ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Daxas 250 microgrammes comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 250 microgrammes de roflumilast.

Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé pelliculé contient 49,7 mg de lactose monohydraté.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé blanc à pratiquement blanc de 5 mm de diamètre, rond, portant l'inscription « D » sur une face et « 250 » sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Daxas est indiqué en traitement continu de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère (VEMS post bronchodilatateur inférieur à 50 % de la valeur théorique) associée à une bronchite chronique, chez les patients adultes présentant des antécédents d'exacerbations répétées, en complément d'un traitement bronchodilatateur.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Dose initiale
La dose initiale recommandée est de 1 comprimé à 250 microgrammes de roflumilast par jour pendant 28 jours.

Cette phase d'initiation a pour objectif de diminuer les effets indésirables pouvant survenir en début de traitement et entrainant l'abandon précoce du traitement. Néanmoins, cette dose de 250 microgrammes en une prise par jour est inférieure à la dose thérapeutique d'entretien préconisée et doit donc être limitée à la phase d'initiation (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Dose d'entretien
Après 28 jours de traitement à la dose initiale de 250 microgrammes en une prise par jour, la posologie sera augmentée à 500 microgrammes de roflumilast en une prise par jour.

L'effet attendu avec le roflumilast 500 microgrammes peut n'apparaitre qu'après plusieurs semaines (voir rubriques 5.1 et 5.2). L'effet du roflumilast 500 microgrammes a été étudié au cours d'essais cliniques dont la durée pouvait aller jusqu'à un an et ce dosage est destiné au traitement d'entretien.

Populations particulières

Sujets âgés
Il n'y a pas lieu d'envisager une adaptation de la posologie.

Insuffisants rénaux
Il n'y a pas lieu d'envisager une adaptation de la posologie.

Insuffisants hépatiques
Les données cliniques disponibles sur l'utilisation du roflumilast chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh A) sont insuffisantes et ne permettent pas de recommander d'adaptation posologique (voir rubrique 5.2). C'est pourquoi Daxas doit être utilisé avec précaution chez ces patients.
Daxas ne doit pas être administré chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, score de Child-Pugh B ou C (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique
Il n'y a pas de justification à l'utilisation de Daxas dans la population pédiatrique (enfants et adolescents de moins de 18 ans) pour l'indication BPCO.

Mode d'administration

Voie orale.
Le comprimé doit être avalé avec de l'eau et pris tous les jours à la même heure avec ou sans aliment.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh B ou C).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant de débuter un traitement par Daxas, les patients doivent être informés des risques associés à ce traitement ainsi que des précautions visant à les limiter.

Traitement de secours

Daxas n'est pas indiqué en traitement de secours pour soulager les bronchospasmes aigus.

Diminution du poids

Au cours des études d'une durée d'un an (M2-124, M2-125), une diminution du poids corporel a été observée plus fréquemment chez les patients traités par roflumilast par rapport aux patients sous placebo. Après l'arrêt du roflumilast, la majorité des patients avait repris du poids après 3 mois.
Le poids des patients présentant une insuffisance pondérale doit être contrôlé à chaque visite. Il doit être conseillé aux patients de se peser à intervalles réguliers. En cas de diminution de poids inexpliquée et importante, la prise de roflumilast doit être arrêtée et la surveillance du poids corporel poursuivie.

Situations cliniques particulières

En l'absence de données, le traitement par roflumilast ne doit pas être initié, et un traitement en cours doit être arrêté, chez les patients atteints de maladies immunitaires sévères (exemple : infection à VIH, sclérose en plaques, lupus érythémateux, leuco-encéphalopathie multifocale progressive), de maladies infectieuses aiguës sévères, de cancers (sauf carcinome baso-cellulaire) ou chez les patients traités par des médicaments immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine, infliximab, étanercept ou corticoïdes oraux au long cours, à l'exclusion des cures courtes de corticoïdes systémiques). Les

données chez les patients présentant des infections latentes telles qu'une tuberculose, une hépatite virale, un herpès ou un zona sont limitées.
L'utilisation du roflumilast chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (NYHA stades 3 et 4) n'a pas été étudiée. Elle est donc déconseillée.

Troubles psychiatriques

La prise de roflumilast s'accompagne d'une augmentation du risque de troubles psychiatriques tels qu'une insomnie, une anxiété, de la nervosité et une dépression. De rares cas d'idées et de comportements suicidaires, avec pour certains passages à l'acte, ont été observés, chez des patients avec ou sans antécédent de dépression, survenant en général au cours des premières semaines de traitement (voir rubrique 4.8). Les risques et bénéfices de l'initiation ou de la poursuite d'un traitement par roflumilast doivent être évalués avec soin chez les patients présentant ou ayant déjà présenté de tels symptômes psychiatriques ou les patients chez lesquels la prise concomitante de médicaments susceptibles de causer des troubles psychiatriques est envisagée. Le roflumilast n'est pas recommandé chez les patients présentant des antécédents de dépression associée à des idées ou à des comportements suicidaires. Il doit être demandé aux patients et aux personnels soignants d'informer le médecin traitant de tout changement de comportement ou d'humeur et de toute apparition d'idée suicidaire. En cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes psychiatriques ou si des idées ou tentatives de suicide apparaissent, il est recommandé d'interrompre le traitement avec le roflumilast.

Intolérance persistante

Les effets indésirables tels que diarrhée, nausées, douleurs abdominales et céphalées surviennent principalement au cours des premières semaines de traitement et disparaissent pour la plupart avec la poursuite du traitement. Cependant, en cas d'intolérance persistante, le traitement par roflumilast doit être réévalué. Cette situation pourrait survenir chez des populations particulières chez lesquelles une exposition plus élevée peut être observée comme les populations non fumeuses, de race noire et de sexe féminin (voir rubrique 5.2). C'est également le cas chez les patients recevant un traitement concomitant par les inhibiteurs des CYP1A2/2C19/3A4 (tels que la fluvoxamine et la cimétidine) ou l'inhibiteur des CYP1A2/3A4, l'énoxacine (voir rubrique 4.5).

Poids corporel inférieur à 60 kg

Le traitement par roflumilast peut majorer le risque de troubles du sommeil (essentiellement des insomnies) chez les patients ayant un poids corporel initial inférieur à 60 kg, en raison d'une activité inhibitrice totale des PDE-4 plus élevée chez ces patients (voir rubrique 4.8).

Théophylline

En raison de l'absence de données cliniques concernant l'association à la théophylline en traitement continu, le traitement concomitant par la théophylline est déconseillé.

Teneur en lactose

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interactions ont été uniquement réalisées chez l'adulte.

La N-oxydation du roflumilast en roflumilast-N-oxyde par CYP3A4 et CYP1A2 est une étape majeure du métabolisme du roflumilast. Le roflumilast comme le roflumilast-N-oxyde présentent une activité inhibitrice intrinsèque des phosphodiestérases-4 (PDE-4). Par conséquent, après l'administration de roflumilast, l'inhibition totale des PDE-4 est considérée comme l'effet conjugué du roflumilast et du

roflumilast-N-oxyde. Des études d'interaction avec l'inhibiteur des CYP1A2/3A4, l'énoxacine, et les inhibiteurs des CYP1A2/2C19/3A4, la cimétidine et la fluvoxamine, ont montré des augmentations de l'activité inhibitrice totale des PDE-4 de 25 %, 47 % et 59 % respectivement. La posologie étudiée de fluvoxamine était de 50 mg. L'association de roflumilast à ces substances actives pourrait entraîner une augmentation de l'exposition et une intolérance persistante. Dans ce cas, le traitement par roflumilast doit être réévalué (voir rubrique 4.4).

L'administration de l'inducteur enzymatique du cytochrome P450, la rifampicine, a entraîné une diminution de l'activité inhibitrice totale des PDE-4 d'environ 60 %. Par conséquent, l'utilisation d'inducteurs enzymatiques puissants du cytochrome P450 (par exemple, phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne) peut réduire l'efficacité thérapeutique du roflumilast. Le traitement par roflumilast n'est donc pas recommandé chez les patients recevant des inducteurs enzymatiques puissants du cytochrome P450.

Des études cliniques d'interaction avec les inhibiteurs du CYP3A4, l'érythromycine et le kétoconazole, ont montré des augmentations de 9% de l'activité inhibitrice totale des PDE-4. La co-administration avec la théophylline a entraîné une augmentation de 8 % de l'activité inhibitrice totale des PDE-4 (voir rubrique 4.4). Dans une étude d'interaction avec un contraceptif oral contenant du gestodène et de l'éthinyl-oestradiol, l'activité inhibitrice totale des PDE-4 a été augmentée de 17 %. Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire chez les patients recevant ces principes actifs.

Il n'a pas été observé d'interaction avec le salbutamol, le formotérol ou le budésonide par voie inhalée ni avec le montélukast, la digoxine, la warfarine, le sildénafil ou le midazolam administrés per os.

L'administration concomitante avec un antiacide (association d'hydroxydes d'aluminium et de magnésium) n'a pas modifié l'absorption ou la pharmacocinétique du roflumilast et de son métabolite N-oxyde.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. Le roflumilast n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Grossesse

Les données sur l'utilisation du roflumilast chez la femme enceinte sont limitées.

Des études chez l'animal ont démontré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le roflumilast est déconseillé pendant la grossesse.

Il a été démontré chez la rate gravide que le roflumilast traverse le placenta.

Allaitement

Les données pharmacocinétiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence un passage du roflumilast ou de ses métabolites dans le lait. Un risque chez l'enfant allaité ne peut pas être exclu. La prise de roflumilast est déconseillée pendant l'allaitement.

Fertilité

Dans une étude sur la spermatogenèse chez l'homme, le roflumilast 500 microgrammes n'a pas eu d'effet sur les paramètres évaluant l'activité séminale ou sur les hormones de la reproduction pendant la période de 3 mois de traitement ni pendant les 3 mois suivant l'arrêt du traitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Daxas n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont une diarrhée (5,9 %), une diminution du poids (3,4 %), des nausées (2,9 %), des douleurs abdominales (1,9 %) et des céphalées (1,7 %). Ces effets indésirables sont survenus principalement au cours des premières semaines de traitement et la plupart d'entre eux ont disparu avec la poursuite du traitement.

Tableau des effets indésirables

Dans le tableau ci-dessous, les effets indésirables sont classés par fréquence selon la classification MedDRA :

Très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100 à <1/10) ; peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100) ; rare (≥1/10 000 à <1/1 000) ; très rare (<1/10 000) ; fréquence inconnue (ne pouvant être estimée à partir des données disponibles).

Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Effets indésirables avec le roflumilast au cours des études cliniques dans la BPCO et durant la commercialisation

Fréquence / **Classe Système-Organe**	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité	Œdème de Quincke
Affections endocriniennes			Gynécomastie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution du poids Diminution de l'appétit		
Troubles psychiatriques	Troubles du sommeil	Anxiété	Idées et comportements suicidaires* Dépression Nervosité Accès de panique
Affections du système nerveux	Céphalées	Tremblements Vertiges Etourdissements	Dysgueusie
Affections cardiaques		Palpitations	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Infections respiratoires (pneumonie exclue)
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Nausées Douleurs abdominales	Gastrite Vomissements Reflux gastro-oesophagien Dyspepsie	Rectorragies Constipation

Fréquence / Classe Système-Organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections hépatobiliaires			Augmentation des gamma-GT Augmentation de l'aspartate-aminotransferase (AST)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée	Urticaire
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Contractures et faiblesse musculaires Myalgies Dorsalgies	Augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) sanguine
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Malaise Asthénie Fatigue	

Description d'effets indésirables spécifiques

* Au cours des études cliniques et durant la commercialisation du produit, de rares cas d'apparition d'idées et de comportements suicidaires, dont certains avec passage à l'acte, ont été rapportés. Il doit être demandé aux patients et aux personnels soignants d'informer le médecin traitant de toute apparition d'idées suicidaires (voir également la rubrique 4.4).

Autres populations spécifiques

Sujets âgés
Une incidence plus élevée de troubles du sommeil (essentiellement des insomnies) a été observée, dans l'étude RO-2455-404-RD, chez les patients âgés de 75 ans ou plus et traités par roflumilast, comparativement au groupe placebo (3,9 % contre 2,3 %). L'incidence observée était également plus élevée chez les patients de moins de 75 ans traités par roflumilast, comparativement au groupe placebo (3,1 % contre 2,0 %).

Poids corporel inférieur à 60 kg
Une incidence plus élevée de troubles du sommeil (essentiellement des insomnies) a été observée, dans l'étude RO-2455-404-RD, chez des patients de moins de 60 kg et traités par roflumilast, comparativement au groupe placebo (6,0 % contre 1,7 %). L'incidence observée était de 2,5 % contre 2,2 % chez les patients de 60 kg et plus, traités par roflumilast, comparativement au groupe placebo.

Traitement concomitant avec des antagonistes muscariniques de longue durée d'action (LAMA)

Une incidence plus élevée de perte de poids, de diminution de l'appétit, de céphalée et de dépression a été observée dans l'étude RO-2455-404-RD chez des patients traités par du roflumilast, des antagonistes muscariniques de longue durée d'action (LAMA), des corticoïdes inhalés (CSI) et des béta2 mimétiques longue durée d'action (LABA) de façon concomitante, comparativement au groupe de patients traités par roflumilast, CSI et LABA de façon concomitante.

La différence d'incidence entre le roflumilast et le placebo était quantitativement supérieure avec l'administration concomitante de LAMA pour la perte de poids (7,2 % contre 4,2 %), la diminution de l'appétit (3,7 % contre 2 %), la céphalée (2,4 % contre 1,1 %) et la dépression (1,4 % contre -0,3 %).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir annexe V.

4.9 Surdosage

Symptômes

Au cours des études de phase I, les symptômes suivants ont été observés avec une fréquence plus élevée consécutivement à l'administration orale de doses uniques de 2 500 microgrammes et d'une dose unique de 5 000 microgrammes (dix fois la dose préconisée) : céphalées, troubles gastro-intestinaux, sensation vertigineuse, palpitations, étourdissements, peau moite et hypotension.

Conduite à tenir

En cas de surdosage, il est conseillé de veiller au maintien des fonctions vitales par des soins médicaux adaptés. Compte tenu de la forte liaison de roflumilast aux protéines, il est peu probable que l'hémodialyse soit une méthode d'élimination efficace. Il n'est pas établi que le roflumilast soit dialysable par dialyse péritonéale.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes, autres médicaments systémiques pour les syndromes obstructifs des voies aériennes, code ATC: R03DX07

Mécanisme d'action

Le roflumilast est un principe actif anti-inflammatoire non stéroïdien inhibiteur des PDE-4, conçu pour cibler à la fois l'inflammation systémique et l'inflammation pulmonaire associées à la BPCO. Son mécanisme d'action est l'inhibition des PDE-4, une enzyme majeure impliquée dans le métabolisme de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) présent dans les cellules structurales et inflammatoires impliquées dans la pathogenèse de la BPCO. Le roflumilast cible les sous-types PDE-4A, 4B et 4D avec une activité comparable dans la fourchette nanomolaire. L'affinité pour le sous-type PDE-4C est 5 à 10 fois inférieure. Ce mécanisme d'action et cette sélectivité s'appliquent également au roflumilast-N-oxyde, le principal métabolite actif du roflumilast.

Effets pharmacodynamiques

L'inhibition des PDE-4 conduit à une augmentation des concentrations intracellulaires de l'AMPc et atténue les dysfonctionnements, liés à la BPCO, des leucocytes, des cellules musculaires lisses vasculaires des poumons et des voies aériennes, des cellules endothéliales et épithéliales des voies aériennes ainsi que des fibroblastes, dans des modèles expérimentaux. Lors de la stimulation *in vitro* de neutrophiles, monocytes, macrophages ou lymphocytes humains, le roflumilast et le roflumilast-N-oxyde freinent la libération de médiateurs inflammatoires tels que le leucotriène B4, les espèces réactives de l'oxygène, le facteur de nécrose tumorale α, l'interféron γ et le granzyme B.

Chez les patients atteints de BPCO, le roflumilast a diminué le taux de neutrophiles dans les expectorations. Par ailleurs, le roflumilast a atténué l'afflux de neutrophiles et d'éosinophiles dans les voies aériennes lors d'une épreuve à l'endotoxine chez des volontaires sains.

Efficacité et sécurité clinique

Dans deux études confirmatoires identiques d'une durée d'un an (M2-124 et M2-125) et deux études supplémentaires de six mois (M2-127 et M2-128), 4 768 patients au total ont été randomisés et traités, dont 2 374 traités par roflumilast. Ces études ont été menées en double aveugle contre placebo, en groupes parallèles.

Dans les études d'un an, ont été inclus des patients avec des antécédents de BPCO sévère à très sévère [VEMS (volume expiratoire maximal par seconde) ≤ 50 % de la valeur théorique] associée à une bronchite chronique, ayant eu au moins une exacerbation documentée au cours de l'année précédente et symptomatiques à l'inclusion d'après leur score de toux et d'expectorations. L'utilisation de béta2 mimétiques longue durée d'action était autorisée dans les études et environ 50 % des patients en ont utilisé. L'utilisation d'anticholinergiques de courte durée d'action était autorisée pour les patients ne recourant pas aux béta2 mimétiques longue durée d'action. Les traitements de secours (salbutamol ou albutérol) étaient autorisés à la demande. L'utilisation de corticoïdes inhalés et de théophylline pendant les études était interdite. Les patients sans antécédents d'exacerbations ont été exclus.

Dans une analyse ayant groupé les données des deux études d'un an, M2-124 et M2-125, le roflumilast à la dose de 500 microgrammes, administré une fois par jour, a entraîné une amélioration significative de la fonction pulmonaire, par rapport au placebo, de 48 ml en moyenne (VEMS pré bronchodilatateur, critère principal, p<0,0001), et de 55 ml (VEMS post bronchodilatateur, p<0,0001). L'amélioration de la fonction pulmonaire est apparue lors de la première visite après 4 semaines de traitement et s'est maintenue pendant un an (jusqu'à la fin de la période de traitement). Le taux (par patient et par an) d'exacerbations modérées (nécessitant un traitement par corticoïdes systémiques) ou sévères (entraînant une hospitalisation et/ou le décès) après un an était de 1,142 avec roflumilast et de 1,374 avec le placebo ce qui correspond à une réduction relative du risque de 16,9 % (IC 95 % : 8,2 % à 24,8 %) (critère principal, p=0,0003). Les effets étaient comparables, indépendamment d'un traitement antérieur par corticoïdes inhalés ou d'un traitement associé par béta2 mimétiques longue durée d'action. Dans le sous-groupe de patients avec des antécédents d'exacerbations répétées (au moins 2 exacerbations au cours de l'année précédente), le taux d'exacerbations était de 1,526 avec roflumilast et de 1,941 avec le placebo ce qui correspond à une réduction relative du risque de 21,3 % (IC 95 % : 7,5 % à 33,1 %). Dans le sous-groupe des patients présentant une BPCO modérée, le roflumilast n'a pas significativement diminué le taux d'exacerbations par rapport au placebo.
La diminution des exacerbations modérées ou sévères avec le roflumilast et béta2 mimétiques longue durée d'action par rapport au placebo et béta2 mimétiques longue durée d'action était de 21 % en moyenne (p=0,0011). La diminution respective des exacerbations constatée chez les patients sans traitement concomitant par béta2 mimétiques longue durée d'action était de 15 % en moyenne (p=0,0387). Le nombre de patients qui sont décédés, toutes causes confondues, était identique chez les patients traités par roflumilast et ceux traités par le placebo (42 décès dans chaque groupe ; 2,7 % dans chaque groupe ; analyse groupée).

Au total, 2 690 patients ont été inclus et randomisés dans deux études annexes d'une durée d'un an (M2-111 et M--112). Contrairement aux deux études confirmatoires, des antécédents de bronchite chronique et d'exacerbations de BPCO n'étaient pas requis pour l'inclusion des patients. Les corticoïdes inhalés ont été utilisés chez 809 (61 %) des patients traités par roflumilast, tandis que l'utilisation de béta2 mimétiques longue durée d'action et de théophylline était interdite. Le roflumilast 500 microgrammes, administré une fois par jour, a entraîné une amélioration significative de la fonction pulmonaire, par rapport au placebo, de 51 ml en moyenne (VEMS pré bronchodilatateur, p<0,0001) et de 53 ml (VEMS post bronchodilatateur, p<0,0001). Le taux d'exacerbations (telles que définies au protocole) n'a pas été significativement réduit par roflumilast dans aucune de ces deux études (réduction relative du risque : 13,5 % dans l'étude M2-111 et 6,6 % dans l'étude M2-112 ; p=non significatif). La fréquence des effets indésirables était indépendante d'un traitement concomitant par corticoïdes inhalés.

Deux études complémentaires d'une durée de six mois (M2-127 et M2-128) ont inclus des patients présentant des antécédents de BPCO depuis au moins 12 mois avant l'inclusion. Les deux études ont inclus des patients au stade modéré à sévère avec une obstruction non réversible des voies aériennes et un VEMS de 40 % à 70 % de la valeur théorique. Le traitement par roflumilast ou placebo a été ajouté au traitement continu par un bronchodilatateur de longue durée d'action, notamment le salmétérol dans

l'étude M2-127 et le tiotropium dans l'étude M2-128. Dans ces deux études de six mois, le VEMS pré bronchodilatateur a été amélioré de manière significative de 49 ml (critère principal, p<0,0001) au-delà de l'effet bronchodilatateur du traitement concomitant par salmétérol dans l'étude M2-127, et de 80 ml (critère principal, p<0,0001) en plus du traitement concomitant par tiotropium dans l'étude M2-128.

L'étude RO-2455-404-RD était une étude d'un an conduite chez des patients atteints de BPCO ayant un VEMS initial < 50 % de la valeur normale attendue (avant utilisation d'un bronchodilatateur) et des antécédents d'exacerbations fréquentes. L'étude évaluait l'effet du roflumilast sur le taux d'exacerbations de BPCO chez des patients traités avec des associations à dose fixe de LABA et de corticoïdes inhalés, comparativement au placebo. Un total de 1 935 patients ont été randomisés pour recevoir un traitement en double aveugle et environ 70 % d'entre eux prenaient également un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (LAMA) tout au long de l'étude. Le critère d'évaluation principal était la réduction du taux d'exacerbations de BPCO modérées ou sévères par patient par an. Le taux d'exacerbations de BPCO sévères et les modifications du VEMS étaient des critères d'évaluation secondaires.

Tableau 2. Résumé des critères d'évaluation des exacerbations de BPCO dans l'étude RO-2455-404-RD

Classification des exacerbations	**Modèle d'analyse statistique**	**Roflumilast (N = 969) Taux (n)**	**Placebo (N = 966) Taux (n)**	**Rapport roflumilast/placebo**			**Valeur de p bilatérale**
				Rapport des taux	**Variation (%)**	**IC à 95 %**	
Modérée ou sévère	Régression de Poisson	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753, 1,002	0,0529
Modérée	Régression de Poisson	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775, 1,078	0,2875
Sévère	Régression binomiale négative	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601, 0,952	0,0175

Une tendance à la réduction des exacerbations modérées ou sévères était observée chez les sujets traités par roflumilast, par rapport au placebo sur 52 semaines, sans qu'elle soit statistiquement significative (Tableau 2). Une analyse de sensibilité préspécifiée utilisant un modèle de régression binomiale négative a montré une différence statistiquement significative de -14,2 % (rapport de taux : 0,86 ; IC à 95 % : 0,74 à 0,99).

Les rapports des taux d'abandons estimés dans un modèle de régression de Poisson étaient significatifs dans l'analyse per protocole et non-significatifs dans l'analyse de sensibilité en intention de traiter, et étaient respectivement égaux à 0,81 (IC à 95 % : 0,69 à 0,94) et 0,89 (IC à 95 % : 0,77 à 1,02).

Des réductions ont été obtenues dans le sous-groupe de patients traités de façon concomitante avec un LAMA (rapport de taux : 0,88 ; IC à 95 % : 0,75 à 1,04) et dans le sous-groupe de patients non traités avec un LAMA (rapport de taux : 0,83 ; IC à 95 % : 0,62 à 1,12).

Le taux d'exacerbations sévères était globalement réduit dans le groupe de patients (rapport de taux : 0,76 ; IC à 95 % : 0,60 à 0,95) avec un taux de 0,24 par patient/année, comparativement à un taux de 0,32 par patient/année chez les patients sous placebo. Une réduction similaire a été observée dans le sous-groupe de patients traités de façon concomitante avec des LAMA (rapport des taux : 0,77 ; IC à 95 % : 0,60 à 0,99) et dans le sous-groupe non traité avec des LAMA (rapport des taux : 0,71 ; IC à 95 % : 0,42 à 1,20).

Une amélioration de la fonction pulmonaire était observée au bout de 4 semaines (maintenue sur 52 semaines) avec le roflumilast. Le VEMS après utilisation d'un bronchodilatateur a augmenté dans le groupe roflumilast de 52 ml (IC à 95 % : 40, 65 ml) et diminué dans le groupe placebo de 4 ml (IC à 95 % : -16, 9 ml). Une amélioration cliniquement significative du VEMS post bronchodilatateur de 56 ml était observée en faveur du roflumilast par rapport au placebo (IC à 95 % : 38, 73 ml).

Dix-sept (1,8 %) patients du groupe roflumilast et 18 (1,9 %) patients du groupe placebo sont décédés pendant la période de traitement en double aveugle avec des causes diverses et 7 (0,7 %) patients de chaque groupe sont décédés des suites d'une exacerbation de BPCO. La proportion de patients ayant développé au moins un événement indésirable pendant la période de traitement en double aveugle était de 648 (66,9 %) patients et 572 (59,2 %) patients dans les groupes roflumilast et placebo, respectivement. Les effets indésirables observés avec le roflumilast dans l'étude RO-2455-404-RD correspondaient à ceux mentionnés dans la rubrique 4.8.

Le nombre de patients ayant quitté l'étude pour des raisons diverses était plus important dans le groupe roflumilast (27,6 %) que dans le groupe placebo (19,8 %) (rapport des risques : 1,40 ; IC à 95 % : 1,19 à 1,65). Les principaux motifs d'interruptions de l'étude étaient le retrait du consentement et le signalement d'événements indésirables.

Étude de recherche de la dose initiale

La tolérance du roflumilast a été évaluée dans une étude de 12 semaines, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles (RO-2455-302-RD) chez des patients présentant une BPCO sévère associée à une bronchite chronique. Les patients inclus dans cette étude devaient avoir eu au moins une exacerbation au cours de l'année précédente et recevoir un traitement continu conventionnel de la BPCO depuis au moins 12 semaines. Au total, 1 323 patients ont été randomisés pour recevoir soit le roflumilast 500 microgrammes une fois par jour pendant 12 semaines (n=443), soit le roflumilast 500 microgrammes un jour sur deux pendant 4 semaines suivi du roflumilast 500 microgrammes une fois par jour pendant 8 semaines (n=439) soit le roflumilast 250 microgrammes une fois par jour pendant 4 semaines suivi du roflumilast 500 microgrammes une fois par jour pendant 8 semaines (n=441).

Sur l'ensemble de la période de traitement de 12 semaines, le pourcentage de patients arrêtant le traitement quel qu'en soit le motif a été statistiquement significativement plus faible chez les patients recevant initialement le roflumilast 250 microgrammes une fois par jour pendant 4 semaines suivi du roflumilast 500 microgrammes une fois par jour pendant 8 semaines (18,4 %) comparativement aux patients recevant le roflumilast 500 microgrammes une fois par jour pendant 12 semaines (24,6 % ; odds ratio 0,66, IC à 95 % [0,47, 0,93], p=0,017). Le taux d'arrêt de traitement dans le groupe de patients recevant 500 microgrammes un jour sur deux pendant 4 semaines suivis de 500 microgrammes une fois par jour pendant 8 semaines n'était pas statistiquement significativement différent de celui du groupe des patients recevant 500 microgrammes une fois par jour pendant 12 semaines. Le pourcentage de patients présentant un événement indésirable dit « d'intérêt » apparu sous traitement, défini comme diarrhée, nausées, céphalées, diminution de l'appétit, insomnie et douleurs abdominales (critère secondaire d'évaluation), était statistiquement significativement plus faible dans le groupe des patients recevant initialement le roflumilast 250 microgrammes une fois par jour pendant 4 semaines suivi du roflumilast 500 microgrammes une fois par jour pendant 8 semaines (45,4 %) comparativement à celui des patients recevant le roflumilast 500 microgrammes une fois par jour pendant 12 semaines (54,2 %, odds ratio 0,63, IC à 95 % [0,47, 0,83], p=0.001). Le taux d'effets indésirables dits « d'intérêt » observé dans le groupe des patients recevant 500 microgrammes un jour sur deux pendant 4 semaines suivis de 500 microgrammes par jour pendant 8 semaines n'était pas statistiquement significativement différent de celui observé dans le groupe des patients recevant 500 microgrammes une fois par jour pendant 12 semaines.

Les patients recevant une dose de 500 microgrammes une fois par jour ont présenté une activité médiane inhibitrice des PDE4 de 1,2 et ceux recevant une dose de 250 microgrammes par jour ont présenté une activité inhibitrice médiane des PDE4 de 0,6. Ces données prennent en compte les patients n'ayant pas toléré la dose de 500 microgrammes et dont le traitement a été relayé à la dose réduite de 250 microgrammes. L'administration au long cours de la dose de 250 microgrammes n'a pas induit une inhibition suffisante des PDE4 pour exercer une efficacité clinique suffisante. La dose de 250 microgrammes par jour est une dose infra-thérapeutique et elle doit donc être réservée à la phase d'initiation des 28 premiers jours du traitement (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le roflumilast dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le roflumilast est largement métabolisé chez l'homme, avec la formation d'un métabolite actif principal, le roflumilast-N-oxyde. Du fait que le roflumilast et le roflumilast-N-oxyde contribuent tous les deux à l'activité inhibitrice des PDE-4 *in vivo*, les caractéristiques pharmacocinétiques reposent sur l'activité inhibitrice totale des PDE-4 (c'est-à-dire l'exposition totale au roflumilast et au roflumilast-N-oxyde).

Absorption

La biodisponibilité absolue du roflumilast après une dose orale de 500 microgrammes est d'environ 80 %. Les concentrations plasmatiques maximales de roflumilast sont généralement atteintes environ une heure après l'administration (fourchette : 0,5 à 2 heures) à jeun. Les concentrations maximales du métabolite N-oxyde sont atteintes après environ huit heures (fourchette : 4 à 13 heures). La prise d'aliments n'a pas d'effet sur l'activité inhibitrice totale des PDE-4, mais retarde d'une heure l'atteinte de la concentration maximale (t_{max}) de roflumilast et réduit la C_{max} d'environ 40 %. Cependant, la C_{max} et le t_{max} de roflumilast-N-oxyde restent inchangés.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 99 % et 97 % pour le roflumilast et son métabolite N-oxyde respectivement. Le volume de distribution pour une dose unique de 500 microgrammes de roflumilast est d'environ 2,9 l/kg. En raison de ses propriétés physico-chimiques, le roflumilast est facilement distribué aux organes et aux tissus, y compris le tissu adipeux, chez la souris, le hamster et le rat. Une phase initiale de distribution, avec une pénétration importante des tissus, est suivie d'une phase importante d'élimination du tissu adipeux, le plus probablement due à une transformation de la molécule princeps en roflumilast-N-oxyde. Ces études chez le rat avec du roflumilast radio-marqué ont également montré une faible pénétration à travers la barrière hémato-encéphalique. Il n'y a pas d'argument en faveur d'une accumulation spécifique ou d'une rétention de roflumilast ni de ses métabolites dans les organes et le tissu adipeux.

Biotransformation

Le roflumilast est largement métabolisé via des réactions de Phase I (cytochrome P450) et de Phase II (conjugaison). Le métabolite N-oxyde est le principal métabolite observé dans le plasma humain. L'ASC plasmatique du métabolite N-oxyde est en moyenne dix fois supérieure à l'ASC plasmatique de roflumilast. Par conséquent, on estime que le métabolite N-oxyde contribue majoritairement à l'activité inhibitrice totale des PDE-4 *in vivo*.

Des études *in vitro* et des études cliniques d'interaction suggèrent que le métabolisme du roflumilast en son métabolite N-oxyde est médié par CYP1A2 et 3A4. Des données complémentaires issues d'études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains, ont montré que ni le roflumilast ni le roflumilast-N-oxyde, à des concentrations plasmatiques thérapeutiques, n'inhibe les isoenzymes CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, ou 4A9/11. Par conséquent, il y a une faible probabilité d'interactions significatives avec des substances métabolisées par ces isoenzymes du cytochrome P450. De plus, des études *in vitro* ont démontré l'absence d'induction des isoenzymes CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, ou 3A4/5 et seulement une faible induction de l'isoenzyme CYP2B6 par le roflumilast.

Élimination

La clairance plasmatique après perfusion intraveineuse courte de roflumilast est d'environ 9,6 l/h. Après une dose orale, la demi-vie plasmatique médiane effective du roflumilast et de son métabolite N-oxyde est d'environ 17 et 30 heures, respectivement. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre du roflumilast et de son métabolite N-oxyde sont respectivement atteintes après environ 4 jours et 6 jours d'un traitement en une seule prise quotidienne. Après administration orale ou intraveineuse de roflumilast radio-marqué, environ 20 % de la radioactivité est retrouvée dans les fèces et 70 % dans les urines sous forme de métabolites inactifs.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique de roflumilast et de son métabolite N-oxyde est proportionnelle à la dose dans une fourchette de doses allant de 250 microgrammes à 1 000 microgrammes.

Populations particulières

L'activité inhibitrice totale des PDE-4 était plus élevée chez les sujets âgés, les femmes et les sujets n'appartenant pas à la race caucasienne. L'activité inhibitrice totale des PDE-4 était légèrement diminuée chez les fumeurs. Aucune de ces modifications n'a été considérée comme cliniquement significative. Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez ces patients. L'association de ces facteurs chez les femmes non fumeuses de race noire pourrait être à l'origine d'une élévation de l'exposition et d'une intolérance persistante. Dans ce cas, le traitement par roflumilast doit être réévalué (voir rubrique 4.4).

Dans l'étude RO-2455-404-RD, comparativement à la population générale, l'activité inhibitrice totale des PDE-4 déterminée à partir des fractions non liées *ex vivo* s'est révélée 15 % supérieure chez les patients de 75 ans et plus et 11 % supérieure chez les patients ayant un poids corporel initial < 60 kg (voir la rubrique 4.4).

Insuffisance rénale
L'activité inhibitrice totale des PDE-4 a diminué de 9 % chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 10-30 ml/min). Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.

Insuffisance hépatique
La pharmacocinétique du roflumilast 250 microgrammes, administré une fois par jour, a été étudiée chez 16 patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (score de Child-Pugh A et B). Chez ces patients, l'activité inhibitrice totale des PDE-4 était augmentée d'environ 20 % chez les patients Child-Pugh A et d'environ 90 % chez les patients Child-Pugh B. Des simulations suggèrent une proportionnalité de dose entre le roflumilast 250 et 500 microgrammes chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère et modérée. Des précautions sont nécessaires chez les patients Child-Pugh A (voir rubrique 4.2). Les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de Child-Pugh B ou C) ne doivent pas être traités par roflumilast (voir rubrique 4.3).

5.3 Données de sécurité préclinique

Il n'y a pas d'argument en faveur d'un potentiel immunotoxique, dermo-sensibilisant ou phototoxique.

Une légère diminution de la fertilité masculine a été observée conjointement à une toxicité épididymaire chez le rat. Aucune toxicité épididymaire ou modification des paramètres séminaux n'était présente chez d'autres espèces de rongeurs ou non-rongeurs, y compris le singe, malgré des expositions plus importantes.

Dans l'une des deux études sur le développement embryofoetal chez le rat, une incidence accrue d'ossifications incomplètes de l'os du crâne a été observée à une dose induisant une toxicité maternelle. Dans l'une des trois études sur la fertilité et le développement embryofoetal chez le rat, des

pertes après l'implantation ont été observées. Des pertes après l'implantation n'ont pas été observées chez le lapin. Une prolongation de la gestation a été observée chez la souris.

La pertinence de ces résultats chez l'être humain est inconnue.

Les résultats les plus significatifs dans les études de pharmacologie de sécurité et de toxicologie ont été observés à des doses et avec une exposition supérieure à celles destinées à l'utilisation clinique. Ces résultats étaient principalement de type gastro-intestinal (c'est-à-dire vomissements, augmentation de la sécrétion gastrique, érosions gastriques, inflammation des intestins) et cardiaque (c'est-à-dire hémorragies focales, dépôts d'hémosidérine et infiltrations de cellules lympho-histiocytaires dans l'oreillette droite chez le chien, ainsi qu'une diminution de la pression artérielle et une augmentation de la fréquence cardiaque chez le rat, le cobaye et le chien).

Une toxicité spécifique aux rongeurs au niveau des muqueuses nasales a été observée dans des études de toxicité à doses répétées et de carcinogénicité. Cet effet semble être dû à un intermédiaire de l'ADCP (4-amino-3,5-dichloro-pyridine) N-oxyde, formé spécifiquement dans la muqueuse olfactive des rongeurs, avec une affinité spéciale de liaison dans ces espèces (c'est-à-dire la souris, le rat et le hamster).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Povidone
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en PVC/PVDC/aluminium en boîtes de 28 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/10/636/008 28 comprimés

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 5 juillet 2010
Date du dernier renouvellement : 20 mai 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Daxas 500 microgrammes comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 500 microgrammes de roflumilast.

Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé pelliculé contient 198,64 mg de lactose monohydraté.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé jaune de 9 mm, en forme de « D » portant l'inscription « D » sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Daxas est indiqué en traitement continu de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère (VEMS post bronchodilatateur inférieur à 50 % de la valeur théorique) associée à une bronchite chronique, chez les patients adultes présentant des antécédents d'exacerbations répétées, en complément d'un traitement bronchodilatateur.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Dose initiale
La dose initiale recommandée est de 1 comprimé de 250 microgrammes de roflumilast par jour pendant 28 jours.

Cette phase d'initiation a pour objectif de diminuer les effets indésirables pouvant survenir en début de traitement et entrainant l'abandon précoce du traitement. Néanmoins, cette dose de 250 microgrammes en une prise par jour est inférieure à la dose thérapeutique d'entretien préconisée et doit donc être limitée à la phase d'initiation (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Dose d'entretien
Après 28 jours de traitement à la dose initiale de 250 microgrammes en une prise par jour, la posologie sera augmentée à 500 microgrammes de roflumilast en une prise par jour.

L'effet attendu avec le roflumilast 500 microgrammes peut n'apparaitre qu'après plusieurs semaines (voir rubriques 5.1 et 5.2). L'effet du roflumilast 500 microgrammes a été étudié au cours d'essais cliniques dont la durée pouvait aller jusqu'à un an et ce dosage est destiné au traitement d'entretien.

Populations particulières

Sujets âgés
Il n'y a pas lieu d'envisager une adaptation de la posologie.

Insuffisants rénaux
Il n'y a pas lieu d'envisager une adaptation de la posologie.

Insuffisants hépatiques
Les données cliniques disponibles sur l'utilisation du roflumilast chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh A) sont insuffisantes et ne permettent pas de recommander d'adaptation posologique (voir rubrique 5.2). C'est pourquoi, Daxas doit être utilisé avec précaution chez ces patients.
Daxas ne doit pas être administré chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, score de Child-Pugh B ou C (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique
Il n'y a pas de justification à l'utilisation de Daxas dans la population pédiatrique (enfants et adolescents de moins de 18 ans) pour l'indication BPCO.

Mode d'administration

Voie orale.
Le comprimé doit être avalé avec de l'eau et pris tous les jours à la même heure avec ou sans aliment.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh B ou C).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant de débuter un traitement par Daxas, les patients doivent être informés des risques associés à ce traitement ainsi que des précautions visant à les limiter.

Traitement de secours

Daxas n'est pas indiqué en traitement de secours pour soulager les bronchospasmes aigus.

Diminution du poids

Au cours des études d'une durée d'un an (M2-124, M2-125), une diminution du poids corporel a été observée plus fréquemment chez les patients traités par roflumilast par rapport aux patients sous placebo. Après l'arrêt du roflumilast, la majorité des patients avait repris du poids après 3 mois.
Le poids des patients présentant une insuffisance pondérale doit être contrôlé à chaque visite. Il doit être conseillé aux patients de se peser à intervalles réguliers. En cas de diminution de poids inexpliquée et importante, la prise de roflumilast doit être arrêtée et la surveillance du poids corporel poursuivie.

Situations cliniques particulières

En l'absence de données, le traitement par roflumilast ne doit pas être initié, et un traitement en cours doit être arrêté, chez les patients atteints de maladies immunitaires sévères (exemple : infection à VIH, sclérose en plaques, lupus érythémateux, leuco-encéphalopathie multifocale progressive), de maladies infectieuses aiguës sévères, de cancers (sauf carcinome baso-cellulaire) ou chez les patients traités par des médicaments immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine, infliximab, étanercept ou corticoïdes oraux au long cours, à l'exclusion des cures courtes de corticoïdes systémiques). Les

données chez les patients présentant des infections latentes telles qu'une tuberculose, une hépatite virale, un herpès ou un zona sont limitées.
L'utilisation du roflumilast chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (NYHA stades 3 et 4) n'a pas été étudiée. Elle est donc déconseillée.

Troubles psychiatriques

La prise de roflumilast s'accompagne d'une augmentation du risque de troubles psychiatriques tels qu'une insomnie, une anxiété, de la nervosité et une dépression. De rares cas d'idées et de comportements suicidaires, avec pour certains passages à l'acte, ont été observés, chez des patients avec ou sans antécédent de dépression, survenant en général au cours des premières semaines de traitement (voir rubrique 4.8). Les risques et bénéfices de l'initiation ou de la poursuite d'un traitement par roflumilast doivent être évalués avec soin chez les patients présentant ou ayant déjà présenté de tels symptômes psychiatriques ou les patients chez lesquels la prise concomitante de médicaments susceptibles de causer des troubles psychiatriques est envisagée. Le roflumilast n'est pas recommandé chez les patients présentant des antécédents de dépression associée à des idées ou à des comportements suicidaires. Il doit être demandé aux patients et aux personnels soignants d'informer le médecin traitant de tout changement de comportement ou d'humeur et de toute apparition d'idée suicidaire. En cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes psychiatriques ou si des idées ou tentatives de suicide apparaissent, il est recommandé d'interrompre le traitement avec le roflumilast.

Intolérance persistante

Les effets indésirables tels que diarrhée, nausées, douleurs abdominales et céphalées surviennent principalement au cours des premières semaines de traitement et disparaissent pour la plupart avec la poursuite du traitement. Cependant, en cas d'intolérance persistante, le traitement par roflumilast doit être réévalué. Cette situation pourrait survenir chez des populations particulières chez lesquelles une exposition plus élevée peut être observée comme les populations non fumeuses, de race noire et de sexe féminin (voir rubrique 5.2). C'est également le cas chez les patients recevant un traitement concomitant par les inhibiteurs des CYP1A2/2C19/3A4 (tels que la fluvoxamine et la cimétidine) ou l'inhibiteur des CYP1A2/3A4, l'énoxacine (voir rubrique 4.5).

Poids corporel inférieur à 60 kg

Le traitement par roflumilast peut majorer le risque de troubles du sommeil (essentiellement des insomnies) chez les patients ayant un poids corporel initial inférieur à 60 kg, en raison d'une activité inhibitrice totale des PDE-4 plus élevée chez ces patients (voir rubrique 4.8).

Théophylline

En raison de l'absence de données cliniques concernant l'association à la théophylline en traitement continu, le traitement concomitant par la théophylline est déconseillé.

Teneur en lactose

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interactions ont été uniquement réalisées chez l'adulte.

La N-oxydation du roflumilast en roflumilast-N-oxyde par CYP3A4 et CYP1A2 est une étape majeure du métabolisme du roflumilast. Le roflumilast comme le roflumilast-N-oxyde présentent une activité inhibitrice intrinsèque des phosphodiestérases-4 (PDE-4). Par conséquent, après l'administration de roflumilast, l'inhibition totale des PDE-4 est considérée comme l'effet conjugué du roflumilast et du

roflumilast-N-oxyde. Des études d'interaction avec l'inhibiteur des CYP1A2/3A4, l'énoxacine, et les inhibiteurs des CYP1A2/2C19/3A4, la cimétidine et la fluvoxamine, ont montré des augmentations de l'activité inhibitrice totale des PDE-4 de 25 %, 47 % et 59 % respectivement. La posologie étudiée de fluvoxamine était de 50 mg. L'association de roflumilast à ces substances actives pourrait entraîner une augmentation de l'exposition et une intolérance persistante. Dans ce cas, le traitement par roflumilast doit être réévalué (voir rubrique 4.4).

L'administration de l'inducteur enzymatique du cytochrome P450, la rifampicine, a entraîné une diminution de l'activité inhibitrice totale des PDE-4 d'environ 60 %. Par conséquent, l'utilisation d'inducteurs enzymatiques puissants du cytochrome P450 (par exemple, phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne) peut réduire l'efficacité thérapeutique du roflumilast. Le traitement par roflumilast n'est donc pas recommandé chez les patients recevant des inducteurs enzymatiques puissants du cytochrome P450.

Des études cliniques d'interaction avec les inhibiteurs du CYP3A4, l'érythromycine et le kétoconazole, ont montré des augmentations de 9% de l'activité inhibitrice totale des PDE-4. La co-administration avec la théophylline a entraîné une augmentation de 8 % de l'activité inhibitrice totale des PDE-4 (voir rubrique 4.4). Dans une étude d'interaction avec un contraceptif oral contenant du gestodène et de l'éthinyl-oestradiol, l'activité inhibitrice totale des PDE-4 a été augmentée de 17 %. Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire chez les patients recevant ces principes actifs.

Il n'a pas été observé d'interaction avec le salbutamol, le formotérol ou le budésonide par voie inhalée ni avec le montélukast, la digoxine, la warfarine, le sildénafil ou le midazolam administrés per os.

L'administration concomitante avec un antiacide (association d'hydroxydes d'aluminium et de magnésium) n'a pas modifié l'absorption ou la pharmacocinétique du roflumilast et de son métabolite N-oxyde.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. Le roflumilast n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Grossesse

Les données sur l'utilisation du roflumilast chez la femme enceinte sont limitées.

Des études chez l'animal ont démontré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le roflumilast est déconseillé pendant la grossesse.

Il a été démontré chez la rate gravide que le roflumilast traverse le placenta.

Allaitement

Les données pharmacocinétiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence un passage du roflumilast ou de ses métabolites dans le lait. Un risque chez l'enfant allaité ne peut pas être exclu. La prise de roflumilast est déconseillée pendant l'allaitement.

Fertilité

Dans une étude sur la spermatogenèse chez l'homme, le roflumilast 500 microgrammes n'a pas eu d'effet sur les paramètres évaluant l'activité séminale ou sur les hormones de la reproduction pendant la période de 3 mois de traitement ni pendant les 3 mois suivant l'arrêt du traitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Daxas n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont une diarrhée (5,9 %), une diminution du poids (3,4 %), des nausées (2,9 %), des douleurs abdominales (1,9 %) et des céphalées (1,7 %). Ces effets indésirables sont survenus principalement au cours des premières semaines de traitement et la plupart d'entre eux ont disparu avec la poursuite du traitement.

Tableau des effets indésirables

Dans le tableau ci-dessous, les effets indésirables sont classés par fréquence selon la classification MedDRA :

Très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100 à <1/10) ; peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100) ; rare (≥1/10 000 à <1/1 000) ; très rare (<1/10 000) ; fréquence inconnue (ne pouvant être estimée à partir des données disponibles).

Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Effets indésirables avec le roflumilast au cours des études cliniques dans la BPCO et durant la commercialisation

Fréquence / **Classe Système-Organe**	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité	Œdème de Quincke
Affections endocriniennes			Gynécomastie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution du poids Diminution de l'appétit		
Troubles psychiatriques	Troubles du sommeil	Anxiété	Idées et comportements suicidaires* Dépression Nervosité Accès de panique
Affections du système nerveux	Céphalées	Tremblements Vertiges Etourdissements	Dysgueusie
Affections cardiaques		Palpitations	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Infections respiratoires (pneumonie exclue)
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Nausées Douleurs abdominales	Gastrite Vomissements Reflux gastro-oesophagien Dyspepsie	Rectorragies Constipation

Fréquence / Classe Système-Organe	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections hépatobiliaires			Augmentation des gamma-GT Augmentation de l'aspartate-aminotransferase (AST)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée	Urticaire
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Contractures et faiblesse musculaires Myalgies Dorsalgies	Augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) sanguine
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Malaise Asthénie Fatigue	

Description d'effets indésirables spécifiques
* Au cours des études cliniques et durant la commercialisation du produit, de rares cas d'apparition d'idées et de comportements suicidaires, dont certains avec passage à l'acte, ont été rapportés. Il doit être demandé aux patients et aux personnels soignants d'informer le médecin traitant de toute apparition d'idées suicidaires (voir également la rubrique 4.4).

Autres populations spécifiques

Sujets âgés
Une incidence plus élevée de troubles du sommeil (essentiellement des insomnies) a été observée, dans l'étude RO-2455-404-RD, chez les patients âgés de 75 ans ou plus et traités par roflumilast, comparativement au groupe placebo (3,9 % contre 2,3 %). L'incidence observée était également plus élevée chez les patients de moins de 75 ans traités par roflumilast, comparativement au groupe placebo (3,1 % contre 2,0 %).

Poids corporel inférieur à 60 kg
Une incidence plus élevée de troubles du sommeil (essentiellement des insomnies) a été observée, dans l'étude RO-2455-404-RD, chez des patients de moins de 60 kg et traités par roflumilast, comparativement au groupe placebo (6.0 % contre 1,7 %). L'incidence observée était de 2,5 % contre 2,2 % chez les patients de 60 kg et plus, traités par roflumilast, comparativement au groupe placebo.

Traitement concomitant avec des antagonistes muscariniques de longue durée d'action (LAMA)

Une incidence plus élevée de perte de poids, de diminution de l'appétit, de céphalée et de dépression a été observée dans l'étude RO-2455-404-RD chez des patients traités par du roflumilast, des antagonistes muscariniques de longue durée d'action (LAMA), des corticoïdes inhalés (CSI) et des béta2 mimétiques longue durée d'action (LABA) de façon concomitante, comparativement au groupe de patients traités par roflumilast, CSI et LABA de façon concomitante.

La différence d'incidence entre le roflumilast et le placebo était quantitativement supérieure avec l'administration concomitante de LAMA pour la perte de poids (7,2 % contre 4,2 %), la diminution de l'appétit (3,7 % contre 2 %), la céphalée (2,4 % contre 1,1 %) et la dépression (1,4 % contre -0,3 %).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir annexe V.

4.9 Surdosage

Symptômes

Au cours des études de phase I, les symptômes suivants ont été observés avec une fréquence plus élevée consécutivement à l'administration orale de doses uniques de 2 500 microgrammes et d'une dose unique de 5 000 microgrammes (dix fois la dose préconisée) : céphalées, troubles gastro-intestinaux, sensation vertigineuse, palpitations, étourdissements, peau moite et hypotension.

Conduite à tenir

En cas de surdosage, il est conseillé de veiller au maintien des fonctions vitales par des soins médicaux adaptés. Compte tenu de la forte liaison de roflumilast aux protéines, il est peu probable que l'hémodialyse soit une méthode d'élimination efficace. Il n'est pas établi que le roflumilast soit dialysable par dialyse péritonéale.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes, autres médicaments systémiques pour les syndromes obstructifs des voies aériennes, code ATC: R03DX07

Mécanisme d'action

Le roflumilast est un principe actif anti-inflammatoire non stéroïdien inhibiteur des PDE-4, conçu pour cibler à la fois l'inflammation systémique et l'inflammation pulmonaire associées à la BPCO. Son mécanisme d'action est l'inhibition des PDE-4, une enzyme majeure impliquée dans le métabolisme de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) présent dans les cellules structurales et inflammatoires impliquées dans la pathogenèse de la BPCO. Le roflumilast cible les sous-types PDE-4A, 4B et 4D avec une activité comparable dans la fourchette nanomolaire. L'affinité pour le sous-type PDE-4C est 5 à 10 fois inférieure. Ce mécanisme d'action et cette sélectivité s'appliquent également au roflumilast-N-oxyde, le principal métabolite actif du roflumilast.

Effets pharmacodynamiques

L'inhibition des PDE-4 conduit à une augmentation des concentrations intracellulaires de l'AMPc et atténue les dysfonctionnements, liés à la BPCO, des leucocytes, des cellules musculaires lisses vasculaires des poumons et des voies aériennes, des cellules endothéliales et épithéliales des voies aériennes ainsi que des fibroblastes, dans des modèles expérimentaux. Lors de la stimulation *in vitro* de neutrophiles, monocytes, macrophages ou lymphocytes humains, le roflumilast et le roflumilast-N-oxyde freinent la libération de médiateurs inflammatoires tels que le leucotriène B4, les espèces réactives de l'oxygène, le facteur de nécrose tumorale α, l'interféron γ et le granzyme B. Chez les patients atteints de BPCO, le roflumilast a diminué le taux de neutrophiles dans les expectorations. Par ailleurs, le roflumilast a atténué l'afflux de neutrophiles et d'éosinophiles dans les voies aériennes lors d'une épreuve à l'endotoxine chez des volontaires sains.

Efficacité et sécurité clinique
Dans deux études confirmatoires identiques d'une durée d'un an (M2-124 et M2-125) et deux études supplémentaires de six mois (M2-127 et M2-128), 4 768 patients au total ont été randomisés et traités, dont 2 374 traités par roflumilast. Ces études ont été menées en double aveugle contre placebo, en groupes parallèles.

Dans les études d'un an, ont été inclus des patients avec des antécédents de BPCO sévère à très sévère [VEMS (volume expiratoire maximal par seconde) ≤ 50 % de la valeur théorique] associée à une bronchite chronique, ayant eu au moins une exacerbation documentée au cours de l'année précédente et symptomatiques à l'inclusion d'après leur score de toux et d'expectorations. L'utilisation de béta2 mimétiques longue durée d'action était autorisée dans les études et environ 50 % des patients en ont utilisés. L'utilisation d'anticholinergiques de courte durée d'action était autorisée pour les patients ne recourant pas aux béta2 mimétiques longue durée d'action. Les traitements de secours (salbutamol ou albutérol) étaient autorisés à la demande. L'utilisation de corticoïdes inhalés et de théophylline pendant les études était interdite. Les patients sans antécédents d'exacerbations ont été exclus.

Dans une analyse ayant groupé les données des deux études d'un an, M2-124 et M2-125, le roflumilast à la dose de 500 microgrammes, administré une fois par jour, a entraîné une amélioration significative de la fonction pulmonaire, par rapport au placebo, de 48 ml en moyenne (VEMS pré bronchodilatateur, critère principal, p<0,0001), et de 55 ml (VEMS post bronchodilatateur, p<0,0001). L'amélioration de la fonction pulmonaire est apparue lors de la première visite après 4 semaines de traitement et s'est maintenue pendant un an (jusqu'à la fin de la période de traitement). Le taux (par patient et par an) d'exacerbations modérées (nécessitant un traitement par corticoïdes systémiques) ou sévères (entraînant une hospitalisation et/ou le décès) après un an était de 1,142 avec roflumilast et de 1,374 avec le placebo ce qui correspond à une réduction relative du risque de 16,9 % (IC 95 % : 8,2 % à 24,8 %) (critère principal, p=0,0003). Les effets étaient comparables, indépendamment d'un traitement antérieur par corticoïdes inhalés ou d'un traitement associé par béta2 mimétiques longue durée d'action. Dans le sous-groupe de patients avec des antécédents d'exacerbations répétées (au moins 2 exacerbations au cours de l'année précédente), le taux d'exacerbations était de 1,526 avec roflumilast et de 1,941 avec le placebo ce qui correspond à une réduction relative du risque de 21,3 % (IC 95 % : 7,5 % à 33,1 %). Dans le sous-groupe des patients présentant une BPCO modérée, le roflumilast n'a pas significativement diminué le taux d'exacerbations par rapport au placebo.
La diminution des exacerbations modérées ou sévères avec le roflumilast et béta2 mimétiques longue durée d'action par rapport au placebo et béta2 mimétiques longue durée d'action était de 21 % en moyenne (p=0,0011). La diminution respective des exacerbations constatée chez les patients sans traitement concomitant par béta2 mimétiques longue durée d'action était de 15 % en moyenne (p=0,0387). Le nombre de patients qui sont décédés, toutes causes confondues, était identique chez les patients traités par roflumilast et ceux traités par le placebo (42 décès dans chaque groupe ; 2,7 % dans chaque groupe ; analyse groupée).

Au total, 2 690 patients ont été inclus et randomisés dans deux études annexes d'une durée d'un an (M2-111 et M--112). Contrairement aux deux études confirmatoires, des antécédents de bronchite chronique et d'exacerbations de BPCO n'étaient pas requis pour l'inclusion des patients. Les corticoïdes inhalés ont été utilisés chez 809 (61 %) des patients traités par roflumilast, tandis que l'utilisation de béta2 mimétiques longue durée d'action et de théophylline était interdite. Le roflumilast 500 microgrammes, administré une fois par jour, a entraîné une amélioration significative de la fonction pulmonaire, par rapport au placebo, de 51 ml en moyenne (VEMS pré bronchodilatateur, p<0,0001) et de 53 ml (VEMS post bronchodilatateur, p<0,0001). Le taux d'exacerbations (telles que définies au protocole) n'a pas été significativement réduit par roflumilast dans aucune de ces deux études (réduction relative du risque : 13,5 % dans l'étude M2-111 et 6,6 % dans l'étude M2-112 ; p=non significatif). La fréquence des effets indésirables était indépendante d'un traitement concomitant par corticoïdes inhalés.

Deux études complémentaires d'une durée de six mois (M2-127 et M2-128) ont inclus des patients présentant des antécédents de BPCO depuis au moins 12 mois avant l'inclusion. Les deux études ont inclus des patients au stade modéré à sévère avec une obstruction non réversible des voies aériennes et un VEMS de 40 % à 70 % de la valeur théorique. Le traitement par roflumilast ou placebo a été ajouté au traitement continu par un bronchodilatateur de longue durée d'action, notamment le salmétérol dans l'étude M2-127 et le tiotropium dans l'étude M2-128. Dans ces deux études de six mois, le VEMS pré bronchodilatateur a été amélioré de manière significative de 49 ml (critère principal, p<0,0001) au-delà de l'effet bronchodilatateur du traitement concomitant par salmétérol dans l'étude M2-127, et de 80 ml (critère principal, p<0,0001) en plus du traitement concomitant par tiotropium dans l'étude M2-128.

L'étude RO-2455-404-RD était une étude d'un an conduite chez des patients atteints de BPCO ayant un VEMS initial < 50 % de la valeur normale attendue (avant utilisation d'un bronchodilatateur) et des antécédents d'exacerbations fréquentes. L'étude évaluait l'effet du roflumilast sur le taux d'exacerbations de BPCO chez des patients traités avec des associations à dose fixe de LABA et de corticoïdes inhalés, comparativement au placebo. Un total de 1 935 patients ont été randomisés pour recevoir un traitement en double aveugle et environ 70 % d'entre eux prenaient également un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (LAMA) tout au long de l'étude. Le critère d'évaluation principal était la réduction du taux d'exacerbations de BPCO modérées ou sévères par patient par an. Le taux d'exacerbations de BPCO sévères et les modifications du VEMS étaient des critères d'évaluation secondaires.

Tableau 2. Résumé des critères d'évaluation des exacerbations de BPCO dans l'étude RO-2455-404-RD

Classification des exacerbations	**Modèle d'analyse statistique**	**Roflumilast (N = 969) Taux (n)**	**Placebo (N = 966) Taux (n)**	**Rapport roflumilast/placebo**			**Valeur de p bilatérale**
				Rapport des taux	**Variation (%)**	**IC à 95 %**	
Modérée ou sévère	Régression de Poisson	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753, 1,002	0,0529
Modérée	Régression de Poisson	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775, 1,078	0,2875
Sévère	Régression binomiale négative	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601, 0,952	0,0175

Une tendance à la réduction des exacerbations modérées ou sévères était observée chez les sujets traités par roflumilast, par rapport au placebo sur 52 semaines, sans qu'elle soit statistiquement significative (Tableau 2). Une analyse de sensibilité préspécifiée utilisant un modèle de régression binomiale négative a montré une différence statistiquement significative de -14,2 % (rapport de taux : 0,86 ; IC à 95 % : 0,74 à 0,99).

Les rapports des taux d'abandons estimés dans un modèle de régression de Poisson étaient significatifs dans l'analyse per protocole et non-significatifs dans l'analyse de sensibilité en intention de traiter, et étaient respectivement égaux à 0,81 (IC à 95 % : 0,69 à 0,94) et 0,89 (IC à 95 % : 0,77 à 1,02).

Des réductions ont été obtenues dans le sous-groupe de patients traités de façon concomitante avec un LAMA (rapport de taux : 0.88 ; IC à 95 % : 0,75 à 1,04) et dans le sous-groupe de patients non traités avec un LAMA (rapport de taux : 0,83 ; IC à 95 % : 0,62 à 1,12).

Le taux d'exacerbations sévères était globalement réduit dans le groupe de patients (rapport de taux : 0,76 ; IC à 95 % : 0,60 à 0,95) avec un taux de 0,24 par patient/année, comparativement à un taux de 0,32 par patient/année chez les patients sous placebo. Une réduction similaire a été observée dans le sous-groupe de patients traités de façon concomitante avec des LAMA (rapport des taux : 0,77 ; IC à 95 % : 0,60 à 0,99) et dans le sous-groupe non traité avec des LAMA (rapport des taux : 0,71 ; IC à 95 % : 0,42 à 1,20).

Une amélioration de la fonction pulmonaire était observée au bout de 4 semaines (maintenue sur 52 semaines) avec le roflumilast. Le VEMS après utilisation d'un bronchodilatateur a augmenté dans le groupe roflumilast de 52 ml (IC à 95 % : 40, 65 ml) et diminué dans le groupe placebo de 4 ml (IC à 95 % : -16, 9 ml). Une amélioration cliniquement significative du VEMS post bronchodilatateur de 56 ml était observée en faveur du roflumilast par rapport au placebo (IC à 95 % : 38, 73 ml).

Dix-sept (1,8 %) patients du groupe roflumilast et 18 (1,9 %) patients du groupe placebo sont décédés pendant la période de traitement en double aveugle avec des causes diverses et 7 (0,7 %) patients de chaque groupe sont décédés des suites d'une exacerbation de BPCO. La proportion de patients ayant

développé au moins un événement indésirable pendant la période de traitement en double aveugle était de 648 (66,9 %) patients et 572 (59,2 %) patients dans les groupes roflumilast et placebo, respectivement. Les effets indésirables observés avec le roflumilast dans l'étude RO-2455-404-RD correspondaient à ceux mentionnés dans la rubrique 4.8.

Le nombre de patients ayant quitté l'étude pour des raisons diverses était plus important dans le groupe roflumilast (27,6 %) que dans le groupe placebo (19,8 %) (rapport des risques : 1,40 ; IC à 95 % : 1,19 à 1,65). Les principaux motifs d'interruptions de l'étude étaient le retrait du consentement et le signalement d'événements indésirables.

Étude de recherche de la dose initiale

La tolérance du roflumilast a été évaluée dans une étude de 12 semaines, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles (RO-2455-302-RD) chez des patients présentant une BPCO sévère associée à une bronchite chronique. Les patients inclus dans cette étude devaient avoir eu au moins une exacerbation au cours de l'année précédente et recevoir un traitement continu conventionnel de la BPCO depuis au moins 12 semaines. Au total, 1 323 patients ont été randomisés pour recevoir soit le roflumilast 500 microgrammes une fois par jour pendant 12 semaines (n=443), soit le roflumilast 500 microgrammes un jour sur deux pendant 4 semaines suivi du roflumilast 500 microgrammes une fois par jour pendant 8 semaines (n=439) soit le roflumilast 250 microgrammes une fois par jour pendant 4 semaines suivi du roflumilast 500 microgrammes une fois par jour pendant 8 semaines (n=441).

Sur l'ensemble de la période de traitement de 12 semaines, le pourcentage de patients arrêtant le traitement quel qu'en soit le motif a été statistiquement significativement plus faible chez les patients recevant initialement le roflumilast 250 microgrammes une fois par jour pendant 4 semaines suivi du roflumilast 500 microgrammes une fois par jour pendant 8 semaines (18,4 %) comparativement aux patients recevant le roflumilast 500 microgrammes une fois par jour pendant 12 semaines (24,6 % ; odds ratio 0,66, IC à 95 % [0,47, 0,93], p=0,017). Le taux d'arrêt de traitement dans le groupe de patients recevant 500 microgrammes un jour sur deux pendant 4 semaines suivis de 500 microgrammes une fois par jour pendant 8 semaines n'était pas statistiquement significativement différent de celui du groupe des patients recevant 500 microgrammes une fois par jour pendant 12 semaines. Le pourcentage de patients présentant un événement indésirable dit « d'intérêt » apparu sous traitement, défini comme diarrhée, nausées, céphalées, diminution de l'appétit, insomnie et douleurs abdominales (critère secondaire d'évaluation), était statistiquement significativement plus faible dans le groupe des patients recevant initialement le roflumilast 250 microgrammes une fois par jour pendant 4 semaines suivi du roflumilast 500 microgrammes une fois par jour pendant 8 semaines (45,4 %) comparativement à celui des patients recevant le roflumilast 500 microgrammes une fois par jour pendant 12 semaines (54,2 %, odds ratio 0,63, IC à 95 % [0,47, 0,83], p=0.001). Le taux d'effets indésirables dits « d'intérêt » observé dans le groupe des patients recevant 500 microgrammes un jour sur deux pendant 4 semaines suivis de 500 microgrammes par jour pendant 8 semaines n'était pas statistiquement significativement différent de celui observé dans le groupe des patients recevant 500 microgrammes une fois par jour pendant 12 semaines.

Les patients recevant une dose de 500 microgrammes une fois par jour ont présenté une activité médiane inhibitrice des PDE4 de 1,2 et ceux recevant une dose de 250 microgrammes par jour ont présenté une activité inhibitrice médiane des PDE4 de 0,6. Ces données prennent en compte les patients n'ayant pas toléré la dose de 500 microgrammes et dont le traitement a été relayé à la dose réduite de 250 microgrammes. L'administration au long cours de la dose de 250 microgrammes n'a pas induit une inhibition suffisante des PDE4 pour exercer une efficacité clinique suffisante. La dose de 250 microgrammes par jour est une dose infra-thérapeutique et elle doit donc être réservée à la phase d'initiation des 28 premiers jours du traitement (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le roflumilast dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de la broncho-pneumopathie chronique obstructive (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le roflumilast est largement métabolisé chez l'homme, avec la formation d'un métabolite actif principal, le roflumilast-N-oxyde. Du fait que le roflumilast et le roflumilast-N-oxyde contribuent tous les deux à l'activité inhibitrice des PDE-4 *in vivo*, les caractéristiques pharmacocinétiques reposent sur l'activité inhibitrice totale des PDE-4 (c'est-à-dire l'exposition totale au roflumilast et au roflumilast-N-oxyde).

Absorption

La biodisponibilité absolue du roflumilast après une dose orale de 500 microgrammes est d'environ 80 %. Les concentrations plasmatiques maximales de roflumilast sont généralement atteintes environ une heure après l'administration (fourchette : 0,5 à 2 heures) à jeun. Les concentrations maximales du métabolite N-oxyde sont atteintes après environ huit heures (fourchette : 4 à 13 heures). La prise d'aliments n'a pas d'effet sur l'activité inhibitrice totale des PDE-4, mais retarde d'une heure l'atteinte de la concentration maximale (t_{max}) de roflumilast et réduit la C_{max} d'environ 40 %. Cependant, la C_{max} et le t_{max} de roflumilast-N-oxyde restent inchangés.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 99 % et 97% pour le roflumilast et son métabolite N-oxyde respectivement. Le volume de distribution pour une dose unique de 500 microgrammes de roflumilast est d'environ 2,9 l/kg. En raison de ses propriétés physico-chimiques, le roflumilast est facilement distribué aux organes et aux tissus, y compris le tissu adipeux, chez la souris, le hamster et le rat. Une phase initiale de distribution, avec une pénétration importante des tissus, est suivie d'une phase importante d'élimination du tissu adipeux, le plus probablement due à une transformation de la molécule princeps en roflumilast-N-oxyde. Ces études chez le rat avec du roflumilast radio-marqué ont également montré une faible pénétration à travers la barrière hémato-encéphalique. Il n'y a pas d'argument en faveur d'une accumulation spécifique ou d'une rétention de roflumilast ni de ses métabolites dans les organes et le tissu adipeux.

Biotransformation

Le roflumilast est largement métabolisé via des réactions de Phase I (cytochrome P450) et de Phase II (conjugaison). Le métabolite N-oxyde est le principal métabolite observé dans le plasma humain. L'ASC plasmatique du métabolite N-oxyde est en moyenne dix fois supérieure à l'ASC plasmatique de roflumilast. Par conséquent, on estime que le métabolite N-oxyde contribue majoritairement à l'activité inhibitrice totale des PDE-4 *in vivo*.

Des études *in vitro* et des études cliniques d'interaction suggèrent que le métabolisme du roflumilast en son métabolite N-oxyde est médié par CYP1A2 et 3A4. Des données complémentaires issues d'études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains, ont montré que ni le roflumilast ni le roflumilast-N-oxyde, à des concentrations plasmatiques thérapeutiques, n'inhibe les isoenzymes CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, ou 4A9/11. Par conséquent, il y a une faible probabilité d'interactions significatives avec des substances métabolisées par ces isoenzymes du cytochrome P450. De plus, des études *in vitro* ont démontré l'absence d'induction des isoenzymes CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, ou 3A4/5 et seulement une faible induction de l'isoenzyme CYP2B6 par le roflumilast.

Élimination

La clairance plasmatique après perfusion intraveineuse courte de roflumilast est d'environ 9,6 l/h. Après une dose orale, la demi-vie plasmatique médiane effective du roflumilast et de son métabolite N-oxyde est d'environ 17 et 30 heures, respectivement. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre du roflumilast et de son métabolite N-oxyde sont respectivement atteintes après environ 4 jours et 6 jours d'un traitement en une seule prise quotidienne. Après administration orale ou intraveineuse de roflumilast radio-marqué, environ 20 % de la radioactivité est retrouvée dans les fèces et 70 % dans les urines sous forme de métabolites inactifs.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique de roflumilast et de son métabolite N-oxyde est proportionnelle à la dose dans une fourchette de doses allant de 250 microgrammes à 1 000 microgrammes.

Populations particulières

L'activité inhibitrice totale des PDE-4 était plus élevée chez les sujets âgés, les femmes et les sujets n'appartenant pas à la race caucasienne. L'activité inhibitrice totale des PDE-4 était légèrement diminuée chez les fumeurs. Aucune de ces modifications n'a été considérée comme cliniquement significative. Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez ces patients. L'association de ces facteurs chez les femmes non fumeuses de race noire pourrait être à l'origine d'une élévation de l'exposition et d'une intolérance persistante. Dans ce cas, le traitement par roflumilast doit être réévalué (voir rubrique 4.4).

Dans l'étude RO-2455-404-RD, comparativement à la population générale, l'activité inhibitrice totale des PDE-4 déterminée à partir des fractions non liées *ex vivo* s'est révélée 15 % supérieure chez les patients de 75 ans et plus et 11 % supérieure chez les patients ayant un poids corporel initial < 60 kg (voir la rubrique 4.4).

Insuffisance rénale
L'activité inhibitrice totale des PDE-4 a diminué de 9 % chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 10-30 ml/min). Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.

Insuffisance hépatique
La pharmacocinétique du roflumilast 250 microgrammes, administré une fois par jour, a été étudiée chez 16 patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (score de Child-Pugh A et B). Chez ces patients, l'activité inhibitrice totale des PDE-4 était augmentée d'environ 20 % chez les patients Child-Pugh A et d'environ 90 % chez les patients Child-Pugh B. Des simulations suggèrent une proportionnalité de dose entre le roflumilast 250 et 500 microgrammes chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère et modérée. Des précautions sont nécessaires chez les patients Child-Pugh A (voir rubrique 4.2). Les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (score de Child-Pugh B ou C) ne doivent pas être traités par roflumilast (voir rubrique 4.3).

5.3 Données de sécurité préclinique

Il n'y a pas d'argument en faveur d'un potentiel immunotoxique, dermo-sensibilisant ou phototoxique.

Une légère diminution de la fertilité masculine a été observée conjointement à une toxicité épididymaire chez le rat. Aucune toxicité épididymaire ou modification des paramètres séminaux n'était présente chez d'autres espèces de rongeurs ou non-rongeurs, y compris le singe, malgré des expositions plus importantes.

Dans l'une des deux études sur le développement embryofoetal chez le rat, une incidence accrue d'ossifications incomplètes de l'os du crâne a été observée à une dose induisant une toxicité maternelle. Dans l'une des trois études sur la fertilité et le développement embryofoetal chez le rat, des

pertes après l'implantation ont été observées. Des pertes après l'implantation n'ont pas été observées chez le lapin. Une prolongation de la gestation a été observée chez la souris.

La pertinence de ces résultats chez l'être humain est inconnue.

Les résultats les plus significatifs dans les études de pharmacologie de sécurité et de toxicologie ont été observés à des doses et avec une exposition supérieure à celles destinées à l'utilisation clinique. Ces résultats étaient principalement de type gastro-intestinal (c'est-à-dire vomissements, augmentation de la sécrétion gastrique, érosions gastriques, inflammation des intestins) et cardiaque (c'est-à-dire hémorragies focales, dépôts d'hémosidérine et infiltrations de cellules lympho-histiocytaires dans l'oreillette droite chez le chien, ainsi qu'une diminution de la pression artérielle et une augmentation de la fréquence cardiaque chez le rat, le cobaye et le chien).

Une toxicité spécifique aux rongeurs au niveau des muqueuses nasales a été observée dans des études de toxicité à doses répétées et de carcinogénicité. Cet effet semble être dû à un intermédiaire de l'ADCP (4-amino-3,5-dichloro-pyridine) N-oxyde, formé spécifiquement dans la muqueuse olfactive des rongeurs, avec une affinité spéciale de liaison dans ces espèces (c'est-à-dire la souris, le rat et le hamster).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau
Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Povidone
Stéarate de magnésium

Pelliculage
Hypromellose
Macrogol (4000)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en PVC/PVDC/aluminium en boîtes de 10, 14, 28, 30, 84, 90 ou 98 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/10/636/001	10 comprimés pelliculés
EU/1/10/636/002	30 comprimés pelliculés
EU/1/10/636/003	90 comprimés pelliculés
EU/1/10/636/004	14 comprimés pelliculés
EU/1/10/636/005	28 comprimés pelliculés
EU/1/10/636/006	84 comprimés pelliculés
EU/1/10/636/007	98 comprimés pelliculés

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 05 juillet 2010
Date du dernier renouvellement : 20 mai 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/

ANNEXE II

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Takeda GmbH
Site de production Oranienburg
Lehnitzstrasse 70-98
D-16515 Oranienburg
Allemagne

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :
- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR et de l'actualisation d'un PGR coïncident, les deux documents doivent être soumis en même temps.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	**Date**
ANX 2.1 – Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'engage à conduire une étude observationnelle comparative de la tolérance à long terme. Cette étude devra permettre la comparaison du taux de mortalité toutes causes confondues, de la survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs, d'apparition de cancer, d'hospitalisation toutes causes confondues, d'hospitalisation liée à une maladie respiratoire, de suicide ou d'hospitalisation liée à une tentative de suicide, de cas de dépression nouvellement diagnostiquée, de tuberculose ou d'hépatite virale B ou C chez les patients atteints de BPCO traités par roflumilast comparativement aux patients atteints de BPCO non traités par roflumilast.	Rapport d'étude final pour le 31/12/2022.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI CARTON POUR PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Daxas 250 microgrammes comprimés
roflumilast

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 250 microgrammes de roflumilast.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés – boîte d'initiation pour 28 jours

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS, S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/10/636/008 28 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

daxas 250 mcg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Daxas 250 microgrammes comprimés
roflumilast

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca (logo AstraZeneca)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI CARTON POUR PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Daxas 500 microgrammes comprimés pelliculés
roflumilast

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 500 microgrammes de roflumilast.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 comprimés pelliculés
14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés
90 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS, S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/10/636/001	10 comprimés pelliculés
EU/1/10/636/002	30 comprimés pelliculés
EU/1/10/636/003	90 comprimés pelliculés
EU/1/10/636/004	14 comprimés pelliculés
EU/1/10/636/005	28 comprimés pelliculés
EU/1/10/636/006	84 comprimés pelliculés
EU/1/10/636/007	98 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

daxas 500 mcg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Daxas 500 microgrammes comprimés
roflumilast

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca (logo AstraZeneca)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

BLISTER SEMAINIER

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Daxas 500 microgrammes comprimés
roflumilast

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca (logo AstraZeneca)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lundi Mardi Mercredi Jeudi Vendredi Samedi Dimanche

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Daxas 250 microgrammes comprimés
roflumilast

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien. Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :
1. Qu'est-ce que Daxas et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Daxas
3. Comment prendre Daxas
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Daxas
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Daxas et dans quel cas est-il utilisé

Daxas contient la substance active roflumilast, un médicament anti-inflammatoire appelé inhibiteur des phosphodiestérases-4. Le roflumilast réduit l'activité des phosphodiestérases-4, une protéine qui se trouve naturellement dans les cellules du corps. Lorsque l'activité de cette protéine est réduite, il y a moins d'inflammation dans les poumons. Ceci contribue à empêcher le rétrécissement des bronches associé à la **broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO).** Par conséquent, Daxas atténue les problèmes respiratoires.

Daxas est utilisé en traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère chez l'adulte ayant des épisodes fréquents d'aggravations des symptômes (appelées exacerbations) et qui ont une bronchite chronique. La BPCO est une affection pulmonaire de longue durée qui entraîne un resserrement (obstruction) des bronches ainsi qu'un épaississement et une irritation (inflammation) des parois des petites bronches. Cela conduit à des symptômes tels que toux, respiration sifflante, oppression de la poitrine ou difficulté à respirer. Daxas doit être utilisé en complément de bronchodilatateurs.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Daxas

Ne prenez jamais Daxas
- si vous êtes allergique au roflumilast ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous avez des problèmes de foie modérés ou sévères.

Avertissements et précautions
Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Daxas.

Accès soudain d'essoufflement
Daxas n'est pas destiné au traitement d'un accès d'essoufflement qui survient soudainement (bronchospasme aigu). Afin de soulager un accès soudain d'essoufflement, il est très important que votre médecin vous prescrive un autre médicament, que vous devez garder toujours avec vous, capable de parer à un tel accès. Daxas ne vous sera d'aucune aide dans cette situation.

Surveillance du poids
Vous devez vous peser à intervalles réguliers. Signalez à votre médecin si vous constatez une perte de poids non volontaire (non liée à un régime ou à un programme d'exercice physique) alors que vous prenez ce médicament.

Autres affections
L'utilisation de Daxas est déconseillée si vous avez une ou plusieurs des affections suivantes :
- maladies immunitaires sévères (par exemple, infection à VIH, sclérose en plaques, lupus érythémateux, ou leuco-encéphalopathie multifocale progressive)
- maladies infectieuses aiguës sévères (par exemple, hépatite aiguë)
- cancer (sauf carcinome baso-cellulaire, un type de cancer de la peau progressant lentement)
- insuffisance sévère de la fonction cardiaque.

Il n'y a pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de Daxas chez ces patients. Si l'une de ces maladies vous a été diagnostiquée, vous devez en informer votre médecin.

Les données sont également limitées chez les patients avec un diagnostic antérieur de tuberculose ou porteurs d'hépatite virale, d'herpès ou de zona. Si vous avez l'une de ces affections, parlez-en à votre médecin.

Symptômes à prendre en compte
Une diarrhée, des nausées, des douleurs abdominales ou des maux de tête pourraient apparaître au cours des premières semaines du traitement par Daxas. Si ces effets indésirables persistent au-delà de cette période, parlez-en à votre médecin.

Daxas n'est pas recommandé chez les patients présentant des antécédents de dépression associée à des idées ou des comportements suicidaires. Vous pourriez également ressentir une insomnie, de l'anxiété, de la nervosité ou une humeur dépressive. Avant de commencer un traitement par Daxas, informez votre médecin si vous souffrez de tels symptômes ou si vous êtes susceptible de prendre d'autres médicaments. En effet, certains d'entre eux pourraient augmenter la probabilité de ces effets indésirables. Vous ou le personnel qui vous soigne devez immédiatement informer votre médecin si vous constatez des modifications anormales de votre comportement ou de l'humeur ou si des idées suicidaires apparaissent.

Enfants et adolescents
Ne donnez pas ce médicament aux enfants et adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Daxas
Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, particulièrement les médicaments suivants :
- un médicament contenant de la théophylline (utilisé pour traiter des maladies respiratoires), ou
- un médicament utilisé dans le traitement d'une maladie immunitaire comme le méthotrexate, l'azathioprine, l'infliximab, l'étanercept ou un corticoïde par voie orale au long cours, ou
- un médicament contenant de la fluvoxamine (un médicament pour le traitement des troubles de l'anxiété et de la dépression), de l'énoxacine (un médicament pour le traitement d'infections bactériennes) ou de la cimétidine (un médicament pour le traitement des ulcères et des brûlures d'estomac).

L'effet de Daxas peut être diminué en cas d'association avec la rifampicine (un antibiotique) ou avec le phénobarbital, la carbamazépine ou la phénytoïne (des médicaments habituellement prescrits dans le traitement de l'épilepsie). Demandez conseil à votre médecin.

Daxas peut être pris avec d'autres médicaments utilisés dans le traitement de la BPCO, tels que des bronchodilatateurs ou des corticoïdes par voie inhalée ou par voie orale. N'interrompez pas la prise de ces médicaments et n'en réduisez pas la dose, sauf si votre médecin vous l'a conseillé.

Grossesse et allaitement
Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.
Vous ne devez pas projeter de devenir enceinte durant le traitement par ce médicament et vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement, car Daxas peut être néfaste pour le bébé à naître.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Daxas n'a pas d'effet sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

Daxas contient du lactose
Si votre médecin vous a prévenu de votre intolérance à certains sucres, consultez votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Daxas

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

- **Au cours des 28 premiers jours** – la dose initiale recommandée est de 1 comprimé à 250 microgrammes une fois par jour.
  - La dose initiale est une dose faible utilisée pour aider votre corps à s'habituer au médicament avant de passer à la dose complète. À cette dose faible, vous n'obtiendrez pas l'effet attendu du médicament – par conséquent, il est important que vous passiez à la dose complète (appelée « dose d'entretien ») après 28 jours.
- **Après 28 jours** – la dose d'entretien recommandée est de 1 comprimé à 500 microgrammes une fois par jour.

Avalez le comprimé avec un peu d'eau. Vous pouvez prendre ce médicament avec ou sans aliment. Prenez le comprimé tous les jours à la même heure.

Vous pourriez avoir besoin de prendre Daxas pendant plusieurs semaines avant d'obtenir un effet bénéfique.

Si vous avez pris plus de Daxas que vous n'auriez dû
Si vous avez pris plus de Daxas que vous n'auriez dû, vous pourriez ressentir les symptômes suivants : maux de tête, nausées, diarrhée, vertiges, palpitations, étourdissements, moiteur et baisse de la pression artérielle. Contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien. Si possible, emportez votre médicament et cette notice avec vous.

Si vous oubliez de prendre Daxas
Si vous avez oublié de prendre le comprimé à l'heure habituelle, prenez-le dès que vous vous en apercevez le jour même. Si, un jour, vous oubliez de prendre un comprimé de Daxas, prenez-le le lendemain à l'heure habituelle. Continuez à prendre le médicament à l'heure habituelle. Ne prenez pas de double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Daxas
Afin de maintenir le contrôle de votre fonction pulmonaire, vous devez prendre Daxas aussi longtemps que votre médecin vous l'a prescrit, même si vous n'avez pas de symptômes.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Une diarrhée, des nausées, des douleurs à l'estomac ou des maux de tête pourraient apparaître au cours des premières semaines du traitement par Daxas. Si ces effets indésirables persistent au-delà de cette période, parlez-en à votre médecin.

Certains effets indésirables peuvent être graves. Au cours des études cliniques et durant la commercialisation, de rares cas d'idées et comportements suicidaires (avec suicide dans certains cas) ont été rapportés. Veuillez signaler immédiatement à votre médecin si vous avez des idées suicidaires. Vous pourriez également ressentir une insomnie (fréquent), de l'anxiété (peu fréquent), de la nervosité (rare), un accès de panique (rare) ou des tendances dépressives (rare).

Dans certains cas peu fréquents, des réactions allergiques peuvent survenir. Les réactions allergiques peuvent affecter la peau et, dans de rares cas, peuvent provoquer un gonflement des paupières, du visage, des lèvres et de la langue, pouvant potentiellement conduire à des difficultés pour respirer et/ou une chute de la pression artérielle et une accélération des battements du cœur. Dans le cas d'une réaction allergique, arrêtez de prendre Daxas et contactez immédiatement votre médecin ou allez immédiatement aux urgences de l'hôpital le plus proche. Emportez tous vos médicaments et cette notice avec vous et donnez les informations complètes quant aux traitements que vous prenez.

Les autres effets indésirables sont :

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10)
- diarrhée, nausées, douleurs à l'estomac
- perte de poids, diminution de l'appétit
- maux de tête.

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100)
- tremblements, sensation de tête qui tourne (vertiges), étourdissements
- sensation de battements irréguliers ou rapides du cœur (palpitations)
- gastrite, vomissements
- remontée d'acide de l'estomac dans l'œsophage (régurgitations acides), indigestion
- éruption cutanée
- douleurs ou crampes musculaires, faiblesses musculaires
- douleurs du dos
- sensation de faiblesse ou fatigue, malaise.

Effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000)
- hypertrophie des seins chez l'homme
- diminution du goût
- infections respiratoires (pneumonie exclue)
- sang dans les selles, constipation
- augmentation des enzymes hépatiques et musculaires (constatée sur test sanguin)
- réactions cutanées de type urticaire.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en

annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Daxas

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étui et sur la plaquette thermoformée après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Daxas
La substance active est le roflumilast.

Chaque comprimé de Daxas 250 microgrammes contient 250 microgrammes de roflumilast. Les autres composants sont le lactose monohydraté (voir section 2, sous « Daxas contient du lactose »), l'amidon de maïs, la povidone, le stéarate de magnésium.

Comment se présente Daxas et contenu de l'emballage extérieur
Les comprimés de Daxas 250 microgrammes sont blancs à pratiquement blancs et portent l'inscription d'un « D » sur une face et de « 250 » sur l'autre face.
Chaque plaquette contient 28 comprimés.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

Fabricant
Takeda GmbH
Site de production Oranienburg
Lehnitzstraße 70-98,
16515 Oranienburg
Allemagne

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

Luxembourg/Luxemburg

АстраЗенека България ЕООД
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

AstraZeneca S.A./N.V.
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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

Notice : Information du patient

Daxas 500 microgrammes comprimés pelliculés
roflumilast

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien. Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :
1. Qu'est-ce que Daxas et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Daxas
3. Comment prendre Daxas
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Daxas
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Daxas et dans quel cas est-il utilisé

Daxas contient la substance active roflumilast, un médicament anti-inflammatoire appelé inhibiteur des phosphodiestérases-4. Le roflumilast réduit l'activité des phosphodiestérases-4, une protéine qui se trouve naturellement dans les cellules du corps. Lorsque l'activité de cette protéine est réduite, il y a moins d'inflammation dans les poumons. Ceci contribue à empêcher le rétrécissement des bronches associé à la **broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)**. Par conséquent, Daxas atténue les problèmes respiratoires.

Daxas est utilisé en traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sévère chez l'adulte ayant des épisodes fréquents d'aggravations des symptômes (appelées exacerbations) et qui ont une bronchite chronique. La BPCO est une affection pulmonaire de longue durée qui entraîne un resserrement (obstruction) des bronches ainsi qu'un épaississement et une irritation (inflammation) des parois des petites bronches. Cela conduit à des symptômes tels que toux, respiration sifflante, oppression de la poitrine ou difficulté à respirer. Daxas doit être utilisé en complément de bronchodilatateurs.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Daxas

Ne prenez jamais Daxas
- si vous êtes allergique au roflumilast ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous avez des problèmes de foie modérés ou sévères.

Avertissements et précautions
Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Daxas.

Accès soudain d'essoufflement
Daxas n'est pas destiné au traitement d'un accès d'essoufflement qui survient soudainement (bronchospasme aigu). Afin de soulager un accès soudain d'essoufflement, il est très important que votre médecin vous prescrive un autre médicament, que vous devez garder toujours avec vous, capable de parer à un tel accès. Daxas ne vous sera d'aucune aide dans cette situation.

Surveillance du poids
Vous devez vous peser à intervalles réguliers. Signalez à votre médecin si vous constatez une perte de poids non volontaire (non liée à un régime ou à un programme d'exercice physique) alors que vous prenez ce médicament.

Autres affections
L'utilisation de Daxas est déconseillée si vous avez une ou plusieurs des affections suivantes :
- maladies immunitaires sévères (par exemple, infection à VIH, sclérose en plaques, lupus érythémateux, ou leuco-encéphalopathie multifocale progressive)
- maladies infectieuses aiguës sévères (par exemple, hépatite aiguë)
- cancer (sauf carcinome baso-cellulaire, un type de cancer de la peau progressant lentement)
- insuffisance sévère de la fonction cardiaque.

Il n'y a pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de Daxas chez ces patients. Si l'une de ces maladies vous a été diagnostiquée, vous devez en informer votre médecin.

Les données sont également limitées chez les patients avec un diagnostic antérieur de tuberculose ou porteurs d'hépatite virale, d'herpès ou de zona. Si vous avez l'une de ces affections, parlez-en à votre médecin.

Symptômes à prendre en compte
Une diarrhée, des nausées, des douleurs abdominales ou des maux de tête pourraient apparaître au cours des premières semaines du traitement par Daxas. Si ces effets indésirables persistent au-delà de cette période, parlez-en à votre médecin.

Daxas n'est pas recommandé chez les patients présentant des antécédents de dépression associée à des idées ou des comportements suicidaires. Vous pourriez également ressentir une insomnie, de l'anxiété, de la nervosité ou une humeur dépressive. Avant de commencer un traitement par Daxas, informez votre médecin si vous souffrez de tels symptômes ou si vous êtes susceptible de prendre d'autres médicaments. En effet, certains d'entre eux pourraient augmenter la probabilité de ces effets indésirables. Vous ou le personnel qui vous soigne devez immédiatement informer votre médecin si vous constatez des modifications anormales de votre comportement ou de l'humeur ou si des idées suicidaires apparaissent.

Enfants et adolescents
Ne donnez pas ce médicament aux enfants et adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Daxas
Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, particulièrement les médicaments suivants :
- un médicament contenant de la théophylline (utilisé pour traiter des maladies respiratoires), ou
- un médicament utilisé dans le traitement d'une maladie immunitaire comme le méthotrexate, l'azathioprine, l'infliximab, l'étanercept ou un corticoïde par voie orale au long cours, ou
- un médicament contenant de la fluvoxamine (un médicament pour le traitement des troubles de l'anxiété et de la dépression), de l'énoxacine (un médicament pour le traitement d'infections bactériennes) ou de la cimétidine (un médicament pour le traitement des ulcères et des brûlures d'estomac).

L'effet de Daxas peut être diminué en cas d'association avec la rifampicine (un antibiotique) ou avec le phénobarbital, la carbamazépine ou la phénytoïne (des médicaments habituellement prescrits dans le traitement de l'épilepsie). Demandez conseil à votre médecin.

Daxas peut être pris avec d'autres médicaments utilisés dans le traitement de la BPCO, tels que des bronchodilatateurs ou des corticoïdes par voie inhalée ou par voie orale. N'interrompez pas la prise de ces médicaments et n'en réduisez pas la dose, sauf si votre médecin vous l'a conseillé.

Grossesse et allaitement
Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Vous ne devez pas projeter de devenir enceinte durant le traitement par ce médicament et vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement, car Daxas peut être néfaste pour le bébé à naître.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Daxas n'a pas d'effet sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

Daxas contient du lactose
Si votre médecin vous a prévenu de votre intolérance à certains sucres, consultez votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Daxas

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

- **Au cours des 28 premiers jours** – la dose initiale recommandée est de 1 comprimé à 250 microgrammes une fois par jour.
  - La dose initiale est une dose faible utilisée pour aider votre corps à s'habituer au médicament avant de passer à la dose thérapeutique. À cette dose faible, vous n'obtiendrez pas l'effet attendu du médicament – par conséquent, il est important que vous passiez à la dose thérapeutique (appelée « dose d'entretien ») après 28 jours.
- **Après 28 jours** – la dose d'entretien recommandée est de 1 comprimé à 500 microgrammes une fois par jour.

Avalez le comprimé avec un peu d'eau. Vous pouvez prendre ce médicament avec ou sans aliment. Prenez le comprimé tous les jours à la même heure.

Vous pourriez avoir besoin de prendre Daxas pendant plusieurs semaines avant d'obtenir un effet bénéfique.

Si vous avez pris plus de Daxas que vous n'auriez dû
Si vous avez pris plus de Daxas que vous n'auriez dû, vous pourriez ressentir les symptômes suivants : maux de tête, nausées, diarrhée, vertiges, palpitations, étourdissements, moiteur et baisse de la pression artérielle. Contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien. Si possible, emportez votre médicament et cette notice avec vous.

Si vous oubliez de prendre Daxas
Si vous avez oublié de prendre le comprimé à l'heure habituelle, prenez-le dès que vous vous en apercevez le jour même. Si, un jour, vous oubliez de prendre un comprimé de Daxas, prenez-le le lendemain à l'heure habituelle. Continuez à prendre le médicament à l'heure habituelle. Ne prenez pas de double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Daxas
Afin de maintenir le contrôle de votre fonction pulmonaire, vous devez prendre Daxas aussi longtemps que votre médecin vous l'a prescrit, même si vous n'avez pas de symptômes.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Une diarrhée, des nausées, des douleurs à l'estomac ou des maux de tête pourraient apparaître au cours des premières semaines du traitement par Daxas. Si ces effets indésirables persistent au-delà de cette période, parlez-en à votre médecin.

Certains effets indésirables peuvent être graves. Au cours des études cliniques et durant la commercialisation, de rares cas d'idées et comportements suicidaires (avec suicide dans certains cas) ont été rapportés. Veuillez signaler immédiatement à votre médecin si vous avez des idées suicidaires. Vous pourriez également ressentir une insomnie (fréquent), de l'anxiété (peu fréquent), de la nervosité (rare), un accès de panique (rare) ou des tendances dépressives (rare).

Dans certains cas peu fréquents, des réactions allergiques peuvent survenir. Les réactions allergiques peuvent affecter la peau et, dans de rares cas, peuvent provoquer un gonflement des paupières, du visage, des lèvres et de la langue, pouvant potentiellement conduire à des difficultés pour respirer et/ou une chute de la pression artérielle et une accélération des battements du cœur. Dans le cas d'une réaction allergique, arrêtez de prendre Daxas et contactez immédiatement votre médecin ou allez immédiatement aux urgences de l'hôpital le plus proche. Emportez tous vos médicaments et cette notice avec vous et donnez les informations complètes quant aux traitements que vous prenez.

Les autres effets indésirables sont :

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10)
- diarrhée, nausées, douleurs à l'estomac
- perte de poids, diminution de l'appétit
- maux de tête.

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100)
- tremblements, sensation de tête qui tourne (vertiges), étourdissements
- sensation de battements irréguliers ou rapides du cœur (palpitations)
- gastrite, vomissements
- remontée d'acide de l'estomac dans l'œsophage (régurgitations acides), indigestion
- éruption cutanée
- douleurs ou crampes musculaires, faiblesses musculaires
- douleurs du dos
- sensation de faiblesse ou fatigue, malaise.

Effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000)
- hypertrophie des seins chez l'homme
- diminution du goût
- infections respiratoires (pneumonie exclue)
- sang dans les selles, constipation
- augmentation des enzymes hépatiques et musculaires (constatée sur test sanguin)
- réactions cutanées de type urticaire.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en

annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Daxas

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étui et sur la plaquette thermoformée après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Daxas
La substance active est le roflumilast.

Chaque comprimé pelliculé (comprimé) contient 500 microgrammes de roflumilast.
- Les autres composants sont :
  - Noyau : lactose monohydraté (voir section 2 sous « Daxas contient du lactose »), amidon de maïs, povidone, stéarate de magnésium,
  - Pelliculage : hypromellose, macrogol (4000), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172).

Comment se présente Daxas et contenu de l'emballage extérieur
Les comprimés pelliculés de Daxas 500 microgrammes sont jaunes, en forme de « D » et portent l'inscription d'un « D » sur une face.
Chaque plaquette contient 10, 14, 28, 30, 84, 90, ou 98 comprimés pelliculés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

Fabricant
Takeda GmbH
Site de production Oranienburg
Lehnitzstraße 70-98,
16515 Oranienburg
Allemagne

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien **Lietuva**

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

България
АстраЗенека България ЕООД
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
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg
AstraZeneca S.A./N.V.
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)

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.