

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Daxas 250 microgrammi compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 250 microgrammi di roflumilast.

Eccipiente(i) con effetti noti:

ogni compressa contiene 49,7 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compressa rotonda, del diametro di 5 mm, da bianca a biancastra, con "D" stampata in rilievo su di un lato e "250" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Daxas è indicato come terapia di mantenimento nella broncopneumopatia cronica ostruttiva grave (BPCO) (FEV₁ post-broncodilatatore meno del 50% del teorico) associata a bronchite cronica nei pazienti adulti con una storia di frequenti esacerbazioni, quale aggiunta al trattamento con il broncodilatatore.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Dose iniziale

La dose iniziale raccomandata è di una compressa da 250 microgrammi di roflumilast, da assumere una volta al giorno, per 28 giorni.

La dose iniziale ha lo scopo di ridurre le reazioni avverse e l'interruzione della terapia da parte del paziente all'inizio della terapia, ma è una dose sub-terapeutica. Pertanto, la dose da 250 microgrammi deve essere usata solo come dose iniziale (vedere paragrafi 5.1. e 5.2).

Dose di mantenimento

Dopo 28 giorni di trattamento con la dose iniziale da 250 microgrammi, ai pazienti deve essere somministrata una compressa di 500 microgrammi di roflumilast, da assumere una volta al giorno.

Può essere necessario assumere Roflumilast 500 microgrammi per diverse settimane per raggiungere il suo massimo effetto (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). Roflumilast 500 microgrammi è stato studiato in studi clinici fino ad un anno, ed è indicato come terapia di mantenimento.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario un adattamento della dose.

Compromissione renale

Non è necessario un adattamento della dose.

Compromissione epatica

Nei pazienti con moderata compromissione epatica classificata come classe A Child-Pugh, i dati clinici con Roflumilast sono insufficienti per raccomandare un adattamento della dose (vedere paragrafo 5.2) e, conseguentemente, Daxas deve essere utilizzato con cautela in tali pazienti. Pazienti con compromissione epatica moderata o grave classificata come classe B o C Child-Pugh non devono assumere Daxas (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Daxas nella popolazione pediatrica (sotto i 18 anni) per l'indicazione BPCO.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

La compressa deve essere deglutita con acqua e presa ogni giorno alla stessa ora. La compressa può essere assunta con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Compromissione epatica moderata o grave (classe B o C Child-Pugh).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tutti i pazienti devono essere informati riguardo i rischi di Daxas e le precauzioni per l'uso sicuro prima di iniziare il trattamento.

Medicinali di soccorso

Daxas non è indicato come medicinale di soccorso per risolvere broncospasmi acuti.

Calo ponderale

In studi ad 1 anno (M2-124, M2-125), una diminuzione di peso corporeo si è più frequentemente verificata nei pazienti trattati con roflumilast rispetto ai pazienti trattati con placebo. Dopo l'interruzione di roflumilast, la maggior parte dei pazienti ha recuperato il peso corporeo dopo 3 mesi. Il peso corporeo dei pazienti sottopeso deve essere controllato ad ogni visita. I pazienti devono essere avvertiti di controllare il proprio peso corporeo regolarmente. Nel caso di una perdita di peso inspiegabile e clinicamente rilevante, l'assunzione di roflumilast deve essere interrotta e il peso corporeo deve essere ulteriormente controllato nel tempo.

Condizioni cliniche particolari

Data la mancanza d'esperienza, il trattamento con roflumilast non deve essere iniziato o il trattamento in atto con roflumilast deve essere interrotto in pazienti con gravi malattie immunologiche (es. infezione da HIV, sclerosi multipla, lupus eritematoso, leucoencefalopatia multifocale progressiva), malattie infettive acute gravi, cancro (eccetto il carcinoma basocellulare), o in pazienti che sono in trattamento con medicinali immunosoppressori (es., metotrexato, azatioprina, infliximab, etanercept, o corticosteroidi orali per trattamento a lungo termine; eccetto i corticosteroidi sistemici a breve termine). L'esperienza in pazienti con infezioni latenti come tubercolosi, epatite virale, infezioni virali da herpes ed herpes zoster, è limitata.

I pazienti con insufficienza cardiaca congestizia (gradi 3 e 4 della NYHA) non sono stati studiati e quindi il trattamento di questi pazienti non è raccomandato.

Disturbi psichiatrici

Roflumilast è associato ad un aumentato rischio di disturbi psichiatrici quali insonnia, ansia, nervosismo e depressione. Rari casi di idea e comportamento suicida, incluso il suicidio, sono stati osservati in pazienti con o senza una storia evidente di depressione, di solito entro le prime settimane di trattamento (vedere paragrafo 4.8). I rischi e i benefici di iniziare o continuare il trattamento con roflumilast devono essere attentamente valutati se i pazienti riferiscono di precedenti o esistenti sintomi psichiatrici o se viene proposto il trattamento concomitante con altri medicinali che possono causare effetti psichiatrici. L'uso di roflumilast non è raccomandato in pazienti con storia di depressione associata a idea o comportamento suicida. I pazienti e chi li assiste devono essere istruiti ad informare il medico prescrittore di qualsiasi cambiamento del comportamento o dell'umore e di ogni idea suicida. Qualora i pazienti abbiano manifestato nuovi sintomi psichiatrici o un loro peggioramento, o vengano rilevati idea o tentativo di suicidio, è raccomandata l'interruzione del trattamento con roflumilast.

Intollerabilità persistente

Mentre reazioni avverse come diarrea, nausea, dolore addominale e cefalea si presentano principalmente entro le prime settimane di terapia e per la maggior parte si risolve continuando il trattamento, in caso di intollerabilità persistente, il trattamento con roflumilast deve essere riconsiderato. Ciò si può verificare in popolazioni speciali che potrebbero avere una esposizione maggiore, come nelle donne nere, non fumatrici (vedere paragrafo 5.2) o nei pazienti trattati contemporaneamente con inibitori del CYP1A2/2C19/3A4 (come fluvoxamina e cimetidina) o con enoxacina, inibitore del CYP1A2/3A4 (vedere paragrafo 4.5).

Peso corporeo <60 kg

Il trattamento con roflumilast può comportare un maggior rischio di disturbi del sonno (principalmente insonnia) nei pazienti con peso corporeo iniziale <60 kg, dato l'incremento dell'attività inibitoria totale sulla PDE4 riscontrato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.8).

Teofillina

Per la terapia di mantenimento, non ci sono dati clinici a supporto del trattamento concomitante con teofillina. Di conseguenza, il trattamento concomitante con teofillina non è raccomandato.

Contenuto di lattosio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Nel metabolismo di roflumilast, uno dei principali passaggi è la N-ossidazione di roflumilast a roflumilast N-ossido da parte di CYP3A4 e CYP1A2. Sia roflumilast che roflumilast N-ossido hanno un'attività intrinseca di inibizione della fosfodiesterasi 4 (PDE4). Pertanto, in seguito alla somministrazione di roflumilast, l'inibizione totale della PDE4 è considerata essere l'effetto combinato di roflumilast e di roflumilast N-ossido. Studi di interazione con enoxacina, inibitore del CYP1A2/3A4, e con cimetidina e fluvoxamina, inibitori del CYP1A2/2C19/3A4, hanno evidenziato un aumento dell'attività inibitoria totale sulla PDE4, rispettivamente, del 25%, 47% e 59%. La dose testata di fluvoxamina è stata di 50 mg. Una combinazione di roflumilast con questi principi attivi potrebbe portare ad un aumento dell'esposizione e ad una persistente intollerabilità. In questo caso, il trattamento con roflumilast deve essere rivalutato (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione di rifampicina quale induttore enzimatico del citocromo P450 ha comportato una riduzione dell'attività inibitoria totale sulla PDE4 di circa il 60%. Quindi, l'utilizzo di forti induttori enzimatici del citocromo P450 (es. fenobarbital, carbamazepina, fenitoina) può ridurre l'efficacia

terapeutica di roflumilast. Di conseguenza, il trattamento con roflumilast non è raccomandato in pazienti che assumono forti induttori enzimatici del citocromo P450.

Gli studi di interazione clinica con inibitori del CYP3A4, eritromicina e ketoconazolo, hanno evidenziato incrementi del 9% dell'attività inibitoria totale sulla PDE4. La co-somministrazione di teofillina ha comportato un aumento dell'8% dell'attività inibitoria totale sulla PDE4 (vedere paragrafo 4.4). In uno studio di interazione con un contraccettivo orale contenente gestodene e etinilestradiolo, l'attività inibitoria totale sulla PDE4 era aumentata del 17%. In pazienti che ricevono tali principi attivi non è necessario alcun adattamento della dose.

Non sono state osservate interazioni con salbutamolo, formoterolo, budesonide per via inalatoria e montelukast, digossina, warfarin, sildenafil e midazolam per via orale.

La co-somministrazione di un antiacido (combinazione di alluminio idrossido e magnesio idrossido) non ha alterato l'assorbimento o la farmacocinetica di roflumilast o del suo N-ossido.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Alle donne in età fertile si deve raccomandare l'uso di un metodo efficace di contraccezione durante il trattamento. Roflumilast non è raccomandato in donne in età fertile che non usino misure contraccettive.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di roflumilast in donne in gravidanza sono limitati.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Roflumilast non è raccomandato durante la gravidanza.

In ratte gravide, roflumilast ha dimostrato di attraversare la placenta.

Allattamento

Negli animali, dati disponibili di farmacocinetica hanno evidenziato l'escrezione nel latte di roflumilast o dei suoi metaboliti. Non si può escludere un rischio per il lattante. Roflumilast non deve essere usato durante l'allattamento con latte materno.

Fertilità

In uno studio di spermatogenesi umana, durante il periodo di trattamento di 3 mesi e nei 3 successivi mesi dopo la fine del trattamento, roflumilast 500 microgrammi non ha avuto effetti sui parametri seminali o sugli ormoni riproduttivi

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Daxas non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono diarrea (5,9%), calo ponderale (3,4%), nausea (2,9%), dolore addominale (1,9%) e cefalea (1,7%). Queste reazioni avverse si sono maggiormente manifestate nelle prime settimane di terapia e nella maggior parte dei casi si sono risolte con la prosecuzione del trattamento.

Tabella delle reazioni avverse

All'interno della tabella seguente, le reazioni avverse sono state catalogate con la classificazione di frequenza secondo MedDRA:

Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1. Reazioni avverse con roflumilast in studi clinici sulla BPCO e nell'esperienza successiva alla immissione in commercio

Frequenza	Comune	Non comune	Raro
Classificazione per sistemi e organi			
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità	Angioedema
Patologie endocrine			Ginecomastia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Calo ponderale Appetito ridotto		
Disturbi psichiatrici	Insomnia	Ansia	Idea e comportamento suicida* Depressione Nervosismo Attacco di panico
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Tremore Vertigine Capogiro	Disgeusia
Patologie cardiache		Palpitazioni	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Infezioni delle vie respiratorie (esclusa Infezione polmonare)
Patologie gastrointestinali	Diarrea Nausea Dolore addominale	Gastrite Vomito Malattia da reflusso gastroesofageo Dispepsia	Ematochezia Stipsi
Patologie epatobiliari			Gamma-glutamilttransferasi aumentata Aspartato aminotransferasi (AST) aumentata
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea	Orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Spasmi muscolari e debolezza Mialgia Dolore dorsale	Creatinfosfochinasi (CPK) ematica aumentata

Frequenza	Comune	Non comune	Raro
Classificazione per sistemi e organi			
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Malessere Astenia Stanchezza	

Descrizione di reazioni avverse selezionate

* Negli studi clinici e nell'esperienza successiva alla immissione in commercio, sono stati osservati rari casi di idea e comportamento suicidari, incluso il suicidio. I pazienti e chi li assiste devono essere istruiti ad informare il medico prescrittore di ogni idea suicidaria (vedere anche paragrafo 4.4).

Altre popolazioni speciali

Anziani

Nello studio RO-2455-404-RD è stata osservata una maggiore incidenza di disturbi del sonno (principalmente insonnia) tra i pazienti di età ≥ 75 anni, trattati con roflumilast, rispetto a coloro che ricevevano placebo (3,9% vs 2,3%). L'incidenza osservata era maggiore anche nei pazienti di età inferiore a 75 anni, trattati con roflumilast, rispetto a coloro che ricevevano placebo (3,1% vs 2,0%).

Peso corporeo <60 kg

Nello studio RO-2455-404-RD è stata osservata una maggiore incidenza di disturbi del sonno (principalmente insonnia) tra i pazienti con peso corporeo al basale <60 kg, trattati con roflumilast, rispetto a coloro che ricevevano placebo (6,0% vs 1,7%). Nei pazienti con peso corporeo al basale ≥ 60 kg, trattati con roflumilast, l'incidenza è stata del 2,5%, rispetto al 2,2% di quelli trattati con placebo.

Trattamento concomitante con antagonisti muscarinici a lunga durata d'azione (LAMA)

Durante lo studio RO-2455-404-RD, una maggiore incidenza di calo ponderale, riduzione dell'appetito, cefalea e depressione, è stata osservata nei pazienti che assumevano roflumilast, in concomitanza con antagonisti muscarinici a lunga durata d'azione (LAMA) e in co-somministrazione con corticosteroidi inalatori (ICS) e beta₂-agonisti a lunga durata d'azione (LABA), rispetto a coloro che sono stati trattati soltanto con roflumilast in concomitanza con ICS e LABA.

La differenza di incidenza tra roflumilast e placebo è stata quantitativamente maggiore con il trattamento concomitante con LAMA per calo ponderale (7,2% vs 4,2%), riduzione dell'appetito (3,7% vs 2,0%), cefalea (2,4% vs 1,1%) e depressione (1,4% vs -0,3%).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Negli studi di Fase I, i seguenti sintomi sono stati osservati in proporzione crescente dopo singole dosi orali di 2.500 microgrammi ed una singola dose orale di 5.000 microgrammi (dieci volte la dose raccomandata): cefalea, disordini gastrointestinali, capogiro, palpitazioni, leggera confusione mentale, vischiosità ed ipotensione arteriosa.

Gestione

In caso di sovradosaggio, si raccomanda di adottare l'appropriato trattamento medico di supporto. Dato che roflumilast è altamente legato alle proteine, l'emodialisi non è da considerarsi un metodo efficace per la sua rimozione. Non è noto se roflumilast sia dializzabile tramite dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per le malattie ostruttive delle vie respiratorie, altri farmaci sistemici per le malattie ostruttive delle vie respiratorie, codice ATC: R03DX07

Meccanismo d'azione

Roflumilast è un inibitore della PDE4, un principio attivo antinfiammatorio, non-steroidale, studiato per attaccare sia l'infiammazione sistemica sia quella polmonare associate alla BPCO. Il meccanismo d'azione è l'inibizione della PDE4, il principale enzima responsabile del metabolismo dell'adenosin monofosfato ciclico (cAMP) situato nelle cellule strutturali ed infiammatorie importanti per la patogenesi della BPCO. Roflumilast agisce sulle varianti strutturali 4B e 4D della PDE4A con una potenza simile in un intervallo nanomolare. L'affinità per le varianti strutturali PDE4C è più bassa di 5-10 volte. Questo meccanismo d'azione e la selettività si applicano anche a roflumilast N-ossido, che è il principale metabolita attivo di roflumilast.

Effetti farmacodinamici

L'inibizione della PDE4 porta all'aumento dei livelli intracellulari di cAMP e mitiga, nei modelli sperimentali, la disfunzione correlata alla BPCO dei leucociti, delle cellule muscolari lisce delle vie respiratorie e dei vasi polmonari, delle cellule endoteliali ed epiteliali delle vie respiratorie e dei fibroblasti. Dopo stimolazione *in vitro* di neutrofili, monociti, macrofagi o linfociti umani, roflumilast e roflumilast N-ossido sopprimono il rilascio di mediatori dell'infiammazione, es., leucotriene B₄, specie reattive dell'ossigeno, fattore α di necrosi tumorale, interferone γ e granzima B.

Nei pazienti con BPCO, roflumilast ha ridotto i neutrofili nell'espettorato. Inoltre, roflumilast ha attenuato l'afflusso dei neutrofili e degli eosinofili nelle vie respiratorie di volontari sani dopo stimolazione con endotossina.

Efficacia e sicurezza clinica

In due studi confermativi a un anno (M2-124 e M2-125) e in due studi supplementari a 6 mesi (M2-127 e M2-128), è stato randomizzato e trattato un totale di 4.768 pazienti di cui 2.374 trattati con roflumilast. Il disegno degli studi era a gruppi paralleli, in doppio-cieco e controllato verso placebo.

Gli studi a un anno includevano pazienti con una storia di BPCO da grave a molto grave [FEV₁ (volume espiratorio forzato in un secondo) \leq 50% del teorico] associata a bronchite cronica, con almeno una esacerbazione documentata nell'anno precedente e con sintomi alla visita iniziale documentati da tosse ed espettorato. Negli studi erano consentiti i beta-agonisti a lunga durata d'azione (LABA) e sono stati usati in circa il 50% della popolazione studiata. Gli anticolinergici a breve durata d'azione (SAMA) erano consentiti per quei pazienti che non assumevano LABA. Farmaci di soccorso (salbutamolo o albuterolo) erano consentiti al bisogno. Durante gli studi è stato proibito l'uso di corticosteroidi inalatori e teofillina. I pazienti senza storia di esacerbazione sono stati esclusi.

In una analisi cumulativa degli studi a un anno M2-124 e M2-125, roflumilast 500 microgrammi una volta al giorno migliorava significativamente la funzionalità polmonare rispetto al placebo, in media di 48 ml (endpoint primario, FEV₁ pre-broncodilatatore, $p < 0,0001$), e di 55 ml (FEV₁ post-broncodilatatore, $p < 0,0001$). Il miglioramento della funzione polmonare era evidente alla prima visita dopo 4 settimane e si è mantenuto fino ad un anno (fine del periodo di trattamento). Il tasso (per paziente per anno) delle moderate esacerbazioni (richiedenti un intervento con glucocorticosteroidi sistemici) o delle gravi esacerbazioni (risultanti in ospedalizzazione e/o morte) dopo 1 anno è stato 1,142 con roflumilast e 1,374 con placebo, il che corrisponde ad una riduzione del rischio relativo del 16,9% (95% CI: da 8,2% a 24,8%) (endpoint primario, $p = 0,0003$). Gli effetti erano simili, indipendentemente dal precedente trattamento con corticosteroidi inalatori o dal trattamento di base con LABA. Nel sottogruppo di pazienti con una storia di frequenti esacerbazioni (almeno

2 esacerbazioni durante l'ultimo anno), il tasso di esacerbazioni è stato 1,526 con roflumilast e 1,941 con placebo corrispondente ad una riduzione del rischio relativo del 21,3% (95% CI: da 7,5% a 33,1%). Roflumilast non ha significativamente ridotto il tasso di esacerbazioni nel sottogruppo di pazienti con BPCO moderata, se comparato con il placebo.

La riduzione delle esacerbazioni moderate o gravi con roflumilast e LABA, comparate a placebo e LABA, è stata in media del 21% (p=0,0011). La rispettiva riduzione delle esacerbazioni osservata nei pazienti senza LABA concomitante è stata in media del 15% (p=0,0387). Il numero di decessi per qualsiasi causa è stato uguale tra placebo o roflumilast (42 decessi per ciascun gruppo; 2,7% per ciascun gruppo, analisi cumulativa).

Nei due studi di supporto a 1 anno (M2-111 e M2-112) sono stati inclusi e randomizzati un totale di 2.690 pazienti. In contrasto con i due studi confermativi, per l'inclusione dei pazienti non era richiesta una storia di bronchiti croniche e di esacerbazioni di BPCO. Corticosteroidi inalatori sono stati utilizzati in 809 (61%) dei pazienti trattati con roflumilast, mentre era proibito l'uso di LABA e teofillina. Roflumilast 500 microgrammi una volta al giorno migliorava significativamente rispetto al placebo la funzione polmonare, in media di 51 ml (FEV₁ pre-broncodilatatore, p<0,0001), e di 53 ml (FEV₁ post-broncodilatatore, p<0,0001). Negli studi individuali, il tasso di esacerbazioni (come definito nei protocolli) non è stato significativamente ridotto da roflumilast (riduzione del rischio relativo: 13,5% nello Studio M2-111 e 6,6% nello Studio M2-112; p=non significativo). I tassi di eventi avversi erano indipendenti dal trattamento concomitante con corticosteroidi inalatori.

Due studi di supporto a sei mesi (M2-127 e M2-128) hanno incluso pazienti con una storia di BPCO da almeno 12 mesi prima della visita iniziale. Entrambi gli studi includevano pazienti da moderati a gravi, con una ostruzione delle vie aeree irreversibile e FEV₁ dal 40% al 70% del teorico. Il trattamento con roflumilast o con placebo è stato aggiunto al trattamento continuativo con un broncodilatatore a lunga durata d'azione, in particolare con salmeterolo nello Studio M2-127 o tiotropio nello Studio M2-128. Nei due studi a sei mesi, il FEV₁ pre-broncodilatatore era significativamente migliorato di 49 ml (endpoint primario, p<0,0001) in aggiunta all'effetto broncodilatatore del trattamento concomitante con salmeterolo nello Studio M2-127, e di 80 ml (endpoint primario, p<0,0001) in aggiunta al concomitante trattamento con tiotropio nello Studio M2-128.

Lo Studio RO-2455-404-RD è stato condotto per un anno su pazienti affetti da BPCO con FEV₁ al basale (pre-broncodilatatore) <50% del valore normale teorico e con una storia di frequenti esacerbazioni. Lo studio ha valutato gli effetti di roflumilast sul tasso di esacerbazioni di BPCO in pazienti trattati con combinazioni fisse di LABA e corticosteroidi inalatori, rispetto al placebo. In totale, 1.935 pazienti sono stati randomizzati al trattamento in doppio-cieco e circa il 70% ha utilizzato anche un antagonista muscarinico a lunga durata d'azione (LAMA) per l'intera durata dello studio. L'endpoint primario è stato rappresentato dalla riduzione del tasso di esacerbazioni moderate o gravi di BPCO per paziente per anno. Il tasso di esacerbazioni gravi di BPCO e le modifiche del FEV₁ sono stati valutati come endpoint secondari.

Tabella 2. Riepilogo degli endpoint di esacerbazione di BPCO nello studio RO-2455-404-RD

Grado di esacerbazione	Modello di analisi	Roflumilast (N=969) Tasso (n)	Placebo (N=966) Tasso (n)	Rapporto roflumilast/placebo			Valore p 2 code
				Rate ratio	Variazione (%)	95% CI	
Moderata o grave	Regressione di Poisson	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753, 1,002	0,0529
Moderata	Regressione di Poisson	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775, 1,078	0,2875
Grave	Regressione binomiale negativa	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601, 0,952	0,0175

Nell'arco delle 52 settimane, nei soggetti trattati con roflumilast è stata osservata una tendenza alla riduzione dei casi di esacerbazione moderata o grave, rispetto al placebo, riduzione che non ha raggiunto la significatività statistica (Tabella 2). Una pre-specificata analisi di sensibilità, con un modello di regressione binomiale negativa del trattamento ha indicato una differenza statisticamente significativa del -14,2% (rate ratio: 0,86; 95% CI: da 0,74 a 0,99).

I rapporti tra tassi nelle analisi di regressione di Poisson "per-protocol" ed l'intenzione iniziale al trattamento (*intention-to-treat*) di sensibilità non significativa all'abbandono (*drop-out*) sono stati, rispettivamente, 0,81 (95% CI: da 0,69 a 0,94) e 0,89 (95% CI: da 0,77 a 1,02) .

Si sono ottenute riduzioni nel sottogruppo di pazienti trattati in concomitanza con LAMA (rate ratio: 0,88; 95% CI: da 0,75 a 1,04) e nel sottogruppo non trattato con LAMA (rate ratio: 0,83; 95% CI: da 0,62 a 1,12).

Il tasso di gravi esacerbazioni si è ridotto nel gruppo complessivo di pazienti (rate ratio: 0,76; 95% CI: da 0,60 a 0,95) con un tasso dello 0,24 per anno/paziente rispetto a un tasso dello 0,32 per anno/paziente tra i pazienti trattati con placebo. Un'analoga riduzione si è avuta nel sottogruppo di pazienti trattati in concomitanza con LAMA (rate ratio: 0,77; 95% CI: da 0,60 a 0,99) e nel sottogruppo non trattato con LAMA (rate ratio: 0,71; 95% CI: da 0,42 a 1,20).

Roflumilast ha migliorato la funzionalità polmonare dopo 4 settimane (sostenendola per 52 settimane). Il FEV₁, post-broncodilatatore è aumentato di 52 ml nel gruppo roflumilast (95% CI: da 40 a 65 ml) ed è diminuito di 4 ml nel gruppo placebo (95% CI: da -16 a 9 ml). Il FEV₁, post-broncodilatatore, ha mostrato un miglioramento clinicamente significativo in favore di roflumilast di 56 ml rispetto al placebo (95% CI: da 38 a 73 ml).

Diciassette pazienti (1,8%) nel gruppo roflumilast e 18 pazienti (1,9%) nel gruppo placebo sono deceduti, per qualsiasi causa, durante il trattamento in doppio-cieco e 7 pazienti (0,7%) in ciascun gruppo sono deceduti per un'esacerbazione di BPCO. La proporzione di pazienti che ha manifestato almeno 1 evento avverso durante il periodo di trattamento in doppio-cieco è stata, rispettivamente, di 648 (66,9%) pazienti e di 572 (59,2%) pazienti nei gruppi roflumilast e placebo. Nello studio RO-2455-404-RD, le reazioni avverse osservate per roflumilast rispecchiano quelle già incluse nel paragrafo 4.8.

Un maggior numero di pazienti (27,6%) nel gruppo roflumilast rispetto al gruppo placebo (19,8%), ha interrotto l'assunzione del farmaco in studio per qualsiasi causa (rapporto di rischio: 1,40; 95% CI: da 1,19 a 1,65). I motivi principali del ritiro dalla sperimentazione sono stati la revoca del consenso e la manifestazione di eventi avversi.

Studio per la titolazione della dose iniziale

La tollerabilità di roflumilast è stata valutata in uno studio a gruppi paralleli, in doppio cieco, randomizzato della durata di 12 settimane (RO-2455-302-RD) in pazienti con BPCO grave associata a bronchite cronica. Allo screening, ai pazienti era richiesto di aver avuto almeno un'esacerbazione nel corso dell'anno precedente e di essere in trattamento con una terapia di mantenimento standard per la BPCO da almeno 12 settimane. Un totale di 1323 pazienti sono stati randomizzati per ricevere roflumilast 500 microgrammi una volta al giorno per 12 settimane (n=443), roflumilast 500 microgrammi a giorni alterni per 4 settimane seguito da roflumilast 500 microgrammi una volta al giorno per 8 settimane (n=439) o roflumilast 250 microgrammi una volta al giorno per 4 settimane seguito da roflumilast 500 microgrammi una volta al giorno per 8 settimane (n=441).

Durante l'intero periodo dello studio di 12 settimane, la percentuale di pazienti che hanno interrotto il trattamento per qualsiasi causa è stata inferiore in maniera statisticamente significativa nei pazienti che hanno iniziato il trattamento con roflumilast 250 microgrammi una volta al giorno per 4 settimane seguito da roflumilast 500 microgrammi una volta al giorno per 8 settimane (18,4%) rispetto ai soggetti in trattamento con roflumilast 500 microgrammi una volta al giorno per 12 settimane (24,6%; Odds Ratio 0,66, 95% CI [0,47, 0,93], p=0,017). Il tasso di interruzione nei soggetti in trattamento con

500 microgrammi a giorni alterni per 4 settimane seguiti da 500 microgrammi una volta al giorno per 8 settimane non ha differito in maniera statisticamente significativa dai soggetti in trattamento con 500 microgrammi una volta al giorno per 12 settimane. La percentuale di pazienti che ha manifestato un evento avverso emergente dal trattamento (TEAE) di interesse, definito come diarrea, nausea, cefalea, appetito ridotto, insonnia e dolore addominale (endpoint secondario), è stata nominalmente inferiore in maniera statisticamente significativa nei pazienti che hanno iniziato la terapia con roflumilast 250 microgrammi una volta al giorno per 4 settimane seguito da roflumilast 500 microgrammi una volta al giorno per 8 settimane (45,4%) rispetto ai soggetti in trattamento con roflumilast 500 microgrammi una volta al giorno per 12 settimane (54,2%, Odds Ratio 0,63, 95% CI [0,47, 0,83], $p=0,001$). Il tasso di comparsa di TEAE di interesse nei soggetti in trattamento con 500 microgrammi a giorni alterni per 4 settimane seguiti da 500 microgrammi una volta al giorno per 8 settimane non ha differito in maniera statisticamente significativa dai soggetti in trattamento con 500 microgrammi una volta al giorno per 12 settimane.

I pazienti in trattamento con la dose da 500 microgrammi una volta al giorno avevano un'attività inibitoria sulla PDE4 mediana pari a 1,2 (0,35, 2,03) e quelli in trattamento con la dose da 250 microgrammi una volta al giorno avevano un'attività inibitoria sulla PDE4 mediana pari a 0,6 (0,20, 1,24). La somministrazione a lungo termine della dose da 250 microgrammi non può indurre un'inibizione della PDE4 sufficiente ad esercitare l'efficacia clinica. I 250 microgrammi una volta al giorno sono una dose sub-terapeutica, e deve essere usata solo come dose iniziale per i primi 28 giorni (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con roflumilast in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la broncopneumopatia cronica ostruttiva (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Roflumilast è estensivamente metabolizzato nell'uomo, con la formazione di un metabolita principale farmacodinamicamente attivo, roflumilast N-ossido. Poiché sia roflumilast che roflumilast N-ossido contribuiscono entrambi alla attività inibitoria sulla PDE4 *in vivo*, le considerazioni farmacocinetiche sono basate sull'attività inibitoria totale sulla PDE4 (cioè sulla esposizione totale a roflumilast e a roflumilast N-ossido).

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di roflumilast dopo una dose orale di 500 microgrammi è circa l'80%. A digiuno le concentrazioni plasmatiche massime di roflumilast si ottengono normalmente circa un'ora dopo la dose (da 0,5 a 2 ore). Le concentrazioni massime del metabolita N-ossido si raggiungono dopo circa otto ore (da 4 a 13 ore). L'assunzione di cibo non modifica l'attività inibitoria totale sulla PDE4, ma ritarda il tempo di concentrazione massima (t_{max}) di roflumilast di un'ora e riduce il C_{max} di circa il 40%. Tuttavia, C_{max} e t_{max} di roflumilast N-ossido non sono modificati.

Distribuzione

Il legame con le proteine plasmatiche di roflumilast e del suo metabolita N-ossido, rispettivamente, è circa 99% e 97%. Il volume di distribuzione per una singola dose di 500 microgrammi di roflumilast è di circa 2,9 l/kg. A causa delle proprietà chimico-fisiche, roflumilast è prontamente distribuito agli organi e ai tessuti fra cui il tessuto adiposo di topo, criceto e ratto. Una prima fase di distribuzione con una marcata penetrazione nei tessuti è seguita da una marcata fase di eliminazione dal tessuto adiposo molto probabilmente dovuta ad una pronunciata scissione del composto precursore a roflumilast N-ossido. Questi studi nei ratti con roflumilast radiomarcato indicano anche una bassa penetrazione attraverso la barriera emato-encefalica. Non ci sono evidenze di un accumulo specifico o ritenzione di roflumilast o dei suoi metaboliti negli organi e nel tessuto adiposo.

Biotrasformazione

Roflumilast è estensivamente metabolizzato attraverso reazioni di Fase I (citocromo P450) e di Fase II (coniugazione). Il metabolita N-ossido è il principale metabolita osservato nel plasma umano. L'AUC

plasmatica del metabolita N-ossido è in media circa 10 volte maggiore rispetto all'AUC plasmatica di roflumilast. Pertanto, il metabolita N-ossido è considerato essere il principale responsabile, *in vivo*, dell'attività inibitoria totale sulla PDE4.

Studi *in vitro* e studi clinici d'interazione suggeriscono che il metabolismo di roflumilast verso il suo metabolita N-ossido è mediato dal CYP1A2 e 3A4. Sulla base di ulteriori risultati *in vitro* su microsomi epatici umani, le concentrazioni plasmatiche terapeutiche di roflumilast e di roflumilast N-ossido non inibiscono CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, o 4A9/11. Pertanto, esiste una bassa probabilità di interazioni significative con sostanze metabolizzate da questi enzimi P450. Inoltre, studi *in vitro* hanno dimostrato l'assenza di induzione, da parte di roflumilast, di CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, o 3A4/5 e solo una leggera induzione di CYP2B6.

Eliminazione

Dopo infusione endovenosa a breve termine di roflumilast, la clearance plasmatica è di circa 9,6 l/h. Dopo una dose orale, l'emivita mediana plasmatica effettiva di roflumilast e del suo metabolita N-ossido è, rispettivamente, di circa 17 e 30 ore. Le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario di roflumilast e del suo metabolita N-ossido vengono raggiunte, dopo monosomministrazione giornaliera, dopo circa 4 giorni per roflumilast e dopo 6 giorni per roflumilast N-ossido. Dopo somministrazione endovenosa o orale di roflumilast radiomarcato, circa il 20% della radioattività è stata ritrovata nelle feci e il 70% nelle urine come metaboliti inattivi.

Linearità/non-linearità

Le farmacocinetiche di roflumilast e del suo metabolita N-ossido sono proporzionali alla dose in un intervallo di dosi da 250 microgrammi a 1.000 microgrammi.

Popolazioni speciali

Negli anziani, nelle donne e negli individui non caucasici, l'attività inibitoria totale sulla PDE4 era aumentata. L'attività inibitoria totale sulla PDE4 era leggermente diminuita nei fumatori. Nessuno di questi cambiamenti è stato considerato clinicamente significativo. Nessun adattamento del dosaggio è raccomandato in questi pazienti. Una combinazione di fattori, come nelle donne nere, non fumatrici, potrebbe portare ad un aumento dell'esposizione e persistente intollerabilità. In questi casi, il trattamento con roflumilast deve essere riconsiderato (vedere paragrafo 4.4).

Nello Studio RO-2455-404-RD, rispetto alla popolazione complessiva, l'attività inibitoria totale sulla PDE4 determinata dalle frazioni *ex vivo* non legate è stata superiore del 15% tra i pazienti di età ≥ 75 anni e superiore dell'11% tra i pazienti con peso corporeo al basale < 60 kg (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

L'attività inibitoria totale sulla PDE4 diminuiva del 9% nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina 10-30 ml/min). Non è necessario alcun adattamento della dose.

Compromissione epatica

La farmacocinetica di roflumilast 250 microgrammi una volta al giorno, è stata testata in 16 pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, classificata come classi A e B Child-Pugh. In questi pazienti, l'attività inibitoria totale sulla PDE4 era aumentata di circa il 20% nei pazienti di classe A Child-Pugh e di circa il 90% nei pazienti di classe B Child-Pugh. Simulazioni suggeriscono una proporzionalità di dose tra roflumilast 250 e 500 microgrammi in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. E' necessaria cautela in pazienti di classe A Child-Pugh (vedere paragrafo 4.2). I pazienti con compromissione epatica da moderata a grave, classificati come classe B o C Child-Pugh, non devono assumere roflumilast (vedere paragrafo 4.3).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non ci sono evidenze di immunotossicità, sensibilizzazione cutanea o potenziale fototossico.

Una lieve riduzione della fertilità maschile è stata osservata nei ratti, congiuntamente alla tossicità epididimale. Nonostante maggiori esposizioni al farmaco, nessuna tossicità epididimale o modifiche dei parametri seminali era presente in alcun altro roditore o non roditore compreso le scimmie.

In uno dei due studi sullo sviluppo embrionofetale del ratto, alla dose che produceva tossicità materna si è notata una maggiore incidenza di incompleta ossificazione delle ossa del cranio. In uno dei tre studi su fertilità e sviluppo embrionofetale del ratto, sono state osservate perdite post-impianto. Le perdite post-impianto non sono state osservate nei conigli. Un prolungamento della gestazione è stato osservato nel topo.

La rilevanza di questi dati nell'uomo non è nota.

Negli studi sulla farmacologia di sicurezza e sulla tossicologia i risultati più rilevanti si sono avuti a dosi ed esposizioni più alte rispetto a quelle intese per uso clinico. Questi risultati riguardavano principalmente problemi gastrointestinali (es., vomito, aumento della secrezione gastrica, erosioni gastriche, infiammazione intestinale) e problemi cardiaci (es. emorragie focali, depositi di emosiderina e infiltrazione delle cellule linfo-istiocitiche nell'atrio destro dei cani, e diminuzione della pressione arteriosa e aumento del battito cardiaco in ratti, cavie e cani).

In studi di tossicità a dosi ripetute e di carcinogenicità è stata osservata una tossicità specifica nella mucosa nasale dei roditori. Questo effetto sembra essere dovuto ad un intermedio ADCP (4-Amino-3,5-dicloro-piridina) N-ossido che si forma specificatamente nella mucosa olfattiva dei roditori, con una specifica affinità di legame in queste specie (es., topo, ratto e criceto).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Amido di mais
Povidone
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters in PVC/PVDC alluminio in confezioni da 28 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje Svezia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/10/636/008 28 compresse

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 05 luglio 2010

Data del rinnovo più recente: 20 maggio 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Daxas 500 microgrammi compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 500 microgrammi di roflumilast.

Eccipiente(i) con effetti noti:

ogni compressa rivestita con film contiene 198,64mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa rivestita con film, di 9 mm, gialla, a forma di D, con "D" stampata in rilievo su di un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Daxas è indicato come terapia di mantenimento nella broncopneumopatia cronica ostruttiva grave (BPCO) (FEV₁ post-broncodilatatore meno del 50% del teorico) associata a bronchite cronica nei pazienti adulti con una storia di frequenti esacerbazioni, quale aggiunta al trattamento con il broncodilatatore.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Dose iniziale

La dose iniziale raccomandata è di una compressa da 250 microgrammi di roflumilast, da assumere una volta al giorno, per 28 giorni.

La dose iniziale ha lo scopo di ridurre le reazioni avverse e l'interruzione della terapia da parte del paziente all'inizio della terapia, ma è una dose sub-terapeutica. Pertanto, la dose da 250 microgrammi deve essere usata solo come dose iniziale (vedere paragrafi 5.1. e 5.2).

Dose di mantenimento

Dopo 28 giorni di trattamento con la dose iniziale da 250 microgrammi, ai pazienti deve essere somministrata una compressa di 500 microgrammi di roflumilast, da assumere una volta al giorno.

Può essere necessario assumere Roflumilast 500 microgrammi per diverse settimane per raggiungere il suo massimo effetto (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). Roflumilast 500 microgrammi è stato studiato in studi clinici fino ad un anno, ed è indicato come terapia di mantenimento.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario un adattamento della dose.

Compromissione renale

Non è necessario un adattamento della dose.

Compromissione epatica

Nei pazienti con moderata compromissione epatica classificata come classe A Child-Pugh, i dati clinici con Roflumilast sono insufficienti per raccomandare un adattamento della dose (vedere paragrafo 5.2) e, conseguentemente, Daxas deve essere utilizzato con cautela in tali pazienti. Pazienti con compromissione epatica moderata o grave, classificata come classe B o C Child-Pugh non devono assumere Daxas (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Daxas nella popolazione pediatrica (sotto i 18 anni) per l'indicazione BPCO.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

La compressa deve essere deglutita con acqua e presa ogni giorno alla stessa ora. La compressa può essere assunta con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Compromissione epatica moderata o grave (classe B o C Child-Pugh).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tutti i pazienti devono essere informati riguardo i rischi di Daxas e le precauzioni per l'uso sicuro prima di iniziare il trattamento.

Medicinali di soccorso

Daxas non è indicato come medicinale di soccorso per risolvere broncospasmi acuti.

Calo ponderale In studi ad 1 anno (M2-124, M2-125), una diminuzione di peso corporeo si è più frequentemente verificata nei pazienti trattati con roflumilast rispetto ai pazienti trattati con placebo. Dopo l'interruzione di roflumilast, la maggior parte dei pazienti ha recuperato il peso corporeo dopo 3 mesi.

Il peso corporeo dei pazienti sottopeso deve essere controllato ad ogni visita. I pazienti devono essere avvertiti di controllare il proprio peso corporeo regolarmente. Nel caso di una perdita di peso inspiegabile e clinicamente rilevante, l'assunzione di roflumilast deve essere interrotta e il peso corporeo deve essere ulteriormente controllato nel tempo.

Condizioni cliniche particolari

Data la mancanza d'esperienza, il trattamento con roflumilast non deve essere iniziato o il trattamento in atto con roflumilast deve essere interrotto in pazienti con gravi malattie immunologiche (es. infezione da HIV, sclerosi multipla, lupus eritematoso, leucoencefalopatia multifocale progressiva), malattie infettive acute gravi, cancro (eccetto il carcinoma basocellulare), o in pazienti che sono in trattamento con medicinali immunosoppressori (es., metotrexato, azatioprina, infliximab, etanercept, o corticosteroidi orali per trattamento a lungo termine; eccetto i corticosteroidi sistemici a breve termine). L'esperienza in pazienti con infezioni latenti come tubercolosi, epatite virale, infezioni virali da herpes ed herpes zoster, è limitata.

I pazienti con insufficienza cardiaca congestizia (gradi 3 e 4 della NYHA) non sono stati studiati e quindi il trattamento di questi pazienti non è raccomandato.

Disturbi psichiatrici

Roflumilast è associato ad un aumentato rischio di disturbi psichiatrici quali insonnia, ansia, nervosismo e depressione. Rari casi di idea e comportamento suicida, incluso il suicidio, sono stati osservati in pazienti con o senza una storia evidente di depressione, di solito entro le prime settimane di trattamento (vedere paragrafo 4.8). I rischi e i benefici di iniziare o continuare il trattamento con roflumilast devono essere attentamente valutati se i pazienti riferiscono di precedenti o esistenti sintomi psichiatrici o se viene proposto il trattamento concomitante con altri medicinali che possono causare effetti psichiatrici. L'uso di roflumilast non è raccomandato in pazienti con storia di depressione associata a idea o comportamento suicida. I pazienti e chi li assiste devono essere istruiti ad informare il medico prescrittore di qualsiasi cambiamento del comportamento o dell'umore e di ogni idea suicida. Qualora i pazienti abbiano manifestato nuovi sintomi psichiatrici o un loro peggioramento, o vengano rilevati idea o tentativo di suicidio, è raccomandata l'interruzione del trattamento con roflumilast.

Intollerabilità persistente

Mentre reazioni avverse come diarrea, nausea, dolore addominale e cefalea, si presentano principalmente entro le prime settimane di terapia e per la maggior parte si risolve continuando il trattamento, in caso di intollerabilità persistente, il trattamento con roflumilast deve essere riconsiderato. Ciò si può verificare in popolazioni speciali che potrebbero avere una esposizione maggiore, come nelle donne, non fumatrici (vedere paragrafo 5.2) o nei pazienti trattati contemporaneamente con inibitori del CYP1A2/2C19/3A4 (come fluvoxamina e cimetidina) o con enoxacina, inibitore del CYP1A2/3A4 (vedere paragrafo 4.5).

Peso corporeo <60 kg

Il trattamento con roflumilast può comportare un maggior rischio di disturbi del sonno (principalmente insonnia) nei pazienti con peso corporeo iniziale <60 kg, dato l'incremento dell'attività inibitoria totale sulla PDE4 riscontrato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.8).

Teofillina

Per la terapia di mantenimento, non ci sono dati clinici a supporto del trattamento concomitante con teofillina. Di conseguenza, il trattamento concomitante con teofillina non è raccomandato.

Contenuto di lattosio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Nel metabolismo di roflumilast, uno dei principali passaggi è la N-ossidazione di roflumilast a roflumilast N-ossido da parte di CYP3A4 e CYP1A2. Sia roflumilast che roflumilast N-ossido hanno un'attività intrinseca di inibizione della fosfodiesterasi 4 (PDE4). Pertanto, in seguito alla somministrazione di roflumilast, l'inibizione totale sulla PDE4 è considerata essere l'effetto combinato di roflumilast e di roflumilast N-ossido. Studi di interazione con enoxacina, inibitore del CYP1A2/3A4, e con cimetidina e fluvoxamina, gli inibitori del CYP1A2/2C19/3A4 hanno evidenziato un aumento dell'attività inibitoria totale sulla PDE4 rispettivamente del 25%, 47% e 59%. La dose testata di fluvoxamina è stata di 50 mg. Una combinazione di roflumilast con questi principi attivi potrebbe portare ad un aumento dell'esposizione e ad una persistente intollerabilità. In questo caso, il trattamento con roflumilast deve essere rivalutato (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione di rifampicina quale induttore enzimatico del citocromo P450 ha comportato una riduzione dell'attività inibitoria totale sulla PDE4 di circa il 60%. Quindi, l'utilizzo di forti induttori enzimatici del citocromo P450 (es. fenobarbital, carbamazepina, fenitoina) può ridurre l'efficacia terapeutica di roflumilast. Di conseguenza, il trattamento con roflumilast non è raccomandato in pazienti che assumono forti induttori enzimatici del citocromo P450.

Gli studi di interazione clinica con inibitori del CYP3A4 eritromicina e ketoconazol hanno evidenziato incrementi del 9% dell'attività inibitoria totale sulla PDE4. La co-somministrazione di teofillina ha comportato un aumento dell'8% dell'attività inibitoria totale sulla PDE4 (vedere paragrafo 4.4). In uno studio di interazione con un contraccettivo orale contenente gestodene e etinilestradiolo, l'attività inibitoria totale sulla PDE4 era aumentata del 17%. In pazienti che ricevono questi principi attivi, non è necessario alcun adattamento della dose.

Non sono state osservate interazioni con salbutamolo, formoterolo, budesonide per via inalatoria e montelukast, digossina, warfarin, sildenafil e midazolam per via orale.

La co-somministrazione di un antiacido (combinazione di alluminio idrossido e magnesio idrossido) non ha alterato l'assorbimento o la farmacocinetica di roflumilast o del suo N-ossido.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Alle donne in età fertile si deve raccomandare l'uso di un metodo efficace di contraccezione durante il trattamento. Roflumilast non è raccomandato in donne in età fertile che non usino misure contraccettive.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di roflumilast in donne in gravidanza sono limitati.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Roflumilast non è raccomandato durante la gravidanza.

In ratte gravide, roflumilast ha dimostrato di attraversare la placenta.

Allattamento

Negli animali, i dati disponibili di farmacocinetica hanno evidenziato l'escrezione nel latte di roflumilast o dei suoi metaboliti. Non si può escludere un rischio per il lattante. Roflumilast non deve essere usato durante l'allattamento con latte materno.

Fertilità

In uno studio di spermatogenesi umana, durante il periodo di trattamento di 3 mesi e nei 3 successivi mesi dopo la fine del trattamento, roflumilast 500 microgrammi non ha avuto effetti sui parametri seminali o sugli ormoni riproduttivi.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Daxas non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono diarrea (5,9%), calo ponderale (3,4%), nausea (2,9%), dolore addominale (1,9%) e cefalea (1,7%). Queste reazioni avverse si sono maggiormente manifestate nelle prime settimane di terapia e nella maggior parte dei casi si sono risolte con la prosecuzione del trattamento.

Tabella delle reazioni avverse

All'interno della tabella seguente, le reazioni avverse sono state catalogate con la classificazione di frequenza secondo MedDRA:

Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1. Reazioni avverse con roflumilast in studi clinici sulla BPCO e nell'esperienza successiva alla immissione in commercio

Frequenza	Comune	Non comune	Raro
Classificazione per sistemi e organi			
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità	Angioedema
Patologie endocrine			Ginecomastia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Calo ponderale Appetito ridotto		
Disturbi psichiatrici	Insomnia	Ansia	Idea e comportamento suicida* Depressione Nervosismo Attacco di panico
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Tremore Vertigine Capogiro	Disgeusia
Patologie cardiache		Palpitazioni	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Infezioni delle vie respiratorie (esclusa Infezione polmonare)
Patologie gastrointestinali	Diarrea Nausea Dolore addominale	Gastrite Vomito Malattia da reflusso gastroesofageo Dispepsia	Ematochezia Stipsi
Patologie epatobiliari			Gamma-glutamyltransferasi aumentata Aspartato aminotransferasi (AST) aumentata
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea	Orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Spasmi muscolari e debolezza Mialgia Dolore dorsale	Creatinfosfochinasi (CPK) ematica aumentata

Frequenza	Comune	Non comune	Raro
Classificazione per sistemi e organi			
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Malessere Astenia Stanchezza	

Descrizione di reazioni avverse selezionate

*Negli studi clinici e nell'esperienza successiva alla immissione in commercio, sono stati osservati rari casi di ideazione e comportamento suicidari, incluso il suicidio. I pazienti e chi li assiste devono essere istruiti ad informare il medico prescrittore di ogni ideazione suicidaria (vedere anche paragrafo 4.4).

Altre popolazioni speciali

Anziani

Nello studio RO-2455-404-RD è stata osservata una maggiore incidenza di disturbi del sonno (principalmente insonnia) tra i pazienti di età ≥ 75 anni trattati con roflumilast rispetto a coloro che ricevevano placebo (3,9% vs 2,3%). L'incidenza osservata era maggiore anche nei pazienti di età inferiore a 75 anni trattati con roflumilast rispetto a coloro che ricevevano placebo (3,1% vs 2,0%).

Peso corporeo <60 kg

Nello studio RO-2455-404-RD è stata osservata una maggiore incidenza di disturbi del sonno (principalmente insonnia) tra i pazienti con peso corporeo al basale <60 kg, trattati con roflumilast rispetto a coloro che ricevevano placebo (6,0% vs 1,7%). Nei pazienti con peso corporeo al basale ≥ 60 kg, trattati con roflumilast, l'incidenza è stata del 2,5%, rispetto al 2,2% di quelli trattati con placebo.

Trattamento concomitante con antagonisti muscarinici a lunga durata d'azione (LAMA)

Durante lo studio RO-2455-404-RD, una maggiore incidenza di calo ponderale, riduzione dell'appetito, cefalea e depressione, è stata osservata nei pazienti che assumevano roflumilast in concomitanza con antagonisti muscarinici a lunga durata d'azione (LAMA) e in co-somministrazione con corticosteroidi inalatori (ICS) e beta₂-agonisti a lunga durata d'azione (LABA) rispetto a coloro che sono stati trattati soltanto con roflumilast in concomitanza con ICS e LABA.

La differenza di incidenza tra roflumilast e placebo è stata quantitativamente maggiore con il trattamento concomitante con LAMA per calo ponderale (7,2% vs 4,2%), riduzione dell'appetito (3,7% vs 2,0%), cefalea (2,4% vs 1,1%) e depressione (1,4% vs -0,3%).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Negli studi di Fase I, i seguenti sintomi sono stati osservati in proporzione crescente dopo singole dosi orali di 2.500 microgrammi ed una singola dose orale di 5.000 microgrammi (dieci volte la dose raccomandata): cefalea, disturbi gastrointestinali, capogiro, palpitazioni, leggera confusione mentale, vischiosità ed ipotensione arteriosa.

Gestione

In caso di sovradosaggio, si raccomanda di adottare l'appropriato trattamento medico di supporto. Dato che roflumilast è altamente legato alle proteine, l'emodialisi non è da considerarsi un metodo efficace per la sua rimozione. Non è noto se roflumilast sia dializzabile tramite dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per le malattie ostruttive delle vie respiratorie, altri farmaci sistemici per le malattie ostruttive delle vie respiratorie, codice ATC: R03DX07

Meccanismo d'azione

Roflumilast è un inibitore della PDE4, un principio attivo antinfiammatorio, non-steroidale, studiato per attaccare sia l'infiammazione sistemica sia quella polmonare associate alla BPCO. Il meccanismo d'azione è l'inibizione della PDE4, il principale enzima responsabile del metabolismo dell'adenosin monofosfato ciclico (cAMP) situato nelle cellule strutturali ed infiammatorie importanti per la patogenesi della BPCO. Roflumilast agisce sulle varianti strutturali 4B e 4D della PDE4A con una potenza simile in un intervallo nanomolare. L'affinità per le varianti strutturali PDE4C è più bassa di 5-10 volte. Questo meccanismo d'azione e la selettività si applicano anche a roflumilast N-ossido, che è il principale metabolita attivo di roflumilast.

Effetti farmacodinamici

L'inibizione della PDE4 porta all'aumento dei livelli intracellulari di cAMP e mitiga, nei modelli sperimentali, la disfunzione correlata alla BPCO dei leucociti, delle cellule muscolari lisce delle vie respiratorie e dei vasi polmonari, delle cellule endoteliali ed epiteliali delle vie respiratorie e dei fibroblasti. Dopo stimolazione *in vitro* di neutrofili, monociti, macrofagi o linfociti umani, roflumilast e roflumilast N-ossido sopprimono il rilascio di mediatori dell'infiammazione es., leucotriene B₄, specie reattive dell'ossigeno, fattore α di necrosi tumorale, interferone γ e granzima B.

Nei pazienti con BPCO, roflumilast ha ridotto i neutrofili nell'espettorato. Inoltre, roflumilast ha attenuato l'afflusso dei neutrofili e degli eosinofili nelle vie respiratorie di volontari sani dopo stimolazione con endotossina.

Efficacia e sicurezza clinica

In due studi confermativi a un anno (M2-124 e M2-125) e in due studi supplementari a 6 mesi (M2-127 e M2-128), è stato randomizzato e trattato un totale di 4.768 pazienti di cui 2.374 trattati con roflumilast. Il disegno degli studi era a gruppi paralleli, in doppio-cieco e controllato verso placebo.

Gli studi a un anno includevano pazienti con una storia di BPCO da grave a molto grave [FEV₁ (volume espiratorio forzato in un secondo) \leq 50% del teorico] associata a bronchite cronica, con almeno una esacerbazione documentata nell'anno precedente e con sintomi alla visita iniziale documentati da tosse ed espettorato. Negli studi erano consentiti i beta-agonisti a lunga durata d'azione (LABA) e sono stati usati in circa il 50% della popolazione studiata. Gli anticolinergici a breve durata d'azione (SAMA) erano consentiti per quei pazienti che non assumevano LABA. Farmaci di soccorso (salbutamolo o albuterolo) erano consentiti al bisogno. Durante gli studi è stato proibito l'uso di corticosteroidi inalatori e teofillina. I pazienti senza storia di esacerbazione sono stati esclusi.

In una analisi cumulativa degli studi a un anno M2-124 e M2-125, roflumilast 500 microgrammi una volta al giorno migliorava significativamente la funzionalità polmonare rispetto al placebo, in media di 48 ml (endpoint primario, FEV₁ pre-broncodilatatore, $p < 0,0001$), e di 55 ml (FEV₁ post-broncodilatatore, $p < 0,0001$). Il miglioramento della funzione polmonare era evidente alla prima visita dopo 4 settimane e si è mantenuto fino ad un anno (fine del periodo di trattamento). Il tasso (per paziente per anno) delle moderate esacerbazioni (richiedenti un intervento con glucocorticosteroidi sistemici) o delle gravi esacerbazioni (risultanti in ospedalizzazione e/o morte) dopo 1 anno è stato 1,142 con roflumilast e 1,374 con placebo il che corrisponde ad una riduzione del rischio relativo del

16,9% (95% CI: da 8,2% a 24,8%) (endpoint primario, $p=0,0003$). Gli effetti erano simili, indipendentemente dal precedente trattamento con corticosteroidi inalatori o dal trattamento di base con LABA. Nel sottogruppo di pazienti con una storia di frequenti esacerbazioni (almeno 2 esacerbazioni durante l'ultimo anno), il tasso di esacerbazioni è stato 1,526 con roflumilast e 1,941 con placebo corrispondente ad una riduzione del rischio relativo del 21,3% (95% CI: da 7,5% a 33,1%). Roflumilast non ha significativamente ridotto il tasso di esacerbazioni nel sottogruppo di pazienti con BPCO moderata, se comparato con il placebo.

La riduzione delle esacerbazioni moderate o gravi con roflumilast e LABA, comparate a placebo e LABA, è stata in media del 21% ($p=0,0011$). La rispettiva riduzione delle esacerbazioni osservata nei pazienti senza LABA concomitante, è stata in media del 15% ($p=0,0387$). Il numero di decessi per qualsiasi causa è stato uguale tra placebo o roflumilast (42 decessi per ciascun gruppo; 2,7% per ciascun gruppo, analisi cumulativa).

Nei due studi di supporto a 1 anno (M2-111 e M2-112) sono stati inclusi e randomizzati un totale di 2.690 pazienti. In contrasto con i due studi confermativi, per l'inclusione dei pazienti non era richiesta una storia di bronchiti croniche e di esacerbazioni di BPCO. Corticosteroidi inalatori sono stati utilizzati in 809 (61%) dei pazienti trattati con roflumilast, mentre era proibito l'uso di LABA e teofillina. Roflumilast 500 microgrammi una volta al giorno migliorava significativamente rispetto al placebo la funzione polmonare, in media di 51 ml (FEV_1 pre-broncodilatatore, $p<0,0001$), e di 53 ml (FEV_1 post-broncodilatatore, $p<0,0001$). Negli studi individuali il tasso di esacerbazioni (come definito nei protocolli) non è stato significativamente ridotto da roflumilast (riduzione del rischio relativo: 13,5% nello Studio M2-111 e 6,6% nello Studio M2-112; p =non significativo). I tassi di eventi avversi erano indipendenti dal trattamento concomitante con corticosteroidi inalatori.

Due studi di supporto a sei mesi (M2-127 e M2-128) hanno incluso pazienti con una storia di BPCO da almeno 12 mesi prima della visita iniziale. Entrambi gli studi includevano pazienti da moderati a gravi con una ostruzione delle vie aeree irreversibile e FEV_1 dal 40% al 70% del teorico. Il trattamento con roflumilast o con placebo è stato aggiunto al trattamento continuativo con un broncodilatatore a lunga durata d'azione, in particolare con salmeterolo nello Studio M2-127 o tiotropio nello Studio M2-128. Nei due studi a sei mesi, il FEV_1 pre-broncodilatatore era significativamente migliorato di 49 ml (endpoint primario, $p<0,0001$) in aggiunta all'effetto broncodilatatore del trattamento concomitante con salmeterolo nello Studio M2-127 e di 80 ml (endpoint primario, $p<0,0001$) in aggiunta al concomitante trattamento con tiotropio nello Studio M2-128.

Lo Studio RO-2455-404-RD è stato condotto per un anno su pazienti affetti da BPCO con FEV_1 al basale (pre-broncodilatatore) $<50\%$ del valore normale teorico e con una storia di frequenti esacerbazioni. Lo studio ha valutato gli effetti di roflumilast sul tasso di esacerbazioni di BPCO in pazienti trattati con combinazioni fisse di LABA e corticosteroidi inalatori, rispetto al placebo. In totale, 1.935 pazienti sono stati randomizzati al trattamento in doppio-cieco e circa il 70% ha utilizzato anche un antagonista muscarinico a lunga durata d'azione (LAMA) per l'intera durata dello studio. L'endpoint primario è stato rappresentato dalla riduzione del tasso di esacerbazioni moderate o gravi di BPCO per paziente per anno. Il tasso di esacerbazioni gravi di BPCO e le modifiche del FEV_1 sono stati valutati come endpoint secondari.

Tabella 2. Riepilogo degli endpoint di esacerbazione di BPCO nello studio RO-2455-404-RD

Grado di esacerbazione	Modello di analisi	Roflumilast (N=969) Tasso (n)	Placebo (N=966) Tasso (n)	Rapporto roflumilast/placebo			Valore p 2 code
				Rate ratio	Variazione (%)	95% CI	
Moderata o grave	Regressione di Poisson	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753, 1,002	0,0529
Moderata	Regressione di Poisson	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775, 1,078	0,2875
Grave	Regressione binomiale negativa	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601, 0,952	0,0175

Nell'arco delle 52 settimane, nei soggetti trattati con roflumilast è stata osservata una tendenza alla riduzione dei casi di esacerbazione moderata o grave, rispetto al placebo, riduzione che non ha raggiunto la significatività statistica (Tabella 2). Una pre-specificata analisi di sensibilità con un modello di regressione binomiale negativa del trattamento ha indicato una differenza statisticamente significativa del -14,2% (rate ratio: 0,86; 95% CI: da 0,74 a 0,99).

I rapporti tra tassi nelle analisi di regressione di Poisson "per-protocol" ed l'intenzione iniziale al trattamento (*intention-to-treat*) di sensibilità non significativa all'abbandono (*drop-out*) sono stati, rispettivamente, 0,81 (95% CI: da 0,69 a 0,94) e 0,89 (95% CI: da 0,77 a 1,02).

Si sono ottenute riduzioni nel sottogruppo di pazienti trattati in concomitanza con LAMA (rate ratio: 0,88; 95% CI: da 0,75 a 1,04) e nel sottogruppo non trattato con LAMA (rate ratio: 0,83; 95% CI: da 0,62 a 1,12).

Il tasso di gravi esacerbazioni si è ridotto nel gruppo complessivo di pazienti (rate ratio: 0,76; 95% CI: da 0,60 a 0,95) con un tasso dello 0,24 per anno/paziente rispetto a un tasso dello 0,32 per anno-paziente tra i pazienti trattati con placebo. Un'analoga riduzione si è avuta nel sottogruppo di pazienti trattati in concomitanza con LAMA (rate ratio: 0,77; 95% CI: da 0,60 a 0,99) e nel sottogruppo non trattato con LAMA (rate ratio: 0,71; 95% CI: da 0,42 a 1,20).

Roflumilast ha migliorato la funzionalità polmonare dopo 4 settimane (sostenendola per 52 settimane). Il FEV₁ post-broncodilatatore è aumentato di 52 ml nel gruppo roflumilast (95% CI: da 40 a 65 ml) ed è diminuito di 4 ml nel gruppo placebo (95% CI: da -16 a 9 ml). Il FEV₁ post-broncodilatatore, ha mostrato un miglioramento clinicamente significativo in favore di roflumilast di 56 ml, rispetto al placebo (95% CI: da 38 a 73 ml).

Diciassette pazienti (1,8%) nel gruppo roflumilast e 18 pazienti (1,9%) nel gruppo placebo sono deceduti, per qualsiasi causa, durante il trattamento in doppio-cieco e 7 pazienti (0,7%) in ciascun gruppo sono deceduti per un'esacerbazione di BPCO. La proporzione di pazienti che ha manifestato almeno 1 evento avverso durante il periodo di trattamento in doppio-cieco è stata, rispettivamente, di 648 (66,9%) pazienti e di 572 (59,2%) pazienti nei gruppi roflumilast e placebo. Nello studio RO-2455-404-RD le reazioni avverse osservate per roflumilast rispecchiano quelle già incluse nel paragrafo 4.8.

Un maggior numero di pazienti (27,6%) nel gruppo roflumilast rispetto al gruppo placebo (19,8%) ha interrotto l'assunzione del farmaco in studio per qualsiasi causa (rapporto di rischio: 1,40; 95% CI: da 1,19 a 1,65). I motivi principali del ritiro dalla sperimentazione sono stati la revoca del consenso e la manifestazione di eventi avversi.

Studio per la titolazione della dose iniziale

La tollerabilità di roflumilast è stata valutata in uno studio a gruppi paralleli, in doppio cieco, randomizzato della durata di 12 settimane (RO-2455-302-RD), in pazienti con BPCO grave associata a bronchite cronica. Allo screening, ai pazienti era richiesto di aver avuto almeno un'esacerbazione nel corso dell'anno precedente e di essere in trattamento con una terapia di mantenimento standard per la BPCO da almeno 12 settimane. Un totale di 1323 pazienti sono stati randomizzati per ricevere

roflumilast 500 microgrammi una volta al giorno per 12 settimane (n=443), roflumilast 500 microgrammi a giorni alterni per 4 settimane seguito da roflumilast 500 microgrammi una volta al giorno per 8 settimane (n=439) o roflumilast 250 microgrammi una volta al giorno per 4 settimane seguito da roflumilast 500 microgrammi una volta al giorno per 8 settimane (n=441).

Durante l'intero periodo dello studio di 12 settimane, la percentuale di pazienti che hanno interrotto il trattamento per qualsiasi causa è stata inferiore in maniera statisticamente significativa nei pazienti che hanno iniziato il trattamento con roflumilast 250 microgrammi una volta al giorno per 4 settimane seguito da roflumilast 500 microgrammi una volta al giorno per 8 settimane (18,4%) rispetto ai soggetti in trattamento con roflumilast 500 microgrammi una volta al giorno per 12 settimane (24,6%; Odds Ratio 0,66, 95% CI [0,47, 0,93], p=0,017). Il tasso di interruzione nei soggetti in trattamento con 500 microgrammi a giorni alterni per 4 settimane seguiti da 500 microgrammi una volta al giorno per 8 settimane non ha differito in maniera statisticamente significativa dai soggetti in trattamento con 500 microgrammi una volta al giorno per 12 settimane. La percentuale di pazienti che ha manifestato un evento avverso emergente dal trattamento (TEAE) di interesse, definito come diarrea, nausea, cefalea, appetito ridotto, insonnia e dolore addominale (endpoint secondario), è stata nominalmente inferiore in maniera statisticamente significativa nei pazienti che hanno iniziato la terapia con roflumilast 250 microgrammi una volta al giorno per 4 settimane seguito da roflumilast 500 microgrammi una volta al giorno per 8 settimane (45,4%), rispetto ai soggetti in trattamento con roflumilast 500 microgrammi una volta al giorno per 12 settimane (54,2%, Odds Ratio 0,63, 95% CI [0,47, 0,83], p=0,001). Il tasso di comparsa di TEAE di interesse nei soggetti in trattamento con 500 microgrammi a giorni alterni per 4 settimane seguiti da 500 microgrammi una volta al giorno per 8 settimane, non ha differito in maniera statisticamente significativa dai soggetti in trattamento con 500 microgrammi una volta al giorno per 12 settimane.

I pazienti in trattamento con la dose da 500 microgrammi una volta al giorno avevano un'attività inibitoria sulla PDE4 mediana pari a 1,2 (0,35, 2,03) e quelli in trattamento con la dose da 250 microgrammi una volta al giorno avevano un'attività inibitoria sulla PDE4 mediana pari a 0,6 (0,20, 1,24). La somministrazione a lungo termine della dose da 250 microgrammi non può indurre un'inibizione della PDE4 sufficiente ad esercitare l'efficacia clinica. I 250 microgrammi una volta al giorno sono una dose sub-terapeutica, e deve essere usata solo come dose iniziale per i primi 28 giorni (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con roflumilast in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la broncopneumopatia cronica ostruttiva (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Roflumilast è estensivamente metabolizzato nell'uomo, con la formazione di un metabolita principale farmacodinamicamente attivo, roflumilast N-ossido. Poiché sia roflumilast che roflumilast N-ossido contribuiscono entrambi alla attività inibitoria sulla PDE4 *in vivo*, le considerazioni farmacocinetiche sono basate sull'attività inibitoria totale sulla PDE4 (cioè sulla esposizione totale a roflumilast e a roflumilast N-ossido).

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di roflumilast dopo una dose orale di 500 microgrammi è circa l'80%. A digiuno, le concentrazioni plasmatiche massime di roflumilast si ottengono normalmente circa un'ora dopo la dose (da 0,5 a 2 ore). Le concentrazioni massime del metabolita N-ossido si raggiungono dopo circa otto ore (da 4 a 13 ore). L'assunzione di cibo non modifica l'attività inibitoria totale sulla PDE4, ma ritarda il tempo di concentrazione massima (t_{max}) di roflumilast di un'ora e riduce il C_{max} di circa il 40%. Tuttavia, C_{max} e t_{max} di roflumilast N-ossido non sono modificati.

Distribuzione

Il legame con le proteine plasmatiche di roflumilast e del suo metabolita N-ossido, rispettivamente, è circa 99% e 97%. Il volume di distribuzione per una singola dose di 500 microgrammi di roflumilast è

di circa 2,9 l/kg. A causa delle proprietà chimico-fisiche, roflumilast è prontamente distribuito agli organi e ai tessuti fra cui il tessuto adiposo di topo, criceto e ratto. Una prima fase di distribuzione con una marcata penetrazione nei tessuti è seguita da una marcata fase di eliminazione dal tessuto adiposo, molto probabilmente dovuta ad una pronunciata scissione del composto precursore a roflumilast N-ossido. Questi studi nei ratti con roflumilast radiomarcato indicano anche una bassa penetrazione attraverso la barriera emato-encefalica. Non ci sono evidenze di un accumulo specifico o ritenzione di roflumilast o dei suoi metaboliti negli organi e nel tessuto adiposo.

Biotrasformazione

Roflumilast è estensivamente metabolizzato attraverso reazioni di Fase I (citocromo P450) e di Fase II (coniugazione). Il metabolita N-ossido è il principale metabolita osservato nel plasma umano. L'AUC plasmatica del metabolita N-ossido è in media circa 10 volte maggiore rispetto all'AUC plasmatica di roflumilast. Pertanto, il metabolita N-ossido è considerato essere il principale responsabile, *in vivo*, dell'attività inibitoria totale sulla PDE4.

Studi *in vitro* e studi clinici d'interazione suggeriscono che il metabolismo di roflumilast verso il suo metabolita N-ossido è mediato dal CYP1A2 e 3A4. Sulla base di ulteriori risultati *in vitro* su microsomi epatici umani, le concentrazioni plasmatiche terapeutiche di roflumilast e di roflumilast N-ossido non inibiscono CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, o 4A9/11. Pertanto, esiste una bassa probabilità di interazioni significative con sostanze metabolizzate da questi enzimi P450. Inoltre, studi *in vitro* hanno dimostrato l'assenza di induzione, da parte di roflumilast, di CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, o 3A4/5 e solo una leggera induzione di CYP2B6.

Eliminazione

Dopo infusione endovenosa a breve termine di roflumilast, la clearance plasmatica è di circa 9,6 l/h. Dopo una dose orale, l'emivita mediana plasmatica effettiva di roflumilast e del suo metabolita N-ossido è, rispettivamente, di circa 17 e 30 ore. Le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario di roflumilast e del suo metabolita N-ossido vengono raggiunte, dopo monosomministrazione giornaliera, dopo circa 4 giorni per roflumilast e dopo 6 giorni per roflumilast N-ossido. Dopo somministrazione endovenosa o orale di roflumilast radiomarcato, circa il 20% della radioattività è stata ritrovata nelle feci e il 70% nelle urine come metaboliti inattivi.

Linearità/non-linearità

Le farmacocinetiche di roflumilast e del suo metabolita N-ossido sono proporzionali alla dose in un intervallo di dosi da 250 microgrammi a 1.000 microgrammi.

Popolazioni speciali

Negli anziani, nelle donne e negli individui non caucasici, l'attività inibitoria totale sulla PDE4 era aumentata. L'attività inibitoria totale sulla PDE4 era leggermente diminuita nei fumatori. Nessuno di questi cambiamenti è stato considerato clinicamente significativo. Nessun adattamento del dosaggio è raccomandato in questi pazienti. Una combinazione di fattori, come nelle donne nere, non fumatrici, potrebbe portare ad un aumento dell'esposizione e persistente intollerabilità. In questi casi, il trattamento con roflumilast deve essere riconsiderato (vedere paragrafo 4.4).

Nello Studio RO-2455-404-RD, rispetto alla popolazione complessiva, l'attività inibitoria totale sulla PDE4 determinata dalle frazioni *ex vivo* non legate è stata superiore del 15% tra i pazienti di età ≥ 75 anni e superiore dell'11% tra i pazienti con peso corporeo al basale < 60 kg (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

L'attività inibitoria totale sulla PDE4 diminuiva del 9% nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina 10-30 ml/min). Non è necessario alcun adattamento della dose.

Compromissione epatica

La farmacocinetica di roflumilast 250 microgrammi una volta al giorno è stata testata in 16 pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata classificata come classi A e B Child-Pugh. In questi pazienti, l'attività inibitoria totale sulla PDE4 era aumentata di circa il 20% nei pazienti di classe A Child-Pugh e di circa il 90% nei pazienti di classe B Child-Pugh. Simulazioni suggeriscono una

proporzionalità di dose tra roflumilast 250 e 500 microgrammi in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. E' necessaria cautela in pazienti di classe A Child-Pugh (vedere paragrafo 4.2). I pazienti con compromissione epatica da moderata a grave, classificati come classe B o C Child-Pugh, non devono assumere roflumilast (vedere paragrafo 4.3).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non ci sono evidenze di immunotossicità, sensibilizzazione cutanea o potenziale fototossico.

Una lieve riduzione della fertilità maschile è stata osservata, nei ratti, congiuntamente alla tossicità epididimale. Nonostante maggiori esposizioni al farmaco nessuna tossicità epididimale o modifiche dei parametri seminali era presente in alcun altro roditore o non roditore compreso le scimmie.

In uno dei due studi sullo sviluppo embrionofetale del ratto, alla dose che produceva tossicità materna, si è notata una maggiore incidenza di incompleta ossificazione delle ossa del cranio. In uno dei tre studi su fertilità e sviluppo embrionofetale del ratto, sono state osservate perdite post-impianto. Le perdite post-impianto non sono state osservate nei conigli. Un prolungamento della gestazione è stato osservato nel topo.

La rilevanza di questi dati nell'uomo non è nota.

Negli studi sulla farmacologia di sicurezza e sulla tossicologia, i risultati più rilevanti si sono avuti a dosi ed esposizioni più alte rispetto a quelle intese per uso clinico. Questi risultati riguardavano principalmente problemi gastrointestinali (es. vomito, aumento della secrezione gastrica, erosioni gastriche, infiammazione intestinale) e problemi cardiaci (es. emorragie focali, depositi di emosiderina e infiltrazione delle cellule linfo-istiocitiche nell'atrio destro dei cani, e diminuzione della pressione arteriosa e aumento del battito cardiaco in ratti, cavie e cani).

In studi di tossicità a dosi ripetute e di carcinogenicità è stata osservata una tossicità specifica nella mucosa nasale dei roditori. Questo effetto sembra essere dovuto ad un intermedio ADCP (4-Amino-3,5-dicloro-piridina) N-ossido che si forma specificatamente nella mucosa olfattiva dei roditori, con una specifica affinità di legame in queste specie (es., topo, ratto e criceto).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo

Lattosio monoidrato

Amido di mais

Povidone Magnesio stearato

Rivestimento

Ipromellosa

Macrogol (4000)

Titanio diossido (E171)

Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters in PVC/PVDC alluminio in confezioni da 10, 14, 28, 30, 84, 90 o 98 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje Svezia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/10/636/001	10 compresse rivestite con film
EU/1/10/636/002	30 compresse rivestite con film
EU/1/10/636/003	90 compresse rivestite con film
EU/1/10/636/004	14 compresse rivestite con film
EU/1/10/636/005	28 compresse rivestite con film
EU/1/10/636/006	84 compresse rivestite con film
EU/1/10/636/007	98 compresse rivestite con film

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 05 luglio 2010
Data del rinnovo più recente: 20 maggio 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Takeda GmbH
Officina di Oranienburg
Lehnitzstrasse 70-98
D-16515 Oranienburg
Germania

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

Il foglio illustrativo stampato del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti Periodici di Aggiornamento sulla Sicurezza (PSURs)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSURs per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'art. 107 *quater*, par. 7 della Direttiva 2010/84/CE e pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
ALL. 2.1 – Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio si impegna a condurre uno studio osservazionale comparativo a lungo termine di sicurezza. Questo studio deve essere appropriato per confrontare l'incidenza della mortalità per tutte le cause, dei maggiori eventi cardiovascolari, delle nuove diagnosi di cancro, delle ospedalizzazioni per tutte le cause, delle ospedalizzazioni correlate alla malattia respiratoria, al suicidio o all'ospedalizzazione per tentativo di suicidio, e delle nuove diagnosi di depressione, tubercolosi o epatite virale B o C nei pazienti con BPCO trattati con roflumilast in confronto a pazienti con BPCO non trattati con roflumilast.	Report finale dello studio entro il 31/12/2022.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CARTONE ESTERNO PER BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Daxas 250 microgrammi compresse
roflumilast

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 250 microgrammi di roflumilast.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 compresse – confezione starter 28 giorni

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/10/636/008 28compresse

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

daxas 250 microgrammi

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTERS

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Daxas 250 microgrammi compresse
roflumilast

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE ESTERNO PER BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Daxas 500 microgrammi compresse rivestite con film
roflumilast

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 500 microgrammi di roflumilast.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

10 compresse rivestite con film
14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film
84 compresse rivestite con film
90 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/10/636/001	10 compresse rivestite con film
EU/1/10/636/002	30 compresse rivestite con film
EU/1/10/636/003	90 compresse rivestite con film
EU/1/10/636/004	14 compresse rivestite con film
EU/1/10/636/005	28 compresse rivestite con film
EU/1/10/636/006	84 compresse rivestite con film
EU/1/10/636/007	98 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

daxas 500 microgrammi

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTERS

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Daxas 500 microgrammi compresse
roflumilast

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER CON CALENDARIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Daxas 500 microgrammi compresse
roflumilast

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca (AstraZenecalogo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Lunedì Martedì Mercoledì Giovedì Venerdì Sabato Domenica

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Daxas 250 microgrammi compresse roflumilast

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Daxas e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Daxas
3. Come prendere Daxas
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Daxas
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Daxas e a cosa serve

Daxas contiene il principio attivo roflumilast, che è un farmaco antinfiammatorio chiamato inibitore della fosfodiesterasi-4. Roflumilast riduce l'attività della fosfodiesterasi-4, una proteina che si trova naturalmente nelle cellule dell'organismo. Quando l'attività di questa proteina è ridotta, c'è meno infiammazione nei polmoni. Questo contribuisce ad interrompere il restringimento delle vie aeree che si verifica nella **broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)**. Così Daxas migliora i problemi respiratori.

Daxas è indicato per il trattamento di mantenimento della BPCO grave negli adulti che hanno avuto in passato un frequente peggioramento dei sintomi della BPCO (cosiddette esacerbazioni) e che hanno bronchite cronica. La BPCO è una malattia cronica dei polmoni che produce restringimento delle vie aeree (ostruzione) e gonfiore ed irritazione delle pareti delle piccole vie aeree (infiammazione) provocando sintomi come tosse, respiro sibilante, costrizione al torace o difficoltà a respirare. Daxas è da utilizzare in aggiunta ai broncodilatatori.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Daxas

Non prenda Daxas

- se è allergico a roflumilast o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha problemi al fegato moderati o gravi.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Daxas.

Improvviso attacco di mancanza di respiro

Daxas non è indicato per il trattamento di un attacco improvviso di mancanza di respiro (brucospasmo acuto). Per risolvere un attacco improvviso di mancanza di respiro è molto importante che il medico Le fornisca un altro medicinale da portare con sé per tutte le volte in cui affronta questo tipo di attacco. Daxas non Le sarà utile in questa situazione.

Peso corporeo

Deve controllare regolarmente il suo peso corporeo. Si rivolga al medico se, mentre assume questo medicinale, osserva una perdita di peso non intenzionale (non collegata ad una dieta o ad un programma di esercizio fisico).

Altre malattie

Daxas non è raccomandato se ha una o più delle seguenti malattie:

- gravi malattie di tipo immunologico come infezione da HIV, sclerosi multipla (SM), lupus eritematoso (LE) o leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP)
- gravi infezioni acute come epatite acuta
- cancro (eccetto carcinoma basocellulare, un tipo di cancro della pelle a lento sviluppo)
- grave riduzione della funzionalità cardiaca

C'è una mancanza di dati rilevanti con Daxas in tali condizioni. Informi il suo medico se Le è stata diagnosticata una qualsiasi di queste malattie.

L'esperienza è anche limitata in pazienti con una precedente diagnosi di tubercolosi, epatite virale, infezioni virali di tipo herpes o herpes zoster. Informi il medico se Lei ha una di queste malattie.

Sintomi di cui deve essere a conoscenza

Durante le prime settimane di trattamento con Daxas, potrebbe manifestare diarrea, nausea, dolore addominale o mal di testa. Informi il medico se questi effetti indesiderati non si risolvono entro le prime settimane di trattamento.

L'uso di Daxas non è raccomandato in pazienti con una storia di depressione, associata a pensiero o comportamento suicidari. Potrebbe anche manifestare insonnia, ansia, nervosismo, o umore depresso. Prima di iniziare il trattamento con Daxas, informi il medico se sta manifestando qualche sintomo di questo tipo e di ogni ulteriore medicinale abbia assunto poiché alcuni di essi potrebbero aumentare la probabilità di questi effetti indesiderati. Lei o chi la assiste dovete anche immediatamente informare il medico di ogni cambiamento del comportamento o dell'umore e di qualsiasi pensiero suicidario possa manifestarsi.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non deve essere somministrato a bambini ed adolescenti sotto i 18 anni di età.

Altri medicinali e Daxas

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, soprattutto i seguenti:

- un medicinale contenente teofillina (un farmaco usato per il trattamento di problemi respiratori), o
- un medicinale usato per il trattamento di malattie immunologiche, come metotrexato, azatioprina, infliximab, etanercept, o corticosteroidi orali per trattamento a lungo termine.
- un medicinale contenente fluvoxamina (un medicinale per trattare disturbi d'ansia e depressione), enoxacina (un medicinale per trattare infezioni batteriche) o cimetidina (un medicinale per trattare ulcere dello stomaco o bruciore di stomaco).

L'effetto di Daxas può diminuire se preso contemporaneamente alla rifampicina (un antibiotico) o a fenobarbital, carbamazepina o fenitoina (medicinali normalmente prescritti per il trattamento dell'epilessia). Chieda consiglio al medico.

Daxas può essere assunto con altri medicinali usati nel trattamento della BPCO come corticosteroidi per via inalatoria o per via orale o broncodilatatori. Non smetta di prendere questi medicinali o non riduca le loro dosi senza consultare il medico.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza o se sta allattando con latte materno, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al suo medico o farmacista prima di assumere questo medicinale. Non deve essere in gravidanza durante il trattamento con questo medicinale e deve utilizzare un efficace metodo di contraccezione durante la terapia perché Daxas può essere pericoloso per il feto.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Daxas non ha effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Daxas contiene lattosio

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Daxas

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

- **Per i primi 28 giorni** - la dose iniziale raccomandata è una compressa da 250 microgrammi una volta al giorno.
 - La dose iniziale è una dose bassa utilizzata per aiutare il suo corpo ad abituarsi al medicinale prima che lei prenda la dose piena. Con questa dose bassa lei non otterrà l'effetto pieno dal medicinale - pertanto è importante che lei passi alla dose piena (chiamata 'dose di mantenimento') dopo 28 giorni.
- **Dopo 28 giorni** - la dose di mantenimento raccomandata è una compressa da 500 microgrammi una volta al giorno.

Assuma la compressa con un po' d'acqua. Può assumere questo medicinale con o senza cibo. Assuma la compressa ogni giorno alla stessa ora.

Può aver bisogno di prendere Daxas per diverse settimane per raggiungere l'effetto benefico.

Se prende più Daxas di quanto deve

Se ha preso più compresse di quanto dovuto, può manifestare i seguenti sintomi: mal di testa, nausea, diarrea, capogiro, sensazione di cuore che pulsa, leggera confusione mentale, vischiosità e pressione sanguigna bassa. Informi immediatamente il medico o il farmacista. Se possibile porti con sé il medicinale e questo foglio illustrativo.

Se dimentica di prendere Daxas

Se dimentica di prendere la compressa alla solita ora, la prenda appena se ne ricorda, nello stesso giorno. Se un giorno ha dimenticato di prendere la compressa di Daxas, semplicemente continui il giorno successivo prendendo la compressa successiva come al solito. Continui a prendere la compressa alla solita ora. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Daxas

È importante continuare ad assumere Daxas per tutto il periodo prescritto dal medico, anche quando non ha sintomi, per mantenere il controllo della funzione polmonare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Durante le prime settimane di trattamento con Daxas, si possono manifestare diarrea, nausea, mal di stomaco o mal di testa. Informi il suo medico se questi effetti indesiderati non si risolvono entro le prime settimane di trattamento.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi. In studi clinici e nell'esperienza successiva alla commercializzazione sono stati osservati casi rari di pensiero e comportamento suicidari (incluso il suicidio). Informi immediatamente il medico nel caso lei abbia un qualsiasi pensiero suicidario. Si possono anche manifestare insonnia (comune), ansia (non comune), nervosismo (raro), attacco di panico (raro) o umore depresso (raro).

In casi non comuni possono manifestarsi reazioni allergiche. Le reazioni allergiche possono interessare la pelle e, in rari casi, causare rigonfiamento di palpebre, viso, labbra e lingua, che può portare qualche volta a difficoltà di respirazione e/o ad una caduta della pressione sanguigna ed un battito cardiaco accelerato. In caso di una reazione allergica, smetta di prendere Daxas e contatti immediatamente il medico, o vada immediatamente al pronto soccorso dell'ospedale più vicino. Porti con lei tutti i suoi medicinali e questo foglio illustrativo e fornisca tutte le informazioni sui medicinali che prende attualmente.

Altri effetti indesiderati includono i seguenti:

Effetti indesiderati comuni (possono manifestarsi fino ad 1 paziente su 10)

- diarrea, nausea, mal di stomaco
- diminuzione di peso, riduzione dell'appetito
- mal di testa

Effetti indesiderati non comuni (possono manifestarsi fino ad 1 paziente su 100)

- tremiti, sensazione di testa che gira (vertigini), capogiri
- sensazione di battito cardiaco accelerato o irregolare (palpitazioni)
- gastrite, vomito
- reflusso di acido gastrico nell'esofago (rigurgiti acidi), indigestione
- eruzione cutanea
- dolore muscolare, debolezza muscolare o crampi
- dolore alla schiena
- sensazione di debolezza o stanchezza, sensazione di stare poco bene.

Effetti indesiderati rari (possono manifestarsi fino ad 1 paziente su 1000)

- aumento di volume della mammella dell'uomo
- diminuzione del senso del gusto
- infezioni delle vie respiratorie (esclusa l'infezione polmonare)
- sangue nelle feci, stipsi
- aumento degli enzimi del fegato o di quelli muscolari (visibile negli esami del sangue)
- pomfi (orticaria).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Daxas

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola di cartone e sul blister dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Daxas

Il principio attivo è roflumilast.

Ogni compressa di Daxas da 250 microgrammi contiene 250 microgrammi di roflumilast. Gli altri componenti sono: lattosio monoidrato (vedere paragrafo 2 "Daxas contiene lattosio"), amido di mais, povidone, magnesio stearato.

Descrizione dell'aspetto di Daxas e contenuto della confezione

Le compresse Daxas 250 microgrammi sono da bianche a biancastre, marcate con "D" su un lato e con "250" sull'altro lato.

Ogni confezione contiene 28 compresse.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

Produttore

Takeda GmbH
Officina di Oranienburg
Lehnitzstrasse 70-98
16515 Oranienburg
Germania

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

Nederland

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 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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Daxas 500 microgrammi compresse rivestite con film roflumilast

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Daxas e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Daxas
3. Come prendere Daxas
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Daxas
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Daxas e a cosa serve

Daxas contiene il principio attivo roflumilast, che è un farmaco antinfiammatorio chiamato inibitore della fosfodiesterasi-4. Roflumilast riduce l'attività della fosfodiesterasi-4, una proteina che si trova naturalmente nelle cellule dell'organismo. Quando l'attività di questa proteina è ridotta, c'è meno infiammazione nei polmoni. Questo contribuisce ad interrompere il restringimento delle vie aeree che si verifica nella **broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)**. Così Daxas migliora i problemi respiratori.

Daxas è indicato per il trattamento di mantenimento della BPCO grave negli adulti che hanno avuto in passato un frequente peggioramento dei sintomi della BPCO (cosiddette esacerbazioni) e che hanno bronchite cronica. La BPCO è una malattia cronica dei polmoni che produce restringimento delle vie aeree (ostruzione) e gonfiore ed irritazione delle pareti delle piccole vie aeree (infiammazione) provocando sintomi come tosse, respiro sibilante, costrizione al torace o difficoltà a respirare. Daxas è da utilizzare in aggiunta ai broncodilatatori.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Daxas

Non prenda Daxas

- se è allergico a roflumilast o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha problemi al fegato moderati o gravi.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Daxas.

Improvviso attacco di mancanza di respiro

Daxas non è indicato per il trattamento di un attacco improvviso di mancanza di respiro (broncospasmo acuto). Per risolvere un attacco improvviso di mancanza di respiro è molto importante che il medico Le fornisca un altro medicinale da portare con sé per tutte le volte in cui affronta questo tipo di attacco. Daxas non Le sarà utile in questa situazione.

Peso corporeo

Deve controllare regolarmente il suo peso corporeo. Si rivolga al medico se, mentre assume questo medicinale, osserva una perdita di peso non intenzionale (non collegata ad una dieta o ad un programma di esercizio fisico).

Altre malattie

Daxas non è raccomandato se ha una o più delle seguenti malattie:

- gravi malattie di tipo immunologico come infezione da HIV, sclerosi multipla (SM), lupus eritematoso (LE) o leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP)
- gravi infezioni acute come epatite acuta
- cancro (eccetto carcinoma basocellulare, un tipo di cancro della pelle a lento sviluppo)
- grave riduzione della funzionalità cardiaca

C'è una mancanza di dati rilevanti con Daxas in tali condizioni. Informi il suo medico se Le è stata diagnosticata una qualsiasi di queste malattie.

L'esperienza è anche limitata in pazienti con una precedente diagnosi di tubercolosi, epatite virale, infezioni virali di tipo herpes o herpes zoster. Informi il medico se Lei ha una di queste malattie.

Sintomi di cui deve essere a conoscenza

Durante le prime settimane di trattamento con Daxas, potrebbe manifestare diarrea, nausea, dolore addominale o mal di testa. Informi il medico se questi effetti indesiderati non si risolvono entro le prime settimane di trattamento.

L'uso di Daxas non è raccomandato in pazienti con una storia di depressione associata, a pensiero o comportamento suicidari. Potrebbe anche manifestare insonnia, ansia, nervosismo, o umore depresso. Prima di iniziare il trattamento con Daxas, informi il medico se sta manifestando qualche sintomo di questo tipo e di ogni ulteriore medicinale abbia assunto poiché alcuni di essi potrebbero aumentare la probabilità di questi effetti indesiderati. Lei o chi la assiste dovete anche immediatamente informare il medico di ogni cambiamento del comportamento o dell'umore e di qualsiasi pensiero suicidario possa manifestarsi.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non deve essere somministrato a bambini ed adolescenti sotto i 18 anni di età.

Altri medicinali e Daxas

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, soprattutto i seguenti:

- un medicinale contenente teofillina (un farmaco usato per il trattamento di problemi respiratori), o
- un medicinale usato per il trattamento di malattie immunologiche, come metotrexato, azatioprina, infliximab, etanercept, o corticosteroidi orali per trattamento a lungo termine.
- un medicinale contenente fluvoxamina (un medicinale per trattare disturbi d'ansia e depressione), enoxacina (un medicinale per trattare infezioni batteriche) o cimetidina (un medicinale per trattare ulcere dello stomaco o bruciore di stomaco).

L'effetto di Daxas può diminuire se preso contemporaneamente alla rifampicina (un antibiotico) o a fenobarbital, carbamazepina o fenitoina (medicinali normalmente prescritti per il trattamento dell'epilessia). Chieda consiglio al medico.

Daxas può essere assunto con altri medicinali usati nel trattamento della BPCO come corticosteroidi per via inalatoria o per via orale o broncodilatatori. Non smetta di prendere questi medicinali o non riduca le loro dosi senza consultare il medico.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza o se sta allattando con latte materno, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al suo medico o farmacista prima di assumere questo medicinale. Non deve essere in gravidanza durante il trattamento con questo medicinale e deve utilizzare un efficace metodo di contraccezione durante la terapia perché Daxas può essere pericoloso per il feto.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Daxas non ha effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Daxas contiene lattosio

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Daxas

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

- **Per i primi 28 giorni** - la dose iniziale raccomandata è una compressa da 250 microgrammi una volta al giorno.
 - La dose iniziale è una dose bassa utilizzata per aiutare il suo corpo ad abituarsi al medicinale prima che lei prenda la dose piena. Con questa dose bassa lei non otterrà l'effetto pieno dal medicinale - pertanto è importante che lei passi alla dose piena (chiamata 'dose di mantenimento') dopo 28 giorni.
- **Dopo 28 giorni** - la dose di mantenimento raccomandata è una compressa da 500 microgrammi una volta al giorno.

Assuma la compressa con un po' d'acqua. Può assumere questo medicinale con o senza cibo. Assuma la compressa ogni giorno alla stessa ora.

Può aver bisogno di prendere Daxas per diverse settimane per raggiungere l'effetto benefico.

Se prende più Daxas di quanto deve

Se ha preso più compresse di quanto dovuto, può manifestare i seguenti sintomi: mal di testa, nausea, diarrea, capogiro, sensazione di cuore che pulsa, leggera confusione mentale, vischiosità e pressione sanguigna bassa. Informi immediatamente il medico o il farmacista. Se possibile porti con sé il medicinale e questo foglio illustrativo.

Se dimentica di prendere Daxas

Se dimentica di prendere la compressa alla solita ora, la prenda appena se ne ricorda, nello stesso giorno. Se un giorno ha dimenticato di prendere la compressa di Daxas, semplicemente continui il giorno successivo prendendo la compressa successiva come al solito. Continui a prendere la compressa alla solita ora. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Daxas

È importante continuare ad assumere Daxas per tutto il periodo prescritto dal medico, anche quando non ha sintomi, per mantenere il controllo della funzione polmonare.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Durante le prime settimane di trattamento con Daxas, si possono manifestare diarrea, nausea, mal di stomaco o mal di testa. Informi il suo medico se questi effetti indesiderati non si risolvono entro le prime settimane di trattamento.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi. In studi clinici e nell'esperienza successiva alla commercializzazione sono stati osservati casi rari di pensiero e comportamento suicidari (incluso il suicidio). Informi immediatamente il medico nel caso lei abbia un qualsiasi pensiero suicidario. Si possono anche manifestare insonnia (comune), ansia (non comune), nervosismo (raro), attacco di panico (raro) o umore depresso (raro).

In casi non comuni possono manifestarsi reazioni allergiche. Le reazioni allergiche possono interessare la pelle e, in rari casi, causare rigonfiamento di palpebre, viso, labbra e lingua, che può portare qualche volta a difficoltà di respirazione e/o ad una caduta della pressione sanguigna ed un battito cardiaco accelerato. In caso di una reazione allergica, smetta di prendere Daxas e contatti immediatamente il medico, o vada immediatamente al pronto soccorso dell'ospedale più vicino. Porti con lei tutti i suoi medicinali e questo foglio illustrativo e fornisca tutte le informazioni sui medicinali che prende attualmente.

Altri effetti indesiderati includono i seguenti:

Effetti indesiderati comuni (possono manifestarsi fino ad 1 paziente su 10)

- diarrea, nausea, mal di stomaco
- diminuzione di peso, riduzione dell'appetito
- mal di testa

Effetti indesiderati non comuni (possono manifestarsi fino ad 1 paziente su 100)

- tremiti, sensazione di testa che gira (vertigini), capogiri
- sensazione di battito cardiaco accelerato o irregolare (palpitazioni)
- gastrite, vomito
- reflusso di acido gastrico nell'esofago (rigurgiti acidi), indigestione
- eruzione cutanea
- dolore muscolare, debolezza muscolare o crampi
- dolore alla schiena
- sensazione di debolezza o stanchezza, sensazione di stare poco bene.

Effetti indesiderati rari (possono manifestarsi fino ad 1 paziente su 1000)

- aumento di volume della mammella dell'uomo
- diminuzione del senso del gusto
- infezioni delle vie respiratorie (esclusa l'infezione polmonare)
- sangue nelle feci, stipsi
- aumento degli enzimi del fegato o di quelli muscolari (visibile negli esami del sangue)
- pomfi (orticaria).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Daxas

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola di cartone e sul blister dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Daxas

Il principio attivo è roflumilast.

Ogni compressa rivestita con film (compressa) contiene 500 microgrammi di roflumilast.

- Gli altri componenti sono:
 - Nucleo: lattosio monoidrato (vedere paragrafo 2 "Daxas contiene lattosio"), amido di mais, povidone, magnesio stearato,
 - Rivestimento: ipromellosa, macrogol (4000), titanio diossido (E171), e ossido di ferro giallo (E172).

Descrizione dell'aspetto di Daxas e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film Daxas 500 microgrammi sono gialle, a forma di D, marcate con "D" su un lato.

Ogni confezione contiene 10, 14, 28, 30, 84, 90 o 98 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

Produttore

Takeda GmbH
Officina di Oranienburg
Lehnitzstrasse 70-98
16515 Oranienburg
Germania

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.