no produce inducción de las isoenzimas CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 ó 3A4/5 y sólo una inducción débil de la CYP 2B6.

Eliminación

El aclaramiento plasmático luego de una breve perfusión intravenosa de roflumilast es aproximadamente de 9,6 L/h. Después de la administración de una dosis por vía oral, las semividas plasmáticas efectivas medias de roflumilast y de su metabolito N-óxido son aproximadamente de 17 y 30 horas, respectivamente.

Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de roflumilast y de su metabolito N-óxido, con la administración de una dosis diaria, se alcanzan aproximadamente después de cuatro días en el caso del roflumilast y de seis días para el roflumilast N-óxido. Tras la administración oral o intravenosa de roflumilast radiomarcado, aproximadamente el 20% de la radiactividad se recuperó en las heces y el 70% en la orina como metabolitos inactivos.

Linealidad / No-linealidad

La farmacocinética del roflumilast y de su metabolito N-óxido es dosis dependiente en un rango de dosis comprendido entre 250 microgramos y 1.000 microgramos.

Poblaciones especiales

En personas de edad avanzada, las mujeres y los individuos no caucásicos, la actividad inhibitoria total de la PDE4 se incrementó y disminuyó levemente en los fumadores. Ninguno de estos cambios fue considerado clínicamente relevante.

No se recomienda efectuar un ajuste de la dosis en estos pacientes.

En el caso de mujeres no fumadoras de raza negra puede darse una combinación de factores que puede conducir a un incremento en la exposición y a una intolerancia persistente al fármaco. En este caso el tratamiento con roflumilast debe ser evaluado (ver Precauciones y advertencias).

Insuficiencia renal

La actividad inhibitoria total de la PDE4 disminuyó en un 90% en los pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina 10-30 mL/min). No es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de roflumilast, administrado a razón de una dosis diaria de 250 microgramos, fue estudiada en 8 pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada pertenecientes a la clase A y B de la escala Child-Pugh. En estos pacientes, la actividad inhibitoria total de la PDE4 se incrementó aproximadamente en un 20% en los casos de insuficiencia hepática Child-Pugh A y aproximadamente en un 90% en aquellos con insuficiencia hepática Child-Pugh B. Las simulaciones sugieren una proporcionalidad de dosis entre roflumilast 250 microgramos y 500 microgramos en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

Es necesario tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh A (ver Posología y forma de administración). Roflumilast no debe administrarse a pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh B ó C) (ver Contraindicaciones)

Datos preclínicos de seguridad

No existen evidencias de un potencial efecto inmunotóxico, de sensibilización cutánea o fototóxico.

En ratas machos se observó una leve disminución de la fertilidad junto con toxicidad en el epidídimo. No se observó toxicidad en el epidídimo o alteraciones seminales en otras especies incluyendo monos, a pesar de exposiciones más elevadas al fármaco.

En uno de los dos estudios de desarrollo embriofetal efectuados en ratas, se observó una mayor incidencia de osificación incompleta de los huesos craneales, con dosis que produjeron toxicidad materna.

En uno de los tres estudios de fertilidad y desarrollo embriofetal realizados en ratas, se observaron pérdidas post-implantación. Las pérdidas post-implantación no fueron observadas en conejos. En ratas se observó una prolongación de la gestación. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos. La mayoría de los hallazgos más importantes observados en los estudios de seguridad farmacológica y toxicológica se produjo con dosis y niveles de exposición superiores a los normales para el uso clínico del fármaco. Estos hallazgos consistieron principalmente en manifestaciones gastrointestinales (vómitos, hipersecreción gástrica, erosiones gástricas e inflamación intestinal y cardiacos (hemorragias focalizadas, depósitos de hemoderina e infiltrado celular linfohistiocitario en la aurícula derecha en perros y descenso de la presión sanguínea e incremento de la frecuencia cardíaca en ratas, cobayos y perros). En los estudios de toxicidad con dosis repetidas y en los estudios de potencial carcinogénico, se observaron efectos tóxicos específicos en la mucosa olfatoria de los roedores. Este efecto parece deberse a la presencia de ADPC (4-amino-3,5-dicloro-piridina) N-óxido, un intermediario específicamente formado en la mucosa olfatoria de los roedores, con una especial afinidad de unión en estas especies (ratón, rata y hámster).

Posología y Modo de administración: la dosis recomendada es de un comprimido recubierto de

3

16,9% (p=0,0003).

En el subgrupo de pacientes con historial de exacerbaciones frecuentes (por lo menos 2 durante el último año), la reducción del riesgo relativo del 21,3%. En pacientes con EPOC moderada, el roflumilast no redujo en forma significativa el número de exacerbaciones en comparación con el placebo.

En otros dos estudios de un año de duración se incluyó y distribuyó al azar a un total de 2.690 pacientes. En estos estudios no fue criterio de inclusión que los pacientes tuvieran un historial de bronquitis crónica ni de exacerbaciones de la EPOC. La administración de 500 microgramos de roflumilast una vez por día mejoró significativamente la función pulmonar en comparación con el placebo en un promedio de 55 mL (FEV1 pre-broncodilatador, p<0,0001) y 53 mL (FEV1 post-broncodilatador, p<0,0001). La incidencia de eventos adversos fue independiente del tratamiento concomitante con corticosteroides inhalados.

En dos estudios de seis meses de duración se incluyeron pacientes con un historial de EPOC en los 12 meses previos al período basal, como mínimo. En ambos estudios se incluyeron pacientes con EPOC moderada a severa con obstrucción no reversible de las vías respiratorias y un FEV1 entre el 40% y el 70% de los valores normales. Se agregó roflumilast o placebo al tratamiento continuo con un broncodilatador de acción prolongada (salmeterol o tiotropio). En los dos estudios, el FEV1 pre-broncodilatador mejoró significativamente en 49 mL por encima del efecto broncodilatador del tratamiento concomitante con salmeterol y en 80 mL por encima del tratamiento concomitante con tiotropio.

Farmacocinética

Propiedades farmacocinéticas

El roflumilast es ampliamente metabolizado en los seres humanos con la formación de un metabolito principal farmacológicamente activo, el roflumilast N-óxido. Debido a que tanto el roflumilast como el roflumilast N-óxido tienen actividad inhibitoria de la PDE4 in vivo, las consideraciones farmacocinéticas se basan en la actividad inhibitoria total sobre la PDE4 (es decir, la exposición total al roflumilast y al N-óxido).

Absorción

Luego de administrar por vía oral una dosis de 500 microgramos la biodisponibilidad absoluta del roflumilast, es del 80%. Las concentraciones plasmáticas máximas de roflumilast se producen aproximadamente una hora después de la ingesta de la dosis en ayunas, (rango entre 0,5 y 2 horas).

Las concentraciones máximas del metabolito N-óxido se alcanzan aproximadamente luego de ocho horas (en un rango de 4 y 13 horas). La ingesta de alimentos no afecta la actividad inhibitoria total de la PDE4 pero retrasa en una hora el tiempo necesario hasta lograr la concentración máxima (tmax) de roflumilast y reduce la Cmax aproximadamente un 40%. Sin embargo, la Cmax y tmax del roflumilast N-óxido no son afectados.

Distribución

La unión con las proteínas plasmáticas del roflumilast y de su metabolito N-óxido es aproximadamente del 99% y 97%, respectivamente.

El volumen de distribución de una dosis única de 500 microgramos de roflumilast es aproximadamente 2,9 L/kg. Debido a las propiedades físicoquímicas, el roflumilast es rápidamente distribuido en los órganos y tejidos, incluyendo el tejido graso de ratones, hámsteres y ratas. Una fase precoz de distribución con una gran penetración tisular es seguida por una marcada fase de eliminación desde el tejido graso, probablemente debida a una pronunciada transformación del compuesto original en roflumilast N-óxido. Estos estudios efectuados en ratas con roflumilast radiomarcado también indican una escasa penetración a través de la barrera hematoencefálica. No existen evidencias de una acumulación específica ni de retención de roflumilast o de sus metabolitos en los órganos y en el tejido graso.

Biotransformación

El roflumilast es ampliamente metabolizado a través de las reacciones de fase I (citocromo P 450) y de fase II (conjugación). El metabolito N-óxido es el metabolito más importante observado en el plasma de los seres humanos. El AUC plasmática del metabolito N-óxido es en promedio 10 veces mayor que el AUC plasmática del roflumilast. Por ello, se considera que el metabolito N-óxido es el que contribuye principalmente a la actividad inhibitoria de la PDE4 in vivo.

Los estudios realizados in vitro y los estudios clínicos de interacción indican que el metabolismo del roflumilast en su metabolito N-óxido se realiza a través de las isoenzimas CYP1A2 y 3A4. Teniendo en cuenta los resultados de estudios posteriores efectuados in vitro en microsomas hepáticos humanos, las concentraciones plasmáticas terapéuticas de roflumilast y de roflumilast N-óxido no inhiben las isoenzimas CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 ó 4A9/11. Por lo tanto, es poco probable que haya interacciones relevantes con sustancias metabolizadas por estas enzimas del citocromo P450. Además, los estudios in vitro han demostrado que el

2

500 microgramos de roflumilast una vez por día. Puede ser preciso administrar roflumilast durante varias semanas para alcanzar su efecto (ver Propiedades farmacodinámicas). Roflumilast ha sido estudiado en investigaciones clínicas de hasta un año de duración.

Poblaciones especiales

Población geriátrica (65 años o mayores)

No es necesario efectuar ajustes en la dosis.

Insuficiencia renal

No es necesario efectuar ajustes en la dosis.

Insuficiencia hepática

Los datos clínicos obtenidos con el empleo de roflumilast en pacientes con insuficiencia hepática leve clase A según la escala Child-Pugh son insuficientes como para recomendar un ajuste de la dosis (ver Farmacocinética). Por lo tanto, roflumilast debe ser utilizado con precaución en estos pacientes. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave de clase B o C según la escala Child-Pugh no deben tomar roflumilast (ver Contraindicaciones)

Población pediátrica

No es pertinente el empleo de roflumilast en pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Forma de administración

Para uso por vía oral.

Los comprimidos recubiertos deben ser ingeridos con agua y administrados diariamente a la misma hora. El comprimido recubierto puede tomarse con o sin alimentos.

Contraindicaciones: hipersensibilidad al roflumilast o a cualquiera de los excipientes de la formulación. Insuficiencia hepática moderada o severa (clase B o C según la escala Child-Pugh).

Precauciones y Advertencias: se debe informar a todos los pacientes sobre los riesgos de roflumilast y las precauciones que deben tomarse para su uso seguro. Antes de comenzar el tratamiento con roflumilast se les debe dar una tarjeta del paciente.

Medicamentos de rescate

El roflumilast es un antiinflamatorio indicado para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC severa asociada con bronquitis crónica, en pacientes adultos con un historial de exacerbaciones frecuentes, para ser administrado como una terapia adicional a un tratamiento broncodilatador. No está indicado como un medicamento de rescate para el alivio de los broncoespasmos agudos.

Pérdida de peso

En los estudios de un año de duración (M2-124, M2-125) se observó con mayor frecuencia una pérdida del peso corporal en los pacientes tratados con roflumilast en comparación con aquellos que recibieron placebo. A los tres meses de interrumpir el tratamiento con roflumilast, la mayoría de los pacientes recuperó el peso perdido.

En los pacientes con peso inferior al normal, el peso corporal debe ser controlado en cada visita. Se debe advertir a los pacientes que deben controlar regularmente su peso. En caso de observarse una pérdida de peso clínicamente relevante y si explicación, debe interrumpirse la administración de roflumilast y efectuar el seguimiento del peso del paciente.

Condiciones clínicas especiales

Debido a la falta de experiencia relevante, el tratamiento con roflumilast no debe iniciarse o debe interrumpirse el tratamiento actual con roflumilast en el caso de pacientes con enfermedades inmunológicas severas (por ej.: infección por HIV, esclerosis múltiple, lupus eritematoso, leucoencefalopatía multifocal progresiva), enfermedades infecciosas agudas graves, carcinomas (excepto el carcinoma de células basales), o en pacientes tratados con fármacos inmunosupresores (por ej.: metotrexato, azatiopirina, infliximab, etanercept o corticosteroides orales administrados por un tiempo prolongado, excepto la administración de corticosteroides sistémicos a corto plazo). La experiencia en pacientes con infecciones latentes, tales como tuberculosis, hepatitis viral, infección viral por herpes y herpes zoster es limitada.

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

Trastornos psiquiátricos

El tratamiento con roflumilast se asocia con un aumento del riesgo de aparición de trastornos psiquiátricos, tales como insomnio, ansiedad, nerviosismo y depresión. En los estudios clínicos se han observado, en casos raros, ideación y comportamiento suicida, incluyendo el suicidio consumado (ver Reacciones adversas/Reacción tóxicas). Por lo tanto, se deben evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de iniciar o continuar un tratamiento con roflumilast si los pacientes informan síntomas psiquiátricos existentes o previos al tratamiento o si se prevé el

4

tratamiento con otros medicamentos con potenciabilidad para causar alteraciones psiquiátricas. Se debe instruir a los pacientes para que informen a su médico la aparición de cualquier cambio en el comportamiento o humor y sobre cualquier ideación suicida. Además roflumilast no está recomendado en pacientes con historial de depresión asociada con ideación o comportamiento suicida.

Intolerancia persistente

Aunque las reacciones adversas tales como diarrea, náuseas, dolor abdominal y cefalea se observan principalmente durante las primeras semanas de tratamiento, en la mayoría de los casos se resuelven al continuar con el mismo. El tratamiento con roflumilast deberá reevaluarse en caso de observarse una intolerancia persistente.

Esto puede ocurrir en poblaciones especiales que pueden tener una mayor exposición al fármaco, tales como mujeres de raza negra no fumadoras (ver Farmacocinética) o en pacientes con tratamiento concomitante con el inhibidor de la CYP1A2, fluvoxamina o inhibidores duales de la CYP3A4/1A2 enoxacina y cimetidina (ver Interacciones medicamentosas).

Teofilina

No existen datos clínicos que respalden el tratamiento concomitante con teofilina para la terapia de mantenimiento. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento concomitante con teofilina.

Lactosa

RoFlumilast contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacciones medicamentosas: los estudios de interacción sólo han sido efectuados en adultos. El paso principal en el metabolismo del roflumilast es la N-oxidación del roflumilast en roflumilast N-óxido mediante las CYP3A4 y CYP 1A2. Tanto el roflumilast como el roflumilast N-óxido tienen una actividad inhibitoria intrínseca sobre la fosfodiesterasa 4 (PDE4). Por consiguiente, luego de la administración de roflumilast, se considera que la inhibición total de la PDE4 es el efecto combinado de roflumilast y roflumilast N-óxido. En los estudios clínicos de interacción con los inhibidores de la CYP3A4, tales como la eritromicina y el ketonazolol, se ha demostrado un incremento del 9% en la actividad inhibitoria total de la PDE4 (es decir, la exposición total a roflumilast y el roflumilast N-óxido).

Los estudios de interacción con fluvoxamina, inhibidor de la CYP1A2, y con enoxacina y cimetidina, inhibidores duales de las CYP3A4 y CYP1A2, han mostrado incrementos de la actividad inhibitoria total de la PDE4 del 59%, 25% y 47%, respectivamente. La asociación de roflumilast con estas sustancias activas puede ocasionar un aumento de la exposición y una intolerancia persistente. En este caso, el tratamiento con roflumilast debe ser reevaluado (ver Precauciones y advertencias).

La administración de rifampicina, un inductor del citocromo P450, produjo una reducción de la actividad inhibitoria total de la PDE4 de aproximadamente 60%. En consecuencia, el uso de potentes inductores del citocromo P450 (por ej. fenobarbital, carbamazepina, fenitoína) puede reducir la eficacia terapéutica del roflumilast. La administración concomitante con teofilina produjo un aumento del 8% en la actividad inhibitoria total de la PDE4 (ver Precauciones y advertencias). En un estudio de interacción con un anticonceptivo oral que contenía gestodeno y etinilestadiol, la actividad inhibitoria total de la PDE4 se incrementó en un 17%.

No se observaron interacciones con salbutamol, formoterol y budesonida inhalados ni con montelukast, digoxina, warfarina, sildenafil y midazolam administrados por vía oral. La administración concomitante con un antiácido (combinación de hidróxido de magnesio) no alteró la absorción o la farmacocinética del roflumilast o la del derivado N-óxido.

Embarazo: los datos existentes sobre el empleo de roflumilast en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios efectuados en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver datos preclínicos de seguridad). No se recomienda el empleo de roflumilast durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no estén utilizando anticonceptivos.

Se ha demostrado que el roflumilast atraviesa la barrera placentaria en ratas preñadas.

Lactancia: los datos farmacocinéticos disponibles en animales han mostrado la excreción de roflumilast o sus metabolitos en la leche. No se puede descartar un riesgo para el lactante. RoFlumilast no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad: en un estudio sobre espermatogénesis humana, la administración de 500 microgramos de roflumilast no tuvo efecto en los parámetros seminales o en las hormonas reproductivas durante los tres meses de tratamiento ni en los tres meses siguientes una vez terminado.

Uso pediátrico: no es pertinente el empleo de roflumilast en pacientes pediátricos (menores de 18 años).

Reacciones adversas: en los estudios clínicos efectuados en pacientes con EPOC, aproximadamente el 16% de los enfermos experimentó reacciones adversas con el roflumilast (en comparación con el 5% de los tratados con placebo). Las reacciones adversas más frecuentes notificadas

5

a la elevada unión del roflumilast con las proteínas plasmáticas, es el probable que la hemodiálisis constituya un método eficaz para su eliminación. Se desconoce si el roflumilast es dializable mediante diálisis peritoneal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Presentación: envases con 30 comprimidos recubiertos.

Fecha de última revisión: Octubre de 2013

Forma de conservación

- Conservar a temperatura no mayor a 30°C, proteger de la humedad.

- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N° 57,058

Laboratorios CASASCO S.A.I.C. - Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

8

7