

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Daxas 250 microgramos comprimidos

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 250 microgramos de roflumilast.

### Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 49,7 mg de lactosa monohidrato.

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimido redondo, de color blanco o blanquecino, de 5 mm de diámetro y “D” grabado en una cara y “250” en la otra.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Daxas está indicado en el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave (FEV<sub>1</sub> post broncodilatador inferior al 50% del normal) asociada a bronquitis crónica en pacientes adultos con un historial de exacerbaciones frecuentes y como terapia adicional a un tratamiento broncodilatador.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

##### *Dosis inicial*

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

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

##### *Dosis de mantenimiento*

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

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

## Poblaciones especiales

### *Población de edad avanzada*

No requiere de ajuste de dosis.

### *Insuficiencia renal*

No requiere de ajuste de dosis.

### *Insuficiencia hepática*

Los datos clínicos con roflumilast en pacientes con insuficiencia hepática leve de clase A según la escala Child-Pugh no son suficientes para recomendar un ajuste de dosis (ver sección 5.2), y por ello se debe utilizar Daxas con precaución en estos pacientes.

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave de clase B o C según la escala Child-Pugh no deben tomar Daxas (ver sección 4.3).

### *Población pediátrica*

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

## Forma de administración

Vía oral.

El comprimido se debe ingerir acompañado de agua y siempre a la misma hora. El comprimido se podrá tomar con o sin alimentos.

## **4.3 Contraindicaciones**

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

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

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

Se debe informar a todos los pacientes sobre los riesgos de Daxas y las precauciones para un uso seguro antes de comenzar el tratamiento.

## Medicamentos de rescate

Daxas no está indicado como medicamento de rescate para el alivio de los broncoespasmos agudos.

## Pérdida de peso

En los estudios de un año de duración (M2-124, M2-125), se observó una pérdida de peso más frecuente en pacientes tratados con roflumilast comparados con los pacientes tratados con placebo. A los tres meses de interrumpir el tratamiento con roflumilast, la mayoría de los pacientes recuperaron el peso perdido.

En pacientes con peso inferior a lo normal se deberá comprobar su peso en cada visita. Se aconseja a los pacientes que controlen el peso de forma regular. En caso de una pérdida de peso clínicamente preocupante y sin explicación se deberá interrumpir la ingesta de roflumilast y se realizará un seguimiento del peso del paciente.

## Condiciones clínicas especiales

Debido a la falta de experiencia relevante, no se deberá iniciar el tratamiento con roflumilast o se deberá interrumpir el tratamiento actual con roflumilast en el caso de pacientes con enfermedades inmunológicas graves (p. ej., infección por VIH, esclerosis múltiple, lupus eritematoso, leucoencefalopatía multifocal progresiva), enfermedades infecciosas agudas y graves, pacientes oncológicos (excepto los pacientes con carcinoma de células basales) o pacientes tratados con

medicamentos inmunosupresores (p. ej., metotrexato, azatioprina, infliximab, etanercept, o corticoides orales tomados durante un tiempo prolongado; excepto los corticosteroides sistémicos de acción corta). La experiencia en pacientes con infecciones latentes como tuberculosis, hepatitis viral, infección viral por herpes y herpes zóster es limitada.

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

#### Trastornos psiquiátricos

El uso de roflumilast está asociado con un incremento en el riesgo de sufrir trastornos psiquiátricos tales como insomnio, ansiedad, nerviosismo y depresión. Se han observado casos raros de ideación y comportamiento suicida, incluyendo suicidio, en pacientes con o sin un historial de depresión, normalmente dentro de las primeras semanas de tratamiento (ver sección 4.8). Se valorarán cuidadosamente los riesgos y los beneficios al comenzar o continuar el tratamiento con roflumilast, si los pacientes informan sobre síntomas psiquiátricos previos o existentes al tratamiento o si se pretende un tratamiento concomitante con otros medicamentos que puedan causar efectos psiquiátricos. Roflumilast no está recomendado en pacientes con un historial de depresión asociado a ideación o comportamiento suicida. Se debe indicar a los pacientes y a los cuidadores que notifiquen al médico prescriptor cualquier cambio de comportamiento o de humor y cualquier ideación suicida. Si los pacientes sufren nuevos síntomas psiquiátricos o un empeoramiento de los mismos, o se identifica ideación suicida o intento de suicidio, se recomienda interrumpir el tratamiento con roflumilast.

#### Intolerancia persistente

Aunque las reacciones adversas como diarrea, náusea, dolor abdominal y dolor de cabeza se producen en principio durante las primeras semanas de tratamiento, en la mayoría de los casos se resuelven al continuar con el mismo. En caso de intolerancia persistente se debe volver a evaluar el tratamiento con roflumilast. Esto puede ocurrir en poblaciones especiales que pueden tener una mayor exposición, como mujeres de raza negra no fumadoras (ver sección 5.2), o en pacientes con tratamiento concomitante con inhibidores de CYP1A2/2C19/3A4 (como fluvoxamina y cimetidina) o con el inhibidor de la CYP1A2/3A4 enoxacina (ver sección 4.5).

#### Peso corporal menor de 60 kg

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

#### Teofilina

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

#### Contenido en lactosa

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

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

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

El paso principal del metabolismo de roflumilast es la N-oxidación de roflumilast a roflumilast N-óxido mediante el CYP3A4 y el CYP1A2. Ambos, roflumilast y roflumilast N-óxido, tienen

actividad intrínseca inhibidora de la fosfodiesterasa-4 (PDE4). Por lo tanto, tras la administración de roflumilast, se considera que la inhibición total de PDE4 es el efecto combinado de roflumilast y roflumilast N-óxido. Estudios de interacción con el inhibidor de CYP1A2/3A4 enoxacina y los inhibidores de la CYP1A2/2C19/3A4 cimetidina y fluvoxamina han mostrado un aumento de la actividad inhibidora total de la PDE4 del 25%, 47% y 59%, respectivamente. La dosis utilizada de fluvoxamina fue de 50 mg. Una combinación de roflumilast con estos principios activos puede llevar a un incremento de la exposición y a una intolerancia persistente. En este caso se deberá volver a evaluar el tratamiento con roflumilast (ver sección 4.4).

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

Estudios clínicos de interacción con los inhibidores de CYP 3A4 eritromicina y ketoconazol han mostrado un aumento del 9% en la actividad inhibidora total del PDE4. La coadministración con teofilina resultó en un aumento del 8% de la actividad inhibidora de la PDE4 (ver sección 4.4). En un estudio de interacción con un anticonceptivo oral que contenía gestodeno y etinilestradiol, la actividad inhibidora total de la PDE4 aumentó en un 17%. No es necesario el ajuste de dosis en los pacientes que estén tomando estos principios activos.

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

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

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil

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

### Embarazo

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

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar roflumilast durante el embarazo.

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

### Lactancia

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

### Fertilidad

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

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

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

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas de forma más común son diarrea (5,9%), disminución de peso (3,4%), náuseas (2,9%), dolor abdominal (1,9%) y dolor de cabeza (1,7%). Estas reacciones adversas se produjeron principalmente en las primeras semanas de tratamiento y se resolvieron la mayoría durante el tratamiento continuado.

##### Tabla de reacciones adversas

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

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

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

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

<b>Frecuencia</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>
<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>			
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>		Hipersensibilidad	Angioedema
<b>Trastornos endocrinos</b>			Ginecomastia
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Disminución de peso Apetito disminuido		
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Insomnio	Ansiedad	Ideación suicida y comportamiento suicida Depresión Nerviosismo Crisis de angustia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea	Temblor Vértigo Mareos	Disgeusia
<b>Trastornos cardíacos</b>		Palpitaciones	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			Infecciones del tracto respiratorio (excluida la neumonía)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Diarrea Náuseas Dolor abdominal	Gastritis Vómitos Reflujo gastroesofágico Dispepsia	Hematoquezia Estreñimiento

<b>Frecuencia</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>
<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>			
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			Gamma-GT elevada Aspartato-aminotransferasa (AST) elevada
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Erupción	Urticaria
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		Espasmos musculares y debilidad Mialgias Dolor de espalda	Fosfoquinasa (CPK) en sangre elevada
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Malestar general Astenia Fatiga	

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

#### Otras poblaciones especiales

##### *Población de edad avanzada*

En el estudio RO-2455-404-RD, se observó una mayor incidencia de trastornos del sueño (principalmente insomnio) en pacientes de 75 años de edad o mayores tratados con roflumilast comparado con los pacientes tratados con placebo (3,9% frente a 2,3%). Se observó también una incidencia mayor en los pacientes menores de 75 años de edad tratados con roflumilast comparado con los pacientes tratados con placebo (3,1% frente a 2,0%).

##### *Peso corporal menor de 60 kg*

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

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

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema de notificación nacional incluido en el [Apéndice V](#).

## 4.9 Sobredosis

### Síntomas

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

### Tratamiento

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

### Mecanismo de acción

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

### Efectos farmacodinámicos

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

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

### Eficacia clínica y seguridad

En dos estudios confirmatorios iguales de un año de duración (M2-124 y M2-125) y dos estudios complementarios de seis meses de duración (M2-127 y M2-128), se aleatorizaron y trataron un total



de 4.768 pacientes. De estos pacientes 2.374 fueron tratados con roflumilast. El diseño de estos estudios fue de grupos paralelos, doble ciego y controlados con placebo.

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

En un análisis combinado los resultados de los estudios de un año de duración M2-124 y M2-125, mostraron que la toma de 500 microgramos de roflumilast una vez al día mejoró de forma significativa la función pulmonar comparado con placebo, en un promedio de 48 ml ( FEV<sub>1</sub> pre-broncodilatador, variable principal, p<0,0001) y de 55 ml ( FEV<sub>1</sub> post-broncodilatador, p<0,0001). La mejora de la función pulmonar apareció en la primera visita, tras cuatro semanas de tratamiento, y se mantuvo durante un año (final del período de tratamiento). La tasa (por paciente y año) de exacerbaciones moderadas (que requieren tratamiento con glucocorticosteroides sistémicos) o de exacerbaciones graves (que resultan en hospitalización y/o en fallecimiento) después de un año fue de 1,142 con roflumilast y de 1,374 con placebo, correspondiendo a una reducción del riesgo relativo en un 16,9% (IC del 95%: 8,2% a 24,8%) (variable principal, p=0,0003). Los efectos fueron similares, con independencia de que existiera un tratamiento previo con corticosteroides inhalados o concomitante durante el estudio con LABAs. En el subgrupo de pacientes con antecedentes de exacerbaciones frecuentes (al menos 2 exacerbaciones durante el último año), la tasa de exacerbaciones fue de 1,526 con roflumilast y de 1,941 con placebo, correspondiendo a una reducción del riesgo relativo del 21,3% (IC del 95%: 7,5 % a 33,1 %). En pacientes con EPOC moderada, roflumilast no redujo de forma significativa el número de exacerbaciones comparado con placebo.

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

Se incluyó y aleatorizó a un total de 2.690 pacientes en dos estudios complementarios de un año de duración (M2-111 y M2-112). A diferencia de los dos estudios confirmativos, no se requirió para la inclusión de pacientes un antecedente de bronquitis crónica ni de exacerbaciones de EPOC. Se utilizaron corticoides inhalados en 809 pacientes tratados con roflumilast (61%), no permitiéndose el uso de LABAs y de teofilina. Roflumilast 500 microgramos una vez al día mejoró de forma significativa la función pulmonar comparado con placebo en una media de 51 ml ( FEV<sub>1</sub> pre-broncodilatador, p<0,0001) y 53 ml ( FEV<sub>1</sub> post-broncodilatador, p<0,0001). La tasa de exacerbaciones (definida en los protocolos) no se redujo de forma significativa con roflumilast en los estudios individuales (reducción del riesgo relativo: 13,5 % en el estudio M2- 111 y 6,6% en el estudio M2-112; p= no significativa). Las tasas de reacciones adversas fueron independientes del tratamiento concomitante con corticosteroides inhalados.

Dos estudios complementarios de seis meses de duración (M2-127 y M2-128) incluyeron a pacientes con un historial de EPOC de al menos 12 meses previos al comienzo del estudio. En ambos estudios participaron pacientes de moderados a graves con obstrucción no reversible de las vías respiratorias y un FEV<sub>1</sub> entre el 40% y el 70% del previsto. Se añadió roflumilast o placebo al tratamiento continuo con un broncodilatador de acción prolongada, en particular salmeterol en el estudio M2-127 o tiotropio en el estudio M2-128. En los dos estudios de seis meses, el FEV<sub>1</sub> pre-broncodilatador mejoró de forma significativa en 49 ml (variable principal, p<0,0001) por encima del efecto

broncodilatador del tratamiento concomitante con salmeterol en el estudio M2-127 y en 80 ml (variable principal,  $p < 0,0001$ ) por encima del tratamiento concomitante con tiotropio en el estudio M2-128.

El estudio RO-2455-404-RD, de un año de duración, fue realizado en pacientes con EPOC con un FEV<sub>1</sub> (pre-broncodilatador) basal menor del 50% del teórico y antecedentes de exacerbaciones frecuentes. El estudio evaluó el efecto de roflumilast en la frecuencia de exacerbación de EPOC en pacientes tratados con combinaciones fijas de LABAs con corticoides inhalados comparado con placebo. Un total de 1935 pacientes fueron tratados de forma aleatoria y doble ciego y, aproximadamente, el 70% fueron tratados con antagonistas muscarínicos de larga duración (LAMA) durante el ensayo. La variable principal fue la reducción en la tasa de las exacerbaciones moderadas o graves de EPOC por paciente y por año. La tasa de exacerbaciones graves de EPOC y los cambios en el FEV<sub>1</sub> fueron evaluados como variables secundarias clave.

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

Tipo de exacerbación	Modelo de análisis	Roflumilast (N = 969) Tasa (n)	Placebo (N = 966) Tasa (n)	Proporción Roflumilast/Placebo			Valor p bilateral
				Cociente de tasas	Cambio (%)	CI 95%	
Moderada o grave	Regresión de Poisson	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753, 1,002	0,0529
Moderada	Regresión de Poisson	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775, 1,078	0,2875
Grave	Regresión negativa binominal	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601, 0,952	0,0175

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

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

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

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

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

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

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

### Ensayo de ajuste de la dosis inicial

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

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

Los pacientes que recibían una dosis de 500 microgramos una vez al día tenían una mediana de la actividad inhibidora de la PDE4 de 1,2 (0,35, 2,03), y los que recibían una dosis de 250 microgramos una vez al día tenían una mediana de la actividad inhibidora de la PDE4 de 0,6 (0,20, 1,24). Es posible que la dosis de 250 microgramos administrada de forma prolongada no induzca una inhibición de la PDE4 suficiente como para ejercer eficacia clínica. La dosis de 250 microgramos una vez al día es subterapéutica y se usará solo como dosis de inicio durante los primeros 28 días (ver las secciones 4.2 y 5.2).

## Población pediátrica

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

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

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

### Absorción

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

### Distribución

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

### Biotransformación

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

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

## Eliminación

El aclaramiento plasmático tras una infusión intravenosa a corto plazo de roflumilast es de 9,6 l/h, aproximadamente. Tras la ingesta de una dosis oral, la semivida plasmática media eficaz de roflumilast y de su metabolito N-óxido en plasma es de forma aproximada de 17 y 30 horas, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de roflumilast y de su metabolito N-óxido, con una dosis diaria, se alcanzan de manera aproximada después de cuatro días en el caso de roflumilast y de seis días en el caso de su metabolito N-óxido. Tras la administración intravenosa u oral de roflumilast radiomarcado, aproximadamente el 20% de la radioactividad se recuperó en las heces y el 70% en la orina como metabolitos inactivos.

## Linealidad/no linealidad

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

## Poblaciones especiales

En pacientes de edad avanzada, mujeres y no caucásicos, se incrementó la actividad inhibidora total de la enzima PDE4. Esta actividad disminuyó ligeramente entre los fumadores. Ninguno de estos cambios se consideró clínicamente relevante. No se recomienda ningún ajuste de dosis en estos pacientes. Una combinación de factores, como mujeres no fumadoras de raza negra, puede llevar a un incremento de la exposición y a una intolerancia persistente. En este caso, se debe volver a evaluar el tratamiento con roflumilast (ver sección 4.4).

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

### *Insuficiencia renal*

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

### *Insuficiencia hepática*

La farmacocinética de una dosis diaria de 250 microgramos de roflumilast se evaluó en 16 pacientes con insuficiencia hepática entre leve y moderada, pertenecientes a las clases A y B de la escala de Child-Pugh. En estos pacientes el total de la actividad inhibidora de la PDE4 se incrementó en un 20% en los pacientes con Child-Pugh A y un 90% en los pacientes con Child-Pugh B. Las simulaciones sugirieron proporcionalidad de dosis entre roflumilast 250 y 500 microgramos en pacientes con insuficiencia hepática entre leve y moderada. Es necesario ser precavido con los pacientes con Child-Pugh A (ver la sección 4.2). Los pacientes con insuficiencia hepática entre moderada y grave, pertenecientes a las clases B o C de Child-Pugh no tomarán roflumilast (ver la sección 4.3).

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

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

En uno de los dos estudios de desarrollo embrionario realizados en ratas, se observó una incidencia mayor de osificación incompleta de los huesos del cráneo a una dosis que produce toxicidad materna. En uno de los tres estudios que se realizaron en ratas sobre fertilidad y desarrollo embrionario, se

observaron pérdidas post-implantación. En conejos, no se detectaron dichas pérdidas post-implantación. En ratones, se observó una prolongación de la gestación.

No se conoce la relevancia de estas observaciones en humanos.

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

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Lactosa monohidrato  
Almidón de maíz  
Povidona  
Estearato de magnesio

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

4 años.

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

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

Blisters de PVC/PVDC y aluminio en envases de 28 comprimidos.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

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

EU/1/10/636/008

28 comprimidos

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

Fecha de la primera autorización: 5/julio/2010

Fecha de la última renovación: 20/mayo/2020

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

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Daxas 500 microgramos comprimidos recubiertos con película.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 500 microgramos de roflumilast.

### Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 198.64 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido recubierto con película de color amarillo de 9 mm y con forma de D, grabado con la letra "D" en un lateral .

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Daxas está indicado en el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave ( FEV<sub>1</sub> post-broncodilatador inferior al 50% del normal) asociada a bronquitis crónica en pacientes adultos con un historial de exacerbaciones frecuentes y como terapia adicional a un tratamiento broncodilatador.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

##### *Dosis inicial*

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

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

##### *Dosis de mantenimiento*

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

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

#### Población especial



*Población de edad avanzada*  
No requiere de ajuste de dosis.

*Insuficiencia renal*  
No requiere de ajuste de dosis.

*Insuficiencia hepática*  
Los datos clínicos con roflumilast en pacientes con insuficiencia hepática leve de clase A según la escala Child-Pugh no son suficientes para recomendar un ajuste de dosis (ver sección 5.2) y por ello se debe utilizar Daxas con precaución en estos pacientes.  
Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave de clase B o C según la escala Child-Pugh no deben tomar Daxas (ver sección 4.3).

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

#### Forma de administración

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

#### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus excipientes (incluidos en la sección 6.1).  
Insuficiencia hepática moderada o grave (clase B o C según la escala Child-Pugh).

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

Se debe informar a todos los pacientes sobre los riesgos de Daxas y las precauciones para un uso seguro antes de comenzar el tratamiento.

#### Medicamento de rescate

Daxas no está indicado como medicamento de rescate para el alivio de los broncoespasmos agudos.

#### Pérdida de peso

En los estudios de un año de duración (M2-124, M2-125), se observó una pérdida de peso más frecuente en pacientes tratados con roflumilast comparado con los pacientes tratados con placebo. A los tres meses de interrumpir el tratamiento con roflumilast, la mayoría de los pacientes recuperaron el peso perdido.

En pacientes con peso inferior a lo normal se deberá comprobar su peso en cada visita. Se aconseja a los pacientes que controlen el peso de forma regular. En caso de una pérdida de peso clínicamente preocupante y sin explicación se deberá interrumpir la ingesta de roflumilast y se realizará un seguimiento del peso del paciente.

#### Condiciones clínicas especiales

Debido a la falta de experiencia, no se deberá iniciar el tratamiento con roflumilast o se deberá interrumpir el tratamiento actual con roflumilast en el caso de pacientes con enfermedades inmunológicas graves (ej. infección por VIH, esclerosis múltiple, lupus eritematoso, leucoencefalopatía multifocal progresiva), enfermedades infecciosas agudas y graves, pacientes oncológicos (excepto los pacientes con carcinoma de células basales), o pacientes tratados con medicamentos inmunosupresores (p. ej., metotrexato, azatioprina, infliximab, etanercept, o corticoides

orales tomados durante un tiempo prolongado; excepto los corticosteroides sistémicos de acción corta). La experiencia en pacientes con infecciones latentes como tuberculosis, hepatitis viral, infección viral por herpes y herpes zóster es limitada.

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

### Trastornos psiquiátricos

El uso de roflumilast está asociado con un incremento en el riesgo de sufrir trastornos psiquiátricos tales como insomnio, ansiedad, nerviosismo y depresión. Se han observado casos raros de ideación y comportamiento suicida, incluyendo suicidio, en pacientes con o sin un historial de depresión, normalmente dentro de las primeras semanas de tratamiento (ver sección 4.8). Se valorarán cuidadosamente los riesgos y los beneficios de comenzar o continuar el tratamiento con roflumilast, si los pacientes informan sobre síntomas psiquiátricos previos o existentes al tratamiento o si se pretende un tratamiento concomitante con otros medicamentos que puedan causar efectos psiquiátricos.

Roflumilast no está recomendado en pacientes con un historial de depresión asociado a ideación o comportamiento suicida. Se debe indicar a los pacientes y a los cuidadores que notifiquen al médico prescriptor cualquier cambio de comportamiento o de humor y cualquier ideación suicida. Si los pacientes sufren nuevos síntomas psiquiátricos o un empeoramiento de los mismos, o se identifica ideación suicida o intento de suicidio, se recomienda interrumpir el tratamiento con roflumilast.

### Intolerancia persistente

Aunque las reacciones adversas como diarrea, náusea, dolor abdominal y dolor de cabeza se producen en principio durante las primeras semanas de tratamiento, en la mayoría de los casos se resuelven al continuar con el mismo. En caso de intolerancia persistente se debe volver a evaluar el tratamiento con roflumilast. Esto puede ocurrir en poblaciones especiales que pueden tener una mayor exposición como mujeres de raza negra no fumadoras (ver sección 5.2) o en pacientes con tratamiento concomitantes con los inhibidores de CYP1A2/ 2C19/3A4 (como fluvoxamina y cimetidina) o el inhibidor de la CYP1A2/3A4 enoxacina (ver sección 4.5).

### Peso corporal menor de 60 kg

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

### Teofilina

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

### Contenido en lactosa

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

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

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

El paso principal del metabolismo de roflumilast es la N-oxidación de roflumilast en roflumilast N-óxido mediante el CYP3A4 y el CYP1A2. Ambos, roflumilast y roflumilast-N-óxido tienen actividad intrínseca inhibidora de la fosfodiesterasa 4 (PDE4). Por lo tanto, tras la administración de roflumilast, se considera que la inhibición total de PDE4 es el efecto combinado de roflumilast y roflumilast N-óxido. Estudios de interacción con el inhibidor de CYP1A2/3A4 enoxacina y los

inhibidores de la CYP1A2/2C19/3A4 cimetidina y fluvoxamina han mostrado un aumento de la actividad inhibidora total de la PDE4 del 25%, 47% y 59%, respectivamente. La dosis utilizada de fluvoxamina fue de 50 mg. Una combinación de roflumilast con estos principios activos puede llevar a un incremento de la exposición y a una intolerancia persistente. En este caso se deberá volver a evaluar el tratamiento con roflumilast (ver sección 4.4).

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

Estudios clínicos de interacción con los inhibidores de CYP 3A4 eritromicina y ketoconazol han mostrado un aumento del 9% en la actividad inhibidora total del PDE4. La coadministración con teofilina resultó en un aumento del 8% de la actividad inhibidora de la PDE4 (ver sección 4.4). En un estudio de interacción con un anticonceptivo oral que contenía gestodeno y etinilestradiol, la actividad inhibidora total de la PDE4 aumentó en un 17%. No es necesario el ajuste de dosis a los pacientes que estén tomando estos principios activos.

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

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

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Mujeres en edad fértil

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

##### Embarazo

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

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar roflumilast durante el embarazo.

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

##### Lactancia

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

##### Fertilidad

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

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

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

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas de forma más común son diarrea (5,9%), disminución de peso (3,4%), náusea (2,9%), dolor abdominal (1,9%) y dolor de cabeza (1,7%). Estas reacciones adversas se produjeron principalmente en las primeras semanas de tratamiento y se resolvieron la mayoría durante el tratamiento continuado.

### Tabla de reacciones adversas

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

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

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

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

<b>Frecuencia</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Raras</b>
<b>Sistema de Clasificación de Organos</b>			
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>		Hipersensibilidad	Angioedema
<b>Trastornos endocrinos</b>			Ginecomastia
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Disminución de peso Apetito disminuido		
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Insomnio	Ansiedad	Ideación suicida y comportamiento suicida Depresión Nerviosismo Crisis de angustia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea	Temblor Vértigo Mareos	Disgeusia
<b>Trastornos cardiacos</b>		Palpitaciones	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</b>			Infecciones del tracto respiratorio (excluida la neumonía)

<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Diarrea Náusea Dolor abdominal	Gastritis Vómitos Reflujo gastroesofágico Dispepsia	Hematoquezia Estreñimiento
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			Gamma-GT elevada Aspartato-aminotransferasa (AST) elevada
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Erupción	Urticaria
<b>Trastornos muculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		Espasmos musculares y debilidad Mialgia Dolor de espalda	Fosfoquinasa (CPK) en sangre elevada
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>		Malestar general Astenia Fatiga	

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

#### Otras poblaciones especiales

##### *Población de edad avanzada*

En el estudio RO-2455-404-RD, se observó una mayor incidencia de trastornos del sueño (principalmente insomnio) en pacientes de 75 años de edad o mayores tratados con roflumilast comparado con los pacientes tratados con placebo (3,9% frente a 2,3%). Se observó también una incidencia mayor en los pacientes menores de 75 años de edad tratados con roflumilast comparado con los pacientes tratados con placebo (3,1% frente a 2,0%).

##### *Peso corporal menor de 60 kg*

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

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

En el estudio RO-2455-404-RD se observó una mayor incidencia de disminución de peso y del apetito, cefalea y depresión en pacientes a los que se les administró roflumilast de forma concomitante con antagonistas muscarínicos de larga duración además de con corticosteroides inhalados (CI) y agonistas  $\beta_2$  de larga duración (LABAs) comparado con los pacientes tratados solamente de forma concomitante con roflumilast, con CI y LABAs.

La diferencia en la incidencia entre el tratamiento con roflumilast y con placebo fue cuantitativamente mayor en los pacientes tratados con LAMA como medicación concomitante observándose disminución de peso (7,2% frente a 4,2%), apetito disminuido (3,7% frente a 2,0%), cefalea (2,4% frente a 1,1%) y depresión (1,4% frente a -0,3%).

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

### **4.9 Sobredosis**

#### Síntomas

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

#### Manejo

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

#### Mecanismo de acción

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

#### Efectos farmacodinámicos

En modelos experimentales la inhibición de la PDE4 se traduce en unos niveles intracelulares de AMPc elevados, lo cual mitiga el mal funcionamiento ligado a la EPOC de los leucocitos, de las células musculares lisas vasculares de las vías respiratorias y de los pulmones, de las células endoteliales y del epitelio respiratorio y de los fibroblastos. Tras la estimulación *in vitro* de los neutrófilos, monocitos, macrófagos o linfocitos humanos, roflumilast y roflumilast N-óxido suprimen la liberación de mediadores inflamatorios, p. ej., leucotrieno B4, especies reactivas del oxígeno, factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , interferón  $\gamma$  y granzima B.

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

#### Eficacia clínica y seguridad

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

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

En un análisis combinado los resultados de los estudios de un año de duración M2-124 y M2-125, mostraron que la toma de 500 microgramos de roflumilast una vez al día mejoró de forma significativa la función pulmonar comparado con placebo, en un promedio de 48 ml ( FEV<sub>1</sub> pre-broncodilatador, variable principal,  $p < 0,0001$ ) y de 55 ml ( FEV<sub>1</sub> post-broncodilatador,  $p < 0,0001$ ). La mejora de la función pulmonar apareció en la primera visita, tras cuatro semanas de tratamiento y se mantuvo durante un año (final del el periodo de tratamiento). La tasa (por paciente y año) de exacerbaciones moderadas (que requieren tratamiento con glucocorticosteroides sistémicos) o de exacerbaciones graves (que resultan en hospitalización y/o en fallecimiento) después de un año fue de 1,142 con roflumilast y de 1,374 con placebo, correspondiendo a una reducción del riesgo relativo en un 16,9% (IC del 95%; 8,2% a 24,8%) (variable principal,  $p = 0,0003$ ). Los efectos fueron similares, con independencia de que existiera un tratamiento previo con corticosteroides inhalados o concomitante durante el estudio con LABAs. En el subgrupo de pacientes con antecedentes de exacerbaciones frecuentes (al menos 2 exacerbaciones durante el último año) la tasa de exacerbaciones fue de 1,526 con roflumilast y de 1,941 con placebo, correspondiendo a una reducción del riesgo relativo del 21,3% (IC del 95%; 7,5% a 33,1%). En pacientes con EPOC moderada, roflumilast no redujo de forma significativa el número de exacerbaciones comparado con placebo.

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

Se incluyó y aleatorizó a un total de 2.690 pacientes en dos estudios complementarios de un año de duración (M2-111 y M2-112). A diferencia de los dos estudios confirmatorios, no se requirió para la inclusión de pacientes un antecedente de bronquitis crónica ni de exacerbaciones de EPOC. Se utilizaron corticoides inhalados en 809 pacientes tratados con roflumilast (61%), no permitiéndose el uso de LABAs y de teofilina. Roflumilast 500 microgramos una vez al día mejoró de forma significativa la función pulmonar comparado con placebo en una media de 51 ml ( FEV<sub>1</sub> pre-broncodilatador,  $p < 0,0001$ ), y 53 ml ( FEV<sub>1</sub> post-broncodilatador,  $p < 0,0001$ ). La tasa de exacerbaciones (definida en los protocolos) no se redujo de forma significativa con roflumilast en los estudios individuales (reducción del riesgo relativo: 13,5% en el estudio M2-111 y 6,6% en el estudio M2-112;  $p =$  no significativa) . Las tasas de reacciones adversas fueron independientes del tratamiento concomitante con corticosteroides inhalados.

Dos estudios complementarios de seis meses de duración (M2-127 y M2-128) incluyeron a pacientes con un historial de EPOC de al menos 12 meses previos al comienzo del estudio. En ambos estudios participaron pacientes moderados a graves con obstrucción no reversible de las vías respiratorias y un FEV<sub>1</sub> entre el 40% y el 70% del previsto. Se añadió roflumilast o placebo al tratamiento continuo con un broncodilatador de acción prolongada, en particular salmeterol en el estudio M2-127 o tiotropio en el estudio M2-128. En los dos estudios de seis meses, el FEV<sub>1</sub> pre-broncodilatador mejoró de forma significativa en 49 ml (variable principal,  $p < 0,0001$ ) por encima del efecto broncodilatador del

tratamiento concomitante con salmeterol en el estudio M2-127 y en 80 ml (variable principal,  $p < 0,0001$ ) por encima del tratamiento concomitante con tiotropio en el estudio M2-128.

El estudio RO-2455-404-RD, de un año de duración, fue realizado en pacientes con EPOC con un FEV<sub>1</sub> (pre-broncodilatador) basal menor del 50 % del teórico y antecedentes de exacerbaciones frecuentes. El estudio evaluó el efecto de roflumilast en la frecuencia de exacerbación de EPOC en pacientes tratados con combinaciones fijas de LABAs con corticoides inhalados comparado con placebo. Un total de 1935 pacientes fueron tratados de forma aleatoria y doble ciego y, aproximadamente, el 70 % fueron tratados con antagonistas muscarínicos de larga duración (LAMA) durante el ensayo. La variable principal fue la reducción en la tasa de las exacerbaciones moderadas o graves de EPOC por paciente por año. La tasa de exacerbaciones graves de EPOC y los cambios en el FEV<sub>1</sub> fueron evaluados como variables secundarias.

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

Tipo de exacerbación	Modelo de análisis	Roflumilast (N=969) Tasa (n)	Placebo (N=966) Tasa (n)	Proporción Roflumilast/Placebo			Valor p bilateral
				Cociente de tasas	Cambio (%)	CI 95 %	
Moderada o grave	Regresión de Poisson	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753, 1,002	0,0529
Moderada	Regresión de Poisson	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775, 1,078	0,2875
Grave	Regresión negativa binomial	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601, 0,952	0,0175

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

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

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

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

Roflumilast mejoró la función pulmonar después de 4 semanas (mantenida durante 52 semanas). Los niveles de FEV<sub>1</sub> pos-broncodilatador se incrementaron en el grupo tratado con roflumilast en 52 ml (CI 95 %: 40, 65 ml) y disminuyeron para el grupo tratado con placebo en 4 ml (CI 95 %: -16, 9 ml).



El FEV<sub>1</sub> pos-broncodilatador mostró una mejora significativa a favor de roflumilast de 56 ml sobre placebo (CI 95 %: 38, 73 ml).

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

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

#### Ensayo de ajuste de la dosis inicial

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

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

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

## Población pediátrica

La Agencia Europea del Medicamento no ha exigido presentar los resultados de los estudios con roflumilast en todas las subseries de población pediátrica con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (ver sección 4.2 para consultar información sobre el uso en población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

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

### Absorción

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

### Distribución

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

### Biotransformación

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

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

### Eliminación

El aclaramiento plasmático tras una infusión intravenosa a corto plazo de roflumilast es de 9,6 l/h, aproximadamente. Tras la ingesta de una dosis oral, la semivida plasmática media eficaz de roflumilast y de su metabolito N-óxido en plasma es de forma aproximada de 17 y 30 horas, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de roflumilast y de su metabolito N-óxido, con una dosis diaria, se alcanzan de manera aproximada después de cuatro días en el caso de roflumilast y de seis días en el caso de su metabolito N-óxido. Tras la administración intravenosa u oral de roflumilast radiomarcado, aproximadamente, el 20% de la radioactividad se recuperó en las heces y el 70% en la orina como metabolitos inactivos.

#### Linealidad/no linealidad

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

#### Poblaciones especiales

En pacientes de edad avanzada, mujeres y no caucásicos, se incrementó la actividad inhibidora total de la enzima PDE4. Esta actividad disminuyó ligeramente entre los fumadores. Ninguno de estos cambios se consideraron clínicamente relevantes. No se recomienda ningún ajuste de dosis en estos pacientes. Una combinación de factores, como mujeres no fumadoras de raza negra, puede llevar a un incremento de la exposición y a una intolerancia persistente. En este caso, se debe volver a evaluar el tratamiento con roflumilast (ver sección 4.4).

En el estudio RO-2455-404-RD comparado con la población general, se encontró que la actividad inhibidora total de la enzima PDE4 determinada a partir de fracciones *ex vivo* libres fue un 15 % mayor en pacientes de edad avanzada de 75 años de edad o mayores y un 11 % mayor en pacientes con un peso corporal basal menor de 60 kg (ver sección 4.4).

#### *Insuficiencia renal*

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

#### *Insuficiencia hepática*

La farmacocinética de una dosis diaria de 250 microgramos de roflumilast se evaluó en 16 pacientes con insuficiencia hepática entre leve y moderada, pertenecientes a las clases A y B de la escala de Child-Pugh. En estos pacientes el total de la actividad inhibidora de la PDE4 se incrementó en un 20% en los pacientes con Child-Pugh A y un 90% en los pacientes con Child-Pugh B. La simulación sugirió proporcionalidad de dosis entre roflumilast 250 y 500 microgramos en pacientes con insuficiencia hepática entre leve y moderada. Es necesario ser precavido con los pacientes con Child-Pugh A (ver la sección 4.2).

Pacientes con insuficiencia hepática entre moderada y grave, pertenecientes a las clases B o C de Child-Pugh no tomarán roflumilast (ver la sección 4.3).

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

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

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

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

No se conoce el alcance de estas observaciones en humanos.

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

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo:

Lactosa monohidrato  
Almidón de maíz  
Povidona  
Estearato de magnesio

#### Recubrimiento:

Hipromelosa  
Macrogol (4000)  
Dióxido de titanio (E171)  
Óxido de hierro amarillo (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

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

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

Blísters de aluminio PVC/PVDC en envases de 10, 14, 28, 30, 84, 90 o 98 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

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

EU/1/10/636/001	10 comprimidos recubiertos con película
EU/1/10/636/002	30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/10/636/003	90 comprimidos recubiertos con película
EU/1/10/636/004	14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/10/636/005	28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/10/636/006	84 comprimidos recubiertos con película
EU/1/10/636/007	98 comprimidos recubiertos con película

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

Fecha de la primera autorización 05/julio/2010

Fecha de la última renovación 20/mayo/2020

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

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

### Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico

Takeda GmbH  
Production Site Oranienburg  
Lehnitzstrasse 70-98  
D-16515 Oranienburg  
Alemania

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará los IPs para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicados en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coinciden las fechas de presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

<b>Descripción</b>	<b>Fecha límite</b>
ANX 2.1 - El TAC se compromete a realizar un estudio observacional comparativo de seguridad a largo plazo. Este estudio debe diseñarse para comparar la incidencia de mortalidad por cualquier causa, acontecimientos cardiovasculares graves, nuevos diagnósticos de cáncer, hospitalización por cualquier causa, hospitalización relacionada con enfermedad respiratoria, suicidio u hospitalización por intento de suicidio, así como nuevos diagnósticos de depresión, tuberculosis o hepatitis viral B o C en pacientes con EPOC tratados con roflumilast frente a pacientes con EPOC no tratados con roflumilast	Informe del estudio final antes de 31/12/2022.



**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA EXTERIOR PARA BLÍSTERS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Daxas 250 microgramos comprimidos  
roflumilast

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 250 microgramos de roflumilast.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

28 comprimidos – Envase de inicio para 28 días.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/10/636/008                      28 comprimidos

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

daxas 250 µg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTERS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Daxas 250 microgramos comprimidos  
roflumilast

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca (logotipo de AstraZeneca)

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA EXTERIOR PARA BLÍSTERS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Daxas 500 microgramos comprimidos recubiertos con película  
roflumilast

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 500 microgramos de roflumilast

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

10 comprimidos recubiertos con película  
14 comprimidos recubiertos con película  
28 comprimidos recubiertos con película  
30 comprimidos recubiertos con película  
84 comprimidos recubiertos con película  
90 comprimidos recubiertos con película  
98 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/10/636/001	10 comprimidos recubiertos con película
EU/1/10/636/002	30 comprimidos recubiertos con película
EU/1/10/636/003	90 comprimidos recubiertos con película
EU/1/10/636/004	14 comprimidos recubiertos con película
EU/1/10/636/005	28 comprimidos recubiertos con película
EU/1/10/636/006	84 comprimidos recubiertos con película
EU/1/10/636/007	98 comprimidos recubiertos con película

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

daxas 500 µg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTERS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Daxas 500 microgramos comprimidos  
roflumilast

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca (logotipo de AstraZeneca)

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**



**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**CALENDARIO PARA BLÍSTERS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Daxas 500 microgramos comprimidos  
roflumilast

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AstraZeneca (logotipo de AstraZeneca)

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

Lunes Martes Miércoles Jueves Viernes Sábado Domingo

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: Información para el paciente

### Daxas 250 microgramos comprimidos roflumilast

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Daxas y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Daxas
3. Cómo tomar Daxas
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Daxas
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Daxas y para qué se utiliza

Daxas contiene el principio activo roflumilast, que es un antiinflamatorio inhibidor de la fosfodiesterasa-4. Roflumilast reduce la actividad de la fosfodiesterasa-4, una proteína que se encuentra de forma natural en las células del cuerpo. Cuando se reduce la actividad de esta proteína, la inflamación en los pulmones disminuye. Esto ayuda a detener el estrechamiento de las vías respiratorias que se produce en la **enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)**. Por ello Daxas alivia los problemas respiratorios.

Daxas se emplea para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC grave en adultos que en el pasado tuvieron frecuentes empeoramientos de sus síntomas de la EPOC (las llamadas exacerbaciones), y que tienen bronquitis crónica. La EPOC es una enfermedad crónica de los pulmones que tiene como consecuencia el estrechamiento de las vías respiratorias (obstrucción) e hinchazón e irritación de las paredes de las vías aéreas pequeñas de los pulmones (inflamación). Esto conduce a síntomas como tos, sibilancias, opresión en el pecho o dificultad para respirar. Daxas se debe usar junto con broncodilatadores.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Daxas

##### No tome Daxas

- si es alérgico al roflumilast o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si tiene problemas de hígado graves o moderados.

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Daxas.

### Episodios repentinos de disnea (dificultad para respirar)

Daxas no está indicado para el tratamiento de episodios de disnea (broncoespasmos agudos). Para aliviar un episodio repentino de disnea, es muy importante que el médico le facilite otro medicamento, que tendrá a su disposición en todo momento para superar dichos episodios. Daxas no le ayudará en esas situaciones.

### Peso corporal

Deberá comprobar su peso periódicamente. Consulte a su médico si, mientras toma este medicamento, observa una disminución de peso involuntaria (no atribuible a una dieta o un programa de ejercicio).

### Otras enfermedades

No se recomienda Daxas si usted tiene una o más de las siguientes enfermedades:

- enfermedades inmunológicas graves como infección por VIH, esclerosis múltiple (EM), lupus eritematoso (LE) o leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)
- enfermedades infecciosas agudas y graves como la hepatitis aguda
- cáncer (excepto los pacientes con carcinoma de células basales, un tipo de cáncer de piel de evolución lenta)
- enfermedad cardíaca grave

Se carece de experiencia relevante con Daxas en estas enfermedades. Si le diagnostican alguna de estas enfermedades, consulte a su médico.

La experiencia del uso de Daxas en pacientes con un diagnóstico previo de tuberculosis, hepatitis vírica, herpes vírico o herpes zoster, es también limitada. Consulte con su médico si padece alguna de estas enfermedades.

### Síntomas que usted debe tener en cuenta

Durante las primeras semanas de tratamiento con Daxas, puede experimentar diarrea, náuseas y dolores abdominales o de cabeza. Si estos efectos adversos no desaparecen tras las primeras semanas de tratamiento, consulte a su médico.

Daxas no está recomendado en pacientes con antecedentes de depresión asociada a ideación o comportamiento suicida. También puede experimentar dificultad para dormir, ansiedad, estados de nerviosismo o depresión. Antes de comenzar el tratamiento con Daxas, informe a su médico si sufre algún síntoma de este tipo o si está tomando algún medicamento adicional que pueda aumentar la probabilidad de sufrir estos efectos adversos. Usted o sus cuidadores deberán informar de forma inmediata a su médico sobre cualquier cambio de comportamiento o de humor y sobre cualquier pensamiento suicida que pueda tener.

### **Niños y adolescentes**

No administre este medicamento a niños ni a adolescentes menores de 18 años.

### **Otros medicamentos y Daxas**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento, especialmente los siguientes:

- un medicamento que contenga teofilina (es un medicamento utilizado para tratar enfermedades de las vías respiratorias), o
- un medicamento empleado para el tratamiento de enfermedades inmunológicas, como metotrexato, azatioprina, infliximab, etanercept o toma prolongada de corticoides orales.
- un medicamento que contenga fluvoxamina (un medicamento para tratar los trastornos de ansiedad y depresión), enoxacina (un medicamento para tratar las infecciones bacterianas) o cimetidina (un medicamento para tratar la úlcera de estómago o la acidez).

El efecto de Daxas se puede ver reducido si se combina con rifampicina (un tipo de antibiótico) o con fenobarbital, carbamazepina o fenitoína (medicamentos utilizados normalmente para tratar la epilepsia). Consulte con su médico.

Daxas se puede combinar con otros medicamentos para el tratamiento de la EPOC, como broncodilatadores y corticosteroides inhalados o por vía oral. No deje de tomar estos medicamentos ni reduzca sus dosis a menos que así se lo indique su médico.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No se debe quedar embarazada durante el tratamiento con este medicamento y debe utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento, ya que Daxas puede ser perjudicial para el feto.

### **Conducción y uso de máquinas**

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

### **Daxas contiene lactosa**

Si su médico le ha indicado que padece intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

## **3. Cómo tomar Daxas**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

- **Durante los primeros 28 días** - la dosis inicial recomendada es de un comprimido de 250 microgramos de roflumilast una vez al día.
  - La dosis inicial es una dosis baja que se utiliza para ayudar a su organismo a acostumbrarse al medicamento antes de comenzar a utilizar la dosis completa. Con esta dosis baja no obtendrá el efecto completo del medicamento, por lo tanto, es importante que pase a tomar la dosis completa (llamada “dosis de mantenimiento”) después de 28 días.
- **Después de 28 días** - la dosis de mantenimiento recomendada es de un comprimido de 500 microgramos una vez al día.

Tome el comprimido con agua. Puede tomarlo con o sin alimentos. Tómelo todos los días a la misma hora.

Es posible que necesite tomar Daxas durante varias semanas para que produzca su efecto beneficioso.

### **Si toma más Daxas del que debe**

Si usted ha tomado más comprimidos de los que debe, puede experimentar los siguientes síntomas: dolor de cabeza, náuseas, diarrea, mareo, palpitaciones, confusión, mucosidad y presión arterial baja. Acuda de inmediato a su médico o farmacéutico. Si es posible, lleve consigo el medicamento y este prospecto.

### **Si olvidó tomar Daxas**

Si olvida tomar un comprimido a su hora, tómelo tan pronto como lo recuerde en el mismo día. Si ha olvidado tomarlo durante todo un día, continúe tomando la dosis normal al día siguiente. Siga tomando el medicamento a la hora acostumbrada. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### **Si interrumpe el tratamiento con Daxas**

Es importante que para controlar la función pulmonar continúe tomando Daxas durante el periodo indicado por su médico incluso cuando deje de tener síntomas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Usted puede experimentar diarrea, náuseas, dolor de estómago o dolor de cabeza durante las primeras semanas de tratamiento con Daxas. Si estos efectos adversos no desaparecen tras las primeras semanas de tratamiento, consulte a su médico.

Algunos efectos adversos pueden ser graves. En los estudios clínicos y la experiencia tras la comercialización, se comunicaron casos raros de pensamientos y conductas suicidas (incluido el suicidio). Informe a su médico de forma inmediata de cualquier pensamiento suicida que tenga. También puede experimentar insomnio (frecuente), ansiedad (poco frecuente), nerviosismo (raro), crisis de angustia (raro) o estado de ánimo depresivo (raro).

En casos poco frecuentes pueden aparecer reacciones alérgicas. Las reacciones alérgicas pueden afectar a la piel y, en raras ocasiones, causar hinchazón de los párpados, la cara, los labios y la lengua, que puede dar lugar a dificultades para respirar o una disminución de la presión arterial y ritmo cardíaco acelerado. En caso de reacción alérgica, deje de tomar Daxas y contacte de inmediato con su médico o vaya inmediatamente al servicio de urgencias del hospital más cercano. Lleve con usted todos sus medicamentos y este prospecto y proporcione toda la información sobre su medicación actual.

Otros efectos adversos incluyen los siguientes:

**Efectos adversos frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- diarrea, náuseas, dolor de estómago
- disminución de peso, disminución del apetito
- dolor de cabeza.

**Efectos adversos poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- temblores, sensación de que todo le da vueltas (vértigo), mareos
- sensación de latidos del corazón rápidos o irregulares (palpitaciones)
- gastritis, vómitos
- reflujo ácido del estómago a la garganta (regurgitaciones ácidas), indigestión
- erupción
- dolores musculares, debilidad muscular o calambres
- dolor de espalda
- sensación de debilidad o cansancio; malestar general.

**Efectos adversos raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- agrandamiento de las glándulas mamarias en el hombre
- pérdida del sentido del gusto
- infecciones del tracto respiratorio (salvo neumonía)
- heces con sangre, estreñimiento
- elevación de las enzimas hepáticas y musculares (observada en análisis de sangre)
- ronchas (urticaria).

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de Daxas

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el blister, después de “CAD/EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Daxas

El principio activo es roflumilast.

Cada comprimido de Daxas 250 microgramos contiene 250 microgramos de roflumilast. Los demás componentes son lactosa monohidrato (ver sección, 2 "Daxas contiene lactosa"), almidón de maíz, povidona y estearato de magnesio.

### Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos de Daxas 250 microgramos son de color blanco o blanquecino con “D” grabado en una cara y “250” en la otra.

Cada envase contiene 28 comprimidos.

### Titular de la autorización de comercialización

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

### Responsable de la fabricación

Takeda GmbH  
Production site Oranienburg  
Lehnitzstraße 70-98  
16515 Oranienburg  
Alemania

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **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

**Francia**

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 79 363 2222

**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

**Reino Unido (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Fecha de la última revisión de este prospecto**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>



## Prospecto: información para el paciente

### Daxas 500 microgramos comprimidos recubiertos con película roflumilast

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto:

1. Qué es Daxas y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Daxas
3. Cómo tomar Daxas
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Daxas
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Daxas y para qué se utiliza

Daxas contiene el principio activo roflumilast, que es un antiinflamatorio inhibidor de la fosfodiesterasa-4. Roflumilast reduce la actividad de la fosfodiesterasa-4, una proteína que se encuentra de forma natural en las células del cuerpo. Cuando se reduce la actividad de esta proteína la inflamación en los pulmones disminuye. Esto ayuda a detener el estrechamiento de las vías respiratorias que se produce en la **enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)**. Por ello Daxas alivia los problemas respiratorios.

Daxas se emplea para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC grave en adultos que en el pasado tuvieron frecuentes empeoramientos de sus síntomas de la EPOC (las llamadas exacerbaciones) y que tienen bronquitis crónica. La EPOC es una enfermedad crónica de los pulmones que tiene como consecuencia el estrechamiento de las vías respiratorias (obstrucción) e hinchazón e irritación de las paredes de las vías aéreas pequeñas de los pulmones (inflamación). Esto conduce a síntomas, como tos, sibilancias, opresión en el pecho o dificultad para respirar. Daxas se debe usar junto con broncodilatadores.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Daxas

##### No tome Daxas

- si es alérgico a roflumilast o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si tiene problemas de hígado graves o moderados.

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Daxas.

### Episodios repentinos de disnea (dificultad para respirar)

Daxas no está indicado para el tratamiento de episodios de disnea (broncoespasmos agudos). Para aliviar un episodio repentino de disnea, es muy importante que el médico le facilite otro medicamento, que tendrá a su disposición en todo momento para superar dichos episodios. Daxas no le ayudará en esas situaciones.

### Peso

Deberá comprobar su peso periódicamente. Consulte a su médico si, mientras toma este medicamento, observa una disminución de peso involuntaria (no atribuible a una dieta o un programa de ejercicio).

### Otras enfermedades

No se recomienda Daxas si usted tiene una o más de las siguientes enfermedades:

- enfermedades inmunológicas graves como infección por VIH, esclerosis múltiple (EM), lupus eritematoso (LE) o leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)
- enfermedades infecciosas agudas y graves como la hepatitis aguda
- cáncer (excepto los pacientes con carcinoma de células basales, un tipo de cáncer de piel de evolución lenta)
- o enfermedad cardíaca grave

Se carece de experiencia relevante con Daxas en estas enfermedades. Si le diagnostican alguna de estas enfermedades, consulte a su médico.

La experiencia del uso de Daxas en pacientes con un diagnóstico previo de tuberculosis, hepatitis vírica, herpes vírico o herpes zoster, es también limitada. Consulte con su médico si padece alguna de estas enfermedades.

### Síntomas que usted debe tener en cuenta

Durante las primeras semanas de tratamiento con Daxas, puede experimentar diarrea, náuseas y dolores abdominales o de cabeza. Si estos efectos adversos no desaparecen tras las primeras semanas de tratamiento, consulte a su médico.

Daxas no está recomendado en pacientes con antecedentes de depresión asociada a ideación o comportamiento suicida. También puede experimentar dificultad para dormir, ansiedad, estados de nerviosismo o depresión.

Antes de comenzar el tratamiento con Daxas, informe a su médico si sufre algún síntoma de este tipo o si está tomando algún medicamento adicional que pueda aumentar la probabilidad de sufrir estos efectos adversos. Usted o sus cuidadores deberán informar de forma inmediata a su médico sobre cualquier cambio de comportamiento o de humor y sobre cualquier pensamiento suicida que pueda tener.

### **Niños y adolescentes**

No administre este medicamento a niños ni a adolescentes menores de 18 años.

### **Otros medicamentos y Daxas**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o puede utilizar otros medicamentos, especialmente los siguientes:

- un medicamento que contenga teofilina (es un medicamento utilizado para tratar enfermedades de las vías respiratorias), o
- un medicamento empleado para el tratamiento de enfermedades inmunológicas, como metotrexato, azatioprina, infliximab, etanercept o toma prolongada de corticoides orales.
- un medicamento que contenga fluvoxamina (un medicamento para tratar los trastornos de ansiedad y depresión), enoxacina (un medicamento para tratar las infecciones bacterianas) o cimetidina (un medicamento para tratar la úlcera de estómago o la acidez).

El efecto de Daxas se puede ver reducido si se combina con rifampicina (un tipo de antibiótico) o con fenobarbital, carbamazepina o fenitoína (medicamentos utilizados normalmente para tratar la epilepsia). Consulte con su médico.

Daxas se puede combinar con otros medicamentos para el tratamiento de la EPOC, como broncodilatadores y corticosteroides inhalados o por vía oral. No deje de tomar estos medicamentos ni reduzca sus dosis a menos que así se lo indique su médico.

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. No se debe quedar embarazada durante el tratamiento con este medicamento y debe utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento, ya que Daxas puede ser perjudicial para el feto.

### **Conducción y uso de máquinas**

Daxas no influye en la capacidad de conducir ni de utilizar máquinas.

### **Daxas contiene lactosa.**

Si su médico le ha indicado que padece intolerancia a ciertos azúcares, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

## **3. Cómo tomar Daxas**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

- **Durante los primeros 28 días** - la dosis inicial recomendada es de un comprimido de 250 microgramos de roflumilast una vez al día.
  - La dosis inicial es una dosis baja que se utiliza para ayudar a su organismo a acostumbrarse al medicamento antes de comenzar a utilizar la dosis completa. Con esta dosis baja no obtendrá el efecto completo del medicamento, por lo tanto, es importante que pase a tomar la dosis completa (llamada “dosis de mantenimiento”) después de 28 días.
- **Después de 28 días** - la dosis de mantenimiento recomendada es de un comprimido de 500 microgramos una vez al día.

Tome el comprimido con agua. Puede tomarlo con o sin alimentos. Tómelo todos los días a la misma hora.

Es posible que necesite tomar Daxas durante varias semanas para que produzca su efecto.

### **Si toma más Daxas del que debe**

Si usted ha tomado más comprimidos de los que debe, puede experimentar los siguientes síntomas: dolor de cabeza, náuseas, diarrea, mareo, palpitaciones, confusión, mucosidad y presión arterial baja. Acuda de inmediato a su médico o farmacéutico. Si es posible, lleve consigo el medicamento y este prospecto.

### **Si olvida tomar Daxas**

Si olvida tomar un comprimido a su hora, tómelo tan pronto como lo recuerde en el mismo día. Si ha olvidado tomarlo durante todo un día, continúe tomando la dosis normal al día siguiente. Siga tomando el medicamento a la hora acostumbrada. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### **Si interrumpe el tratamiento con Daxas**

Es importante que para controlar la función pulmonar continúe tomando Daxas durante el periodo indicado por su médico, incluso cuando deje de tener síntomas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Usted puede experimentar diarrea, náuseas, dolor de estómago o dolor de cabeza durante las primeras semanas de tratamiento con Daxas. Consulte con su médico si estos efectos adversos no se resuelven en las primeras semanas de tratamiento.

Algunos efectos adversos pueden ser graves. En los estudios clínicos y la experiencia tras la comercialización, se comunicaron casos raros de pensamientos y conductas suicidas (incluido el suicidio). Informe a su médico de forma inmediata de cualquier pensamiento suicida que pueda tener. También puede experimentar insomnio (frecuente), ansiedad (poco frecuente), nerviosismo (raro), crisis de angustia (raro) o estado de ánimo depresivo (raro).

En casos poco frecuentes pueden aparecer reacciones alérgicas. Las reacciones alérgicas pueden afectar a la piel y, en raras ocasiones, causar hinchazón de los párpados, la cara, los labios y la lengua, que puede dar lugar a dificultades para respirar y / o una disminución de la presión arterial y ritmo cardíaco acelerado. En caso de una reacción alérgica, deje de tomar Daxas y contacte de inmediato con su médico o vaya inmediatamente al servicio de urgencias del hospital más cercano. Lleve con usted todos sus medicamentos y este prospecto y proporcione toda la información sobre su medicación actual.

Otros efectos adversos incluyen los siguientes:

**Efectos adversos frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- diarrea, náuseas, dolor de estómago
- disminución de peso, disminución del apetito
- dolor de cabeza.

**Efectos adversos poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- temblores, sensación de que todo le da vueltas (vértigo), mareos
- sensación de latidos rápidos o irregulares del corazón (palpitaciones)
- gastritis, vómitos
- reflujo ácido del estómago a la garganta (regurgitaciones ácidas), indigestión
- erupción
- dolores musculares, debilidad muscular o calambres
- dolor de espalda
- sensación de debilidad o cansancio; malestar general.

**Efectos adversos raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- ginecomastia (agrandamiento de las glándulas mamarias en el hombre);
- pérdida del sentido del gusto
- infecciones del tracto respiratorio (salvo neumonía)
- heces con sangre, estreñimiento
- elevación de las enzimas hepáticas y musculares (observada en análisis de sangre)
- ronchas (urticaria).

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de Daxas

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y el blister, tras CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Daxas

El principio activo es roflumilast.

Cada comprimido recubierto con película (comprimido) contiene 500 microgramos de roflumilast.

- Los demás componentes son:
  - Núcleo: lactosa monohidrato (ver sección 2, “Daxas contiene lactosa”), almidón de maíz, povidona, estearato de magnesio.
  - Recubrimiento: hipromelosa, macrogol (4000), dióxido de titanio (E171), y óxido de hierro amarillo (E172).

### Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos de Daxas 500 microgramos recubiertos con película son de color amarillo, en forma de D y grabados con la letra D en un lateral.

Cada envase contiene 10, 14, 28, 30, 84, 90 o 98 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solo estén comercializados algunos tamaños de envases.

### Titular de la autorización de comercialización

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suecia

### Responsable de la fabricación

Takeda GmbH  
Production site Oranienburg  
Lehnitzstraße 70-98, 16515 Oranienburg  
Alemania

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### 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

#### Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.

Тел.: +359 24455000

**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

Tél/Tel: +32 2 370 48 11

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**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

### **Fecha de la última revisión de este prospecto**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>