FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ROFLUMILAST COMPRIMIDOS 500 mcg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Roflumilast comprimidos 500 microgramos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido contiene 500 microgramos de roflumilast.

Excipientes: Incluir listado cualitativo de excipientes según la fórmula aprobada en el registro sanitario.

FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Roflumillast comprimidos 500 mcg. está indicado en el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave (volumen expiratorio forzado post-broncodilatador FEV1<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 Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis recomendada es de 500 microgramos (un comprimido) de roflumilast una vez al día.

Población especial

Edad avanzada
No requiere de ajuste de dosis.

Insuficiencia renal
No requiere de ajuste de dosis.

Insuficiencia hepática
Los datos clínicos con Roflumilast en pacientes con insuficiencia hepática leve de clase A según la escala Child-Pugh no son suficientes para recomendar un ajuste de dosis y por ello se debe utilizar Roflumilast 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

Población pediátrica
El uso de Roflumilast en población pediátrica no es relevante (menores de 18 años) en la indicación de EPOC.

Modo de administración
Vía oral.
El comprimido se deberá ingerir acompañado de agua y siempre a la misma hora. El comprimido se podrá tomar con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus excipientes. Insuficiencia hepática moderada o grave (clase B o C según la escala Child-Pugh).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Se debe informar a todos los pacientes sobre los riesgos de Roflumilast comprimidos 500 mcg y las precauciones para un uso seguro.

Medicamento de rescate
Roflumilast comprimidos 500 mcg no está indicado como medicamento de rescate para el alivio de los broncoespasmos agudos.

Condiciones clínicas especiales
Debido a la falta de experiencia, no se deberá iniciar el tratamiento con roflumilast o se deberá interrumpir el tratamiento actual con roflumilast en el caso de 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 de células basales), 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 zostes 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.

Trastornos psiquiátricos

El uso de roflumilast está asociado con un incremento en el riesgo de sufrir trastornos psiquiátricos tales como insomnio, ansiedad, nerviosismo y depresión. Se han observado casos raros de ideación y comportamiento suicida, incluyendo suicidio, en pacientes con o sin un historial de depresión, normalmente dentro de las primeras semanas de tratamiento. Se deben evaluar cuidadosamente los beneficios y riesgos de comenzar o continuar el tratamiento con roflumilast, si los pacientes informan sobre alguno de estos síntomas psiquiátricos existentes o previos al tratamiento o en el caso de tratamientos concomitantes con otros medicamentos con posibilidades de causar alteraciones psiquiátricas esperadas. Roflumilast no está recomendado en pacientes con un historial de depresión asociado a ideación o comportamiento suicida. Se debe instruir a los pacientes y a los cuidadores a notificar al médico prescriptor sobre cualquier cambio de comportamiento o de humor y sobre cualquier ideación suicida. Si los pacientes sufren nuevos síntomas psiquiátricos o un empeoramiento de los mismos, o se identifica ideación suicida o intento de suicidio, se recomienda suspender el tratamiento con roflumilast.

Intolerancia persistente

Aunque las reacciones adversas como diarrea, náusea, dolor abdominal y dolor de cabeza se producen principalmente durante las primeras semanas de tratamiento, en la mayoría de los casos se resuelven al continuar con el mismo. En caso de

observarse una intolerancia persistente se deberá volver a evaluar el tratamiento con roflumilast. Esto puede ocurrir en poblaciones especiales que pueden tener una mayor exposición como mujeres de raza negra no fumadoras o en pacientes con tratamiento concomitantes con los inhibidores de CYP1A2/ 2C19/3A4 (como fluvoxamina y cimetidina) o el inhibidores de la CYP1A2/3A4/ enoxacina.

Teofilina

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

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Sólo se han realizado estudios de interacción en adultos.

El paso principal del metabolismo de roflumilast es la N-oxidación de roflumilast en roflumilast N-óxido mediante el CYP3A4 y el CYP1A2. Ambos, roflumilast y roflumilast-N-óxido tienen actividad intrínseca inhibidora de la fosfodiesterasa 4 (PDE4). Por lo tanto, tras la administración de roflumilast, se considera que la inhibición total de PDE4 es el efecto combinado de roflumilast y roflumilast N-óxido. Estudios de interacción con el inhibidor de CYP1A2/3A4 enoxacina y los inhibidores de la CYP1A2/2C19/3A4 cimetidina y fluvoxamina han mostrado un aumento de la actividad inhibidora total de la PDE4 del 25%, 47% y 59%, respectivamente. La dosis utilizada de fluvoxamina fue de 50 mg. Una combinación de roflumilast con estas sustancias activas puede llevar a un incremento de la exposición y a una intolerancia persistente. En este caso se deberá volver a evaluar el tratamiento con roflumilast.

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 de la enzima citocromo P450 (ej: fenobarbital, carbamazepina, fenitoína) pueden reducir la eficacia terapéutica de

roflumilast. Por ello, no se recomienda el tratamiento con roflumilast en pacientes que estén recibiendo fuertes inductores de las enzimas del citocromo P450.

Estudios clínicos de interacción con los inhibidores de CYP 3A4 eritromicina y ketoconazol han mostrado un aumento del 9% en la actividad inhibidora total del PDE4. La coadministración con la teofilina resultó en un aumento del 8% de la actividad inhibidora de la PDE4. 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 es necesario el ajuste de dosis a los pacientes que estén tomando estos principios activos.

No se han observado interacciones con salbutamol, formoterol, budesonida por vía inhalada, ni con montelukast, digoxina, warfarina, sildenafilo, 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.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento. No se recomienda utilizar roflumilast en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Embarazo

Los datos sobre el uso de roflumilast en mujeres embarazadas son limitados.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva. No se recomienda utilizar roflumilast durante el embarazo.

Se ha demostrado que roflumilast atraviesa la placenta en ratas preñadas.

Lactancia
Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han mostrado la excreción de roflumilast o su metabolitos en la leche. No se puede descartar un riesgo al lactante. No se debe usar roflumilast durante la lactancia.

Fertilidad
En un estudio de espermatogénesis humana, roflumilast 500 microgramos no ha tenido ningún efecto en los parámetros seminales ni en las hormonas reproductivas durante los tres meses de tratamiento, ni en los tres meses siguientes una vez finalizado el tratamiento.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

La influencia de Roflumilast sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad
En estudios clínicos en EPOC, aproximadamente el 16% de los pacientes han experimentado reacciones adversas con roflumilast (en comparación con el 5% con el placebo). Las reacciones adversas notificadas de forma más común son diarrea (5,9%), 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 y se produjeron principalmente en las primeras semanas de la terapia y la mayoría resueltas durante el tratamiento continuado.

Tabla de recciones adversas
A continuación se clasifican las reacciones adversas según la escala de frecuencias MedDRA:

Muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1. Reacciones adversas con roflumilast en estudios clínicos en EPOC y en la experiencia postcomercialización.

Frecuencia / Clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	Angioedema
Trastornos endocrinos			Ginecomastia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Pérdida de peso Pérdida de apetito		
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Ansiedad	Ideación suicida y comportamiento suicida* Depresión Nerviosismo Crisis de angustia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Temblor Vértigo Mareos	Disgeusia
Trastornos cardiacos		Palpitaciones	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales			Infecciones del tracto respiratorio (excluida la neumonía)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náusea Dolor abdominal	Gastritis Vómitos Reflujo gastroesofágico Dispepsia	Hematoquezia Estreñimiento
Trastornos hepatobiliares			Aumento de la GGT Aumento de la AST
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Sarpullido	Urticaria
Trastornos muculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Espasmos musculares y debilidad Mialgia Dolor de espalda	Aumento del nivel de creatina fosfoquinasa en sangre
Trastornos generales y patologías en el lugar de la administración		Malestar Astenia Fatiga	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

En los ensayos clínicos y experiencia tras la comercialización, fueron notificados casos raros de ideación y comportamiento suicida, incluyendo suicidio. Se debe instruir a los pacientes y a los cuidadores a notificar cualquier ideación suicida al médico prescriptor.

Sobredosis

Síntomas
En los estudios en fase I se ha observado un aumento de los siguientes síntomas después de ingerir una dosis oral de 2.500 microgramos y una única dosis de 5.000 microgramos (diez veces la dosis recomendada): dolor de cabeza, trastornos gastrointestinales, vértigo, palpitaciones, aturdimiento, sudores e hipotensión.

Manejo
En caso de sobredosis se recomienda recibir la atención médica adecuada. Dado que roflumilast es un fármaco de alta unión a proteínas, la hemodiálisis no parece ser un método eficaz para su eliminación. No se conoce si roflumilast es dializable mediante diálisis peritoneal

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías aéreas, para uso sistémico, código ATC: R03DX07

Mecanismo de acción
Roflumilast es un inhibidor de la PDE4, un principio activo anti-inflamatorio no esteroideo, diseñado para actuar tanto sobre la inflamación sistémica como pulmonar asociadas a la EPOC. El mecanismo de acción es la inhibición de la PDE4, la principal enzima metabolizante del adenosín monofosfato cíclico (AMPc) que se encuentra en células estructurales e inflamatorias, importantes en la patogénesis de la EPOC. Roflumilast actúa con potencia similar sobre las variantes de empalme de la PDE4A, 4B y 4D en el rango nanomolar. La afinidad por las variantes de empalme de PDE4C es de 5 a 10 veces inferior. Este mecanismo de acción y tipo de selectividad también corresponde a roflumilast N-óxido, que es el metabolito activo de roflumilast.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ROFLUMILAST COMPRIMIDOS 500 mcg

Propiedades farmacocinéticas

Roflumilast es ampliamente metabolizado en humanos, con la formación de un metabolito principal activo farmacodinámicamente, roflumilast N-óxido. Ya que tanto roflumilast como roflumilast N-óxido tienen actividad inhibidora de la PDE4 *in vivo*, las consideraciones farmacocinéticas se basan en la actividad inhibidora total de la PDE4 (ej., la exposición total a roflumilast y a roflumilast N-óxido).

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de roflumilast tras una dosis oral de 500 microgramos es aproximadamente del 80%. Las concentraciones plasmáticas máximas de roflumilast normalmente se producen aproximadamente una hora después de ingerir la dosis (en un rango de entre 0,5 y 2 horas) en ayunas. Las concentraciones máximas del metabolito N-óxido se alcanzan aproximadamente después de ocho horas (en un rango de 4 y 13 horas). La ingesta de alimentos no afecta la actividad inhibidora total de la PDE4, pero retrasa en una hora el tiempo necesario hasta lograr la concentración máxima (t_{max}) de roflumilast y reduce la C_{max} en aproximadamente un 40%. Sin embargo, la C_{max} y el tmax de roflumilast N-óxido no se ven afectados.

Distribución

La unión a las proteínas plasmáticas de roflumilast y de su metabolito N-óxido es aproximadamente del 99% y del 97%, respectivamente. El volumen de distribución de una única dosis de 500 µg de roflumilast es aproximadamente de 2,9 l/kg. Debido a sus propiedades fisicoquímicas, roflumilast se distribuye fácilmente a los órganos y tejidos, incluido el tejido graso de ratones, hámster y ratas. Una fase temprana de distribución con una marcada penetración en los tejidos es seguida de una marcada fase de eliminación desde el tejido graso, debido probablemente a una pronunciada destrucción del compuesto original en roflumilast N-óxido. Estos estudios en ratas con roflumilast radiomarcado también indican una baja penetración a través de la barrera hematoencefálica. No existen evidencias de una acumulación específica ni retención de roflumilast ni de sus metabolitos en órganos ni tejido graso.

Biotransformación

Roflumilast se metaboliza ampliamente a través de las reacciones de fase I (citocromo P450) y de fase II (conjugación). El metabolito N-óxido es el metabolito más importante observado en el plasma humano. El ABC plasmático del metabolito N-óxido es típicamente 10 veces mayor que el ABC de roflumilast. Por lo tanto, se considera que el metabolito N-óxido es la principal aportación a la actividad inhibidora total de la PDE4 *in vivo*.

Estudios *in vitro* y estudios clínicos de interacción indican que el metabolismo de roflumilast a su metabolito N-óxido se realiza a través de la CYP1A2 y 3A4. Teniendo en cuenta posteriores resultados *in vitro* en microsomas hepáticos humanos, las concentraciones terapéuticas en plasma de roflumilast y de roflumilast N-óxido no inhiben la CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, o 4A9/11. Por lo tanto, existe poca probabilidad de que exista una interacción importante con sustancias metabolizadas por estas enzimas P450. Además, estudios *in vitro* han demostrado que roflumilast no produce inducción de las CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, o 3A4/5 y solo una pequeña inducción de la CYP2B6.

Eliminación

El aclaramiento plasmático tras una infusión intravenosa a corto plazo de roflumilast es aproximadamente de 9,6 l/h. Tras la ingesta de una dosis oral, la semivida plasmática efectiva media de roflumilast y de su metabolito N-óxido en plasma es aproximadamente 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. Tras la administración intravenosa u oral de roflumilast radiomarcado, aproximadamente el 20% de la radioactividad se recuperó en las heces y el 70% en la orina como metabolitos inactivos.

Linealidad/No linealidad

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ROFLUMILAST COMPRIMIDOS 500 mcg

Grupos especiales de pacientes

En pacientes de edad avanzada, mujeres y no caucásicos, se incrementó la actividad inhibidora total de la enzima PDE4. Esta actividad disminuyó ligeramente entre los fumadores. Ninguno de estos cambios se consideraron clínicamente relevantes. No se recomienda ningún ajuste de dosis en estos pacientes. Una combinación de factores como mujeres no fumadoras, de raza negra, puede llevar a un incremento de la exposición y a una intolerancia persistente. En este caso, se deberá volver a evaluar el tratamiento con roflumilast

Insuficiencia renal

La actividad inibidora total de la enzima PDE4 disminuyó en un 9% en los casos de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 10-30 ml/minuto). No es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de una dosis diaria de 250 µg de roflumilast se evaluó en 16 pacientes con insuficiencia hepática entre leve y moderada, pertenecientes a las clases A y B de la escala de Child-Pugh. En estos pacientes el total de la actividad inhibidora de la PDE4 se incrementó en un 20% en los pacientes con Child-Pugh A y un 90% en los pacientes con Child-Pugh B. La simulación sugirió proporcionalidad de dosis entre roflumilast 250 y 500 microgramos en pacientes con insuficiencia hepática entre leve y moderada. Pacientes con Child-Pugh A deben tener precaución.

Pacientes con insuficiencia hepática entre moderada y grave, pertenecientes a las clases B o C de Child-Pugh no deberán tomar roflumilast.

ALMACENAMIENTO

Almacenar a no más de 30°C

PRESENTACIÓN

Roflumilast comprimidos 500 microgramos corresponden a comprimidos de forma redonda, de color blanco a blanquecino. Grabados por un lado de la cara con la letra “R”, y por el otro “500”. Presentados en blíster de aluminio sellado con lámina de aluminio empacados en estuche de cartulina junto al folleto de información al paciente

Fabricado por: Alkem Laboratories Limited, 167/2, Mahatma Gandhi Udyog Nagar

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ROFLUMILAST COMPRIMIDOS 500 mcg

Dabhel, Amaliya, Daman, India

Títular Registro Sanitario: Ascend Laboratories SpA, Av. Andrés Bello N° 2687 piso 7, Las Condes, Santiago, Chile.