

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Daxas® (Roflumilast)

Indikation

Daxas® ist zugelassen zur Dauertherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerer COPD¹ (FEV₁² nach Anwendung eines Bronchodilatators < 50 % vom Soll) und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit, begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie.

Bewertung

Roflumilast ist ein Phosphodiesterase-4(PDE4)-Inhibitor. Die Substanz soll die mit COPD einhergehende Entzündung der Atemwege verringern.

Roflumilast führte gegenüber Placebo bei schwerer COPD zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der FEV₁ und des Exazerbationsrisikos. Die Effekte waren jedoch nicht groß genug um sie als klinisch relevant zu bezeichnen. Sie wurden an Patienten, die überwiegend keine regelmäßige LABA-Basistherapie erhielten, erhoben. Die Wirksamkeit wurde nicht gegenüber der Standardtherapie (LABA/ICS) nachgewiesen. Daher sind Vorteile gegenüber der Standardtherapie nicht belegt.

Klinische Studien

In zwei für die Zulassung entscheidenden, doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studien wurden folgende Patienten eingeschlossen: ≥ 40 Jahre, FEV₁ (Post-Bronchodilatation) ≤ 50 % vom Soll, FEV₁/FVC³ Rate ≤ 70 %, mit chronischer Bronchitis, ≥ 1 Exazerbation im vorangegangenen Jahr. Sie erhielten Roflumilast 500 μ g/Tag oder Placebo über 52 Wochen. Die begleitende Einnahme kurz-, sowie langwirksamer Beta-2-Sympathikomimetika (LABA) oder kurzwirksamer Anticholinergika war erlaubt. Die Einnahme inhalativer (ICS) oder oraler Glukokortikosteroide war nur zur Behandlung von Exazerbationen erlaubt. Primäre Endpunkte waren die Veränderung der FEV₁ (Prä-Bronchodilatation) sowie die Anzahl von moderaten/schweren Exazerbationen. Die gepoolten Daten der ITT⁴-Population zeigten einen mittleren FEV₁-Ausgangswert von 1014 ml. Unter Roflumilast (n = 1475) kam es zu einer signifikanten Verbesserung der FEV₁⁵ im Vergleich zu Placebo (n = 1511). Die mittlere Differenz betrug 48 ml (95 % Konfidenzintervall [CI]: 35–62; p < 0,0001). Unter Roflumilast (n = 1537) lag die mittlere Rate der COPD-Exazerbationen bei 1,14; unter Placebo (n = 1554) bei 1,37 (RR⁶ = 0,83; 95 % CI: 0,75–0,92; p = 0,0003). In vier supportiven Studien mit anderen Einschlusskriterien (z. B. auch Patienten mit moderater COPD, ohne chron. Bronchitis) führte Roflumilast im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verbesserung der FEV₁, nicht aber der Exazerbationsraten.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Häufig ($\geq 1/100$, < 1/10): Gewichtsverlust, Appetitminderung, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen. **Gelegentlich** ($\geq 1/1000$, < 1/100): Überempfindlichkeit, Angstzustände, Tremor, Schwindel, Benommenheit, Palpitationen, Gastritis, Erbrechen, Reflux, Ausschlag, Muskelkrämpfe und -schwäche, Rückenschmerzen, Asthenie, Müdigkeit. **Selten** ($\geq 1/10.000$, < 1/1000): Gynäkomastie, Depression, Nervosität, Geschmacksstörung, Infektion Respirationstrakt, Hämatochezia, Obstipation, Urtikaria, Erhöhung von γ -GT, GOT, CK.

Interaktionen, Kontraindikationen

Interaktionen: Roflumilast wird durch CYP-3A4 und -1A2 zu Roflumilast-N-Oxid (hemmt ebenfalls PDE4) metabolisiert. Eine Abbauphemmung durch Inhibitoren wie Fluvoxamin, Cimetidin und Enoxacin erhöht die PDE4-Hemmung und könnte zu Unverträglichkeit führen. Starke CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin reduzieren die PDE4-Hemmung. Daher könnten starke Cytochrom-P450-Induktoren (z. B. Carbamazepin) die Effektivität von Roflumilast reduzieren.

Kontraindikation: Überempfindlichkeit gegen Roflumilast oder einen der sonstigen Bestandteile. Mittelschwere bis schwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh B oder C).

Die Therapie sollte beendet/nicht begonnen werden bei: unerklärlichem/bedeutsamem Gewichtsverlust, schweren immunologischen und akuten Infektionserkrankungen, Krebserkrankungen, Patienten mit Immunsuppressiva. Nicht empfohlen bei: Herzinsuffizienz (NYHA Grad 3, 4), Depression mit Suizidgedanken/-versuchen in Anamnese, als Begleitmedikation mit Theophyllin.

¹chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; ²forcierte Einsekundenkapazität; ³forcierte Vitalkapazität; ⁴Intention-to-treat; ⁵change from baseline in least squared mean; ⁶Rate Ratio

Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Daxas® (Roflumilast)	
Ältere Patienten	Patienten ab 65 Jahren: Keine Dosisanpassung erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Es gibt keine relevante Anwendung in der pädiatrischen Population (unter 18 Jahren).
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Leichte Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A): Die klinischen Daten bei dieser Patientengruppe sind nicht ausreichend, um Aussagen über eine Dosisanpassung zu treffen. Die Anwendung sollte daher mit Vorsicht erfolgen. Mittelschwere bis schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B oder C): Roflumilast sollte nicht angewendet werden.
Anwendung bei Schwangeren	Sollte während der Schwangerschaft sowie von Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht angewendet werden.
Anwendung bei Stillenden	Ein Risiko für das zu stillende Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Dosierung und Kosten

Daxas® (Roflumilast)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag¹	Kosten pro Jahr [€]²
Filmtabletten	1 x 500 µg + Bronchodilatator	656,19 + Bronchodilatator

Stand Lauertaxe: 01.12.2010

¹Dosierung gemäß Fachinformation; ²Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat); gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt.

Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) in der Fachinformation.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [Daxas®](#) vom 28.07.2010.