

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Daxas 250 μικρογραμμάρια δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 250 μικρογραμμάρια ροφλουμιλάστης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο περιέχει 49,7 mg λακτόζη μονοϋδρική.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο.

Λευκό έως υπόλευκο, στρογγυλό δισκίο, διαμέτρου 5 mm που φέρει χαραγμένο το «D» στη μία πλευρά και το «250» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Daxas ενδείκνυται για θεραπεία συντήρησης της σοβαρής χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) [ταχέως εκπνεόμενος όγκος στο πρώτο δευτερόλεπτο (FEV₁) μετά από χορήγηση βρογχοδιασταλτικού μικρότερος από το 50% του προβλεπόμενου] που σχετίζεται με χρόνια βρογχίτιδα σε ενήλικες ασθενείς με ιστορικό συχνών παροξύνσεων επιπρόσθετα προς τη θεραπεία με βρογχοδιασταλτικό.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Δόση έναρξης

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι ένα δισκίο των 250 μικρογραμμάρων ροφλουμιλάστης που λαμβάνεται άπαξ ημερησίως για 28 ημέρες.

Αυτή η δόση έναρξης προορίζεται για τη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών και τη διακοπή της θεραπείας από τον ασθενή, όταν γίνεται έναρξη θεραπείας, αλλά είναι μία υποθεραπευτική δόση. Επομένως, η δόση των 250 μικρογραμμάρων πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο ως δόση έναρξης (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Δόση συντήρησης

Μετά από 28 ημέρες θεραπείας με τη δόση έναρξης των 250 μικρογραμμάρων, οι ασθενείς πρέπει να τιτλοποιούνται σε ένα δισκίο των 500 μικρογραμμάρων ροφλουμιλάστης που λαμβάνεται άπαξ ημερησίως.

Η ροφλουμιλάστη 500 μικρογραμμάρια μπορεί να πρέπει να ληφθεί για μερικές εβδομάδες για να επιτευχθεί το αποτέλεσμα του (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2). Η ροφλουμιλάστη 500 μικρογραμμάρια έχει μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές διάρκειας μέχρι ενός έτους και προορίζεται για θεραπεία συντήρησης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Τα κλινικά δεδομένα με τη ροφλουμιλάστη σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία ταξινομημένη ως Child-Pugh A είναι ανεπαρκή για να γίνει σύσταση για προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2) και συνεπώς το Daxas πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ταξινομημένη ως Child-Pugh B ή C δεν πρέπει να λαμβάνουν το Daxas (βλ. παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Daxas στον παιδιατρικό πληθυσμό (κάτω των 18 ετών) για την ένδειξη της ΧΑΠ.

Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση.

Το δισκίο πρέπει να καταπίνεται μαζί με νερό και να λαμβάνεται την ίδια ώρα κάθε μέρα. Το δισκίο μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B ή C).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τους κινδύνους του Daxas και τις προφυλάξεις για ασφαλή χρήση πριν την έναρξη της θεραπείας.

Φαρμακευτικά προϊόντα διάσωσης

Το Daxas δεν ενδείκνυται ως φαρμακευτικό προϊόν διάσωσης για την ανακούφιση από επεισόδια οξέος βρογχόσπασμου.

Μείωση σωματικού βάρους

Σε μελέτες διάρκειας 1 έτους (M2-124, M2-125), μείωση σωματικού βάρους εμφανίσθηκε πιο συχνά στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ροφλουμιλάστη σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το εικονικό φάρμακο. Μετά τη διακοπή της ροφλουμιλάστης, η πλειονότητα των ασθενών είχε ανακτήσει το σωματικό βάρος μετά από 3 μήνες.

Το σωματικό βάρος λιποβαρών ασθενών πρέπει να ελέγχεται σε κάθε επίσκεψη. Πρέπει να γίνεται σύσταση στους ασθενείς να ελέγχουν το σωματικό βάρος τους σε τακτική βάση. Στην περίπτωση ανεξήγητης και κλινικώς ανησυχητικής μείωσης σωματικού βάρους, η λήψη της ροφλουμιλάστης πρέπει να διακόπτεται και το σωματικό βάρος πρέπει να παρακολουθείται περαιτέρω.

Ειδικές κλινικές καταστάσεις

Λόγω έλλειψης σχετικής εμπειρίας, η θεραπεία με ροφλουμιλάστη δεν πρέπει να αρχίσει ή η υπάρχουσα θεραπεία με ροφλουμιλάστη πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς με σοβαρές ανοσολογικές παθήσεις (π.χ. λοίμωξη από HIV, κατά πλάκας σκλήρυνση, ερυθρηματώδη λύκο, προϋόσα

πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια), σοβαρές οξείες λοιμώδεις νόσους, καρκίνους (εκτός από βασικοκυτταρικό καρκίνωμα) ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα (δηλ. μεθοτρεξάτη, αζαθειοπρίνη, ινφλιζιμάμπη, ετανερσέπτη ή από του στόματος κορτικοστεροειδή για μακροχρόνια λήψη, εκτός από συστηματικά κορτικοστεροειδή για βραχυχρόνια λήψη). Η εμπειρία σε ασθενείς με λανθάνουσες λοιμώξεις όπως φυματίωση, ιογενή ηπατίτιδα, λοίμωξη από ιό του έρπητα και έρπητα ζωστήρα είναι περιορισμένη.

Ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (κατηγορίες 3 και 4 κατά NYHA) δεν έχουν μελετηθεί και συνεπώς η θεραπεία αυτών των ασθενών δεν συνιστάται.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Η ροφλουμιλάστη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ψυχιατρικών διαταραχών όπως αϋπνία, άγχος, νευρική κατάσταση και κατάθλιψη. Σπάνιες περιπτώσεις ιδεασμού και συμπεριφοράς αυτοκτονίας, συμπεριλαμβανομένης της αυτοκτονίας, έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό κατάθλιψης, συνήθως μέσα στις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Οι κίνδυνοι και τα οφέλη της έναρξης ή συνέχισης της θεραπείας με ροφλουμιλάστη πρέπει να αξιολογηθούν προσεκτικά εάν οι ασθενείς αναφέρουν προηγούμενα ή υπάρχοντα ψυχιατρικά συμπτώματα ή εάν πρόκειται να υποβληθούν σε ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι πιθανό να προκαλέσουν ψυχιατρικές διαταραχές. Η ροφλουμιλάστη δεν συνιστάται σε ασθενείς με ιστορικό κατάθλιψης σχετιζόμενης με ιδεασμό ή συμπεριφορά αυτοκτονίας. Πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς και στα άτομα που φροντίζουν τους ασθενείς να ενημερώνουν το θεράποντα ιατρό για μεταβολές στη συμπεριφορά ή στη διάθεση και για ιδεασμό αυτοκτονίας. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν νέα ψυχιατρικά συμπτώματα ή επιδείνωση ψυχιατρικών συμπτωμάτων ή αναγνωρισθεί ιδεασμός ή απόπειρα αυτοκτονίας, συνιστάται η διακοπή της θεραπείας με ροφλουμιλάστη.

Επιμένουσα δυσανεξία

Παρόλο που ανεπιθύμητες ενέργειες όπως διάρροια, ναυτία, κοιλιακό άλγος και κεφαλαλγία εμφανίζονται κυρίως μέσα στις πρώτες εβδομάδες θεραπείας και ως επί το πλείστον υποχωρούν με τη συνέχιση της θεραπείας, η θεραπεία με ροφλουμιλάστη πρέπει να επαναξιολογηθεί σε περίπτωση επιμένουσας δυσανεξίας. Αυτό μπορεί να συμβεί σε ειδικούς πληθυσμούς που μπορεί να έχουν μεγαλύτερη έκθεση, όπως σε έγχρωμες γυναίκες, μη καπνίστριες (βλ. παράγραφο 5.2) ή σε ασθενείς που υποβάλλονται ταυτόχρονα σε θεραπεία με τους αναστολείς CYP1A2/ 2C19/3A4 (όπως φλουβοξαμίνη και σιμετιδίνη) ή τον αναστολέα CYP1A2/3A4 ενοξασίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Σωματικό βάρος < 60 kg

Η θεραπεία με ροφλουμιλάστη ενδέχεται να οδηγήσει σε υψηλότερο κίνδυνο για διαταραχές του ύπνου (κυρίως αϋπνία) σε ασθενείς με σωματικό βάρος κατά την έναρξη της θεραπείας <60 kg, λόγω της υψηλότερης συνολικής ανασταλτικής δράσης στην PDE4 που παρατηρείται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8).

Θεοφυλλίνη

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα που να υποστηρίζουν την ταυτόχρονη θεραπεία με θεοφυλλίνη για θεραπεία συντήρησης. Επομένως, δεν συνιστάται η ταυτόχρονη θεραπεία με θεοφυλλίνη.

Περιεκτικότητα σε λακτόζη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, συνολική έλλειψη λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπίδρασεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Βασικό στάδιο στο μεταβολισμό της ροφλουμιλάστης είναι η N-οξείδωση της ροφλουμιλάστης στο

N-οξειδίου της ροφλουμιλάστης από το CYP3A4 και το CYP1A2. Και η ροφλουμιλάστη και το N-οξειδίου της ροφλουμιλάστης έχουν εγγενή ανασταλτική δράση στη φωσφοδιεστεράση 4 (PDE4). Για το λόγο αυτό, μετά τη χορήγηση της ροφλουμιλάστης, η συνολική αναστολή της PDE4 θεωρείται η συνδυασμένη δράση και της ροφλουμιλάστης και του N-οξειδίου της ροφλουμιλάστης. Μελέτες αλληλεπιδράσεων με τον αναστολέα CYP1A2/3A4 ενοξασίνη και τους αναστολείς CYP1A2/2C19/3A4 σιμετιδίνη και φλουβοξαμίνη, είχαν ως αποτέλεσμα αυξήσεις της συνολικής ανασταλτικής δράσης στη PDE4 της τάξης του 25%, 47% και 59%, αντίστοιχα. Η δόση φλουβοξαμίνης στη δοκιμή ήταν 50 mg. Συνδυασμός της ροφλουμιλάστης με αυτές τις δραστικές ουσίες μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της έκθεσης και επιμένουσα δυσανεξία. Σε αυτήν την περίπτωση, η θεραπεία με ροφλουμιλάστη πρέπει να επαναξιολογηθεί (βλ. παράγραφο 4.4).

Η χορήγηση του επαγωγέα του κυτοχρώματος P450 ριφαμπικίνη είχε ως αποτέλεσμα μείωση της συνολικής ανασταλτικής δράσης στη PDE4 κατά περίπου 60%. Συνεπώς, η χρήση ισχυρών επαγωγέων του ενζυμικού συστήματος του κυτοχρώματος P450 (π.χ. φαινοβαρβιτάλης, καρβामαζεπίνης, φαινοτοΐνης) μπορεί να μειώσει τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα της ροφλουμιλάστης. Έτσι, η θεραπεία με ροφλουμιλάστη δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρούς επαγωγείς του ενζυμικού συστήματος του κυτοχρώματος P450.

Οι κλινικές μελέτες αλληλεπιδράσεων με τους αναστολείς CYP 3A4 ερυθρομυκίνη και κετοконаζόλη έδειξαν κατά 9% αυξήσεις της συνολικής ανασταλτικής δράσης στη PDE4. Η συγχορήγηση με θεοφυλλίνη είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της τάξης του 8% της συνολικής ανασταλτικής δράσης στη PDE4 (βλ. παράγραφο 4.4). Σε μελέτη αλληλεπίδρασης με από του στόματος αντισυλληπτικό που περιείχε γεστοδένη και αιθυνολοιστραδιόλη, η συνολική ανασταλτική δράση στη PDE4 αυξήθηκε κατά 17%. Δεν χρειάζεται αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς που λαμβάνουν αυτές τις δραστικές ουσίες.

Δεν παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις με εισπνεόμενη σαλβουταμόλη, φορμοτερόλη, βουδεσονίδη και από του στόματος μοντελουκάστη, διγοξίνη, βαρφαρίνη, σιλδεναφίλη και μιδαζολάμη.

Η συγχορήγηση με αντιόξινο (συνδυασμό υδροξειδίου του αργιλίου και υδροξειδίου του μαγνησίου) δεν άλλαξε την απορρόφηση ή τη φαρμακοκινητική της ροφλουμιλάστης ή του N-οξειδίου της.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η ροφλουμιλάστη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς τη χρήση αντισύλληψης.

Κύηση

Είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ροφλουμιλάστης σε έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η ροφλουμιλάστη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Έχει δειχθεί ότι η ροφλουμιλάστη διαπερνά τον πλακούντα σε εγκύους αρουραίους.

Θηλασμός

Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της ροφλουμιλάστης ή των μεταβολιτών της στο γάλα. Ο κίνδυνος στο θηλάζον βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Η ροφλουμιλάστη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Σε μελέτη σπερματογένεσης στον άνθρωπο, η ροφλουμιλάστη 500 μικρογραμμαρίων δεν είχε επίδραση σε παραμέτρους του σπέρματος ή σε ορμόνες της αναπαραγωγής κατά τη διάρκεια της περιόδου 3 μηνών θεραπείας και της ακόλουθης περιόδου 3 μηνών διακοπής της θεραπείας.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Daxas δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διάρροια (5,9%), σωματικό βάρος μειωμένο (3,4%), ναυτία (2,9%), κοιλιακό άλγος (1,9%) και κεφαλαλγία (1,7%). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες κυρίως εμφανίστηκαν μέσα στις πρώτες εβδομάδες θεραπείας και ως επί το πλείστον υποχώρησαν με τη συνέχιση της θεραπείας.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών με ταξινόμηση σε πίνακα

Στον παρακάτω πίνακα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται ως προς τη συχνότητα, σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά MedDRA, ως:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες με ροφλουμιλάστη σε κλινικές μελέτες για τη ΧΑΠ και από εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

Συχνότητα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Κατηγορία Οργανικό Σύστημα			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία	Αγγειοοίδημα
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος			Γυναικομαστία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Σωματικό βάρος μειωμένο Μειωμένη όρεξη		
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία	Άγχος	Ιδεασμός και συμπεριφορά αυτοκτονίας Κατάθλιψη Νευρική κατάσταση Προσβολή πανικού
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Τρόμος Ίλιγγος Ζάλη	Δυσγευσία
Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα παλμών	
Διαταραχές του			Λοιμώξεις του

Συχνότητα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Κατηγορία Οργανικό Σύστημα			
αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου			αναπνευστικού συστήματος (εκτός από Πνευμονία)
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια Ναυτία Κοιλιακό άλγος	Γαστρίτιδα Έμετος Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση Δυσπεψία	Αιματοχεσία Δυσκοιλιότητα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Γάμμα-GT αυξημένη Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) αυξημένη
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα	Κνίδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυϊκοί σπασμοί και αδυναμία Μυαλγία Οσφυαλγία	Κρεατινοφωσφοκινάση (CPK) αίματος αυξημένη
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Αίσθημα κακουχίας Εξασθένιση Κόπωση	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σε κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, αναφέρθηκαν σπάνιες περιπτώσεις ιδεασμού και συμπεριφοράς αυτοκτονίας, συμπεριλαμβανομένης της αυτοκτονίας. Πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς και στα άτομα που φροντίζουν τους ασθενείς να ενημερώνουν το θεράποντα ιατρό για οποιοδήποτε ιδεασμό αυτοκτονίας (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Σε ασθενείς ηλικίας ≤ 75 ετών ή μεγαλύτερους, στη Μελέτη RO-2455-404-RD παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διαταραχών του ύπνου (κυρίως αϋπνίας) για ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με ροφλουμιλάστη σε σύγκριση με εκείνους τους ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (3,9% έναντι 2,3%). Η συχνότητα εμφάνισης που παρατηρήθηκε ήταν επίσης υψηλότερη σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 75 ετών που υποβάλλονταν σε θεραπεία με ροφλουμιλάστη σε σύγκριση με εκείνους τους ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (3,1% έναντι 2,0%).

Σωματικό βάρος <60 kg

Σε ασθενείς με σωματικό βάρος <60 kg κατά την έναρξη της θεραπείας, στη Μελέτη RO-2455-404-RD παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διαταραχών του ύπνου (κυρίως αϋπνίας) για ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με ροφλουμιλάστη σε σύγκριση με εκείνους τους ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (6,0% έναντι 1,7%). Η συχνότητα εμφάνισης ήταν 2,5% έναντι 2,2% σε ασθενείς με σωματικό βάρος ≤ 60 kg κατά την έναρξη της θεραπείας που υποβάλλονταν σε θεραπεία με ροφλουμιλάστη σε σύγκριση με ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Ταυτόχρονη θεραπεία με μουσκαρινικούς ανταγωνιστές μακράς δράσης (LAMA)

Κατά τη διάρκεια της Μελέτης RO-2455-404-RD, παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα μείωσης του βάρους, μείωσης της όρεξης, κεφαλαλγίας και κατάθλιψης σε ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα ροφλουμιλάστη και μουσκαρινικούς ανταγωνιστές μακράς δράσης (LAMA) και συγχωρηγούμενα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (ICS) και μακράς δράσης Β₂-αγωνιστές (LABA) σε σύγκριση με εκείνους τους ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία μόνο με συγχωρηγούμενη ροφλουμιλάστη, ICS και LABA. Η διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης μεταξύ της ροφλουμιλάστης και του εικονικού φαρμάκου ήταν ποσοτικά μεγαλύτερη με συγχωρηγούμενους LAMA όσον αφορά τη μείωση του βάρους (7,2% έναντι 4,2%), τη μείωση της όρεξης (3,7% έναντι 2,0%), την κεφαλαλγία (2,4% έναντι 1,1%) και την κατάθλιψη (1,4% έναντι -0,3%).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Σε μελέτες Φάσης I, τα ακόλουθα συμπτώματα παρατηρήθηκαν σε αυξημένη συχνότητα μετά από εφάπαξ από του στόματος δόσεις 2.500 μικρογραμμαρίων και μία εφάπαξ δόση 5.000 μικρογραμμαρίων (δεκαπλάσια της συνιστώμενης δόσης): κεφαλαλγία, διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος, ζάλη, αίσθημα παλμών, αδιαθεσία, υπεριδρωσία και αρτηριακή υπόταση.

Διαχείριση

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται να παρέχεται η κατάλληλη υποστηρικτική ιατρική φροντίδα. Επειδή η ροφλουμιλάστη παρουσιάζει υψηλό βαθμό πρωτεϊνικής σύνδεσης, η αιμοδιύλιση δεν είναι πιθανό να είναι αποτελεσματική μέθοδος απομάκρυνσής της. Δεν είναι γνωστό εάν η ροφλουμιλάστη είναι διυλίσιμη με περιτοναϊκή διύλιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για αποφρακτικές παθήσεις των αεραγωγών, άλλα συστηματικά φάρμακα για αποφρακτικές παθήσεις των αεραγωγών, κωδικός ATC: R03DX07

Μηχανισμός δράσης

Η ροφλουμιλάστη είναι αναστολέας της PDE4 και είναι μη στεροειδής, αντιφλεγμονώδης δραστική ουσία που προορίζεται να στοχεύει και στη συστηματική φλεγμονή και στη φλεγμονή των πνευμόνων που σχετίζονται με τη ΧΑΠ. Ο μηχανισμός δράσης είναι η αναστολή της PDE4, η οποία είναι σημαντικό ένζυμο για το μεταβολισμό της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP) που βρίσκεται στα δομικά και φλεγμονώδη κύτταρα, τα οποία είναι σημαντικά στην παθογένεση της ΧΑΠ. Η ροφλουμιλάστη στοχεύει στους υποτύπους PDE4A, 4B και 4D με παρόμοια δραστικότητα στο νανογραμμομοριακό εύρος. Η συγγένεια με τους υποτύπους PDE4C είναι 5 έως 10 φορές μικρότερη. Αυτός ο μηχανισμός δράσης και η εκλεκτικότητα ισχύουν επίσης για το N-οξειδίο της ροφλουμιλάστης, που είναι ο κύριος ενεργός μεταβολίτης της ροφλουμιλάστης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η αναστολή της PDE4 οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα ενδοκυττάρου cAMP και αμβλύνει τις σχετιζόμενες με τη ΧΑΠ δυσλειτουργίες των λευκοκυττάρων, των λείων μυϊκών κυττάρων των αεραγωγών και των πνευμονικών αγγείων, των ενδοθηλιακών κυττάρων και των επιθηλιακών κυττάρων των αεραγωγών και των ινοβλαστών σε πειραματικά μοντέλα. Σε *in vitro* διέγερση ανθρωπίνων ουδετερόφιλων, μονοκυττάρων, μακροφάγων ή λεμφοκυττάρων, η ροφλουμιλάστη και το N-οξειδίο της ροφλουμιλάστης καταστέλλουν την απελευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών π.χ. λευκοτριενίου B₄, δραστικών μορφών οξυγόνου, παράγοντα νέκρωσης του όγκου α, ιντερφερόνης γ και γρανζύμης Β.

Σε ασθενείς με ΧΑΠ, η ροφλουμιλάστη μείωσε τα ουδετερόφιλα στα πτύελα. Επιπλέον, η ροφλουμιλάστη μετρίασε τη συρροή ουδετερόφιλων και ηωσινόφιλων μέσα στους αεραγωγούς υγιών εθελοντών μετά από πρόκληση με ενδοτοξίνη.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε δύο πανομοιότυπες επιβεβαιωτικές μελέτες διάρκειας ενός έτους (M2-124 και M2-125) και σε δύο συμπληρωματικές μελέτες διάρκειας έξι μηνών (M2-127 και M2-128), συνολικά 4.768 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και υποβλήθηκαν σε θεραπεία από τους οποίους 2.374 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ροφλουμιλάστη. Ως προς το σχεδιασμό τους, οι μελέτες ήταν παράλληλων ομάδων, διπλά τυφλές και ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο.

Οι μελέτες διάρκειας ενός έτους περιλάμβαναν ασθενείς με ιστορικό σοβαρής έως πολύ σοβαρής ΧΑΠ [FEV₁ (ταχέως εκπνεόμενος όγκος στο πρώτο δευτερόλεπτο) ≤50% του προβλεπόμενου] σχετιζόμενης με χρόνια βρογχίτιδα, με τουλάχιστον μία τεκμηριωμένη παρόξυνση στο προηγούμενο έτος και με συμπτώματα στην αρχή που προσδιορίζονταν από τη βαθμολογία βήχα και πτυέλων. Μακράς δράσης β-αγωνιστές (LABAs) επιτρέπονταν στις μελέτες και χρησιμοποιήθηκαν στο περίπου 50% του πληθυσμού των μελετών. Βραχείας δράσης αντιχολινεργικά (SAMAs) επιτρέπονταν για αυτούς τους ασθενείς που δεν έπαιρναν LABAs. Φαρμακευτικά προϊόντα διάσωσης (σαλβουταμόλη ή αλβουτερόλη) επιτρέπονταν σύμφωνα με τις ανάγκες. Η χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και θεοφυλλίνης απαγορευόταν κατά τη διάρκεια των μελετών. Ασθενείς χωρίς ιστορικό παροξύνσεων αποκλείστηκαν.

Σε κοινή ανάλυση των μελετών διάρκειας ενός έτους M2-124 και M2-125, η ροφλουμιλάστη 500 μικρογραμμάτων άπαξ ημερησίως βελτίωσε σημαντικά την πνευμονική λειτουργία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, κατά μέσο όρο κατά 48 ml (FEV₁ προ χορήγησης βρογχοδιασταλτικού, πρωτεύον τελικό κριτήριο αξιολόγησης, p<0,0001) και κατά 55 ml (FEV₁ μετά από χορήγηση βρογχοδιασταλτικού, p<0,0001). Η βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας ήταν εμφανής στην πρώτη επίσκεψη μετά από 4 εβδομάδες και διατηρήθηκε έως ένα έτος (τέλος περιόδου θεραπείας). Η συχνότητα (ανά ασθενή ανά έτος) των μέτριων παροξύνσεων (που απαιτούν παρέμβαση με συστηματικά γλυκοκορτικοστεροειδή) ή των σοβαρών παροξύνσεων (που έχουν ως αποτέλεσμα την εισαγωγή σε νοσοκομείο και/ή οδηγούν σε θάνατο) μετά από 1 έτος ήταν 1,142 με τη ροφλουμιλάστη και 1,374 με το εικονικό φάρμακο που αντιστοιχεί σε μείωση σχετικού κινδύνου της τάξης του 16,9% (95% CI: 8,2% έως 24,8%) (πρωτεύον τελικό κριτήριο αξιολόγησης, p=0,0003). Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια, ανεξαρτήτως προηγούμενης θεραπείας με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή ή υποκείμενης θεραπείας με LABAs. Στην υποομάδα των ασθενών με ιστορικό συχνών παροξύνσεων (τουλάχιστον 2 παροξύνσεων κατά τη διάρκεια του τελευταίου έτους), η συχνότητα των παροξύνσεων ήταν 1,526 με τη ροφλουμιλάστη και 1,941 με το εικονικό φάρμακο που αντιστοιχεί σε μείωση σχετικού κινδύνου της τάξης του 21,3% (95% CI: 7,5% έως 33,1%). Η ροφλουμιλάστη δεν μείωσε σημαντικά τη συχνότητα των παροξύνσεων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στην υποομάδα των ασθενών με μέτρια ΧΑΠ.

Η μείωση των μέτριων ή σοβαρών παροξύνσεων με ροφλουμιλάστη και LABA σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο και LABA ήταν κατά μέσο όρο 21% (p=0,0011). Η αντίστοιχη μείωση των παροξύνσεων που παρατηρήθηκε σε ασθενείς χωρίς συγχορηγούμενους LABAs ήταν κατά μέσο όρο 15% (p=0,0387). Οι αριθμοί των ασθενών που απεβίωσαν για οποιοδήποτε λόγο ήταν ίσοι για αυτούς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο ή ροφλουμιλάστη (42 θανάτους η κάθε ομάδα, 2,7% η κάθε ομάδα, κοινή ανάλυση).

Συνολικά 2.690 ασθενείς περιελήφθησαν και τυχαιοποιήθηκαν σε δύο υποστηρικτικές μελέτες διάρκειας 1 έτους (M2-111 και M2-112). Σε αντίθεση με τις δύο επιβεβαιωτικές μελέτες, δεν ζητήθηκε ιστορικό χρόνιας βρογχίτιδας και παροξύνσεων ΧΑΠ για την ένταξη των ασθενών. Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιήθηκαν σε 809 (61%) από τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ροφλουμιλάστη, ενώ η χρήση LABAs και θεοφυλλίνης απαγορευόταν. Η ροφλουμιλάστη 500 μικρογραμμαρίων άπαξ ημερησίως βελτίωσε σημαντικά την πνευμονική λειτουργία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, κατά μέσο όρο κατά 51 ml (FEV₁ προ χορήγησης βρογχοδιασταλτικού, p<0,0001) και κατά 53 ml (FEV₁ μετά από χορήγηση βρογχοδιασταλτικού, p<0,0001). Η συχνότητα των παροξύνσεων (όπως ορίζεται στα πρωτόκολλα) δεν μειώθηκε σημαντικά από τη ροφλουμιλάστη στις μεμονωμένες μελέτες (μείωση σχετικού κινδύνου: 13,5% στη Μελέτη M2-111 και 6,6% στη Μελέτη M2-112, p= μη σημαντικό). Οι συχνότερες ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ανεξάρτητες από την ταυτόχρονη θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή.

Δύο υποστηρικτικές μελέτες διάρκειας έξι μηνών (M2-127 και M2-128) περιλάμβαναν ασθενείς με ιστορικό ΧΑΠ για τουλάχιστον 12 μήνες πριν την έναρξη. Και οι δυο μελέτες περιλάμβαναν μέτριου έως σοβαρού βαθμού ασθενείς με μη αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών και FEV₁ 40% έως 70% του προβλεπόμενου. Η θεραπεία με ροφλουμιλάστη ή εικονικό φάρμακο προστέθηκε στην υπάρχουσα θεραπεία με μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικό, συγκεκριμένα σαλμετερόλη στη Μελέτη M2-127 ή τιοτρόπιο στη Μελέτη M2-128. Στις δύο μελέτες διάρκειας έξι μηνών, ο FEV₁ προ χορήγησης βρογχοδιασταλτικού βελτιώθηκε σημαντικά κατά 49 ml (πρωτεύον τελικό κριτήριο αξιολόγησης, p<0,0001) πέρα από το βρογχοδιασταλτικό αποτέλεσμα της ταυτόχρονης θεραπείας με σαλμετερόλη στη Μελέτη M2-127 και κατά 80 ml (πρωτεύον τελικό κριτήριο αξιολόγησης, p<0,0001) επιπρόσθετα προς την ταυτόχρονη θεραπεία με τιοτρόπιο στη Μελέτη M2-128.

Η Μελέτη RO-2455-404-RD ήταν μια μελέτη διάρκειας ενός έτους σε ασθενείς με ΧΑΠ με FEV₁ <50% του προβλεπόμενου φυσιολογικού κατά την έναρξη της θεραπείας (προ χορήγησης βρογχοδιασταλτικού) και ιστορικό συχνών παροξύνσεων. Η μελέτη αξιολόγησε την επίδραση της ροφλουμιλάστης στη συχνότητα των παροξύνσεων ΧΑΠ σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με σταθερούς συνδυασμούς LABA και εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Συνολικά 1935 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε διπλά τυφλή φαρμακευτική αγωγή και περίπου 70% χρησιμοποιούσαν επίσης έναν μουςκαρινικό ανταγωνιστή μακράς δράσης (LAMA) καθ' όλη τη διάρκεια της δοκιμής. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μείωση της συχνότητας των μέτριων ή σοβαρών παροξύνσεων ΧΑΠ ανά ασθενή ανά έτος. Η συχνότητα των σοβαρών παροξύνσεων ΧΑΠ και των μεταβολών του FEV₁ αξιολογήθηκαν ως βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία.

Πίνακας 2. Περίληψη των καταληκτικών σημείων για τις παροξύνσεις ΧΑΠ στη Μελέτη RO-2455-404-RD

Κατηγορία παρόξυνσης	Μοντέλο ανάλυσης	Ροφλουμιλάστη (N=969) Ποσοστό (n)	Εικονικό φάρμακο (N=966) Ποσοστό (n)	Λόγος Ροφλουμιλάστης/Εικονικό Φάρμακο			Αμφίπλευρη τιμή p
				Λόγος συχνοτήτων	Μεταβολή (%)	95% CI	
Μέτρια ή σοβαρή	Παλινδρομήση Poisson	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753 1,002	0,0529
Μέτρια	Παλινδρομήση Poisson	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775 (1,078)	0,2875
Σοβαρή	Αρνητική διωνυμική παλινδρομήση	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601 (0,952)	0,0175

Υπήρξε μια τάση προς μείωση των μέτριων ή σοβαρών παροξύνσεων σε υποκείμενα που υποβάλλονταν σε θεραπεία με ροφλουμιλάστη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στη διάρκεια 52 εβδομάδων, η οποία δεν έφτασε στατιστική σημαντικότητα (Πίνακας 2). Μια προκαθορισμένη ανάλυση ευαισθησίας με χρήση του μοντέλου επεξεργασίας με αρνητική διωνυμική παλινδρομήση κατέδειξε μια στατιστικά σημαντική διαφορά -14,2% (λόγος συχνοτήτων: 0,86, 95% CI: 0,74 έως 0,99).

Οι λόγοι συχνοτήτων της κατά πρωτόκολλο ανάλυσης με παλινδρομήση Poisson και της ανάλυσης στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας με παλινδρομήση Poisson μη σημαντικής ευαισθησίας για εγκατάλειψη θεραπείας ήταν 0,81 (95% CI: 0,69 έως 0,94) και 0,89 (95% CI: 0,77 έως 1,02) αντίστοιχα.

Μειώσεις επιτεύχθηκαν στην υποομάδα ασθενών που λάμβαναν ταυτόχρονη θεραπεία με LAMA (λόγος συχνοτήτων: 0,88, 95% CI: 0,75 έως 1,04) και στην υποομάδα που δεν λάμβανε LAMA (λόγος συχνοτήτων: 0,83, 95% CI: 0,62 έως 1,12).

Η συχνότητα σοβαρών παροξύνσεων μειώθηκε στη συνολική ομάδα ασθενών (λόγος συχνοτήτων: 0,76, 95% CI: 0,60 έως 0,95) με συχνότητα 0,24 ανά ασθενή/έτος συγκρινόμενη με συχνότητα 0,32 ανά ασθενή/έτος στους ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Μια παρόμοια μείωση επιτεύχθηκε στην υποομάδα ασθενών που υποβάλλονταν ταυτόχρονα σε θεραπεία με LAMA (λόγος συχνοτήτων: 0,77, 95% CI: 0,60 έως 0,99) και στην υποομάδα που δεν υποβαλλόταν σε θεραπεία με LAMA (λόγος συχνοτήτων: 0,71, 95% CI: 0,42 έως 1,20).

Η ροφλουμιλάστη βελτίωσε την πνευμονική λειτουργία μετά από 4 εβδομάδες (με διατήρηση για διάστημα 52 εβδομάδων). Ο FEV₁ μετά από χορήγηση βρογχοδιασταλτικού αυξήθηκε για την ομάδα της ροφλουμιλάστης κατά 52 mL (95% CI: 40, 65 mL) και μειώθηκε για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου κατά 4 mL (95% CI: -16, 9 mL). Ο FEV₁ μετά από χορήγηση βρογχοδιασταλτικού έδειξε κλινικά σημαντική βελτίωση υπέρ της ροφλουμιλάστης κατά 56 mL σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (95% CI: 38, 73 mL).

Δεκαεπτά ασθενείς (1,8%) στην ομάδα της ροφλουμιλάστης και 18 ασθενείς (1,9%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου απεβίωσαν λόγω οποιασδήποτε αιτίας κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου θεραπείας και 7 (0,7%) ασθενείς σε κάθε ομάδα λόγω παρόξυνσης ΧΑΠ. Το ποσοστό ασθενών που παρουσίασε τουλάχιστον 1 ανεπιθύμητο συμβάν κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου θεραπείας ήταν 648 (66,9%) ασθενείς και 572 (59,2%) ασθενείς στις ομάδες της

ροφλουμιλάστης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Οι παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες για τη ροφλουμιλάστη στη Μελέτη RO-2455-404-RD ήταν σύμφωνες με εκείνες που έχουν ήδη συμπεριληφθεί στην παράγραφο 4.8.

Περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα της ροφλουμιλάστης (27,6%) από ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (19,8%) αποσύρθηκαν από τη φαρμακευτική αγωγή κατά τη μελέτη λόγω οποιασδήποτε αιτίας (λόγος κινδύνου: 1,40, 95% CI: 1,19 έως 1,65). Οι κύριοι λόγοι για τη διακοπή της δοκιμής ήταν η απόσυρση της συγκατάθεσης και τα αναφερθέντα ανεπιθύμητα συμβάντα.

Δοκιμή τιτλοποίησης της δόσης έναρξης

Η ανεκτικότητα της ροφλουμιλάστης αξιολογήθηκε σε μία 12-εβδομάδων τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, παράλληλων ομάδων δοκιμή (RO-2455-302-RD) σε ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ που σχετίζεται με χρόνια βρογχίτιδα. Κατά τη διαλογή, οι ασθενείς έπρεπε να έχουν τουλάχιστον μία παρόξυνση κατά το προηγούμενο έτος και να είναι σε πρότυπη θεραπεία συντήρησης ΧΑΠ για τουλάχιστον 12 εβδομάδες. Συνολικά 1.323 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν ροφλουμιλάστη 500 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα για 12 εβδομάδες (n=443), ροφλουμιλάστη 500 μικρογραμμάρια κάθε δεύτερη ημέρα για 4 εβδομάδες ακολουθούμενη από ροφλουμιλάστη 500 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα για 8 εβδομάδες (n=439) ή ροφλουμιλάστη 250 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα για 4 εβδομάδες ακολουθούμενη από ροφλουμιλάστη 500 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα για 8 εβδομάδες (n=441).

Καθ' όλη τη διάρκεια περιόδου της μελέτης των 12 εβδομάδων, το ποσοστό των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω οποιασδήποτε αιτίας ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερο σε ασθενείς που αρχικά λάμβαναν ροφλουμιλάστη 250 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα για 4 εβδομάδες ακολουθούμενη από ροφλουμιλάστη 500 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα για 8 εβδομάδες (18,4%) σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν ροφλουμιλάστη 500 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα για 12 εβδομάδες (24,6%, Λόγος πιθανοτήτων 0,66, 95% CI [0,47, 0,93], p=0,017). Το ποσοστό διακοπής για εκείνους που λάμβαναν 500 μικρογραμμάρια κάθε δεύτερη ημέρα για 4 εβδομάδες ακολουθούμενα από 500 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα για 8 εβδομάδες δεν ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετικό από εκείνους που λάμβαναν 500 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα για 12 εβδομάδες. Το ποσοστό των ασθενών που εμφανίζουν Ανεπιθύμητη Ενέργεια που προέκυψε από την θεραπεία (TEAE), ενδιαφέροντος, οριζόμενη ως διάρροια, ναυτία, κεφαλαλγία, μειωμένη όρεξη, αϋπνία και κοιλιακό άλγος (δευτερεύον καταληκτικό σημείο), ήταν ονομαστικά στατιστικά σημαντικά μικρότερο σε ασθενείς που αρχικά λάμβαναν ροφλουμιλάστη 250 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα για 4 εβδομάδες ακολουθούμενη από ροφλουμιλάστη 500 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα για 8 εβδομάδες (45,4%) σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν ροφλουμιλάστη 500 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα για 12 εβδομάδες (54,2%, Λόγος πιθανοτήτων 0,63, 95% CI [0,47, 0,83], p=0,001). Το ποσοστό εμφάνισης μίας TEAE που παρουσιάζει ενδιαφέρον για εκείνους που λάμβαναν 500 μικρογραμμάρια κάθε δεύτερη ημέρα για 4 εβδομάδες ακολουθούμενα από 500 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα για 8 εβδομάδες δεν ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετικό από εκείνους που λάμβαναν 500 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα για 12 εβδομάδες.

Οι ασθενείς που έλαβαν δόση 500 μικρογραμμάτων μία φορά την ημέρα είχαν διάμεση ανασταλτική δράση στη PDE4 1,2 (0,35, 2,03) και εκείνοι που έλαβαν δόση 250 μικρογραμμάτων μία φορά την ημέρα είχαν διάμεση ανασταλτική δράση στη PDE4 0,6 (0,20, 1,24). Η μακροχρόνια χορήγηση δόσης επιπέδου των 250 μικρογραμμάτων μπορεί να μην επάγει επαρκή αναστολή της PDE4 για την επίτευξη κλινικής αποτελεσματικότητας. Τα 250 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα είναι μία υποθεραπευτική δόση και πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο ως δόση έναρξης για τις πρώτες 28 ημέρες (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη ροφλουμιλάστη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά

με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η ροφλουμιλάστη μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό στον άνθρωπο, με το σχηματισμό ενός κύριου φαρμακοδυναμικά ενεργού μεταβολίτη, του N-οξειδίου της ροφλουμιλάστης. Επειδή και η ροφλουμιλάστη και το N-οξείδιο της ροφλουμιλάστης συμβάλλουν στην ανασταλτική δράση στη PDE4 *in vivo*, οι φαρμακοκινητικές εκτιμήσεις βασίζονται στη συνολική ανασταλτική δράση στη PDE4 (δηλ. στη συνολική έκθεση και στη ροφλουμιλάστη και στο N-οξείδιο της ροφλουμιλάστης).

Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ροφλουμιλάστης μετά από του στόματος δόση 500 μικρογραμμάτων είναι περίπου 80%. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της ροφλουμιλάστης στο πλάσμα συνήθως εμφανίζονται περίπου μία ώρα μετά τη χορήγηση δόσης (με διακύμανση από 0,5 έως 2 ώρες) στην κατάσταση νηστείας. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις του μεταβολίτη N-οξειδίου επιτυγχάνονται μετά από περίπου οκτώ ώρες (με διακύμανση από 4 έως 13 ώρες). Η λήψη τροφής δεν επηρεάζει τη συνολική ανασταλτική δράση στη PDE4 αλλά καθυστερεί το χρόνο μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση (t_{max}) της ροφλουμιλάστης κατά μία ώρα και μειώνει τη C_{max} κατά περίπου 40%. Ωστόσο, η C_{max} και ο t_{max} του N-οξειδίου της ροφλουμιλάστης δεν επηρεάζονται.

Κατανομή

Η πρωτεϊνική σύνδεση της ροφλουμιλάστης και του μεταβολίτη της N-οξειδίου στο πλάσμα είναι περίπου 99% και 97%, αντίστοιχα. Ο όγκος κατανομής για εφάπαξ δόση 500 μικρογραμμάτων ροφλουμιλάστης είναι περίπου 2,9 l/kg. Λόγω των φυσικοχημικών ιδιοτήτων, η ροφλουμιλάστη κατανέμεται χωρίς καθυστέρηση στα όργανα και στους ιστούς περιλαμβανομένου του λιπώδους ιστού του ποντικού, του κρικητού και του αουραιίου. Μία πρόιμη φάση κατανομής με σημαντική διείσδυση στους ιστούς ακολουθείται από σημαντική φάση απομάκρυνσης από το λιπώδη ιστό, πιθανότατα λόγω έντονης διάσπασης της μητρικής ουσίας σε N-οξείδιο της ροφλουμιλάστης. Αυτές οι μελέτες σε αουραιίους με ραδιοεπισημασμένη ροφλουμιλάστη επίσης δείχνουν μικρή διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Δεν υπάρχουν στοιχεία για ειδική συσσώρευση ή συγκράτηση της ροφλουμιλάστης ή των μεταβολιτών της σε όργανα και στο λιπώδη ιστό.

Βιομετασχηματισμός

Η ροφλουμιλάστη μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό μέσω αντιδράσεων Φάσης I (κυτόχρωμα P450) και Φάσης II (σύζευξη). Ο μεταβολίτης N-οξείδιο είναι ο κύριος μεταβολίτης που παρατηρήθηκε στο ανθρώπινο πλάσμα. Η AUC πλάσματος του μεταβολίτη N-οξειδίου είναι κατά μέσο όρο περίπου 10 φορές μεγαλύτερη από την AUC πλάσματος της ροφλουμιλάστης. Για το λόγο αυτό, ο μεταβολίτης N-οξείδιο θεωρείται ο κύριος συντελεστής στη συνολική ανασταλτική δράση στη PDE4 *in vivo*.

In vitro μελέτες και μελέτες κλινικών αλληλεπιδράσεων δείχνουν ότι ο μεταβολισμός της ροφλουμιλάστης στο μεταβολίτη της N-οξειδίου γίνεται μέσω των CYP1A2 και 3A4. Με βάση περαιτέρω *in vitro* αποτελέσματα στα ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα, οι θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα της ροφλουμιλάστης και του N-οξειδίου της ροφλουμιλάστης δεν αναστέλλουν τα CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 ή 4A9/11. Για το λόγο αυτό, υπάρχει μικρή πιθανότητα σχετικών αλληλεπιδράσεων με ουσίες που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα του P450. Επιπρόσθετα, *in vitro* μελέτες δεν έδειξαν επαγωγή των CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 ή 3A4/5 και έδειξαν μόνο ασθενή επαγωγή του CYP2B6 από τη ροφλουμιλάστη.

Αποβολή

Η κάθαρση από το πλάσμα μετά από βραχείας διάρκειας ενδοφλέβια έγχυση της ροφλουμιλάστης είναι περίπου 9,6 l/ώρα. Έπειτα από του στόματος δόση, ο μέσος αποτελεσματικός χρόνος ημίσειας ζωής της ροφλουμιλάστης και του μεταβολίτη της N-οξειδίου είναι περίπου 17 και 30 ώρες, αντίστοιχα. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος σταθεροποιημένης κατάστασης της ροφλουμιλάστης και

του μεταβολίτη της Ν-οξειδίου επιτυγχάνονται μετά από περίπου 4 ημέρες για τη ροφλουμιλάστη και 6 ημέρες για το Ν-οξείδιο της ροφλουμιλάστης μετά από χορήγηση δόσης άπαξ ημερησίως. Έπειτα από ενδοφλέβια ή από του στόματος χορήγηση ραδιοεπισημασμένης ροφλουμιλάστης, περίπου το 20% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα και το 70% στα ούρα σε μορφή ανενεργών μεταβολιτών.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική της ροφλουμιλάστης και του μεταβολίτη της Ν-οξειδίου είναι ανάλογη της δόσης για δόσεις που κυμαίνονται από 250 μικρογραμμάρια έως 1.000 μικρογραμμάρια.

Ειδικοί πληθυσμοί

Σε μεγαλύτερης ηλικίας άτομα, γυναίκες και μη-Καυκάσιους, η συνολική ανασταλτική δράση στη PDE4 ήταν αυξημένη. Η συνολική ανασταλτική δράση στη PDE4 ήταν λίγο μειωμένη σε καπνιστές. Καμία από αυτές τις αλλαγές δεν θεωρήθηκε κλινικώς σημαντική. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε αυτούς τους ασθενείς. Ένας συνδυασμός παραγόντων, όπως σε έγχρωμες γυναίκες, μη καπνίστριες, μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της έκθεσης και σε επιμένουσα δυσανεξία. Σε αυτήν την περίπτωση, η θεραπεία με ροφλουμιλάστη πρέπει να επαναξιολογηθεί (βλ. παράγραφο 4.4).

Στη Μελέτη RO-2455-404-RD σε σύγκριση με τον συνολικό πληθυσμό, η συνολική ανασταλτική δράση στην PDE4, όπως προσδιορίστηκε από τα *ex vivo* ελεύθερα κλάσματα, βρέθηκε 15% υψηλότερη σε ασθενείς ηλικίας ≤ 75 ετών και 11% υψηλότερη σε ασθενείς με σωματικό βάρος < 60 kg κατά την έναρξη της θεραπείας (ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η συνολική ανασταλτική δράση στη PDE4 μειώθηκε κατά 9% σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 10-30 ml/λεπτό). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική 250 μικρογραμμάρια ροφλουμιλάστης άπαξ ημερησίως εξετάστηκε σε 16 ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ταξινομημένη ως Child-Pugh A και B. Σε αυτούς τους ασθενείς, η συνολική ανασταλτική δράση στη PDE4 αυξήθηκε κατά περίπου 20% σε ασθενείς με Child-Pugh A και περίπου 90% σε ασθενείς με Child-Pugh B. Προσομοιώσεις δείχνουν αναλογική δόσοεξάρτηση μεταξύ ροφλουμιλάστης των 250 και 500 μικρογραμμάρια σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με Child-Pugh A (βλ. παράγραφο 4.2). Ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ταξινομημένη ως Child-Pugh B ή C δεν πρέπει να λαμβάνουν ροφλουμιλάστη (βλ. παράγραφο 4.3).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν υπάρχουν στοιχεία για ενδεχόμενη ανοσοτοξικότητα, ευαισθητοποίηση δέρματος ή φωτοτοξικότητα.

Μικρή μείωση της γονιμότητας του άρρενος παρατηρήθηκε σε συνδυασμό με τοξικότητα στην επιδιδυμίδα σε αρουραίους. Δεν υπήρξαν τοξικότητα στην επιδιδυμίδα ή μεταβολές σε παραμέτρους του σπέρματος σε οποιαδήποτε άλλα είδη τρωκτικών ή μη τρωκτικών συμπεριλαμβανομένων των πιθήκων παρά τις υψηλότερες εκθέσεις.

Σε μία από τις δύο μελέτες ανάπτυξης σε έμβρυα αρουραίων, μεγαλύτερη συχνότητα ατελούς οστεοποίησης κρανιακού οστού παρατηρήθηκε σε δόση που προκαλεί τοξικότητα στη μητέρα. Σε μία από τις τρεις μελέτες γονιμότητας και ανάπτυξης των εμβρύων σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν απώλειες μετά την εμφύτευση. Απώλειες μετά την εμφύτευση δεν παρατηρήθηκαν σε κουνέλια. Παράταση της κύησης παρατηρήθηκε σε ποντικούς.

Η σημασία αυτών των ευρημάτων για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

Τα πιο σημαντικά ευρήματα σε φαρμακολογικές και τοξικολογικές μελέτες ασφάλειας παρατηρήθηκαν σε υψηλότερες δόσεις και εκθέσεις, από αυτές που προορίζονται για κλινική χρήση. Αυτά τα ευρήματα ήταν κυρίως ευρήματα του γαστρεντερικού (δηλ. έμετος, αυξημένη γαστρική έκκριση, διαβρώσεις του στομάχου, φλεγμονή του εντέρου) και καρδιακά ευρήματα (δηλ. εστιακή αιμορραγία, εναποθέσεις αιμοσιδερίνης και λεμφοϊστιοκυτταρική διήθηση στο δεξί κόλπο σε σκύλους και μειωμένη αρτηριακή πίεση και αυξημένος καρδιακός ρυθμός σε αρουραίους, ινδικά χοιρίδια και σκύλους).

Ειδική για τα τροκτικά τοξικότητα στο ρινικό βλεννογόνο παρατηρήθηκε σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης και καρκινογένεσης. Αυτή η επίδραση φαίνεται να οφείλεται σε ένα ADCP (4-Αμινο-3,5-διχλωρο-πυριδινό) N-οξείδιο ενδιάμεσο που σχηματίζεται ειδικά στον οσφρητικό βλεννογόνο των τροκτικών, με ειδική συγγένεια σύνδεσης σε αυτά τα είδη (δηλ. ποντικό, αρουραίο και κρικητό).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Λακτόζη μονοϋδρική
Άμυλο αραβοσίτου
Ποβιδόνη
Μαγνήσιο στεατικό

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες PVC/PVDC αλουμινίου σε συσκευασίες των 28 δισκίων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/636/008

28 δισκία

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 05 Ιουλίου 2010
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Μαΐου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Daxas 500 μικρογραμμάρια επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 500 μικρογραμμάρια ροφλουμιλάστης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 198,64 mg λακτόζη μονοϋδρική.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Κίτρινο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 9 mm, σχήματος D, που φέρει χαραγμένο το «D» στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Daxas ενδείκνυται για θεραπεία συντήρησης της σοβαρής χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) [ταχέως εκπνεόμενος όγκος στο πρώτο δευτερόλεπτο (FEV₁) μετά από χορήγηση βρογχοδιασταλτικού μικρότερος από το 50% του προβλεπόμενου] που σχετίζεται με χρόνια βρογχίτιδα σε ενήλικες ασθενείς με ιστορικό συχνών παροξύνσεων επιπρόσθετα προς τη θεραπεία με βρογχοδιασταλτικό.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Δόση έναρξης

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι ένα δισκίο των 250 μικρογραμμάτων ροφλουμιλάστης που λαμβάνεται άπαξ ημερησίως για 28 ημέρες.

Αυτή η δόση έναρξης προορίζεται για τη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών και τη διακοπή της θεραπείας από τον ασθενή, όταν γίνεται έναρξη θεραπείας, αλλά είναι μία υποθεραπευτική δόση. Επομένως, η δόση των 250 μικρογραμμάτων πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο ως δόση έναρξης (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Δόση συντήρησης

Μετά από 28 ημέρες θεραπείας με τη δόση έναρξης των 250 μικρογραμμάτων, οι ασθενείς πρέπει να τιτλοποιούνται σε ένα δισκίο των 500 μικρογραμμάτων ροφλουμιλάστης που λαμβάνεται άπαξ ημερησίως.

Η ροφλουμιλάστη 500 μικρογραμμάρια μπορεί να πρέπει να ληφθεί για μερικές εβδομάδες για να επιτευχθεί το αποτέλεσμα του (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2). Η ροφλουμιλάστη 500 μικρογραμμάρια έχει μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές διάρκειας μέχρι ενός έτους και προορίζεται για θεραπεία συντήρησης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Τα κλινικά δεδομένα με τη ροφλουμιλάστη σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία ταξινομημένη ως Child-Pugh A είναι ανεπαρκή για να γίνει σύσταση για προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2) και συνεπώς το Daxas πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ταξινομημένη ως Child-Pugh B ή C δεν πρέπει να λαμβάνουν το Daxas (βλ. παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Daxas στον παιδιατρικό πληθυσμό (κάτω των 18 ετών) για την ένδειξη της ΧΑΠ.

Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση.

Το δισκίο πρέπει να καταπίνεται μαζί με νερό και να λαμβάνεται την ίδια ώρα κάθε μέρα. Το δισκίο μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B ή C).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τους κινδύνους του Daxas και τις προφυλάξεις για ασφαλή χρήση πριν την έναρξη της θεραπείας.

Φαρμακευτικά προϊόντα διάσωσης

Το Daxas δεν ενδείκνυται ως φαρμακευτικό προϊόν διάσωσης για την ανακούφιση από επεισόδια οξέος βρογχόσπασμου.

Μείωση σωματικού βάρους

Σε μελέτες διάρκειας 1 έτους (M2-124, M2-125), μείωση σωματικού βάρους εμφανίστηκε πιο συχνά στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ροφλουμιλάστη σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το εικονικό φάρμακο. Μετά τη διακοπή της ροφλουμιλάστης, η πλειονότητα των ασθενών είχε ανακτήσει το σωματικό βάρος μετά από 3 μήνες.

Το σωματικό βάρος λιποβαρών ασθενών πρέπει να ελέγχεται σε κάθε επίσκεψη. Πρέπει να γίνεται σύσταση στους ασθενείς να ελέγχουν το σωματικό βάρος τους σε τακτική βάση. Στην περίπτωση ανεξήγητης και κλινικώς ανησυχητικής μείωσης σωματικού βάρους, η λήψη της ροφλουμιλάστης πρέπει να διακόπτεται και το σωματικό βάρος πρέπει να παρακολουθείται περαιτέρω.

Ειδικές κλινικές καταστάσεις

Λόγω έλλειψης σχετικής εμπειρίας, η θεραπεία με ροφλουμιλάστη δεν πρέπει να αρχίσει ή η υπάρχουσα θεραπεία με ροφλουμιλάστη πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς με σοβαρές ανοσολογικές παθήσεις (π.χ. λοίμωξη από HIV, κατά πλάκας σκλήρυνση, ερυθρηματώδη λύκο, προϋόσα

πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια), σοβαρές οξείες λοιμώδεις νόσους, καρκίνους (εκτός από βασικοκυτταρικό καρκίνωμα) ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα (δηλ. μεθοτρεξάτη, αζαθειοπρίνη, ινφλιζιμάμπη, ετανερσέπτη ή από του στόματος κορτικοστεροειδή για μακροχρόνια λήψη, εκτός από συστηματικά κορτικοστεροειδή για βραχυχρόνια λήψη). Η εμπειρία σε ασθενείς με λανθάνουσες λοιμώξεις όπως φυματίωση, ιογενή ηπατίτιδα, λοίμωξη από ιό του έρπητα και έρπητα ζωστήρα είναι περιορισμένη. Ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (κατηγορίες 3 και 4 κατά NYHA) δεν έχουν μελετηθεί και συνεπώς η θεραπεία αυτών των ασθενών δεν συνιστάται.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Η ροφλουμιλάστη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ψυχιατρικών διαταραχών όπως αϋπνία, άγχος, νευρική κατάσταση και κατάθλιψη. Σπάνιες περιπτώσεις ιδεασμού και συμπεριφοράς αυτοκτονίας, συμπεριλαμβανομένης της αυτοκτονίας, έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό κατάθλιψης, συνήθως μέσα στις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Οι κίνδυνοι και τα οφέλη της έναρξης ή συνέχισης της θεραπείας με ροφλουμιλάστη πρέπει να αξιολογηθούν προσεκτικά εάν οι ασθενείς αναφέρουν προηγούμενα ή υπάρχοντα ψυχιατρικά συμπτώματα ή εάν πρόκειται να υποβληθούν σε ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι πιθανό να προκαλέσουν ψυχιατρικές διαταραχές. Η ροφλουμιλάστη δεν συνιστάται σε ασθενείς με ιστορικό κατάθλιψης σχετιζόμενης με ιδεασμό ή συμπεριφορά αυτοκτονίας. Πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς και στα άτομα που φροντίζουν τους ασθενείς να ενημερώνουν το θεράποντα ιατρό για μεταβολές στη συμπεριφορά ή στη διάθεση και για ιδεασμό αυτοκτονίας. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν νέα ψυχιατρικά συμπτώματα ή επιδείνωση ψυχιατρικών συμπτωμάτων ή αναγνωρισθεί ιδεασμός ή απόπειρα αυτοκτονίας, συνιστάται η διακοπή της θεραπείας με ροφλουμιλάστη.

Επιμένουσα δυσανεξία

Παρόλο που ανεπιθύμητες ενέργειες όπως διάρροια, ναυτία, κοιλιακό άλγος και κεφαλαλγία εμφανίζονται κυρίως μέσα στις πρώτες εβδομάδες θεραπείας και ως επί το πλείστον υποχωρούν με τη συνέχιση της θεραπείας, η θεραπεία με ροφλουμιλάστη πρέπει να επαναξιολογηθεί σε περίπτωση επιμένουσας δυσανεξίας. Αυτό μπορεί να συμβεί σε ειδικούς πληθυσμούς που μπορεί να έχουν μεγαλύτερη έκθεση, όπως σε έγχρωμες γυναίκες, μη καπνίστριες (βλ. παράγραφο 5.2) ή σε ασθενείς που υποβάλλονται ταυτόχρονα σε θεραπεία με τους αναστολείς CYP1A2/ 2C19/3A4 (όπως φλουβοξαμίνη και σιμετιδίνη) ή τον αναστολέα CYP1A2/3A4 ενοξασίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Σωματικό βάρος < 60 kg

Η θεραπεία με ροφλουμιλάστη ενδέχεται να οδηγήσει σε υψηλότερο κίνδυνο για διαταραχές του ύπνου (κυρίως αϋπνία) σε ασθενείς με σωματικό βάρος κατά την έναρξη της θεραπείας <60 kg, λόγω της υψηλότερης συνολικής ανασταλτικής δράσης στην PDE4 που παρατηρείται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8).

Θεοφυλλίνη

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα που να υποστηρίζουν την ταυτόχρονη θεραπεία με θεοφυλλίνη για θεραπεία συντήρησης. Επομένως, δεν συνιστάται η ταυτόχρονη θεραπεία με θεοφυλλίνη.

Περιεκτικότητα σε λακτόζη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, συνολική έλλειψη λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Βασικό στάδιο στο μεταβολισμό της ροφλουμιλάστης είναι η N-οξείδωση της ροφλουμιλάστης στο N-οξείδιο της ροφλουμιλάστης από το CYP3A4 και το CYP1A2. Και η ροφλουμιλάστη και το

N-οξειδίου της ροφλουμιλάστης έχουν εγγενή ανασταλτική δράση στη φωσφοδιεστεράση 4 (PDE4). Για το λόγο αυτό, μετά τη χορήγηση της ροφλουμιλάστης, η συνολική αναστολή της PDE4 θεωρείται η συνδυασμένη δράση και της ροφλουμιλάστης και του N-οξειδίου της ροφλουμιλάστης. Μελέτες αλληλεπιδράσεων με τον αναστολέα CYP1A2/3A4 ενοξασίνη και τους αναστολείς CYP1A2/2C19/3A4 σιμετιδίνη και φλουβοξαμίνη, είχαν ως αποτέλεσμα αυξήσεις της συνολικής ανασταλτικής δράσης στη PDE4 της τάξης του 25%, 47% και 59%, αντίστοιχα. Η δόση φλουβοξαμίνης στη δοκιμή ήταν 50 mg. Συνδυασμός της ροφλουμιλάστης με αυτές τις δραστικές ουσίες μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της έκθεσης και επιμένουσα δυσανεξία. Σε αυτήν την περίπτωση, η θεραπεία με ροφλουμιλάστη πρέπει να επαναξιολογηθεί (βλ. παράγραφο 4.4).

Η χορήγηση του επαγωγέα του κυτοχρώματος P450 ριφαμπικίνη είχε ως αποτέλεσμα μείωση της συνολικής ανασταλτικής δράσης στη PDE4 κατά περίπου 60%. Συνεπώς, η χρήση ισχυρών επαγωγέων του ενζυμικού συστήματος του κυτοχρώματος P450 (π.χ. φαινοβαρβιτάλης, καρβामαζεπίνης, φαινυτοΐνης) μπορεί να μειώσει τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα της ροφλουμιλάστης. Έτσι, η θεραπεία με ροφλουμιλάστη δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρούς επαγωγείς του ενζυμικού συστήματος του κυτοχρώματος P450.

Οι κλινικές μελέτες αλληλεπιδράσεων με τους αναστολείς CYP 3A4 ερυθρομυκίνη και κετοконаζόλη έδειξαν κατά 9% αυξήσεις της συνολικής ανασταλτικής δράσης στη PDE4. Η συγχορήγηση με θεοφυλλίνη είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της τάξης του 8% της συνολικής ανασταλτικής δράσης στη PDE4 (βλ. παράγραφο 4.4). Σε μελέτη αλληλεπίδρασης με από του στόματος αντισυλληπτικό που περιείχε γεστοδένη και αιθυνολοιστραδιόλη, η συνολική ανασταλτική δράση στη PDE4 αυξήθηκε κατά 17%. Δεν χρειάζεται αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς που λαμβάνουν αυτές τις δραστικές ουσίες.

Δεν παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις με εισπνεόμενη σαλβουταμόλη, φορμοτερόλη, βουδεσονίδη και από του στόματος μοντελουκάστη, διγοξίνη, βαρφαρίνη, σιλденаφίλη και μιδαζολάμη.

Η συγχορήγηση με αντιόξινο (συνδυασμό υδροξειδίου του αργιλίου και υδροξειδίου του μαγνησίου) δεν άλλαξε την απορρόφηση ή τη φαρμακοκινητική της ροφλουμιλάστης ή του N-οξειδίου της.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η ροφλουμιλάστη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς τη χρήση αντισύλληψης.

Κύηση

Είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ροφλουμιλάστης σε έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η ροφλουμιλάστη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Έχει δείχθει ότι η ροφλουμιλάστη διαπερνά τον πλακούντα σε εγκύους αρουραίους.

Θηλασμός

Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της ροφλουμιλάστης ή των μεταβολιτών της στο γάλα. Ο κίνδυνος στο θηλάζον βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Η ροφλουμιλάστη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Σε μελέτη σπερματογένεσης στον άνθρωπο, η ροφλουμιλάστη 500 μικρογραμμαρίων δεν είχε επίδραση σε παραμέτρους του σπέρματος ή σε ορμόνες της αναπαραγωγής κατά τη διάρκεια της περιόδου 3 μηνών θεραπείας και της ακόλουθης περιόδου 3 μηνών διακοπής της θεραπείας.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Daxas δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διάρροια (5,9%), σωματικό βάρος μειωμένο (3,4%), ναυτία (2,9%), κοιλιακό άλγος (1,9%) και κεφαλαλγία (1,7%). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες κυρίως εμφανίστηκαν μέσα στις πρώτες εβδομάδες θεραπείας και ως επί το πλείστον υποχώρησαν με τη συνέχιση της θεραπείας.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών με ταξινόμηση σε πίνακα

Στον παρακάτω πίνακα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται ως προς τη συχνότητα, σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά MedDRA, ως:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες με ροφλουμιλάστη σε κλινικές μελέτες για τη ΧΑΠ και από εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

Συχνότητα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Κατηγορία Οργανικό Σύστημα			
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία	Αγγειοοίδημα
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος			Γυναικομαστία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Σωματικό βάρος μειωμένο Μειωμένη όρεξη		
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία	Άγχος	Ιδεασμός και συμπεριφορά αυτοκτονίας Κατάθλιψη Νευρική κατάσταση Προσβολή πανικού
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Τρόμος Ίλιγγος Ζάλη	Δυσγευσία
Καρδιακές διαταραχές		Αίσθημα παλμών	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του			Λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος (εκτός από

Συχνότητα	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες
Κατηγορία Οργανικό Σύστημα			
θώρακα και του μεσοθωράκιου			Πνευμονία)
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια Ναυτία Κοιλιακό άλγος	Γαστρίτιδα Έμετος Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση Δυσπεψία	Αιματοχесία Δυσκοιλιότητα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων			Γάμμα-GT αυξημένη Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) αυξημένη
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα	Κνίδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυϊκοί σπασμοί και αδυναμία Μυαλγία Οσφυαλγία	Κρεατινοφωσφοκινάση (CPK) αίματος αυξημένη
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Αίσθημα κακουχίας Εξασθένιση Κόπωση	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σε κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, αναφέρθηκαν σπάνιες περιπτώσεις ιδεασμού και συμπεριφοράς αυτοκτονίας, συμπεριλαμβανομένης της αυτοκτονίας. Πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς και στα άτομα που φροντίζουν τους ασθενείς να ενημερώνουν το θεράποντα ιατρό για οποιοδήποτε ιδεασμό αυτοκτονίας (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Σε ασθενείς ηλικίας ≤ 75 ετών ή μεγαλύτερους, στη Μελέτη RO-2455-404-RD παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διαταραχών του ύπνου (κυρίως αϋπνίας) για ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με ροφλουμιλάστη σε σύγκριση με εκείνους τους ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (3,9% έναντι 2,3%). Η συχνότητα εμφάνισης που παρατηρήθηκε ήταν επίσης υψηλότερη σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 75 ετών που υποβάλλονταν σε θεραπεία με ροφλουμιλάστη σε σύγκριση με εκείνους τους ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (3,1% έναντι 2,0%).

Σωματικό βάρος <60 kg

Σε ασθενείς με σωματικό βάρος <60 kg κατά την έναρξη της θεραπείας, στη Μελέτη RO-2455-404-RD παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης διαταραχών του ύπνου (κυρίως αϋπνίας) για ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με ροφλουμιλάστη σε σύγκριση με εκείνους τους ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (6,0% έναντι 1,7%). Η συχνότητα εμφάνισης ήταν 2,5% έναντι 2,2% σε ασθενείς με σωματικό βάρος ≤ 60 kg κατά την έναρξη της θεραπείας που υποβάλλονταν σε θεραπεία με ροφλουμιλάστη σε σύγκριση με ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

Ταυτόχρονη θεραπεία με μουσκαρινικούς ανταγωνιστές μακράς δράσης (LAMA)

Κατά τη διάρκεια της Μελέτης RO-2455-404-RD, παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα μείωσης του βάρους, μείωσης της όρεξης, κεφαλαλγίας και κατάθλιψης σε ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα ροφλουμιλάστη και μουσκαρινικούς ανταγωνιστές μακράς δράσης (LAMA) και συγχορηγούμενα

εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (ICS) και μακράς δράσης Β₂-αγωνιστές (LABA) σε σύγκριση με εκείνους τους ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία μόνο με συγχρησιμοποιούμενη ροφλουμιλάστη, ICS και LABA. Η διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης μεταξύ της ροφλουμιλάστης και του εικονικού φαρμάκου ήταν ποσοτικά μεγαλύτερη με συγχρησιμοποιούμενους LAMA όσον αφορά τη μείωση του βάρους (7,2% έναντι 4,2%), τη μείωση της όρεξης (3,7% έναντι 2,0%), την κεφαλαλγία (2,4% έναντι 1,1%) και την κατάθλιψη (1,4% έναντι -0,3%).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Σε μελέτες Φάσης I, τα ακόλουθα συμπτώματα παρατηρήθηκαν σε αυξημένη συχνότητα μετά από εφάπαξ από του στόματος δόσεις 2.500 μικρογραμμαρίων και μία εφάπαξ δόση 5.000 μικρογραμμαρίων (δεκαπλάσια της συνιστώμενης δόσης): κεφαλαλγία, διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος, ζάλη, αίσθημα παλμών, αδιαθεσία, υπεριδρωσία και αρτηριακή υπόταση.

Διαχείριση

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται να παρέχεται η κατάλληλη υποστηρικτική ιατρική φροντίδα. Επειδή η ροφλουμιλάστη παρουσιάζει υψηλό βαθμό πρωτεϊνικής σύνδεσης, η αιμοδιύλιση δεν είναι πιθανό να είναι αποτελεσματική μέθοδος απομάκρυνσής της. Δεν είναι γνωστό εάν η ροφλουμιλάστη είναι διυλίσιμη με περιτοναϊκή διύλιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για αποφρακτικές παθήσεις των αεραγωγών, άλλα συστηματικά φάρμακα για αποφρακτικές παθήσεις των αεραγωγών, κωδικός ATC: R03DX07

Μηχανισμός δράσης

Η ροφλουμιλάστη είναι αναστολέας της PDE4 και είναι μη στεροειδής, αντιφλεγμονώδης δραστική ουσία που προορίζεται να στοχεύει και στη συστηματική φλεγμονή και στη φλεγμονή των πνευμόνων που σχετίζονται με τη ΧΑΠ. Ο μηχανισμός δράσης είναι η αναστολή της PDE4, η οποία είναι σημαντικό ένζυμο για το μεταβολισμό της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP) που βρίσκεται στα δομικά και φλεγμονώδη κύτταρα, τα οποία είναι σημαντικά στην παθογένεση της ΧΑΠ. Η ροφλουμιλάστη στοχεύει στους υποτύπους PDE4A, 4B και 4D με παρόμοια δραστηριότητα στο νανογραμμομοριακό εύρος. Η συγγένεια με τους υποτύπους PDE4C είναι 5 έως 10 φορές μικρότερη. Αυτός ο μηχανισμός δράσης και η εκλεκτικότητα ισχύουν επίσης για το N-οξείδιο της ροφλουμιλάστης, που είναι ο κύριος ενεργός μεταβολίτης της ροφλουμιλάστης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η αναστολή της PDE4 οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα ενδοκυττάρου cAMP και αμβλύνει τις σχετιζόμενες με τη ΧΑΠ δυσλειτουργίες των λευκοκυττάρων, των λείων μυϊκών κυττάρων των αεραγωγών και των πνευμονικών αγγείων, των ενδοθηλιακών κυττάρων και των επιθηλιακών

κυττάρων των αεραγωγών και των ινοβλαστών σε πειραματικά μοντέλα. Σε *in vitro* διέγερση ανθρωπίνων ουδετερόφιλων, μονοκυττάρων, μακροφάγων ή λεμφοκυττάρων, η ροφλουμιλάστη και το N-οξειδίο της ροφλουμιλάστης καταστέλλουν την απελευθέρωση φλεγμονωδών μεσολαβητών π.χ. λευκοτριενίου B₄, δραστικών μορφών οξυγόνου, παράγοντα νέκρωσης του όγκου α, ιντερφερόνης γ και γρανζύμης Β.

Σε ασθενείς με ΧΑΠ, η ροφλουμιλάστη μείωσε τα ουδετερόφιλα στα πτύελα. Επιπλέον, η ροφλουμιλάστη μετρίασε τη συρροή ουδετερόφιλων και ηωσινόφιλων μέσα στους αεραγωγούς υγιών εθελοντών μετά από πρόκληση με ενδοτοξίνη.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε δύο πανομοιότυπες επιβεβαιωτικές μελέτες διάρκειας ενός έτους (M2-124 και M2-125) και σε δύο συμπληρωματικές μελέτες διάρκειας έξι μηνών (M2-127 και M2-128), συνολικά 4.768 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και υποβλήθηκαν σε θεραπεία από τους οποίους 2.374 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ροφλουμιλάστη. Ως προς το σχεδιασμό τους, οι μελέτες ήταν παράλληλων ομάδων, διπλά τυφλές και ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο.

Οι μελέτες διάρκειας ενός έτους περιλάμβαναν ασθενείς με ιστορικό σοβαρής έως πολύ σοβαρής ΧΑΠ [FEV₁ (ταχέως εκπνεόμενος όγκος στο πρώτο δευτερόλεπτο) \leq 50% του προβλεπόμενου] σχετιζόμενης με χρόνια βρογχίτιδα, με τουλάχιστον μία τεκμηριωμένη παρόξυνση στο προηγούμενο έτος και με συμπτώματα στην αρχή που προσδιορίζονταν από τη βαθμολογία βήχα και πτυέλων. Μακράς δράσης β-αγωνιστές (LABAs) επιτρέπονταν στις μελέτες και χρησιμοποιήθηκαν στο περίπου 50% του πληθυσμού των μελετών. Βραχείας δράσης αντιχολινεργικά (SAMAs) επιτρέπονταν για αυτούς τους ασθενείς που δεν έπαιρναν LABAs. Φαρμακευτικά προϊόντα διάσωσης (σαλβουταμόλη ή αλβουτερόλη) επιτρέπονταν σύμφωνα με τις ανάγκες. Η χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και θεοφυλλίνης απαγορευόταν κατά τη διάρκεια των μελετών. Ασθενείς χωρίς ιστορικό παροξύνσεων αποκλείστηκαν.

Σε κοινή ανάλυση των μελετών διάρκειας ενός έτους M2-124 και M2-125, η ροφλουμιλάστη 500 μικρογραμμαρίων άπαξ ημερησίως βελτίωσε σημαντικά την πνευμονική λειτουργία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, κατά μέσο όρο κατά 48 ml (FEV₁ προ χορήγησης βρογχοδιασταλτικού, πρωτεύον τελικό κριτήριο αξιολόγησης, $p < 0,0001$) και κατά 55 ml (FEV₁ μετά από χορήγηση βρογχοδιασταλτικού, $p < 0,0001$). Η βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας ήταν εμφανής στην πρώτη επίσκεψη μετά από 4 εβδομάδες και διατηρήθηκε έως ένα έτος (τέλος περιόδου θεραπείας). Η συχνότητα (ανά ασθενή ανά έτος) των μέτριων παροξύνσεων (που απαιτούν παρέμβαση με συστηματικά γλυκοκορτικοστεροειδή) ή των σοβαρών παροξύνσεων (που έχουν ως αποτέλεσμα την εισαγωγή σε νοσοκομείο και/ή οδηγούν σε θάνατο) μετά από 1 έτος ήταν 1,142 με τη ροφλουμιλάστη και 1,374 με το εικονικό φάρμακο που αντιστοιχεί σε μείωση σχετικού κινδύνου της τάξης του 16,9% (95% CI: 8,2% έως 24,8%) (πρωτεύον τελικό κριτήριο αξιολόγησης, $p = 0,0003$). Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια, ανεξαρτήτως προηγούμενης θεραπείας με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή ή υποκείμενης θεραπείας με LABAs. Στην υποομάδα των ασθενών με ιστορικό συχνών παροξύνσεων (τουλάχιστον 2 παροξύνσεων κατά τη διάρκεια του τελευταίου έτους), η συχνότητα των παροξύνσεων ήταν 1,526 με τη ροφλουμιλάστη και 1,941 με το εικονικό φάρμακο που αντιστοιχεί σε μείωση σχετικού κινδύνου της τάξης του 21,3% (95% CI: 7,5% έως 33,1%). Η ροφλουμιλάστη δεν μείωσε σημαντικά τη συχνότητα των παροξύνσεων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στην υποομάδα των ασθενών με μέτρια ΧΑΠ.

Η μείωση των μέτριων ή σοβαρών παροξύνσεων με ροφλουμιλάστη και LABA σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο και LABA ήταν κατά μέσο όρο 21% ($p = 0,0011$). Η αντίστοιχη μείωση των παροξύνσεων που παρατηρήθηκε σε ασθενείς χωρίς συγχορηγούμενους LABAs ήταν κατά μέσο όρο 15% ($p = 0,0387$). Οι αριθμοί των ασθενών που απεβίωσαν για οποιοδήποτε λόγο ήταν ίσοι για αυτούς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο ή ροφλουμιλάστη (42 θανάτους η κάθε ομάδα, 2,7% η κάθε ομάδα, κοινή ανάλυση).

Συνολικά 2.690 ασθενείς περιελήφθησαν και τυχαιοποιήθηκαν σε δύο υποστηρικτικές μελέτες διάρκειας 1 έτους (M2-111 και M2-112). Σε αντίθεση με τις δύο επιβεβαιωτικές μελέτες, δεν

ζητήθηκε ιστορικό χρόνιας βρογχίτιδας και παροξύνσεων ΧΑΠ για την ένταξη των ασθενών. Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιήθηκαν σε 809 (61%) από τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ροφλουμιλάστη, ενώ η χρήση LABAs και θεοφυλλίνης απαγορευόταν. Η ροφλουμιλάστη 500 μικρογραμμάτων άπαξ ημερησίως βελτίωσε σημαντικά την πνευμονική λειτουργία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, κατά μέσο όρο κατά 51 ml (FEV₁ προ χορήγησης βρογχοδιασταλτικού, p<0,0001) και κατά 53 ml (FEV₁ μετά από χορήγηση βρογχοδιασταλτικού, p<0,0001). Η συχνότητα των παροξύνσεων (όπως ορίζεται στα πρωτόκολλα) δεν μειώθηκε σημαντικά από τη ροφλουμιλάστη στις μεμονωμένες μελέτες (μείωση σχετικού κινδύνου: 13,5% στη Μελέτη M2-111 και 6,6% στη Μελέτη M2-112, p= μη σημαντική). Οι συχνότητες ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν ανεξάρτητες από την ταυτόχρονη θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή.

Δύο υποστηρικτικές μελέτες διάρκειας έξι μηνών (M2-127 και M2-128) περιλάμβαναν ασθενείς με ιστορικό ΧΑΠ για τουλάχιστον 12 μήνες πριν την έναρξη. Και οι δυο μελέτες περιλάμβαναν μέτριου έως σοβαρού βαθμού ασθενείς με μη αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών και FEV₁ 40% έως 70% του προβλεπόμενου. Η θεραπεία με ροφλουμιλάστη ή εικονικό φάρμακο προστέθηκε στην υπάρχουσα θεραπεία με μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικό, συγκεκριμένα σαλμετερόλη στη Μελέτη M2-127 ή τιοτρόπιο στη Μελέτη M2-128. Στις δύο μελέτες διάρκειας έξι μηνών, ο FEV₁ προ χορήγησης βρογχοδιασταλτικού βελτιώθηκε σημαντικά κατά 49 ml (πρωτεύον τελικό κριτήριο αξιολόγησης, p<0,0001) πέρα από το βρογχοδιασταλτικό αποτέλεσμα της ταυτόχρονης θεραπείας με σαλμετερόλη στη Μελέτη M2-127 και κατά 80 ml (πρωτεύον τελικό κριτήριο αξιολόγησης, p<0,0001) επιπρόσθετα προς την ταυτόχρονη θεραπεία με τιοτρόπιο στη Μελέτη M2-128.

Η Μελέτη RO-2455-404-RD ήταν μια μελέτη διάρκειας ενός έτους σε ασθενείς με ΧΑΠ με FEV₁ <50% του προβλεπόμενου φυσιολογικού κατά την έναρξη της θεραπείας (προ χορήγησης βρογχοδιασταλτικού) και ιστορικό συχνών παροξύνσεων. Η μελέτη αξιολόγησε την επίδραση της ροφλουμιλάστης στη συχνότητα των παροξύνσεων ΧΑΠ σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με σταθερούς συνδυασμούς LABA και εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Συνολικά 1935 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε διπλά τυφλή φαρμακευτική αγωγή και περίπου 70% χρησιμοποιούσαν επίσης έναν μουσκαρινικό ανταγωνιστή μακράς δράσης (LAMA) καθ' όλη τη διάρκεια της δοκιμής. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μείωση της συχνότητας των μέτριων ή σοβαρών παροξύνσεων ΧΑΠ ανά ασθενή ανά έτος. Η συχνότητα των σοβαρών παροξύνσεων ΧΑΠ και των μεταβολών του FEV₁ αξιολογήθηκαν ως βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία.

Πίνακας 2. Περίληψη των καταληκτικών σημείων για τις παροξύνσεις ΧΑΠ στη Μελέτη RO-2455-404-RD

Κατηγορία παροξύνσης	Μοντέλο ανάλυσης	Ροφλουμιλάστη (N=969) Ποσοστό (n)	Εικονικό φάρμακο (N=966) Ποσοστό (n)	Λόγος Ροφλουμιλάστης/Εικονικό Φάρμακο			Αμφίπλευρη τιμή p
				Λόγος συχνότητων	Μεταβολή (%)	95% CI	
Μέτρια ή σοβαρή	Παλινδρο-μηση Poisson	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753 1,002	0,0529
Μέτρια	Παλινδρο-μηση Poisson	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775 (1,078)	0,2875
Σοβαρή	Αρνητική διωνυμική παλινδρο-μηση	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601 (0,952)	0,0175

Υπήρξε μια τάση προς μείωση των μέτριων ή σοβαρών παροξύνσεων σε υποκείμενα που

υποβάλλονταν σε θεραπεία με ροφλουμιλάστη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στη διάρκεια 52 εβδομάδων, η οποία δεν έφτασε στατιστική σημαντικότητα (Πίνακας 2). Μια προκαθορισμένη ανάλυση ευαισθησίας με χρήση του μοντέλου επεξεργασίας με αρνητική διωνυμική παλινδρόμηση κατέδειξε μια στατιστικά σημαντική διαφορά -14,2% (λόγος συχνότητας: 0,86, 95% CI: 0,74 έως 0,99).

Οι λόγοι συχνότητας της κατά πρωτόκολλο ανάλυσης με παλινδρόμηση Poisson και της ανάλυσης στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας με παλινδρόμηση Poisson μη σημαντικής ευαισθησίας για εγκατάλειψη θεραπείας ήταν 0,81 (95% CI: 0,69 έως 0,94) και 0,89 (95% CI: 0,77 έως 1,02) αντίστοιχα.

Μειώσεις επιτεύχθηκαν στην υποομάδα ασθενών που λάμβαναν ταυτόχρονη θεραπεία με LAMA (λόγος συχνότητας: 0,88, 95% CI: 0,75 έως 1,04) και στην υποομάδα που δεν λάμβανε LAMA (λόγος συχνότητας: 0,83, 95% CI: 0,62 έως 1,12).

Η συχνότητα σοβαρών παροξύνσεων μειώθηκε στη συνολική ομάδα ασθενών (λόγος συχνότητας: 0,76, 95% CI: 0,60 έως 0,95) με συχνότητα 0,24 ανά ασθενή/έτος συγκρινόμενη με συχνότητα 0,32 ανά ασθενή/έτος στους ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Μια παρόμοια μείωση επιτεύχθηκε στην υποομάδα ασθενών που υποβάλλονταν ταυτόχρονα σε θεραπεία με LAMA (λόγος συχνότητας: 0,77, 95% CI: 0,60 έως 0,99) και στην υποομάδα που δεν υποβαλλόταν σε θεραπεία με LAMA (λόγος συχνότητας: 0,71, 95% CI: 0,42 έως 1,20).

Η ροφλουμιλάστη βελτίωσε την πνευμονική λειτουργία μετά από 4 εβδομάδες (με διατήρηση για διάστημα 52 εβδομάδων). Ο FEV₁ μετά από χορήγηση βρογχοδιασταλτικού αυξήθηκε για την ομάδα της ροφλουμιλάστης κατά 52 mL (95% CI: 40, 65 mL) και μειώθηκε για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου κατά 4 mL (95% CI: -16, 9 mL). Ο FEV₁ μετά από χορήγηση βρογχοδιασταλτικού έδειξε κλινικά σημαντική βελτίωση υπέρ της ροφλουμιλάστης κατά 56 mL σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (95% CI: 38, 73 mL).

Δεκαεπτά ασθενείς (1,8%) στην ομάδα της ροφλουμιλάστης και 18 ασθενείς (1,9%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου απεβίωσαν λόγω οποιασδήποτε αιτίας κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου θεραπείας και 7 (0,7%) ασθενείς σε κάθε ομάδα λόγω παρόξυνσης ΧΑΠ. Το ποσοστό ασθενών που παρουσίασε τουλάχιστον 1 ανεπιθύμητο συμβάν κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής περιόδου θεραπείας ήταν 648 (66,9%) ασθενείς και 572 (59,2%) ασθενείς στις ομάδες της ροφλουμιλάστης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Οι παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες για τη ροφλουμιλάστη στη Μελέτη RO-2455-404-RD ήταν σύμφωνες με εκείνες που έχουν ήδη συμπεριληφθεί στην παράγραφο 4.8.

Περισσότεροι ασθενείς στην ομάδα της ροφλουμιλάστης (27,6%) από ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (19,8%) αποσύρθηκαν από τη φαρμακευτική αγωγή κατά τη μελέτη λόγω οποιασδήποτε αιτίας (λόγος κινδύνου: 1,40, 95% CI: 1,19 έως 1,65). Οι κύριοι λόγοι για τη διακοπή της δοκιμής ήταν η απόσυρση της συγκατάθεσης και τα αναφερθέντα ανεπιθύμητα συμβάντα.

Δοκιμή τιτλοποίησης της δόσης έναρξης

Η ανεκτικότητα της ροφλουμιλάστης αξιολογήθηκε σε μία 12-εβδομάδων τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, παράλληλων ομάδων δοκιμή (RO-2455-302-RD) σε ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ που σχετίζεται με χρόνια βρογχίτιδα. Κατά τη διαλογή, οι ασθενείς έπρεπε να έχουν τουλάχιστον μία παρόξυνση κατά το προηγούμενο έτος και να είναι σε πρότυπη θεραπεία συντήρησης ΧΑΠ για τουλάχιστον 12 εβδομάδες. Συνολικά 1.323 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν ροφλουμιλάστη 500 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα για 12 εβδομάδες (n=443), ροφλουμιλάστη 500 μικρογραμμάρια κάθε δεύτερη ημέρα για 4 εβδομάδες ακολουθούμενη από ροφλουμιλάστη 500 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα για 8 εβδομάδες (n=439) ή ροφλουμιλάστη 250 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα για 4 εβδομάδες ακολουθούμενη από ροφλουμιλάστη 500 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα για 8 εβδομάδες (n=441).

Καθ' όλη τη διάρκεια περιόδου της μελέτης των 12 εβδομάδων, το ποσοστό των ασθενών που

διέκοψαν τη θεραπεία λόγω οποιασδήποτε αιτίας ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερο σε ασθενείς που αρχικά λάμβαναν ροφλουμιλάστη 250 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα για 4 εβδομάδες ακολουθούμενη από ροφλουμιλάστη 500 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα για 8 εβδομάδες (18,4%) σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν ροφλουμιλάστη 500 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα για 12 εβδομάδες (24,6%, Λόγος πιθανοτήτων 0,66, 95% CI [0,47, 0,93], $p=0,017$). Το ποσοστό διακοπής για εκείνους που λάμβαναν 500 μικρογραμμάρια κάθε δεύτερη ημέρα για 4 εβδομάδες ακολουθούμενα από 500 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα για 8 εβδομάδες δεν ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετικό από εκείνους που λάμβαναν 500 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα για 12 εβδομάδες. Το ποσοστό των ασθενών που εμφανίζουν Ανεπιθύμητη Ενέργεια που προέκυψε από τη θεραπεία (TEAE), ενδιαφέροντος, οριζόμενη ως διάρροια, ναυτία, κεφαλαλγία, μειωμένη όρεξη, αϋπνία και κοιλιακό άλγος (δευτερεύον καταληκτικό σημείο), ήταν ονομαστικά στατιστικά σημαντικά μικρότερο σε ασθενείς που αρχικά λάμβαναν ροφλουμιλάστη 250 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα για 4 εβδομάδες ακολουθούμενη από ροφλουμιλάστη 500 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα για 8 εβδομάδες (45,4%) σε σύγκριση με εκείνους που λάμβαναν ροφλουμιλάστη 500 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα για 12 εβδομάδες (54,2%, Λόγος πιθανοτήτων 0,63, 95% CI [0,47, 0,83], $p=0,001$). Το ποσοστό εμφάνισης μίας TEAE που παρουσιάζει ενδιαφέρον για εκείνους που λάμβαναν 500 μικρογραμμάρια κάθε δεύτερη ημέρα για 4 εβδομάδες ακολουθούμενα από 500 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα για 8 εβδομάδες δεν ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετικό από εκείνους που λάμβαναν 500 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα για 12 εβδομάδες.

Οι ασθενείς που έλαβαν δόση 500 μικρογραμμάτων μία φορά την ημέρα είχαν διάμεση ανασταλτική δράση στη PDE4 1,2 (0,35, 2,03) και εκείνοι που έλαβαν δόση 250 μικρογραμμάτων μία φορά την ημέρα είχαν διάμεση ανασταλτική δράση στη PDE4 0,6 (0,20, 1,24). Η μακροχρόνια χορήγηση δόσης επιπέδου των 250 μικρογραμμάτων μπορεί να μην επάγει επαρκή αναστολή της PDE4 για την επίτευξη κλινικής αποτελεσματικότητας. Τα 250 μικρογραμμάρια μία φορά την ημέρα είναι μία υποθεραπευτική δόση και πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο ως δόση έναρξης για τις πρώτες 28 ημέρες (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη ροφλουμιλάστη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η ροφλουμιλάστη μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό στον άνθρωπο, με το σχηματισμό ενός κύριου φαρμακοδυναμικά ενεργού μεταβολίτη, του N-οξειδίου της ροφλουμιλάστης. Επειδή και η ροφλουμιλάστη και το N-οξείδιο της ροφλουμιλάστης συμβάλλουν στην ανασταλτική δράση στη PDE4 *in vivo*, οι φαρμακοκινητικές εκτιμήσεις βασίζονται στη συνολική ανασταλτική δράση στη PDE4 (δηλ. στη συνολική έκθεση και στη ροφλουμιλάστη και στο N-οξείδιο της ροφλουμιλάστης).

Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ροφλουμιλάστης μετά από του στόματος δόση 500 μικρογραμμάτων είναι περίπου 80%. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της ροφλουμιλάστης στο πλάσμα συνήθως εμφανίζονται περίπου μία ώρα μετά τη χορήγηση δόσης (με διακύμανση από 0,5 έως 2 ώρες) στην κατάσταση νηστείας. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις του μεταβολίτη N-οξειδίου επιτυγχάνονται μετά από περίπου οκτώ ώρες (με διακύμανση από 4 έως 13 ώρες). Η λήψη τροφής δεν επηρεάζει τη συνολική ανασταλτική δράση στη PDE4 αλλά καθυστερεί το χρόνο μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση (t_{max}) της ροφλουμιλάστης κατά μία ώρα και μειώνει τη C_{max} κατά περίπου 40%. Ωστόσο, η C_{max} και ο t_{max} του N-οξειδίου της ροφλουμιλάστης δεν επηρεάζονται.

Κατανομή

Η πρωτεϊνική σύνδεση της ροφλουμιλάστης και του μεταβολίτη της Ν-οξειδίου στο πλάσμα είναι περίπου 99% και 97%, αντίστοιχα. Ο όγκος κατανομής για εφάπαξ δόση 500 μικρογραμμάρια ροφλουμιλάστης είναι περίπου 2,9 l/kg. Λόγω των φυσικοχημικών ιδιοτήτων, η ροφλουμιλάστη κατανέμεται χωρίς καθυστέρηση στα όργανα και στους ιστούς περιλαμβανομένου του λιπώδους ιστού του ποντικού, του κρικητού και του αρουραίου. Μία πρόιμη φάση κατανομής με σημαντική διείσδυση στους ιστούς ακολουθείται από σημαντική φάση απομάκρυνσης από το λιπώδη ιστό, πιθανότατα λόγω έντονης διάσπασης της μητρικής ουσίας σε Ν-οξείδιο της ροφλουμιλάστης. Αυτές οι μελέτες σε αρουραίους με ραδιοεπισημασμένη ροφλουμιλάστη επίσης δείχνουν μικρή διαπερατότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Δεν υπάρχουν στοιχεία για ειδική συσσώρευση ή συγκράτηση της ροφλουμιλάστης ή των μεταβολιτών της σε όργανα και στο λιπώδη ιστό.

Βιομετασχηματισμός

Η ροφλουμιλάστη μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό μέσω αντιδράσεων Φάσης I (κυτόχρωμα P450) και Φάσης II (σύζευξη). Ο μεταβολίτης Ν-οξείδιο είναι ο κύριος μεταβολίτης που παρατηρήθηκε στο ανθρώπινο πλάσμα. Η AUC πλάσματος του μεταβολίτη Ν-οξειδίου είναι κατά μέσο όρο περίπου 10 φορές μεγαλύτερη από την AUC πλάσματος της ροφλουμιλάστης. Για το λόγο αυτό, ο μεταβολίτης Ν-οξείδιο θεωρείται ο κύριος συντελεστής στη συνολική ανασταλτική δράση στη PDE4 *in vivo*.

In vitro μελέτες και μελέτες κλινικών αλληλεπιδράσεων δείχνουν ότι ο μεταβολισμός της ροφλουμιλάστης στο μεταβολίτη της Ν-οξειδίου γίνεται μέσω των CYP1A2 και 3A4. Με βάση περαιτέρω *in vitro* αποτελέσματα στα ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα, οι θεραπευτικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα της ροφλουμιλάστης και του Ν-οξειδίου της ροφλουμιλάστης δεν αναστέλλουν τα CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 ή 4A9/11. Για το λόγο αυτό, υπάρχει μικρή πιθανότητα σχετικών αλληλεπιδράσεων με ουσίες που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα του P450. Επιπρόσθετα, *in vitro* μελέτες δεν έδειξαν επαγωγή των CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 ή 3A4/5 και έδειξαν μόνο ασθενή επαγωγή του CYP2B6 από τη ροφλουμιλάστη.

Αποβολή

Η κάθαρση από το πλάσμα μετά από βραχείας διάρκειας ενδοφλέβια έγχυση της ροφλουμιλάστης είναι περίπου 9,6 l/ώρα. Έπειτα από του στόματος δόση, ο μέσος αποτελεσματικός χρόνος ημίσειας ζωής της ροφλουμιλάστης και του μεταβολίτη της Ν-οξειδίου είναι περίπου 17 και 30 ώρες, αντίστοιχα. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος σταθεροποιημένης κατάστασης της ροφλουμιλάστης και του μεταβολίτη της Ν-οξειδίου επιτυγχάνονται μετά από περίπου 4 ημέρες για τη ροφλουμιλάστη και 6 ημέρες για το Ν-οξείδιο της ροφλουμιλάστης μετά από χορήγηση δόσης άπαξ ημερησίως. Έπειτα από ενδοφλέβια ή από του στόματος χορήγηση ραδιοεπισημασμένης ροφλουμιλάστης, περίπου το 20% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα κόπρανα και το 70% στα ούρα σε μορφή ανενεργών μεταβολιτών.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική της ροφλουμιλάστης και του μεταβολίτη της Ν-οξειδίου είναι ανάλογη της δόσης για δόσεις που κυμαίνονται από 250 μικρογραμμάρια έως 1.000 μικρογραμμάρια.

Ειδικοί πληθυσμοί

Σε μεγαλύτερης ηλικίας άτομα, γυναίκες και μη-Καυκάσιους, η συνολική ανασταλτική δράση στη PDE4 ήταν αυξημένη. Η συνολική ανασταλτική δράση στη PDE4 ήταν λίγο μειωμένη σε καπνιστές. Καμία από αυτές τις αλλαγές δεν θεωρήθηκε κλινικώς σημαντική. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε αυτούς τους ασθενείς. Ένας συνδυασμός παραγόντων, όπως σε έγχρωμες γυναίκες, μη καπνίστριες, μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της έκθεσης και σε επιμένουσα δυσανεξία. Σε αυτήν την περίπτωση, η θεραπεία με ροφλουμιλάστη πρέπει να επαναξιολογηθεί (βλ. παράγραφο 4.4).

Στη Μελέτη RO-2455-404-RD σε σύγκριση με τον συνολικό πληθυσμό, η συνολική ανασταλτική δράση στην PDE4, όπως προσδιορίστηκε από τα *ex vivo* ελεύθερα κλάσματα, βρέθηκε 15% υψηλότερη σε ασθενείς ηλικίας ≤ 75 ετών και 11% υψηλότερη σε ασθενείς με σωματικό βάρος < 60 kg

κατά την έναρξη της θεραπείας (ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η συνολική ανασταλτική δράση στη PDE4 μειώθηκε κατά 9% σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 10-30 ml/λεπτό). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική 250 μικρογραμμαρίων ροφλουμιλάστης άπαξ ημερησίως εξετάστηκε σε 16 ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ταξινομημένη ως Child-Pugh A και B. Σε αυτούς τους ασθενείς, η συνολική ανασταλτική δράση στη PDE4 αυξήθηκε κατά περίπου 20% σε ασθενείς με Child-Pugh A και περίπου 90% σε ασθενείς με Child-Pugh B. Προσομοιώσεις δείχνουν αναλογική δόσοεξάρτηση μεταξύ ροφλουμιλάστης των 250 και 500 μικρογραμμαρίων σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με Child-Pugh A (βλ. παράγραφο 4.2). Ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ταξινομημένη ως Child-Pugh B ή C δεν πρέπει να λαμβάνουν ροφλουμιλάστη (βλ. παράγραφο 4.3).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν υπάρχουν στοιχεία για ενδεχόμενη ανοσοτοξικότητα, ευαισθητοποίηση δέρματος ή φωτοτοξικότητα.

Μικρή μείωση της γονιμότητας του άρρενος παρατηρήθηκε σε συνδυασμό με τοξικότητα στην επιδιδυμίδα σε αρουραίους. Δεν υπήρξαν τοξικότητα στην επιδιδυμίδα ή μεταβολές σε παραμέτρους του σπέρματος σε οποιαδήποτε άλλα είδη τρωκτικών ή μη τρωκτικών συμπεριλαμβανομένων των πιθήκων παρά τις υψηλότερες εκθέσεις.

Σε μία από τις δύο μελέτες ανάπτυξης σε έμβρυα αρουραίων, μεγαλύτερη συχνότητα ατελούς οστεοποίησης κρανιακού οστού παρατηρήθηκε σε δόση που προκαλεί τοξικότητα στη μητέρα. Σε μία από τις τρεις μελέτες γονιμότητας και ανάπτυξης των εμβryών σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν απώλειες μετά την εμφύτευση. Απώλειες μετά την εμφύτευση δεν παρατηρήθηκαν σε κουνέλια. Παράταση της κύησης παρατηρήθηκε σε ποντικούς.

Η σημασία αυτών των ευρημάτων για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

Τα πιο σημαντικά ευρήματα σε φαρμακολογικές και τοξικολογικές μελέτες ασφάλειας παρατηρήθηκαν σε υψηλότερες δόσεις και εκθέσεις, από αυτές που προορίζονται για κλινική χρήση. Αυτά τα ευρήματα ήταν κυρίως ευρήματα του γαστρεντερικού (δηλ. έμετος, αυξημένη γαστρική έκκριση, διαβρώσεις του στομάχου, φλεγμονή του εντέρου) και καρδιακά ευρήματα (δηλ. εστιακή αιμορραγία, εναποθέσεις αιμοσιδερίνης και λεμφοϊστικοκυτταρική διήθηση στο δεξί κόλπο σε σκύλους και μειωμένη αρτηριακή πίεση και αυξημένος καρδιακός ρυθμός σε αρουραίους, ινδικά χοιρίδια και σκύλους).

Ειδική για τα τρωκτικά τοξικότητα στο ρινικό βλεννογόνο παρατηρήθηκε σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης και καρκινογένεσης. Αυτή η επίδραση φαίνεται να οφείλεται σε ένα ADCP (4-Αμινο-3,5-διχλωρο-πυριδινό) N-οξείδιο ενδιάμεσο που σχηματίζεται ειδικά στον οσφρητικό βλεννογόνο των τρωκτικών, με ειδική συγγένεια σύνδεσης σε αυτά τα είδη (δηλ. ποντικό, αρουραίο και κρικητό).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας

Λακτόζη μονοϋδρική

Αμυλο αραβοσίτου

Ποβιδόνη

Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη

Υπρομελλόζη

Πολυαιθυλενογλυκόλη (4000)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες PVC/PVDC αλουμινίου σε συσκευασίες των 10, 14, 28, 30, 84, 90 ή 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/636/001	10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/10/636/002	30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/10/636/003	90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/10/636/004	14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/10/636/005	28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/10/636/006	84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/10/636/007	98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 05 Ιουλίου 2010

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Μαΐου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Corden Pharma GmbH
Otto-Hahn-Str.
68723 Plankstadt
Γερμανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει **PSURs** για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας PSURs και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΚΥΨΕΛΗ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Daxas 250 μικρογραμμάρια δισκία
ροφλουμιλάστη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 250 μικρογραμμάρια ροφλουμιλάστης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 δισκία – συσκευασία έναρξης θεραπείας 28-ημερών

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/636/008

28 δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

daxas 250 mcg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Daxas 250 μικρογραμμάρια δισκία
ροφλουμιλάστη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca (λογότυπο AstraZeneca)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Daxas 500 μικρογραμμάρια επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ροφλουμιλάστη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 500 μικρογραμμάρια ροφλουμιλάστης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/636/001	10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/10/636/002	30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/10/636/003	90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/10/636/004	14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/10/636/005	28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/10/636/006	84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/10/636/007	98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

daxas 500 mcg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Daxas 500 μικρογραμμάρια δισκία
ροφλουμιλάστη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca (λογότυπο AstraZeneca)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΑΚΕΣ ΚΥΨΕΛΕΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Daxas 500 μικρογραμμάρια δισκία
ροφλουμιλάστη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca (λογότυπο AstraZeneca)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευτέρα Τρίτη Τετάρτη Πέμπτη Παρασκευή Σάββατο Κυριακή

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Daxas 250 μικρογραμμαρία δισκία ροφλουμιλάστη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Daxas και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Daxas
3. Πώς να πάρετε το Daxas
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Daxas
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Daxas και ποια είναι η χρήση του

Το Daxas περιέχει τη δραστική ουσία ροφλουμιλάστη, η οποία είναι ένα αντιφλεγμονώδες φάρμακο που ονομάζεται αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης-4. Η ροφλουμιλάστη μειώνει τη δράση της φωσφοδιεστεράσης 4, μίας πρωτεΐνης που φυσιολογικά υπάρχει στα σωματικά κύτταρα. Όταν η δράση αυτής της πρωτεΐνης μειώνεται, υπάρχει λιγότερη φλεγμονή στους πνεύμονες. Αυτό βοηθά να σταματήσει η στένωση των αεραγωγών που συμβαίνει στη **χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)**. Για το λόγο αυτό, το Daxas ανακουφίζει από αναπνευστικά προβλήματα.

Το Daxas χρησιμοποιείται για θεραπεία συντήρησης στη σοβαρή ΧΑΠ σε ενήλικες που στο παρελθόν είχαν συχνή επιδείνωση των συμπτωμάτων της ΧΑΠ τους (τις λεγόμενες εξάρσεις) και που έχουν χρόνια βρογχίτιδα. Η ΧΑΠ είναι χρόνια πάθηση των πνευμόνων που έχει ως αποτέλεσμα τη στένωση των αεραγωγών (απόφραξη) και οίδημα και ερεθισμό των τοιχωμάτων των μικρών αεραγωγών (φλεγμονή). Αυτό οδηγεί σε συμπτώματα όπως βήχα, συριγμό, αίσθημα σύσφιξης στο θώρακα ή δυσκολία στην αναπνοή. Το Daxas προορίζεται για χρήση επιπρόσθετα προς τα βρογχοδιασταλτικά.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Daxas

Μην πάρετε το Daxas

- σε περίπτωση αλλεργίας στη ροφλουμιλάστη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν έχετε μέτρια ή σοβαρά προβλήματα του ήπατος.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Daxas.

Ξαφνικό επεισόδιο δύσπνοιας

Το Daxas δεν προορίζεται για την αντιμετώπιση ξαφνικού επεισοδίου δύσπνοιας (οξέων επεισοδίων βρογχόσπασμου). Για την ανακούφιση από ξαφνικό επεισόδιο δύσπνοιας είναι πολύ σημαντικό ο γιατρός σας να σας συστήσει να έχετε πάντα μαζί σας και άλλο φάρμακο, που να μπορεί να

αντιμετωπίζει ένα τέτοιο επεισόδιο. Το Daxas δεν θα σας βοηθήσει σε αυτήν την περίπτωση.

Σωματικό βάρος

Πρέπει να ελέγχετε το σωματικό βάρος σας σε τακτική βάση. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν, ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρατηρείτε ακούσια απώλεια σωματικού βάρους (που δεν σχετίζεται με διαίτα ή πρόγραμμα άσκησης).

Άλλες νόσοι

Το Daxas δεν συνιστάται εάν έχετε μία ή περισσότερες από τις ακόλουθες νόσους:

- σοβαρές ανοσολογικές παθήσεις, όπως λοίμωξη από HIV, σκλήρυνση κατά πλάκας, ερυθματώδη λύκο ή προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια
- σοβαρές οξείες λοιμώδεις νόσους όπως οξεία ηπατίτιδα
- καρκίνο (εκτός από βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, αργά αναπτυσσόμενο τύπο καρκίνου του δέρματος)
- ή σοβαρή διαταραχή της καρδιακής λειτουργίας

Υπάρχει έλλειψη σχετικής εμπειρίας με το Daxas σε αυτές τις καταστάσεις. Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας, εάν σας έχει γίνει διάγνωση για οποιαδήποτε από αυτές τις νόσους.

Η εμπειρία είναι επίσης περιορισμένη σε ασθενείς με προηγούμενη διάγνωση φυματίωσης, ιογενούς ηπατίτιδας, λοίμωξης από ιό του έρπητα ή έρπητα ζωστήρα. Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν έχετε οποιαδήποτε από αυτές τις νόσους.

Συμπτώματα για τα οποία πρέπει να είστε ενήμεροι

Μπορεί να εμφανίσετε διάρροια, ναυτία, κοιλιακό πόνο ή πονοκέφαλο κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων θεραπείας με το Daxas. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν υποχωρήσουν μέσα στις πρώτες εβδομάδες θεραπείας.

Το Daxas δεν συνιστάται σε ασθενείς με ιστορικό κατάθλιψης σχετιζόμενης με ιδεασμό ή συμπεριφορά αυτοκτονίας. Μπορεί επίσης να εμφανίσετε αϋπνία, άγχος, νευρική ή καταθλιπτική διάθεση. Προτού αρχίσετε τη θεραπεία με το Daxas, ενημερώστε το γιατρό σας εάν πάσχετε από οποιαδήποτε συμπτώματα αυτού του είδους και για οποιαδήποτε επιπλέον φάρμακα που μπορεί να παίρνετε επειδή μερικά από αυτά μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα εμφάνισης αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών. Πρέπει επίσης εσείς ή το άτομο που σας φροντίζει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας για οποιεσδήποτε μεταβολές στη συμπεριφορά ή στη διάθεση ή οποιεσδήποτε σκέψεις αυτοκτονίας που μπορεί να έχετε.

Παιδιά και έφηβοι

Μη δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Daxas

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ειδικά τα ακόλουθα:

- φάρμακο που περιέχει θεοφυλλίνη (φάρμακο για τη θεραπεία αναπνευστικών παθήσεων) ή
- φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ανοσολογικών παθήσεων, όπως μεθοτρεξάτη, αζαθειοπρίνη, ινφλιξιμάμπη, ετανερσέπτη ή από του στόματος κορτικοστεροειδή για μακροχρόνια λήψη.
- φάρμακο που περιέχει φλουβοξαμίνη (φάρμακο για τη θεραπεία αγχωδών διαταραχών και κατάθλιψης), ενοξασίνη (φάρμακο για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων) ή σιμετιδίνη (φάρμακο για τη θεραπεία στομαχικών ελκών ή αισθήματος καύσου).

Η δράση του Daxas μπορεί να μειωθεί εάν λαμβάνεται μαζί με ριφαμπικίνη (αντιβιοτικό φάρμακο) ή με φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη ή φαινυτοΐνη (φάρμακα που συνήθως συνταγογραφούνται για τη θεραπεία της επιληψίας). Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας.

Το Daxas μπορεί να λαμβάνεται μαζί με άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ΧΑΠ όπως εισπνεόμενα ή από του στόματος κορτικοστεροειδή ή βρογχοδιασταλτικά. Μη σταματήσετε να παίρνετε αυτά τα φάρμακα ή μη μειώσετε τη δόση τους εκτός εάν σας συμβουλευθεί ο γιατρός σας.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Δεν πρέπει να μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο και πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας, διότι το Daxas μπορεί να είναι επιβλαβές για το αγέννητο νεογνό.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Daxas δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το Daxas περιέχει λακτόζη

Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

3. Πώς να πάρετε το Daxas

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

- **Για τις πρώτες 28 ημέρες** – η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι ένα δισκίο 250 μικρογραμμαρίων άπαξ ημερησίως.
 - Η δόση έναρξης είναι μια χαμηλή δόση που χρησιμοποιείται για να βοηθήσει το σώμα σας να συνηθίσει το φάρμακο πριν αρχίσετε να παίρνετε την πλήρη δόση. Με αυτήν τη χαμηλή δόση δε θα έχετε την πλήρη επίδραση από το φάρμακο – επομένως, είναι σημαντικό να συνεχίσετε με την πλήρη δόση (επονομαζόμενη «δόση συντήρησης») μετά από τις 28 ημέρες.
- **Μετά από τις 28 ημέρες** - η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι ένα δισκίο 500 μικρογραμμαρίων άπαξ ημερησίως.

Καταπίνετε το δισκίο μαζί με λίγο νερό. Μπορείτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο με ή χωρίς τροφή. Λαμβάνετε το δισκίο την ίδια ώρα κάθε μέρα.

Μπορεί να χρειαστεί να πάρετε το Daxas για μερικές εβδομάδες για να επιτευχθεί το ωφέλιμο αποτέλεσμα του.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Daxas από την κανονική

Εάν έχετε πάρει περισσότερα δισκία από ό,τι κανονικά, μπορεί να σας παρουσιάσουν τα ακόλουθα συμπτώματα: πονοκέφαλος, ναυτία, διάρροια, ζάλη, αίσθημα παλμών της καρδιάς σας, αδιαθεσία, υπεριδρωσία και χαμηλή πίεση αίματος. Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αμέσως. Εάν είναι δυνατό πάρτε το φάρμακο και το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης μαζί σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Daxas

Εάν ξεχάσετε να πάρετε ένα δισκίο τη συνήθη ώρα, πάρτε το δισκίο αμέσως μόλις το θυμηθείτε την ίδια ημέρα. Εάν μία μέρα έχετε ξεχάσει να πάρετε ένα δισκίο Daxas, απλά συνεχίστε την επόμενη μέρα με το επόμενο δισκίο ως συνήθως. Συνεχίστε να παίρνετε το φάρμακό σας τη συνήθη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Daxas

Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να παίρνετε το Daxas για όσο χρονικό διάστημα σας το συνταγογράφησε ο γιατρός σας, ακόμα και όταν δεν έχετε συμπτώματα, προκειμένου να διατηρηθεί ο έλεγχος της λειτουργίας των πνευμόνων σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Μπορεί να σας παρουσιαστούν διάρροια, ναυτία, πόνος στο στομάχι ή πονοκέφαλος κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας με Daxas. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν υποχωρήσουν μέσα στις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας.

Μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές. Σε κλινικές μελέτες και από την εμπειρία από τη χρήση μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, αναφέρθηκαν σπάνιες περιπτώσεις σκέψης και συμπεριφοράς αυτοκτονίας (συμπεριλαμβανομένης της αυτοκτονίας). Παρακαλείσθε να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας για οποιοσδήποτε σκέψεις αυτοκτονίας που μπορεί να έχετε. Μπορεί επίσης να σας παρουσιαστούν αϋπνία (συχνή), άγχος (όχι συχνή), νευρική κατάσταση (σπάνια), προσβολή πανικού (σπάνια) ή καταθλιπτική διάθεση (σπάνια).

Σε όχι συχνές περιπτώσεις μπορεί να εμφανιστούν αλλεργικές αντιδράσεις. Οι αλλεργικές αντιδράσεις μπορεί να επηρεάσουν το δέρμα και σε σπάνιες περιπτώσεις προκαλούν οίδημα των βλεφαρίδων, του προσώπου, των χειλιών και της γλώσσας, πιθανώς οδηγώντας σε δυσκολίες στην αναπνοή και/ή σε πτώση της πίεσης του αίματος και σε επιταχυνόμενο καρδιακό παλμό. Σε περίπτωση αλλεργικής αντίδρασης, σταματήστε να παίρνετε το Daxas και επικοινωνήστε με το γιατρό σας αμέσως ή πηγαίστε αμέσως στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου. Πάρτε όλα τα φάρμακά σας και αυτό το φυλλάδιο μαζί σας και δώστε πλήρεις πληροφορίες για τις θεραπείες υπό τις οποίες βρίσκεστε.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- διάρροια, ναυτία, πόνος στο στομάχι
- μείωση σωματικού βάρους, μειωμένη όρεξη
- πονοκέφαλος

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)

- τρόμος, αίσθημα περιστροφής της κεφαλής (ίλιγγος), ζάλη
- αίσθημα γρήγορου ή ανώμαλου καρδιακού παλμού (αίσθημα παλμών)
- γαστρίτιδα, έμετος
- παλινδρόμηση οξέος στομάχου στον οισοφάγο (αναγωγές οξέος), δυσπεψία
- εξάνθημα
- μυϊκός πόνος, μυϊκή αδυναμία ή κράμπες
- οσφυαλγία
- αίσθημα αδυναμίας ή κόπωσης, αίσθημα αδιαθεσίας.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα)

- διόγκωση μαστού στους άνδρες
- μειωμένη αίσθηση γεύσης
- λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος (εκτός από πνευμονία)
- αιματηρά κόπρανα, δυσκοιλιότητα
- αύξηση των τιμών των ηπατικών ή μυϊκών ενζύμων (παρατηρείται σε εξετάσεις αίματος)
- πομποί (κνίδωση).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια

του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Daxas

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά την «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Daxas

Η δραστική ουσία είναι η ροφλουμιλάστη.

Κάθε δισκίο Daxas 250 μικρογραμμάρια περιέχει 250 μικρογραμμάρια ροφλουμιλάστης. Τα άλλα συστατικά είναι λακτόζη μονοϋδρική (βλέπε παράγραφο 2 κάτω από «Το Daxas περιέχει λακτόζη»), άμυλο αραβοσίτου, ποβιδόνη, μαγνήσιο στεατικό.

Εμφάνιση του Daxas και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα δισκία Daxas 250 μικρογραμμάριων είναι λευκά έως υπόλευκα, που φέρουν χαραγμένο το «D» στη μία πλευρά και το «250» στην άλλη πλευρά.

Κάθε συσκευασία περιέχει 28 δισκία.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

Παρασκευαστής

Corden Pharma GmbH
Otto-Hahn-Str.
68723 Plankstadt
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Simesa S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Daxas 500 μικρογραμμάρια επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ροφλουμιλάστη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Daxas και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Daxas
3. Πώς να πάρετε το Daxas
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Daxas
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Daxas και ποια είναι η χρήση του

Το Daxas περιέχει τη δραστική ουσία ροφλουμιλάστη, η οποία είναι ένα αντιφλεγμονώδες φάρμακο που ονομάζεται αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης-4. Η ροφλουμιλάστη μειώνει τη δράση της φωσφοδιεστεράσης 4, μίας πρωτεΐνης που φυσιολογικά υπάρχει στα σωματικά κύτταρα. Όταν η δράση αυτής της πρωτεΐνης μειώνεται, υπάρχει λιγότερη φλεγμονή στους πνεύμονες. Αυτό βοηθά να σταματήσει η στένωση των αεραγωγών που συμβαίνει στη **χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)**. Για το λόγο αυτό, το Daxas ανακουφίζει από αναπνευστικά προβλήματα.

Το Daxas χρησιμοποιείται για θεραπεία συντήρησης στη σοβαρή ΧΑΠ σε ενήλικες που στο παρελθόν είχαν συχνή επιδείνωση των συμπτωμάτων της ΧΑΠ τους (τις λεγόμενες εξάρσεις) και που έχουν χρόνια βρογχίτιδα. Η ΧΑΠ είναι χρόνια πάθηση των πνευμόνων που έχει ως αποτέλεσμα τη στένωση των αεραγωγών (απόφραξη) και οίδημα και ερεθισμό των τοιχωμάτων των μικρών αεραγωγών (φλεγμονή). Αυτό οδηγεί σε συμπτώματα όπως βήχα, συριγμό, αίσθημα σύσφιξης στο θώρακα ή δυσκολία στην αναπνοή. Το Daxas προορίζεται για χρήση επιπρόσθετα προς τα βρογχοδιασταλτικά.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Daxas

Μην πάρετε το Daxas

- σε περίπτωση αλλεργίας στη ροφλουμιλάστη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- εάν έχετε μέτρια ή σοβαρά προβλήματα του ήπατος.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Daxas.

Ξαφνικό επεισόδιο δύσπνοιας

Το Daxas δεν προορίζεται για την αντιμετώπιση ξαφνικού επεισοδίου δύσπνοιας (οξέων επεισοδίων βρογχόσπασμου). Για την ανακούφιση από ξαφνικό επεισόδιο δύσπνοιας είναι πολύ σημαντικό ο γιατρός σας να σας συστήσει να έχετε πάντα μαζί σας και άλλο φάρμακο, που να μπορεί να

αντιμετωπίσει ένα τέτοιο επεισόδιο. Το Daxas δεν θα σας βοηθήσει σε αυτήν την περίπτωση.

Σωματικό βάρος

Πρέπει να ελέγχετε το σωματικό βάρος σας σε τακτική βάση. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν, ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρατηρείτε ακούσια απώλεια σωματικού βάρους (που δεν σχετίζεται με διαίτα ή πρόγραμμα άσκησης).

Άλλες νόσοι

Το Daxas δεν συνιστάται εάν έχετε μία ή περισσότερες από τις ακόλουθες νόσους:

- σοβαρές ανοσολογικές παθήσεις, όπως λοίμωξη από HIV, σκλήρυνση κατά πλάκας, ερυθματώδη λύκο ή προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια
- σοβαρές οξείες λοιμώδεις νόσους όπως οξεία ηπατίτιδα
- καρκίνο (εκτός από βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, αργά αναπτυσσόμενο τύπο καρκίνου του δέρματος)
- ή σοβαρή διαταραχή της καρδιακής λειτουργίας

Υπάρχει έλλειψη σχετικής εμπειρίας με το Daxas σε αυτές τις καταστάσεις. Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας, εάν σας έχει γίνει διάγνωση για οποιαδήποτε από αυτές τις νόσους.

Η εμπειρία είναι επίσης περιορισμένη σε ασθενείς με προηγούμενη διάγνωση φυματίωσης, ιογενούς ηπατίτιδας, λοίμωξης από ιό του έρπητα ή έρπητα ζωστήρα. Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν έχετε οποιαδήποτε από αυτές τις νόσους.

Συμπτώματα για τα οποία πρέπει να είστε ενήμεροι

Μπορεί να εμφανίσετε διάρροια, ναυτία, κοιλιακό πόνο ή πονοκέφαλο κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων θεραπείας με το Daxas. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν υποχωρήσουν μέσα στις πρώτες εβδομάδες θεραπείας.

Το Daxas δεν συνιστάται σε ασθενείς με ιστορικό κατάθλιψης σχετιζόμενης με ιδεασμό ή συμπεριφορά αυτοκτονίας. Μπορεί επίσης να εμφανίσετε αϋπνία, άγχος, νευρική ή καταθλιπτική διάθεση. Προτού αρχίσετε τη θεραπεία με το Daxas, ενημερώστε το γιατρό σας εάν πάσχετε από οποιαδήποτε συμπτώματα αυτού του είδους και για οποιαδήποτε επιπλέον φάρμακα που μπορεί να παίρνετε επειδή μερικά από αυτά μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα εμφάνισης αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών. Πρέπει επίσης εσείς ή το άτομο που σας φροντίζει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας για οποιεσδήποτε μεταβολές στη συμπεριφορά ή στη διάθεση ή οποιεσδήποτε σκέψεις αυτοκτονίας που μπορεί να έχετε.

Παιδιά και έφηβοι

Μη δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Daxas

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ειδικά τα ακόλουθα:

- φάρμακο που περιέχει θεοφυλλίνη (φάρμακο για τη θεραπεία αναπνευστικών παθήσεων) ή
- φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ανοσολογικών παθήσεων, όπως μεθοτρεξάτη, αζαθειοπρίνη, ινφλιξιμάμη, ετανερσέπη ή από του στόματος κορτικοστεροειδή για μακροχρόνια λήψη.
- φάρμακο που περιέχει φλουβοξαμίνη (φάρμακο για τη θεραπεία αγχωδών διαταραχών και κατάθλιψης), ενοξασίνη (φάρμακο για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων) ή σιμετιδίνη (φάρμακο για τη θεραπεία στομαχικών ελκών ή αισθήματος καύσου).

Η δράση του Daxas μπορεί να μειωθεί εάν λαμβάνεται μαζί με ριφαμπικίνη (αντιβιοτικό φάρμακο) ή με φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη ή φαιντοϊνη (φάρμακα που συνήθως συνταγογραφούνται για τη θεραπεία της επιληψίας). Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας.

Το Daxas μπορεί να λαμβάνεται μαζί με άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ΧΑΠ όπως εισπνεόμενα ή από του στόματος κορτικοστεροειδή ή βρογχοδιασταλτικά. Μη σταματήσετε να παίρνετε αυτά τα φάρμακα ή μη μειώσετε τη δόση τους εκτός εάν σας συμβουλευθεί ο γιατρός σας.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Δεν πρέπει να μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο και πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας, διότι το Daxas μπορεί να είναι επιβλαβές για το αγέννητο νεογνό.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Daxas δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το Daxas περιέχει λακτόζη

Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

3. Πώς να πάρετε το Daxas

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

- **Για τις πρώτες 28 ημέρες** – η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι ένα δισκίο 250 μικρογραμμαρίων άπαξ ημερησίως.
 - Η δόση έναρξης είναι μια χαμηλή δόση που χρησιμοποιείται για να βοηθήσει το σώμα σας να συνηθίσει το φάρμακο πριν αρχίσετε να παίρνετε την πλήρη δόση. Με αυτήν τη χαμηλή δόση δε θα έχετε την πλήρη επίδραση από το φάρμακο – επομένως, είναι σημαντικό να συνεχίσετε με την πλήρη δόση (επονομαζόμενη «δόση συντήρησης») μετά από τις 28 ημέρες.
- **Μετά από τις 28 ημέρες** - η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι ένα δισκίο 500 μικρογραμμαρίων άπαξ ημερησίως.

Καταπίνετε το δισκίο μαζί με λίγο νερό. Μπορείτε να παίρνετε αυτό το φάρμακο με ή χωρίς τροφή. Λαμβάνετε το δισκίο την ίδια ώρα κάθε μέρα.

Μπορεί να χρειαστεί να πάρετε το Daxas για μερικές εβδομάδες για να επιτευχθεί το ωφέλιμο αποτέλεσμα του.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Daxas από την κανονική

Εάν έχετε πάρει περισσότερα δισκία από ό,τι κανονικά, μπορεί να σας παρουσιάσουν τα ακόλουθα συμπτώματα: πονοκέφαλος, ναυτία, διάρροια, ζάλη, αίσθημα παλμών της καρδιάς σας, αδιαθεσία, υπεριδρωσία και χαμηλή πίεση αίματος. Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αμέσως. Εάν είναι δυνατό πάρτε το φάρμακο και το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης μαζί σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Daxas

Εάν ξεχάσετε να πάρετε ένα δισκίο τη συνήθη ώρα, πάρτε το δισκίο αμέσως μόλις το θυμηθείτε την ίδια ημέρα. Εάν μία μέρα έχετε ξεχάσει να πάρετε ένα δισκίο Daxas, απλά συνεχίστε την επόμενη μέρα με το επόμενο δισκίο ως συνήθως. Συνεχίστε να παίρνετε το φάρμακό σας τη συνήθη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Daxas

Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να παίρνετε το Daxas για όσο χρονικό διάστημα σας το συνταγογράφησε ο γιατρός σας, ακόμα και όταν δεν έχετε συμπτώματα, προκειμένου να διατηρηθεί ο έλεγχος της λειτουργίας των πνευμόνων σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Μπορεί να σας παρουσιαστούν διάρροια, ναυτία, πόνος στο στομάχι ή πονοκέφαλος κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας με Daxas. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν υποχωρήσουν μέσα στις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας.

Μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές. Σε κλινικές μελέτες και από την εμπειρία από τη χρήση μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, αναφέρθηκαν σπάνιες περιπτώσεις σκέψης και συμπεριφοράς αυτοκτονίας (συμπεριλαμβανομένης της αυτοκτονίας). Παρακαλείσθε να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας για οποιοδήποτε σκέψεις αυτοκτονίας που μπορεί να έχετε. Μπορεί επίσης να σας παρουσιαστούν αϋπνία (συχνή), άγχος (όχι συχνή), νευρική κατάσταση (σπάνια), προσβολή πανικού (σπάνια) ή καταθλιπτική διάθεση (σπάνια).

Σε όχι συχνές περιπτώσεις μπορεί να εμφανιστούν αλλεργικές αντιδράσεις. Οι αλλεργικές αντιδράσεις μπορεί να επηρεάσουν το δέρμα και σε σπάνιες περιπτώσεις προκαλούν οίδημα των βλεφαρίδων, του προσώπου, των χειλιών και της γλώσσας, πιθανώς οδηγώντας σε δυσκολίες στην αναπνοή και/ή σε πτώση της πίεσης του αίματος και σε επιταχυνόμενο καρδιακό παλμό. Σε περίπτωση αλλεργικής αντίδρασης, σταματήστε να παίρνετε το Daxas και επικοινωνήστε με το γιατρό σας αμέσως ή πηγαίστε αμέσως στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του πλησιέστερου νοσοκομείου. Πάρτε όλα τα φάρμακά σας και αυτό το φυλλάδιο μαζί σας και δώστε πλήρεις πληροφορίες για τις θεραπείες υπό τις οποίες βρίσκεστε.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)

- διάρροια, ναυτία, πόνος στο στομάχι
- μείωση σωματικού βάρους, μειωμένη όρεξη
- πονοκέφαλος

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)

- τρόμος, αίσθημα περιστροφής της κεφαλής (ίλιγγος), ζάλη
- αίσθημα γρήγορου ή ανώμαλου καρδιακού παλμού (αίσθημα παλμών)
- γαστρίτιδα, έμετος
- παλινδρόμηση οξέος στομάχου στον οισοφάγο (αναγωγές οξέος), δυσπεψία
- εξάνθημα
- μυϊκός πόνος, μυϊκή αδυναμία ή κράμπες
- οσφυαλγία
- αίσθημα αδυναμίας ή κόπωσης, αίσθημα αδιαθεσίας.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα)

- διόγκωση μαστού στους άνδρες
- μειωμένη αίσθηση γεύσης
- λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος (εκτός από πνευμονία)
- αιματηρά κόπρανα, δυσκοιλιότητα
- αύξηση των τιμών των ηπατικών ή μυϊκών ενζύμων (παρατηρείται σε εξετάσεις αίματος)
- πομποί (κνίδωση).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια

του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Daxas

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά την «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Daxas

- Η δραστική ουσία είναι η ροφλουμιλάστη.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο) περιέχει 500 μικρογραμμάρια ροφλουμιλάστης.

- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Πυρήνας: λακτόζη μονοϋδρική (βλέπε παράγραφο 2 κάτω από «Το Daxas περιέχει λακτόζη»), άμυλο αραβοσίτου, ποβιδόνη, μαγνήσιο στεατικό,
 - Επικάλυψη: υπρομελλόζη, πολυαιθυλενογλυκόλη (4000), τιτανίου διοξειδίου (E171) και σιδήρου οξειδίου κίτρινο (E172).

Εμφάνιση του Daxas και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Daxas 500 μικρογραμμάρων είναι κίτρινα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, σχήματος D, που φέρουν χαραγμένο το «D» στη μία πλευρά.

Κάθε συσκευασία περιέχει 10, 14, 28, 30, 84, 90 ή 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

Παρασκευαστής

Corden Pharma GmbH
Otto-Hahn-Str.
68723 Plankstadt
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Simesa S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.