

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Roflumilast Ferrer 500 microgramos comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 500 microgramos de roflumilast.

#### Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 50.46 mg de lactosa (en forma de monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos redondos, de color blanco o blanquecino, con bordes biselados, grabados con "R0.5" en una cara.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Roflumilast está indicado en el 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.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

##### Dosis inicial

La dosis inicial recomendada es de un comprimido de 250 microgramos de roflumilast una vez al día durante 28 días.

Esta dosis inicial tiene como objetivo reducir las reacciones adversas y las interrupciones del tratamiento al principio del mismo, pero es una dosis subterapéutica. Por lo tanto, la dosis de 250 microgramos se debe usar solo como una dosis de inicio (ver secciones 5.1 y 5.2).

##### Dosis de mantenimiento

Después de 28 días de tratamiento con la dosis de inicio de 250 microgramos, se debe ajustar la dosis de los pacientes a un comprimido de 500 microgramos de roflumilast una vez al día.

Es posible que tenga que tomar Roflumilast 500 microgramos durante varias semanas para alcanzar su efecto completo (ver secciones 5.1 y 5.2). Roflumilast 500 microgramos se ha estudiado en ensayos clínicos hasta un año de duración y está indicado como tratamiento de mantenimiento.

### Poblaciones especiales

#### *Población de 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 (ver sección 5.2), y por ello se debe utilizar Roflumilast 500 microgramos comprimidos 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 sección 4.3).

#### *Población pediátrica*

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

### Forma 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.

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Insuficiencia hepática moderada o grave (clase B o C según la escala Child-Pugh).

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Se debe informar a todos los pacientes sobre los riesgos de Roflumilast y las precauciones para un uso seguro, y antes de comenzar el tratamiento con Roflumilast se les debe dar una tarjeta de paciente.

### Medicamentos de rescate

Roflumilast no está indicado como 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 una pérdida de peso más frecuente en pacientes tratados con roflumilast comparados con los pacientes tratados con placebo. A los tres meses de interrumpir el tratamiento con roflumilast, la mayoría de los pacientes recuperaron el peso perdido.

En pacientes con peso inferior a lo normal se deberá comprobar su peso en cada visita. Se debe aconsejar a los pacientes que controlen el peso de forma regular. En caso de una pérdida de peso clínicamente

preocupante y sin explicación se deberá interrumpir la toma de roflumilast y se realizará un seguimiento del peso del paciente.

### Condiciones clínicas especiales

Debido a la falta de experiencia relevante, 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 (p. 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 (p. 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, hepatitis viral, infección viral por herpes y herpes zóster 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 (ver sección 4.8). Se valorarán cuidadosamente los riesgos y los beneficios al comenzar o continuar el tratamiento con roflumilast, si los pacientes informan sobre síntomas psiquiátricos previos o existentes al tratamiento o si se pretende un tratamiento concomitante con otros medicamentos que puedan causar efectos psiquiátricos. Roflumilast no está recomendado en pacientes con un historial de depresión asociado a ideación o comportamiento suicida. Se debe indicar a los pacientes y a los cuidadores que notifiquen al médico prescriptor cualquier cambio de comportamiento o de humor y 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 interrumpir 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 y en la mayoría de los casos se resuelven al continuar con el mismo, en caso de intolerancia persistente se debe 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 (ver sección 5.2), o en pacientes con tratamiento concomitante con inhibidores de CYP1A2/2C19/3A4 (como fluvoxamina y cimetidina) o con el inhibidor de la CYP1A2/3A4 enoxacina (ver sección 4.5).

### Peso corporal menor de 60 kg

El tratamiento con roflumilast puede provocar un mayor riesgo de trastornos del sueño (principalmente insomnio) en pacientes con un peso corporal basal menor de 60 kg debido a que en estos pacientes se ha encontrado un aumento de la actividad inhibitoria total de la PDE4 (ver sección 4.8).

### 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 teofilina.

### Lactosa

Roflumilast Ferrer comprimidos contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

El paso principal del metabolismo de roflumilast es la N-oxidación de roflumilast a 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 estos principios activos 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 (ver sección 4.4).

La administración de rifampicina, inductora de enzimas del citocromo P450, resultó en una reducción de aproximadamente un 60% de la actividad inhibidora total de la PDE4. Por lo tanto, el uso de inductores potentes de enzimas del citocromo P450 (p. ej., fenobarbital, carbamazepina, fenitoína), puede reducir la eficacia terapéutica de roflumilast. Por ello, no se recomienda el tratamiento con roflumilast en pacientes que reciban inductores potentes de las enzimas del citocromo P450.

Estudios clínicos de interacción con los inhibidores de CYP3A4 eritromicina y ketoconazol han mostrado un aumento del 9% en la actividad inhibidora total del PDE4. La coadministración con 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 es necesario el ajuste de dosis en los pacientes que estén tomando estos principios activos.

No se han observado interacciones con salbutamol, formoterol y budesonida por vía inhalada, ni con montelukast, digoxina, warfarina, sildenafil y midazolam por vía oral.

La coadministración con un antiácido (combinaciones de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio) no alteró la absorción ni la farmacocinética de roflumilast ni de su N-óxido.

## **4.6 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 para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar roflumilast durante el embarazo.

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

#### Lactancia

Los datos farmacocinéticos disponibles en animales muestran que roflumilast o sus metabolitos se excretan en la leche. No se puede descartar un riesgo para el lactante. Roflumilast no debe utilizarse 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.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Roflumilast Ferrer no influye sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

En estudios clínicos en EPOC, aproximadamente el 16% de los pacientes experimentaron reacciones adversas con roflumilast (comparado con el 5% con placebo). Las reacciones adversas notificadas de con mayor frecuencia fueron diarrea (5,9%), disminución de peso (3,4%), náuseas (2,9%), dolor abdominal (1,9%) y dolor de cabeza (1,7%). La mayoría de estas reacciones adversas fueron leves o moderadas. Estas reacciones adversas se produjeron principalmente en las primeras semanas de tratamiento y la mayoría se resolvieron durante el tratamiento continuado.

#### Tabla de reacciones adversas

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

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  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 poscomercialización.*

<b>Frecuencia</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>
<b>Clasificación de órganos</b>			

Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	Angioedema
Trastornos endocrinos			Ginecomastia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso Apetito disminuido		
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Ansiedad	Ideación suicida y comportamiento suicida* Depresión Nerviosismo Crisis de angustia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Temblor Vértigo Mareos	Disgeusia
Trastornos cardíacos		Palpitaciones	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Infecciones del tracto respiratorio (excluida la neumonía)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Dolor abdominal	Gastritis Vómitos Reflujo gastroesofágico Dispepsia	Hematoquecia Estreñimiento
Trastornos hepatobiliares			Gamma-GT elevada Aspartato-aminotransferasa (AST) elevada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción	Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Espasmos musculares y debilidad Mialgias Dolor de espalda	Creatinina fosfoquinasa (CPK) en sangre elevada
Trastornos generales y de alteraciones en el lugar de administración		Malestar general Astenia Fatiga	

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

\*En los ensayos clínicos y la experiencia tras la comercialización, se notificaron casos raros de ideación y comportamiento suicida, incluyendo suicidio. Se debe indicar a los pacientes y a los cuidadores que notifiquen cualquier ideación suicida al médico prescriptor (ver también sección 4.4).

#### Otras poblaciones especiales

En el estudio RO-2455-404-RD se observó una mayor incidencia de trastornos del sueño (principalmente insomnio) en pacientes de 75 años de edad o mayores tratados con roflumilast comparado con los pacientes tratados con placebo (3,9% frente a 2,3%). Se observó también una incidencia mayor en

los pacientes menores de 75 años de edad tratados con roflumilast comparado con los pacientes tratados con placebo (3,1% frente a 2,0%).

En el estudio RO-2455-404-RD se observó una mayor incidencia de trastornos del sueño (principalmente insomnio) en pacientes con un peso corporal basal inferior a 60 kg tratados con roflumilast comparado con los pacientes tratados con placebo (6,0% frente a 1,7%). Se observó una incidencia de 2,5% en los pacientes con un peso corporal basal igual o mayor a 60 kg tratados con roflumilast frente a un 2,2% en los pacientes tratados con placebo.

#### Tratamiento concomitante con antagonistas muscarínicos de larga duración (LAMA)

En el estudio RO-2455-404-RD se observó una mayor incidencia de disminución de peso y del apetito, cefalea y depresión en pacientes a los que se les administró roflumilast de forma concomitante con antagonistas muscarínicos de larga duración (LAMAs) además de con corticosteroides inhalados (CI) y agonistas  $\beta_2$  de larga duración (LABAs) comparado con los pacientes tratados solamente de forma concomitante con roflumilast, CI y LABAs. La diferencia en la incidencia entre el tratamiento con roflumilast y con placebo fue cuantitativamente mayor en los pacientes tratados con LAMA como medicación concomitante para disminución de peso (7,2% frente a 4,2%), apetito disminuido (3,7% frente a 2,0%), cefalea (2,4% frente a 1,1%) y depresión (1,4% frente a -0,3%).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

### **4.9 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, mareo, sudor frío e hipotensión.

#### Tratamiento

En caso de sobredosis se recomienda recibir atención médica de apoyo 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.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: agentes para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, otros fármacos de uso sistémico para enfermedades obstructivas de las vías aéreas, para uso sistémico, código ATC: R03DX07.

#### Mecanismo de acción

Roflumilast es un inhibidor de la PDE4, un principio activo antiinflamatorio 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, principal enzima metabolizadora 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 principal de roflumilast.

#### Efectos farmacodinámicos

En modelos experimentales la inhibición de la PDE4 conduce a niveles intracelulares de AMPc elevados y mitiga el mal funcionamiento ligado a la EPOC de los leucocitos, de las células musculares lisas vasculares de las vías respiratorias y de los pulmones, de las células endoteliales y del epitelio respiratorio y de los fibroblastos. Tras la estimulación *in vitro* de los neutrófilos, monocitos, macrófagos o linfocitos humanos, roflumilast y roflumilast N-óxido suprimen la liberación de mediadores inflamatorios, p. ej., leucotrieno B<sub>4</sub>, especies reactivas del oxígeno, factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , interferón  $\gamma$  y granzima B.

En pacientes con EPOC, roflumilast redujo los neutrófilos en el esputo. Además, roflumilast atenuó el paso de neutrófilos y eosinófilos al interior de las vías respiratorias de voluntarios sanos provocados con endotoxina.

#### Eficacia clínica y seguridad

En dos estudios confirmatorios iguales de un año de duración (M2-124 y M2-125) y dos estudios complementarios de seis meses de duración (M2-127 y M2-128), se aleatorizaron y trataron un total de 4.768 pacientes. De estos pacientes 2.374 fueron tratados con roflumilast. El diseño de estos estudios fue de grupos paralelos, doble ciego y controlados con placebo.

Los estudios de un año de duración incluyeron a pacientes con antecedentes de EPOC de grave a muy grave [FEV<sub>1</sub> (volumen espiratorio forzado en un segundo)  $\leq$ 50% previsto] asociado con bronquitis crónica, con al menos una exacerbación documentada en el año anterior y con síntomas basales determinados a través del nivel de tos y esputo. En los estudios se permitió el uso de los agonistas  $\beta$  de larga duración (LABAs), que fueron utilizados aproximadamente por el 50% de la población participante. Se permitió el uso de anticolinérgicos de corta duración (SAMAs) a los pacientes que no estuvieran tomando LABAs. Se aceptaron medicamentos de rescate (salbutamol o albuterol) a demanda. El uso de corticosteroides inhalados y de teofilina se prohibió durante los estudios. Se excluyeron los pacientes sin antecedentes de exacerbaciones.

En un análisis combinado los resultados de los estudios de un año de duración M2-124 y M2-125, mostraron que la toma de 500 microgramos de roflumilast una vez al día mejoró de forma significativa la función pulmonar comparado con placebo, en un promedio de 48 ml (FEV<sub>1</sub> pre-broncodilatador, variable principal,  $p < 0,0001$ ) y de 55 ml (FEV<sub>1</sub> post-broncodilatador,  $p < 0,0001$ ). La mejora de la función pulmonar apareció en la primera visita, tras cuatro semanas de tratamiento, y se mantuvo durante un año (final del período de tratamiento). La tasa (por paciente y año) de exacerbaciones moderadas (que requieren tratamiento con glucocorticosteroides sistémicos) o de exacerbaciones graves (que resultan en hospitalización y/o en fallecimiento) después de un año fue de 1,142 con roflumilast y de 1,374 con placebo, correspondiendo a una reducción del riesgo relativo en un 16,9% (IC del 95%: 8,2% a 24,8%) (variable principal,  $p = 0,0003$ ). Los efectos fueron similares, con independencia de que existiera un tratamiento previo con corticosteroides inhalados o concomitante durante el estudio con LABAs. En el

subgrupo de pacientes con antecedentes de exacerbaciones frecuentes (al menos 2 exacerbaciones durante el último año), la tasa de exacerbaciones fue de 1,526 con roflumilast y de 1,941 con placebo, correspondiendo a una reducción del riesgo relativo del 21,3% (IC del 95%: 7,5 % a 33,1 %). En pacientes con EPOC moderada, roflumilast no redujo de forma significativa el número de exacerbaciones comparado con placebo.

La reducción de exacerbaciones moderadas o graves con roflumilast y LABA comparada con placebo y LABA fue de un promedio del 21% ( $p=0,0011$ ). Respectivamente, la reducción de exacerbaciones observadas en pacientes sin tratamiento concomitante con LABA fue de un promedio del 15% ( $p=0,0387$ ). El número de pacientes que falleció debido a cualquier causa fue igual en los tratados con placebo o con roflumilast (42 muertes en cada grupo; 2,7% en cada grupo; análisis combinado).

Se incluyó y aleatorizó a un total de 2.690 pacientes en dos estudios complementarios de un año de duración (M2-111 y M2-112). A diferencia de los dos estudios confirmativos, no se requirió para la inclusión de pacientes un antecedente de bronquitis crónica ni de exacerbaciones de EPOC. Se utilizaron corticoides inhalados en 809 pacientes tratados con roflumilast (61%), no permitiéndose el uso de LABAs y de teofilina. Roflumilast 500 microgramos una vez al día mejoró de forma significativa la función pulmonar comparado con placebo en una media de 51 ml ( $FEV_1$  pre-broncodilatador,  $p<0,0001$ ) y 53 ml ( $FEV_1$  post-broncodilatador,  $p<0,0001$ ). La tasa de exacerbaciones (definida en los protocolos) no se redujo de forma significativa con roflumilast en los estudios individuales (reducción del riesgo relativo: 13,5 % en el estudio M2- 111 y 6,6% en el estudio M2-112;  $p=$  no significativa). Las tasas de reacciones adversas fueron independientes del tratamiento concomitante con corticosteroides inhalados.

Dos estudios complementarios de seis meses de duración (M2-127 y M2-128) incluyeron a pacientes con un historial de EPOC de al menos 12 meses previos al comienzo del estudio. En ambos estudios participaron pacientes de moderados a graves con obstrucción no reversible de las vías respiratorias y un  $FEV_1$  entre el 40% y el 70% del previsto. Se añadió roflumilast o placebo al tratamiento continuo con un broncodilatador de acción prolongada, en particular salmeterol en el estudio M2-127 o tiotropio en el estudio M2-128. En los dos estudios de seis meses, el  $FEV_1$  pre-broncodilatador mejoró de forma significativa en 49 ml (variable principal,  $p<0,0001$ ) por encima del efecto broncodilatador del tratamiento concomitante con salmeterol en el estudio M2-127 y en 80 ml (variable principal,  $p<0,0001$ ) por encima del tratamiento concomitante con tiotropio en el estudio M2-128.

El estudio RO-2455-404-RD, de un año de duración, fue realizado en pacientes con EPOC con un  $FEV_1$  (pre-broncodilatador) basal menor del 50% del teórico y antecedentes de exacerbaciones frecuentes. El estudio evaluó el efecto de roflumilast en la frecuencia de exacerbación de EPOC en pacientes tratados con combinaciones fijas de LABAs con corticoides inhalados comparado con placebo. Un total de 1935 pacientes fueron tratados de forma aleatoria y doble ciego y, aproximadamente, el 70% fueron tratados con antagonistas muscarínicos de larga duración (LAMA) durante el ensayo. La variable principal fue la reducción en la tasa de las exacerbaciones moderadas o graves de EPOC por paciente y por año. La tasa de exacerbaciones graves de EPOC y los cambios en el  $FEV_1$  fueron evaluados como variables secundarias clave.

Tabla 2. Resumen de variables relacionadas con exacerbaciones de EPOC en el estudio RO-2455-404-RD

Tipo de exacerbación	Modelo de análisis	Roflumilast (N = 969) Tasa (n)	Placebo (N =966) Tasa (n)	Proporción Roflumilast/Placebo			Valor p bilateral
				Cociente	Cambio	CI	

				<b>de tasas</b>	<b>(%)</b>	<b>95%</b>	
Moderada o grave	Regresión de Poisson	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753, 1,002	0,0529
Moderada	Regresión de Poisson	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775, 1,078	0,2875
Grave	Regresión negativa binominal	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601, 0,952	0,0175

Se observó una tendencia a la reducción en las exacerbaciones moderadas o graves en los pacientes tratados con roflumilast comparado con los tratados con placebo durante 52 semanas, que no fue estadísticamente significativa (Tabla 2). Un análisis de sensibilidad predeterminado utilizando un modelo de regresión binominal negativa mostró diferencias estadísticamente significativas del - 14,2% (cociente de tasas: 0,86; IC del 95%: 0,74 a 0,99).

Los cocientes de tasas utilizando un análisis por protocolo mediante una regresión de Poisson y un análisis de sensibilidad por intención de tratar no significativo a los abandonos mediante una regresión de Poisson fueron del 0,81 (IC del 95%: 0,69 a 0,94) y 0,89 (IC del 95%: 0,77 a 1,02), respectivamente.

Se obtuvieron reducciones en el subgrupo de pacientes tratados de forma concomitante con LAMA (cociente de tasas: 0,88; IC del 95%: 0,75 a 1,04) y en el subgrupo que no recibió tratamiento con LAMA (cociente de tasas 0,83; IC del 95%: 0,62 a 1,12).

La tasa de exacerbaciones graves se redujo en el grupo de pacientes totales (cociente de tasas: 0,76; IC del 95%: 0,60 a 0,95), con una tasa de 0,24 por paciente/año en el grupo tratado con roflumilast comparado con una tasa de 0,32 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo. Una reducción similar se obtuvo en el subgrupo de pacientes tratados de forma concomitante con LAMA (cociente de tasas: 0,77; IC del 95%: 0,60 a 0,99) y en el subgrupo que no fue tratado con LAMA (cociente de tasas: 0,71; IC del 95%: 0,42 a 1,20).

Roflumilast mejoró la función pulmonar después de cuatro semanas (mantenida durante 52 semanas). Los niveles de FEV<sub>1</sub> pos-broncodilatador se incrementaron en el grupo tratado con roflumilast en 52 ml (IC del 95%: 40, 65 ml), y disminuyeron para el grupo tratado con placebo en 4 ml (IC del 95%: -16, 9 ml). El FEV<sub>1</sub> pos-broncodilatador mostró una mejora significativa a favor de Roflumilast de 56 ml sobre placebo (IC del 95%: 38, 73 ml).

Diecisiete pacientes (1,8%) en el grupo tratado con roflumilast y dieciocho pacientes (1,9%) en el grupo tratado con el placebo fallecieron durante el periodo de tratamiento a doble ciego debido a diferentes motivos, y 7 de los pacientes en cada grupo (0,7%) fallecieron debido a una exacerbación de EPOC. La proporción de pacientes que experimentaron al menos una reacción adversa durante el periodo de tratamiento a doble ciego fue de 648 pacientes (66,9%) y 572 pacientes (59,2%) en los grupos tratados con roflumilast y placebo, respectivamente. Las reacciones adversas observadas en el tratamiento con roflumilast en el Estudio RO-2455-404-RD coincidieron con las ya incluidas en la sección 4.8.

Un mayor número de pacientes en el grupo tratado con roflumilast (27,6%) abandonó el estudio de medicación comparado con el grupo tratado con placebo (19,8%), debido a diferentes motivos (cociente de riesgos: 1,40; IC del 95%: 1,19 a 1,65). Los motivos principales para la interrupción del ensayo tuvieron que ver con la revocación del consentimiento y la notificación de efectos adversos.

### Ensayo de ajuste de la dosis inicial

Se evaluó la tolerabilidad de roflumilast en un ensayo aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y 12 semanas de duración (RO-2455-302-RD) en pacientes con EPOC grave asociada a bronquitis crónica. En el momento de la selección, se requería que los pacientes hubiesen tenido como mínimo una exacerbación en el último año y estar recibiendo un tratamiento de mantenimiento habitual para la EPOC desde al menos 12 semanas. Se aleatorizaron en total 1.323 pacientes para recibir roflumilast 500 microgramos una vez al día durante 12 semanas (n=443), roflumilast 500 microgramos a días alternos durante cuatro semanas, seguido de roflumilast 500 microgramos una vez al día durante ocho semanas (n=439) o roflumilast 250 microgramos una vez al día durante cuatro semanas seguido de roflumilast 500 microgramos una vez al día durante ocho semanas (n=441).

El porcentaje de pacientes que interrumpieron el tratamiento por cualquier motivo durante el período completo del estudio de 12 semanas fue menor, con una diferencia estadísticamente significativa, en los pacientes que recibieron inicialmente roflumilast 250 microgramos una vez al día durante cuatro semanas, seguido de roflumilast 500 microgramos una vez al día durante ocho semanas (18,4%), comparado con los que recibieron roflumilast 500 microgramos una vez al día durante 12 semanas (24,6%; razón de oportunidades: 0,66; IC del 95%: 0,47, 0,93; p=0,017). No hubo una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la tasa de interrupción entre los que recibieron 500 microgramos a días alternos durante cuatro semanas seguido de 500 microgramos una vez al día durante ocho semanas y los tratados con 500 microgramos una vez al día durante 12 semanas. El porcentaje de pacientes que presentaron un Acontecimiento Adverso (surgido) durante el Tratamiento (TEAE, por sus siglas en inglés) de interés, definido como diarrea, náuseas, cefalea, apetito disminuido, insomnio y dolor abdominal (variable secundaria), fue nominalmente inferior y estadísticamente significativo en los pacientes que recibieron inicialmente roflumilast 250 microgramos una vez al día durante cuatro semanas seguido de roflumilast 500 microgramos una vez al día durante ocho semanas (45,4 %), comparado con los que recibieron roflumilast 500 microgramos una vez al día durante 12 semanas (54,2 %; razón de oportunidades: 0,63; IC del 95%: 0,47, 0,83; p=0,001). No hubo una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la probabilidad de experimentar TEAE de interés entre los que recibieron 500 microgramos a días alternos durante cuatro semanas seguido de 500 microgramos una vez al día durante ocho semanas y los tratados con 500 microgramos una vez al día durante 12 semanas.

Los pacientes que recibían una dosis de 500 microgramos una vez al día tenían una mediana de la actividad inhibidora de la PDE4 de 1,2 (0.35, 2.03), y los que recibían una dosis de 250 microgramos una vez al día tenían una mediana de la actividad inhibidora de la PDE4 de 0,6 (0.20, 1.24). Es posible que la dosis de 250 microgramos administrada de forma prolongada no induzca una inhibición de la PDE4 suficiente como para ejercer eficacia clínica. La dosis de 250 microgramos una vez al día es subterapéutica y se usará solo como dosis de inicio durante los primeros 28 días (ver secciones 4.2 y 5.2).

### Población pediátrica

La Agencia Europea del Medicamento ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con roflumilast en todos los grupos de la población pediátrica en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (ver sección 4.2 para consultar información sobre el uso en población pediátrica).

## **5.2 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 inhibitora de la PDE4 *in vivo*, las consideraciones farmacocinéticas se basan en la actividad inhibitora total de la PDE4 (p. 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 del 80% aproximadamente. Las concentraciones plasmáticas máximas de roflumilast normalmente se producen una hora después de ingerir la dosis, aproximadamente (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 inhibitora 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 un 40% aproximadamente. Sin embargo, la  $C_{max}$  y el  $t_{max}$  de roflumilast N-óxido no se ven afectados.

### Distribución

La unión a las proteínas plasmáticas de roflumilast y de su metabolito N-óxido es de forma aproximada del 99% y del 97%, respectivamente. El volumen de distribución de una única dosis de 500 microgramos de roflumilast es de 2,9 l/kg, aproximadamente. Debido a sus propiedades fisicoquímicas, roflumilast se distribuye con facilidad 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 un pronunciado metabolismo del compuesto original a 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 área bajo la curva (ABC) de concentración plasmática del metabolito N-óxido es, aproximadamente, 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 inhibitora 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 ó 3A4/5 y solo una pequeña inducción de la CYP2B6.

### Eliminación

El aclaramiento plasmático tras una infusión intravenosa a corto plazo de roflumilast es de 9,6 l/h, aproximadamente. Tras la ingesta de una dosis oral, la semivida plasmática media eficaz de roflumilast y de su metabolito N-óxido en plasma es aproximadamente de 17 y 30 horas, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de roflumilast y de su metabolito N-óxido, con una dosis diaria, se alcanzan de manera aproximada 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 proporcional a la dosis, en un rango de dosis de entre 250 y 1.000 microgramos.

#### Poblaciones especiales

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 consideró clínicamente relevante. 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 debe volver a evaluar el tratamiento con roflumilast (ver sección 4.4).

En el estudio RO-455-404-RD comparado con la población general, se encontró que la actividad inhibidora total de la enzima PDE4 determinada a partir de fracciones *ex vivo* no libres fue un 15% mayor en pacientes de edad avanzada de 75 años de edad o mayores y un 11% mayor en pacientes con un peso corporal basal menor de 60 kg (ver sección 4.4).

#### *Insuficiencia renal*

La actividad inhibidora 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 microgramos 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. Las simulaciones sugirieron proporcionalidad de dosis entre roflumilast 250 y 500 microgramos en pacientes con insuficiencia hepática entre leve y moderada. Es necesario ser precavido con los pacientes con Child-Pugh A (ver la sección 4.2). Los pacientes con insuficiencia hepática entre moderada y grave, pertenecientes a las clases B o C de Child-Pugh no deben tomar roflumilast (ver la sección 4.3).

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

No existen evidencias de potencial inmunotóxico, fototóxico o sensibilizante de la piel.

Se observó una ligera reducción en la fertilidad masculina, junto con toxicidad en el epidídimo, en ratas. En otros roedores y no roedores, incluidos monos, no se observó toxicidad en el epidídimo, ni alteraciones en los parámetros seminales, pese a que se emplearon niveles de exposición más elevados.

En uno de los dos estudios de desarrollo embriofetal realizados en ratas, se observó una incidencia mayor de osificación incompleta de los huesos del cráneo a una dosis que produce toxicidad materna. En uno de los tres estudios que se realizaron en ratas sobre fertilidad y desarrollo embriofetal, se observaron pérdidas post-implantación. En conejos, no se detectaron dichas pérdidas post-implantación. En ratones, se observó una prolongación de la gestación.

No se conoce la relevancia de estas observaciones en humanos.

Los hallazgos más relevantes de los estudios de farmacología de seguridad y toxicología se observaron al emplear dosis y niveles de exposición superiores a los previstos en la práctica clínica, y consistieron sobre todo en trastornos gastrointestinales (vómitos, aumento de las secreciones gástricas, erosiones gástricas e inflamación intestinal) y cardíacos (focos de hemorragias, depósitos de hemosiderina e infiltrado celular linfocitario en la aurícula derecha en perros, y descenso de la presión sanguínea junto con aumento del ritmo cardíaco en ratas, cobayas y perros).

En estudios de toxicidad a dosis repetidas y en estudios de potencial carcinogénico se observó toxicidad específica de roedores en la mucosa nasal. Este efecto parece deberse a un intermediario N-óxido de ADCP (4-amino-3,5-dicloropiridina) que se forma en la mucosa olfativa de los roedores, con especial afinidad de unión en estas especies (es decir, ratones, ratas y hámster).

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Lactosa monohidrato  
Almidón de maíz pregelatinizado  
Estearato de magnesio

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

4 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blísters de PVC/PVDC y aluminio en envases de 10, 14, 28, 30, 84, 90 o 98 comprimidos.  
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Ferrer Internacional, S.A  
Gran Vía Carlos III 94  
08028 Barcelona  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

<[Para completar a nivel nacional]>

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Diciembre 2019

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Agosto 2019

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)