

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Daxas 250 mikrogramma pilloli

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 250 mikrogramma ta' roflumilast.

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull pillola fiha 49.7 mg ta' lactose monohydrate.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

Pilloli tondi, bojod għal offwajt, b'dijametru ta' 5 mm, intaljati b'"D" fuq naħa waħda u "250" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Daxas hu indikat bħala kura ta' manteniment ta' mard pulmonari ostruttiv kroniku (COPD) sever (FEV_1 wara l-użu ta' bronkodilatur, inqas minn 50% ta' dak previst) assoċjat ma' bronkite kronika f'pazjenti adulti bi storja ta' aggravamenti frekwenti flimkien ma' kura bi bronkodilatur.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Doża tal-bidu

Id-doża tal-bidu rakkomandata hi pillola waħda ta' 250 mikrogramma li għandha tittiehed kuljum, għal 28 jum.

Din id-doża tal-bidu għandha l-għan li tnaqqas r-reazzjonijiet avversi u t-twaqqif tat-terapija, iżda hija doża sottoterapewtika. Għalhekk, id-doża ta' 250 mikrogramma għandha tintuża biss bħala doża tal-bidu (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Doża ta' manteniment

Wara 28 jum ta' kura b'doża tal-bidu ta' 250 mikrogramma, il-pazjenti għandhom jiġu titrati 'l fuq għal pillola waħda ta' 500 mikrogramma ta' roflumilast, li għandha tittiehed darba kuljum.

Roflumilast 500 mikrogramma jista' jkollu bżonn jittiehed għal diversi ġimgħat biex jilhaq l-effett sħiħ tiegħu (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). Roflumilast 500 mikrogramma ġie studjat fi studji kliniċi għal sa perjodu ta' sena, u hu maħsub bħala kura ta' manteniment.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

M'hemm bżonn tal-ebda aġġustament tad-doża.

Indeboliment tal-kliwi

M'hemm bżonn tal-ebda aġġustament tad-doża.

Indeboliment tal-fwied

Id-dejta klinika dwar roflumilast f'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied ikklassifikat bħala Child-Pugh A hi insuffiċjenti biex wieħed jirrakkomanda aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2) u għalhekk Daxas għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti.

Pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied ikklassifikat bħala Child-Pugh B jew Ċ m'għandhomx jiehdu Daxas (ara sezzjoni 4.3).

Popolazzjoni pedjatrika

Fil-popolazzjoni pedjatrika (fi tfal taħt it-18-il sena) Daxas m'għandux użu rilevanti għall-indikazzjoni ta' COPD.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Il-pillola għandha tinbela' mal-ilma u tittiehed fl-istess hin kuljum. Il-pillola tista' tittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Indeboliment moderat jew sever tal-fwied (Child-Pugh B jew Ċ).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Il-pazjenti kollha għandhom jiġu infurmati dwar ir-riskji ta' Daxas u l-prekawzjonijiet għall-użu mingħajr periklu qabel jibdew it-trattament.

Prodotti mediċinali ta' salvataġġ

Daxas mhuwiex indikat bħala prodott mediċinali ta' salvataġġ għas-solliev ta' bronkospażmi akuti.

Tnaqqis fil-piż

Fl-istudji li damu sena (M2-124, M2-125), tnaqqis fil-piż tal-ġisem seħħ iktar b'mod frekwenti f'pazjenti li kienu kkurati b'roflumilast meta mqabbel ma' pazjenti kkurati bi placebo. Wara t-twaqqif ta' roflumilast, il-maġġoranza tal-pazjenti kisbu lura l-piż tal-ġisem wara 3 xhur.

Il-piż tal-ġisem ta' pazjenti b'piż inqas min-normal għandu jiġi ċċekkjat f'kull viżta. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jiċċekkjaw il-piż tal-ġisem tagħhom fuq bażi regolari. F'każ ta' tnaqqis mhux spjegabbli fil-piż, u tnaqqis fil-piż li jkun klinikament problematiku, it-teħid ta' roflumilast għandu jitwaqqaf u l-piż tal-ġisem għandu jiġi segwit b'mod addizzjonali.

Kundizzjonijiet kliniċi speċjali

Minħabba nuqqas ta' esperjenza rilevanti, il-kura b'roflumilast m'għandhiex tinbada, jew kura eżistenti b'roflumilast għandha titwaqqaf f'pazjenti b'mard immunoloġiku sever (eż. infezzjoni tal-HIV, sklerosi multipla, lupus erythematosus, lewkoencefalopatija multifokali progressiva), mard sever akut u infettiv, kanċers (ħlief karċinoma taċ-ċelluli bażali), jew pazjenti li jkun qed jiġu kkurati bi prodotti mediċinali immunosoppressivi (jiġifieri methotrexate, azathioprine, infliximab, etanercept, jew

kortikosteroidi orali li għandhom jittieħdu għal żmien twil; hliet kortikosteroidi sistemici għal żmien qasir). L-esperjenza f'pazjenti b'infezzjonijiet mohbija bħal tuberkulosi, epatite virali, infezzjoni virali bil-herpes u herpes zoster hi limitata.

Pazjenti b'insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (NYHA gradi 3 u 4) ma g'ewx studjati u għalhekk il-kura ta' dawn il-pazjenti mhijiex rakkomandata.

Disturbi psikjatriċi

Roflumilast hu assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' disturbi psikjatriċi bħal insomnja, ansjetà, nervożità u dipressjoni. Każijiet rari ta' hsiibijiet u mg'iba suwiċidali, li jinkludu t-twertiq ta' suwiċidju, kienu osservati f'pazjenti bi jew mingħajr storja ta' dipressjoni, ġeneralment fi żmien l-ewwel ġimghat ta' kura (ara sezzjoni 4.8). Ir-riskji u l-benefiċċji tal-bidu jew tat-tkomplija tal-kura b'roflumilast għandhom jiġu evalwati bir-reqqa jekk il-pazjenti jirrapurtaw sintomi psikjatriċi fil-passat jew eżistenti jew jekk kura fl-istess hin bi prodotti mediċinali oħrajn li x'aktarx li jikkawżaw avvenimenti psikjatriċi hi intenzjonata. Roflumilast mhuwiex rakkomandat f'pazjenti bi storja ta' dipressjoni assoċjata ma' hsiibijiet jew imġiba suwiċidali. Il-pazjenti u min jiehu hsiibhom għandhom jinghataw struzzjonijiet biex javżaw lil min jagħtihom ir-riċetta għall-mediċina, dwar kwalunkwe tibdil fl-imġiba jew fil-burdata u dwar kwalunkwe formazzjoni ta' hsiibijiet ta' suwiċidju. Jekk il-pazjenti sofrew minn sintomi psikjatriċi godda jew daww eżistenti se jmorru għall-aġġar, jew jekk ikun hemm hsiibijiet jew tentattivi ta' suwiċidju, hu rakkomandat li l-kura b'roflumilast titwaqqaf.

Intollerabilità persistenti

Filwaqt li reazzjonijiet avversi bħal dijarea, nawsja, uġiġħ ta' zaqq u uġiġħ ta' ras isehhu primarjament matul l-ewwel ġimghat ta' terapija, u fil-biċċa l-kbira tagħhom ifiequ mat-tkomplija tal-kura, il-kura b'roflumilast għandha tiġi evalwata mill-ġdid f'każ ta' intollerabilità persistenti. Dan jista' jkun il-każ f'popolazzjonijiet speċjali li jista' jkollhom espożizzjoni oġġla, bħal f'nisa suwed li ma jpejpu (ara sezzjoni 5.2) jew f'pazjenti li jkunu qed jiġu kkurati fl-istess hin bl-inibituri ta' CYP1A2/2C19/3A4 (bħal fluvoxamine u cimetidine) jew l-inibitur ta' CYP1A2/3A4 enoxacin (ara sezzjoni 4.5).

Piż tal-ġisem <60 kg

Il-kura b'roflumilast tista' twassal għal riskju akbar ta' disturbi fl-irqad (prinċipalment insomnja) f'pazjenti b'piż tal-ġisem fil-linja bażi ta' < 60 kg, minhabba attività inibitorja totali oġġla ta' PDE4 li tinsab f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.8).

Theophylline

M'hemm l-ebda dejta klinika biex tappoġġja l-kura fl-istess hin b'theophylline għal terapija ta' manteniment. Għalhekk, il-kura fl-istess hin b'theophylline mhijiex rakkomandata.

Kontenut ta' lactose

Dan il-prodott mediċinali fih lactose. Il-pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galattożju, id-defiċjenza ta' lactase totali jew assorbiment hażin ta' glukożju-galattożju m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn u forom oħrajn ta' interazzjoni

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Pass maġġuri fil-metaboliżmu ta' roflumilast hu l-ossidazzjoni-N ta' roflumilast għal roflumilast N-oxide minn CYP3A4 u CYP1A2. Kemm roflumilast kif ukoll roflumilast N-oxide għandhom attività intrinsika inibitorja ta' phosphodiesterase-4 (PDE4). Għalhekk, wara l-ġħoti ta' roflumilast, l-inibizzjoni totali ta' PDE4 hi kkunsidrata li tkun l-effett kombinat kemm ta' roflumilast kif ukoll ta' roflumilast N-oxide. Studji dwar interazzjonijiet ma' inibitur ta' CYP1A2/3A4 enoxacin u l-inibituri CYP1A2/2C19/3A4 cimetidine u fluvoxamine rriżultaw f'żidiet fl-attività inibitorja totali ta' PDE4 ta'

25%, 47% u 59%, rispettivamente. Id-doża ttestjata ta' fluxoxamine kienet ta' 50 mg. Kombinazzjoni ta' roflumilast ma' dawn is-sustanzi attivi tista' twassal għal żieda fl-espożizzjoni u intollerabilità persistenti. F'dan il-każ, il-kura b'roflumilast għandha tiġi evalwata mill-ġdid (ara sezzjoni 4.4).

L-ġhoti tal-induttur tal-enzimi ta' ċitokrom P450 rifampicin irriżulta fi tnaqqis fl-attività inibitorja totali ta' PDE4 b'madwar 60%. Għalhekk, l-użu ta' indutturi qawwija ta' enzimi ta' ċitokrom P450 (eż. phenobarbital, carbamazepine, phenytoin) jista' jnaqqas l-effikaċja terapewtika ta' roflumilast. Għalhekk, il-kura b'roflumilast mhijiex rakkomandata f'pazjenti li qed jirċievu indutturi qawwija ta' enzimi ta' ċitokrom P450.

Studji kliniċi ta' interazzjoni b'inibituri ta' CYP3A4 erythromycin u ketoconazole urew żidiet ta' 9% fl-attività inibitorja totali ta' PDE4. L-ġhoti flimkien ma' theophylline rriżulta f'żieda ta' 8% fl-attività inibitorja totali ta' PDE4 (ara sezzjoni 4.4). Fi studju dwar l-interazzjonijiet ma' kontraċettivi orali li fih gestodene u ethinyl oestradiol, l-attività inibitorja totali ta' PDE4 żdiedet bi 17%. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti li qed jirċievu dawn is-sustanzi attivi.

L-ebda interazzjoni ma kienet osservata ma' salbutamol, formoterol, budesonide li jittiehdu man-nifs u ma' montelukast, digoxin, warfarin, sildenafil u midazolam orali.

L-ġhoti flimkien ma' antaċidu (kombinazzjoni ta' aluminium hydroxide u magnesium hydroxide) ma bidilx l-assorbiment jew il-farmakokinetika ta' roflumilast jew tal-N-oxide tiegħu.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Nisa li jista' jkollhom it-tfal

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir sabiex jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni waqt il-kura. Roflumilast mhux rakkomandat lil nisa li jista' jkollhom it-tfal li ma jużawx kontraċezzjoni.

Tqala

Hemm dejta limitata dwar l-użu ta' roflumilast f'nisa tqal.

Studji f'annimali ma urewx effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). L-użu ta' roflumilast mhux irrikmandat waqt it-tqala.

Intwera li roflumilast jgħaddi minn ġol-plaċenta f'firien tqal.

Treddiġh

Dejta farmakokinetika disponibbli fl-annimali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' roflumilast jew tal-metaboliti tiegħu fil-ħalib tas-sider. Ir-riskju għat-tarbija li tkun qed terda' mhux eskluż. Roflumilast m'għandux jintuża waqt it-tqala.

Fertilità

Fi studju dwar l-ispermatogenezi fil-bniedem, roflumilast 500 mikrogramma ma kellu l-ebda effett fuq il-parametri tas-semen jew ormoni riproduttivi matul il-perjodu ta' kura ta' 3 xhur u wara l-perjodu ta' 3 xhur mingħajr kura.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Daxas m'għandu l-ebda effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-iktar reazzjonijiet avversi li kienu rrapportati b'mod komuni huma dijarea (5.9%), tnaqqis fil-piż (3.4%), nawsjja (2.9%), uġiġh addominali (1.9%) u uġiġh ta' ras (1.7%). Dawn ir-reazzjonijiet avversi primarjament sehhew fl-ewwel ġimġhat tat-terapija u fil-biċċa l-kbira tagħhom fiequ mat-tkomplija tal-kura.

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Fit-tabella li ġejja, ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati taħt il-klassifikazzjoni ta' frekwenza MedDRA:

Komuni (ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli).

F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla f'ordni ta' serjetà dejjem tonqos.

Tabella 1. Reazzjonijiet avversi b'roflumilast fi studji kliniċi dwar COPD u esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq

Frekwenza	Komuni	Mhux komuni	Rari
Sistema tal-Klassifika tal-Organi			
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva	Anġjoedema
Disturbi fis-sistema endokrinarja			Ġinekomastija
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Tnaqqis fil-piż Nuqqas ta' aptit		
Disturbi psikjatriċi	Nuqqas ta' rقاد	Ansjetà	Ħsbijiet u mġiba suwiċidali Dipressjoni Nervożità Attakk ta' paniku
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġh ta' ras	Roġħda Vertigo Sturdament	Disġewżja
Disturbi fil-qalb		Palpitazzjonijiet	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			Infezzjonijiet tal-apparat respiratorju (ħlief il-Pnewmonja)
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea Nawsja Uġiġh addominali	Gastrite Rimettar Mard ta' rfluss gastro-esofagali Dispepsja	Ematokeżija Stitikezza
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			Żieda fil-gammaGT Żieda f'aspartate aminotransferase (AST)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		Raxx	Urtikarja

Frekwenza	Komuni	Mhux komuni	Rari
Sistema tal-Klassifika tal-Organi			
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi		Spažmi tal-muskoli u dghjufija Mijalgja Ugigh fid-dahar	Żieda fil-creatine phosphokinase (CPK) fid-demm
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata		Telqa Astenja Gheja	

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Fl-istudji kliniċi u l-esperjenza ta' wara t-tqeghid tal-prodott fis-suq, kienu rrapportati każijiet rari ta' ħsibijiet u mġiba suwiċidali, inkluż suwiċidju. Il-pazjenti u min jiehu ħsiebhom għandhom jinghataw struzzjonijiet biex javżaw lil min jagħtihom ir-riċetta għall-medicina jekk ikollhom kwalunkwe formazzjoni ta' ħsibijiet ta' suwiċidju (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Anzjani

Inċidenza oghla ta' disturbi fl-irqad (prinċipalment insomnja) f'pazjenti ta' ≥ 75 sena ġiet osservata fl-Istudju RO-2455-404-RD għal pazjenti kkurati b'roflumilast meta mqabbla ma' dawk ikkurati bi placebo (3.9% vs 2.3%). L-inċidenza osservata kienet ukoll oghla f'pazjenti li għadhom m'għalqux il-75 sena, ikkurati b'roflumilast meta mqabbla ma' dawk ikkurati bi placebo (3.1% vs 2.0%).

Piż tal-ġisem <60 kg

Inċidenza oghla ta' disturbi fl-irqad (prinċipalment insomnja) f'pazjenti b'piż tal-ġisem fil-linja bażi ta' <60 kg ġiet osservata fl-Istudju RO-2455-404-RD għal pazjenti kkurati b'roflumilast meta mqabbla ma' dawk ikkurati bi placebo (6.0% vs 1.7%). L-inċidenza kienet ta' 2.5% vs 2.2% f'pazjenti b'piż tal-ġisem fil-linja bażi ta' ≥ 60 kg, ikkurati b'roflumilast meta mqabbla ma' dawk ikkurati bi placebo.

Kura fl-istess hin b'antagonisti muskariniċi li jaġixxu għal żmien twil (LAMA)

Inċidenza oghla ta' tnaqqis fil-piż, nuqqas ta' aptit, ugigh ta' ras u dipressjoni ġew osservati matul l-Istudju RO-2455-404-RD f'pazjenti li rċewew roflumilast flimkien ma' antagonisti muskariniċi li jaġixxu għal żmien twil (LAMA) flimkien ma' kortikosteroidi li ttiehdu man-nifs (ICS) u agonisti B₂ li jaġixxu għal żmien twil (LABA), meta mqabbla ma' dawk ikkurati biss b'roflumilast, ICS u LABA fl-istess hin. Id-differenza fl-inċidenza bejn roflumilast u placebo kienet kwantitattivament akbar b'LAMA li ngħataw fl-istess hin għal tnaqqis fil-piż (7.2% vs 4.2%), nuqqas ta' aptit (3.7% vs 2.0%), ugigh ta' ras (2.4% vs 1.1%) u dipressjoni (1.4% vs -0.3%).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali immiżzla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Fi studji ta' Fażi 1, is-sintomi li ġejjin ġew osservati f'rata ikbar wara dozi orali waħedhom ta' 2,500 mikrogramma u doża waħda ta' 5,000 mikrogramma (għaxar darbiet id-doża rakkomandata):

uġiġh ta' ras, mard gastrointestinali, sturdament, palpitazzjonijiet, mejt, tidlik tal-ġilda minhabba l-gharaq u pressjoni arterjali baxxa.

Ġestjoni

F'każ ta' doża eċċessiva, hu rakkomandat li tiġi pprovduta kura medika ta' appoġġ xierqa. Billi roflumilast jehel ħafna mal-proteina, lemodijalisi mhijiex mistennija li tkun metodu effiċjenti għat-tneħħija tiegħu. Mhux magħruf jekk roflumilast jistax jitneħħa permezz ta' dijalisi peritoneali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini għal mard ostruttiv fil-pajp tan-nifs, mediċini sistemiki oħrajn għal mard ostruttiv fil-pajp tan-nifs, kodiċi ATC: R03DX07

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Roflumilast hu inibitur ta' PDE4, sustanza attiva mhux steroidi, kontra l-infjammazzjoni maħsub biex jimmira kemm l-infjammazzjoni sistemika kif ukoll dik pulmonari, assoċjati ma' COPD. Il-mekkaniżmu ta' azzjoni hi l-inibizzjoni ta' PDE4, enzima maġġuri ċiklika li timmetabolizza adenosine monophosphate (cAMP) li tinsab f'ċelluli strutturali u infjammatorji li huma importanti għall-patogenesi ta' COPD. Roflumilast jimmira l-varjanti splicing ta' PDE4A, 4B u 4D b'potenza simili fil-medda nanomolari. L-affinità għall-varjanti splicing ta' PDE4C hi minn 5 sa 10 darbiet iktar baxxa. Dan il-mekkaniżmu ta' azzjoni u s-selettività japplikaw ukoll għal roflumilast N-oxide, li hu l-metabolit attiv maġġuri ta' roflumilast.

Effetti farmakodinamiċi

L-inibizzjoni ta' PDE4 twassal għal livelli intraċellulari għolja ta' cAMP u ttaffi l-funzjonament ħazin marbut ma' COPD ta' lewkoċiti, taċ-ċelluli vaskulari tal-passaġġ tan-nifs u pulmonari tal-muskoli lixxi, taċ-ċelluli endoteljali u epiteljali tal-passaġġ tan-nifs, u fibroblasts f'mudelli sperimentali. Meta saret stimolazzjoni *in vitro* ta' newtrofilu, monoċiti, makrofagi jew limfoċiti tal-bniedem, roflumilast u roflumilast N-oxide rażżnu l-ħruġ ta' medjaturi infjammatorji, eż. leukotriene B4, speċi ta' ossiġnu reattiv, fattur tan-nekrosi tat-tumur α , interferon γ u granzyme B.

F'pazjenti b' COPD, roflumilast naqqas in-newtrofilu fl-isputum. Flimkien ma' dan, roflumilast naqqas l-influss ta' newtrofilu u eosinofili għol-passaġġi tan-nifs ta' voluntiera b'saħħithom li kienu endotoxin challenged.

Effikaċja klinika u sigurtà

F'żewġ studji konfermattivi u duplikati li damu sena (M2-124 u M2-125) u żewġ studji supplimentari li damu sitt xhur (M2-127 u M2-128), numru totali ta' 4,768 pazjent kienu randomizzati u ġew ikkurati, li minnhom, 2,374 ġew ikkurati b'roflumilast. Id-disinn tal-istudji kienet tat-tip grupp-parallel, double-blind u kkontrollati bi placebo.

L-istudji li damu sena kienu jinkludu pazjenti bi storja medika ta' COPD minn sever sa sever ħafna [FEV₁ (volum respiratorju sfurzat f'sekonda) ta' $\leq 50\%$ ta' dak previst] assoċjati ma' bronkite kronika, b'mill-inqas aggravament wiehed dokumentat fis-sena ta' qabel u b'sintomi fil-linja bażi kif stabbilit minn punteġġ ta' soġħla u sputum. Beta-agonisti li jaġixxu għal żmien twil (LABAs) kienu permessi fl-istudji u ntużaw f'madwar 50% tal-popolazzjoni tal-istudju. Antikolinergiki li jaġixxu għal żmien qasir (SAMAs) kienu permessi għal daww il-pazjenti li ma kinux qed jieħdu LABAs. Prodotti mediċinali ta' salvataġġ (salbutamol jew albuterol) kienu permessi skont il-ħtieġa. L-użu ta' kortikosteroidi li jittieħu man-nifs u theophylline kien ipprobit matul l-istudji. Pazjenti mingħajr ebda storja medika ta' aggravamenti kienu esklużi.

F'analizi miġbura mill-istudji M2-124 u M2-125 li damu sena, roflumilast 500 mikrogramma darba kuljum tejjeb b'mod sinifikanti l-funzjoni tal-pulmun meta mqabbel ma' placebo, b' medja ta' 48 ml (qabel l-użu ta' bronkodilatur FEV₁, punt aħhari primarju, p<0.0001), u b'55 ml (wara l-użu ta' bronkodilatur FEV₁, p<0.0001). It-titjib fil-funzjoni tal-pulmun kienet apparenti fl-ewwel viżta wara 4 ġimgħat u nżammet għal sa perjodu ta' sena (tmien tal-perjodu ta' kura). Ir-rata (kull pazjent kull sena) ta' aggravamenti moderati (li kienu jeħtieġu intervent bi glukokortikosteroidi sistemici) jew aggravamenti severi (li rriżultaw f'li l-pazjenti kellhom jiddaħħlu l-isptar u/jew li wasslu għal mewt) wara sena kienet ta' 1.142 b'roflumilast u 1.374 bil-placebo, li tikkorrispondi għal tnaqqis relattiv fir-riskju ta' 16.9% (95% CI: 8.2% sa 24.8%) (punt aħhari primarju, p=0.0003). L-effetti kienu simili, b'mod indipendenti minn kura fil-passat b'kortikosteroidi li jittieħdu man-nifs jew kura eżistenti b'LABAs. Fis-sottogrupp ta' pazjenti bi storja medika ta' aggravamenti frekwenti (mill-inqas 2 aggravamenti matul l-aħhar sena), ir-rata ta' aggravamenti kienet ta' 1.526 b'roflumilast u 1.941 bi placebo li tikkorrispondi għal tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 21.3% (95% CI: 7.5% sa 33.1%). Roflumilast ma naqqasx b'mod sinifikanti r-rata ta' aggravamenti meta mqabbel mal-placebo fis-sottogrupp ta' pazjenti b' COPD moderat. It-tnaqqis ta' aggravamenti moderati jew severi b'roflumilast u LABA meta mqabbel mal-placebo u LABA kien bħala medja ta' 21% (p=0.0011). It-tnaqqis rispettiv fl-aggravamenti li kien osservat f'pazjenti mingħajr użu fl-istess hin ta' LABAs kien bħala medja ta' 15% (p=0.0387). In-numri ta' pazjenti li mietu minhabba kwalunkwe raġuni kien l-istess bħal ta' dawk ikkurati bi placebo jew b'roflumilast (42 mewt f'kull grupp; 2.7% minn kull grupp; analiżi miġbura).

Total ta' 2,690 pazjent ġew inkluzi u randomizzati f'żewġ studji ta' appoġġ li damu sena (M2-111 u M2-112). B'kuntrażt maż-żewġ studji konfermattivi, ma ntalbitx storja medika ta' bronkite kronika u aggravamenti ta' COPD għall-inkluzjoni tal-pazjenti. Kortikosteroidi li jittieħdu man-nifs intużaw fi 809 (61%) tal-pazjenti kkurati b'roflumilast, filwaqt li l-użu ta' LABAs u theophylline kien ipprobit. Roflumilast 500 mikrogramma darba kuljum tejjeb b'mod sinifikanti l-funzjoni tal-pulmun meta mqabbel ma' placebo, bħala medja b'51 ml (qabel l-użu ta' bronkodilatur FEV₁, p<0.0001), u b'53 ml (wara l-użu ta' bronkodilatur FEV₁, p<0.0001). Ir-rata ta' aggravamenti (kif definiti fil-protokolli) ma naqsitx b'mod sinifikanti minn roflumilast fl-istudji individwali (tnaqqis fir-riskju relattiv: 13.5% fi studju M2-111 u 6.6% fi studju M2-112; p=mhux sinifikanti). Ir-rati ta' avvenimenti avversi kienu indipendenti mill-kura fl-istess hin b'kortikosteroidi li jittieħdu man-nifs.

Żewġ studji ta' appoġġ li damu sitt xhur (M2-127 u M2-128) kienu jinkludu pazjenti bi storja medika ta' COPD għal mill-inqas 12-il xahar qabel il-linja bażi. Iż-żewġ studji kienu jinkludu pazjenti b'ostruzzjoni mhux reversibbli fil-passaġġ tan-nifs minn moderata sa severa, b'FEV₁ ta' minn 40% sa 70% ta' dak previst. Il-kura b'roflumilast jew bi placebo żdiedet ma' kura kontinwa bi bronkodilatur li jaġixxi għal żmien twil, b'mod partikolari salmeterol fl-istudju M2-127 jew tiotropium fl-istudju M2-128. Fiż-żewġ studji li damu sitt xhur, FEV₁ qabel l-użu ta' bronkodilatur ittejjeb b'mod sinifikanti b'49 ml (punt aħhari primarju, p<0.0001) lil hinn mill-effett tal-bronkodilatur tal-kura fl-istess hin b'salmeterol fl-istudju M2-127 u bi 80 ml (punt aħhari primarju, p<0.0001) inkrementali għal kura fl-istess hin b'tiotropium fl-istudju M2-128.

L-istudju RO-2455-404-RD kien studju ta' sena f'pazjenti COPD b'linja bażi (qabel l-użu ta' bronkodilatur) ta' FEV₁ <50% tan-normali previst u storja medika ta' aggravamenti frekwenti. L-istudju evalwa l-effett ta' roflumilast fuq ir-rata ta' aggravamenti ta' COPD f'pazjenti kkurati b'kombinazzjonijiet fissi ta' LABA u kortikosteroidi li jittieħdu man-nifs meta mqabbla ma' placebo. Total ta' 1935 pazjent ġew randomizzati għal medicina double-blind u madwar 70% kienu qed jużaw antagonista muskariniku li jaġixxi għal żmien twil (LAMA) matul il-kors tal-prova. Il-punt aħhari primarju kien tnaqqis fir-rata ta' aggravamenti ta' COPD moderat jew sever għal kull pazjent kull sena. Ir-rata ta' aggravamenti ta' COPD sever u bidliet fl-FEV₁ kienu evalwati bħala punti aħharin sekondarji principali.

Tabella 2. Sommarju ta' punti ahharin ta' aggravamenti ta' COPD fl-Istudju RO-2455-404-RD

Kategorija ta' Aggravamenti	Mudell ta' Analizi	Roflumilast (N=969) Rata (n)	Plaċebo (N=966) Rata (n)	Proporzjon Roflumilast/Placebo			Valur p ta' żewġ naħat
				Rata' ta' Proporzjon	Bidla (%)	95% CI	
Moderat jew sever	Rigressjoni ta' Poisson	0.805 (380)	0.927 (432)	0.868	-13.2	0.753, 1.002	0.0529
Moderat	Rigressjoni ta' Poisson	0.574 (287)	0.627 (333)	0.914	-8.6	0.775, 1.078	0.2875
Sever	Rigressjoni binominali negattiva	0.239 (151)	0.315 (192)	0.757	-24.3	0.601, 0.952	0.0175

Kien hemm xejra lejn tnaqqis f'aggravamenti moderati jew severi f'individwi kkurati b'roflumilast meta mqabbla ma' plaċebo fuq perjodu ta' 52 ġimgħa, li ma laħaqx sinifikat statistiku (Tabella 2). Analizi ta' sensitività speċifikata minn qabel permezz ta' kura ta' mudell ta' rigressjoni binominali negattiva uriet differenza statistikament sinifikanti ta' -14.2% (rata ta' proporzjon: 0.86; 95% CI: 0.74 sa 0.99).

L-analizi ta' rigressjoni ta' Poisson skont il-protokoll u l-analizi tar-rati ta' proporzjon għall-intenzjoni ta' kura ta' sensitività mhux sinifikanti għal drop-out fir-rigressjoni Poisson kienu ta' 0.81 (95% CI: 0.69 sa 0.94) u 0.89 (95% CI: 0.77 sa 1.02), rispettivament.

Tnaqqis kien miksub fis-sottogrupp ta' pazjenti li ġew ikkurati fl-istess hin b'LAMA (rata ta' proporzjon: 0.88; 95% CI: 0.75 sa 1.04) u fis-sottogrupp mhux ikkurat b'LAMA (rata ta' proporzjon: 0.83; 95% CI: 0.62 sa 1.12).

Ir-rata ta' aggravamenti severi tnaqqset fil-grupp ta' pazjenti globali (rata ta' proporzjon: 0.76; 95% CI: 0.60 sa 0.95) b'rata ta' 0.24 kull pazjent/sena meta mqabbel ma' rata ta' 0.32 kull pazjent/sena f'pazjenti kkurati bi plaċebo. Tnaqqis simili kien miksub fis-sottogrupp ta' pazjenti li ġew ikkurati fl-istess hin b'LAMA (rata ta' proporzjon: 0.77; 95% CI: 0.60 sa 0.99) u fis-sottogrupp mhux ikkurat b'LAMA (rata ta' proporzjon: 0.71; 95% CI: 0.42 sa 1.20).

Roflumilast tejjeb il-funzjoni tal-pulmun wara 4 ġimgħat (sostnut fuq perjodu ta' 52 ġimgħa). L-FEV₁ wara l-bronkodilatur żdied għall-grupp ta' roflumilast b'52 mL (95% CI: 40, 65 mL) u tnaqqas għall-grupp ta' plaċebo b'4 mL (95% CI: -16, 9 mL). L-FEV₁ wara l-bronkodilatur wera titjib klinikament sinifikanti favur roflumilast b'56 mL meta mqabbel mal-plaċebo (95% CI: 38, 73 mL).

Sbatax-il (1.8%) pazjent fil-grupp ta' roflumilast u tmintax-il (1.9%) pazjent fil-grupp tal-plaċebo mietu waqt il-perjodu ta' kura double-blind minħabba kwalunkwe raġuni u 7 (0.7%) pazjenti f'kull grupp minħabba aggravament ta' COPD. Il-proporzjon ta' pazjenti li esperjenzaw tal-inqas każ avversi wiehed waqt il-perjodu ta' kura double-blind kien ta' 648 (66.9%) pazjent u 572 (59.2%) pazjent fil-gruppi ta' roflumilast u tal-plaċebo, rispettivament. Ir-reazzjonijiet avversi osservati għal roflumilast fl-Istudju RO-2455-404-RD kienu f'konformità ma' dawk li diġa ġew inklużi f'sezzjoni 4.8.

Aktar pazjenti fil-grupp ta' roflumilast (27.6%) milli fil-grupp tal-plaċebo (19.8%) irtiraw waqt l-istudju tal-medicina minħabba kwalunkwe raġuni (rata ta' proporzjon: 1.40; 95% CI: 1.19 sa 1.65). Ir-raġuni ewlenija għat-twaqqif tal-prova kienet l-irtirar tal-kunsens u l-każijiet avversi rapportati.

Prova ta' titrazzjoni tad-doża tal-bidu

It-tollerabilità ta' roflumilast kienet evalwata fi prova ta' grupp parallel, double-blind, randomizzat, ta' 12-il ġimgħa (RO-2455-302-RD) f'pazjenti b' COPD sever assoċjat ma' bronkite kronika. Fl-iskrining, il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom tal-inqas każ wieħed ta' aggravament fis-sena ta' qabel u fuq standard ta' kura li hija kura ta' manteniment ta' COPD għal tal-inqas 12-il ġimgħa. Total ta' 1323 pazjent kienu randomizzati biex jirċievu doża ta' roflumilast 500 mikrogramma darba kuljum għal 12-il ġimgħa (n=443), doża ta' roflumilast 500 mikrogramma kull jumejn għal 4 ġimgħat, segwita minn doża ta' roflumilast 500 mikrogramma darba kuljum għal 8 ġimgħat (n=439), jew doża ta' roflumilast 250 mikrogramma darba kuljum għal 4 ġimgħat segwita minn doża ta' roflumilast 500 mikrogramma darba kuljum għal 8 ġimgħat (n=441).

Matul il-perjodu kollu ta' studju ta' 12-il ġimgħa, il-perċentwal ta' pazjenti li waqfu l-kura minħabba kwalunkwe raġuni kien statistikament aktar baxx b'mod sinifikanti f'pazjenti li fil-bidu bdew jirċievu doża ta' roflumilast 250 mikrogramma darba kuljum għal 4 ġimgħat segwita minn doża ta' roflumilast 500 mikrogramma darba kuljum għal 8 ġimgħat (18.4%) meta mqabbla ma' dawk li rċevew roflumilast 500 mikrogramma darba kuljum għal 12-il ġimgħa (24.6%; Proporzjon ta' Probabbiltà 0.66, 95% CI [0.47, 0.93], p=0.017). Ir-rata ta' twaqqif għal dawk li rċevew doża ta' 500 mikrogramma kull jumejn għal 4 ġimgħat segwita minn doża ta' 500 mikrogramma darba kuljum għal 8 ġimgħat kienet statistikament differenti b'mod sinifikanti għal dawk li rċevew doża ta' 500 mikrogramma darba kuljum għal 12-il ġimgħa. Il-perċentwal ta' pazjenti li esperjenzaw Avveniment Avvers Emerġenti għall-Kura (TEAE) ta' interess, iddefinit bħala dijarea, nawsja, uġiġh ta' ras, nuqqas ta' aptit, insomnja u uġiġh addominali (punt aħħari sekondarju), kien nominalment u statistikament aktar baxx b'mod sinifikanti f'pazjenti li fil-bidu bdew jirċievu doża ta' roflumilast 250 mikrogramma darba kuljum għal 4 ġimgħat segwita minn doża ta' roflumilast 500 mikrogramma darba kuljum għal 8 ġimgħat (45.4%) meta mqabbla ma' dawk li rċevew doża ta' roflumilast 500 mikrogramma darba kuljum għal 12-il ġimgħa (54.2%, Proporzjon ta' Probabbiltà 0.63, 95% CI [0.47, 0.83], p=0.001). Ir-rata li jkollhom esperjenza ta' TEAE ta' interess għal dawk li rċevew doża ta' 500 mikrogramma kull jumejn għal 4 ġimgħat segwita minn doża ta' 500 mikrogramma darba kuljum għal 8 ġimgħat kienet statistikament differenti b'mod sinifikanti għal dawk li rċevew doża ta' 500 mikrogramma darba kuljum għal 12-il ġimgħa.

Pazjenti li kienu qed jirċievu doża ta' 500 mikrogramma darba kuljum kellhom attività inibitorja PDE4 medjana ta' 1.2 (0.35, 2.03) u dawk li kienu qed jirċievu doża ta' 250 mikrogramma darba kuljum kellhom attività inibitorja PDE4 medjana ta' 0.6 (0.20, 1.24). L-għoti fit-tul fil-livell ta' doża ta' 250 mikrogramma għandu mnejn ma jinduċix inibizzjoni suffiċjenti ta' PDE4 biex juri effikaċja klinika. 250 mikrogramma darba kuljum hi doża sottoterapewika, u għandha tintuża biss bħala doża tal-bidu għall-ewwel 28 jum (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati riżultati tal-istudji b'roflumilast f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-mard pulmonari ostruttiv kroniku (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni fuq l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Roflumilast jiġi metabolizzat b'mod estensiv fil-bnedmin, bil-formazzjoni ta' metabolit maġġuri farmakodinamikament attiv, roflumilast N-oxide. Billi kemm roflumilast kif ukoll roflumilast N-oxide jikkontribwixxu għall-attività inibitorja ta' PDE4 *in vivo*, il-kunsiderazzjonijiet farmakokinetiċi huma bbażati fuq l-attività inibitorja totali ta' PDE4 (jiġifieri l-espożizzjoni totali għal roflumilast u roflumilast N-oxide).

Assorbiment

Il-bijodisponibilità assoluta ta' roflumilast wara doża orali ta' 500 mikrogramma hi ta' madwar 80%. Il-konċentrazzjonijiet massimi ta' roflumilast fil-plażma tipikament iseħħu madwar siegħa wara dożaġġ (ivarjaw minn nofs siegħa sa sagħtejn) fl-istat sajjem. Il-konċentrazzjonijiet massimi tal-metabolit N-oxide jintlaħqu wara madwar tmien sigħat (ivarjaw minn 4 sa 13-il siegħa). It-teħid tal-ikel ma jaffettwax l-attività inibitorja totali ta' PDE4, iżda jittardja l-hin sakemm tintlaħaq il-konċentrazzjoni massima (t_{max}) ta' roflumilast b'siegħa u jnaqqas is- C_{max} b'madwar 40%. Madankollu, is- C_{max} u t_{max} ta' roflumilast N-oxide ma jġugx affettwati.

Distribuzzjoni

It-twaħħil ta' roflumilast u tal-metabolit tiegħu N-oxide mal-proteini fil-plażma hu ta' madwar 99% u 97%, rispettivament. Il-volum tad-distribuzzjoni għal doża waħda ta' 500 mikrogramma ta' roflumilast hu ta' madwar 2.9 l/kg. Minhabba l-proprjetajiet fiżikokimiċi tiegħu, roflumilast jiġi ddistribwit fil-pront lill-organi u t-tessut li jinkludu tessut xaħmi fil-ġrieden, hamster u firien. Fażi bikrija ta' distribuzzjoni b'penetrazzjoni notevoli fit-tessut tiġi segwita minn fażi notevoli ta' eliminazzjoni 'l barra minn tessut xaħmi, probabbilment l-aktar minhabba tkissir prominenti tal-kompost prinċipali għal roflumilast N-oxide. Dawn l-istudji li saru fuq il-firien b'roflumilast radjutikkettat ukoll jindikaw penetrazzjoni baxxa minn naħa għall-oħra tal-barriera demm-moħħ. M'hemm l-ebda evidenza ta' akkumulazzjoni speċifika jew żamma ta' roflumilast jew tal-metaboliti tiegħu fl-organi u f'tessut xaħmi.

Bijotrasformazzjoni

Roflumilast jiġi metabolizzat b'mod estensiv permezz ta' reazzjonijiet ta' Fażi I (ċitokrom P450) u Fażi II (konjugazzjoni). Il-metabolit N-oxide hu l-metabolit maġġuri osservat fil-plażma tal-bnedmin. L-AUC fil-plażma tal-metabolit N-oxide bħala medja hi ta' madwar 10 darbiet aktar mill-AUC fil-plażma ta' roflumilast. Għaldaqstant, il-metabolit N-oxide hu kkunsidrat li hu l-kontributor ewlieni għall-attività inibitorja totali ta' PDE4 *in vivo*.

Studji *in vitro* u studji dwar interazzjonijiet kliniċi jissuġġerixxu li l-metaboliżmu ta' roflumilast għall-metabolit tiegħu N-oxide hu medjat minn CYP1A2 u 3A4. Abbażi tar-riżultati addizzjonali *in vitro* f'mikrosomi epatiċi tal-bniedem, il-konċentrazzjonijiet terapewtiċi fil-plażma ta' roflumilast u roflumilast N-oxide ma jinibixxux CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, jew 4A9/11. Għalhekk, hemm probabbiltà baxxa ta' interazzjonijiet rilevanti b'sustanzi metabolizzati minn dawn l-enzimi ta' P450. Barra minn hekk, studji *in vitro* urew li m'hemm l-ebda induzzjoni ta' CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, jew 3A4/5 u induzzjoni dgħajfa biss ta' CYP2B6 minn roflumilast.

Eliminazzjoni

It-tneħħija mill-plażma wara infużjoni qasira ta' roflumilast ġol-vina hi ta' madwar 9.6 l/siegħa. Wara doża orali, il-medjan tan-nofs ħajja effettiva ta' roflumilast u tal-metabolit tiegħu N-oxide fil-plażma huma ta' madwar 17 u 30 siegħa, rispettivament. Il-konċentrazzjonijiet ta' roflumilast u l-metabolit tiegħu N-oxide fl-istat fiss fil-plażma jintlaħqu wara madwar 4 ijiem għal roflumilast u 6 ijiem għal roflumilast N-oxide wara dożaġġ ta' darba kuljum. Wara l-għoti ġol-vina jew l-għoti orali ta' roflumilast radjutikkettat, madwar 20% tar-radjuattività kienet irkuprata fl-ippurgar u 70% fl-awrina bħala metaboliti inattivi.

Linearità/non-linearità

Il-farmakokinetika ta' roflumilast u l-metabolit N-oxide tiegħu huma proporzjonali mad-doża fuq medda ta' doži minn 250 mikrogramma sa 1,000 mikrogramma.

Popolazzjonijiet speċjali

F'persuni akbar fl-età, nisa u persuni mhux Kawkasi, l-attività inibitorja totali ta' PDE4 żdiedet. L-attività inibitorja totali ta' PDE4 naqset bi ftit f'persuni li jpejpu. L-ebda waħda minn dawn il-bidliet ma kienet ikkunsidrata li hi klinikament rilevanti. L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat f'dawn il-pazjenti. Kombinazzjoni ta' fatturi, bħal f'nisa suwed u li ma jpejpu, tista' twassal għal żieda fl-espożizzjoni u intollerabilità persistenti. F'dan il-każ, il-kura b'roflumilast għandha tiġi evalwata mill-ġdid (ara sezzjoni 4.4).

Fl-istudju RO-2455-404-RD meta mqabbla mal-popolazzjoni globali, l-attività inibitorja totali ta' PDE4 stabbilita minn porzjonijiet mhux marbuta *ex vivo* nstabt li hi 15% oghla f'pazjenti ≥ 75 sena, u 11% oghla f'pazjenti li l-piż tal-ġisem fil-linja bażi tagħhom kien < 60 kg (irreferi għal sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-kliwi

L-attività inibitorja totali ta' PDE4 naqset b'9% f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (tnehhija ta' kreatinina ta' 1030 ml/min). M'hemm bżonn tal-ebda aġġustament tad-doża.

Indeboliment tal-fwied

Il-farmakokinetika ta' roflumilast 250 mikrogramma mogħti darba kuljum kienet ittestjata f'16-il pazjent li kellhom indeboliment hafif sa moderat tal-fwied, ikklassifikat bħala Child-Pugh A u B. F'dawn il-pazjenti, l-attività inibitorja totali ta' PDE4 żdiedet b'madwar 20% f'pazjenti b'Child-Pugh A u b'madwar 90% f'pazjenti b'Child-Pugh B. Simulazzjonijiet jissuġġerixxu proporzjonalità tad-doża bejn roflumilast 250 u 500 mikrogramma f'pazjenti b'indeboliment hafif u moderat tal-fwied. Hija meħtieġa kawtela f'pazjenti b'Child-Pugh A (ara sezzjoni 4.2). Pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied ikklassifikat bħala Child-Pugh B jew C m'għandhomx jiehdu roflumilast (ara sezzjoni 4.3).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

M'hemm l-ebda evidenza għal potenzjal immunotossiku, fototossiku jew sensibilizzazzjoni tal-ġilda.

Tnaqqis żgħir fil-fertilità fl-irġiel kien osservat flimkien ma' tossiċità epididimali fil-firien. Ma kien hemm l-ebda tossiċità epididimali jew tibdil fil-parametri tas-semen preżenti fi kwalunkwe speċi oħra ta' annimali gerriema jew speċi li mhumiex annimali gerriema, li jinkludu xadini, minkejja espożizzjonijiet oghla.

F'wieħed minn żewġ studji li saru dwar l-iżvilupp embrijofetali fil-firien, kienet osservata inċidenza oghla ta' ossifikazzjoni inkompleta tal-għadam tal-kranju f'doża li kienet tipproduċi tossiċità materna. F'wieħed minn tliet studji li saru dwar il-fertilità u l-iżvilupp embrijofetali fil-firien, kien osservat telf wara l-impjantazzjoni. Telf wara l-impjantazzjoni ma kienx osservat fil-fniek. Titwil fit-tqala kien osservata fil-ġrieden.

Ir-rilevanza ta' dawn is-sejbiet għall-bnedmin mhijiex magħrufa.

Il-biċċa l-kbira tas-sejbiet rilevanti fi studji li saru dwar il-farmakoloġija u t-tossikoloġija tas-sigurtà seħħew f'doži u espożizzjoni oghla minn dawk intenzjonati għall-użu kliniku. Dawn is-sejbiet kienu jikkonsistu primarjament f'sejbiet gastrointestinali (jigifieri rimettar, żieda fit-tnixxija gastrika, tgħawwir gastriku, infjammazzjoni fl-imsaren) u sejbiet kardijaċi (jigifieri emorraġiji fokali, depożiti ta' emosiderin u infiltrazzjoni limfoistoċitika ta' ċelluli fl-atriji tal-lemin fil-klieb, u tnaqqis fil-pressjoni tad-demem u żieda fir-rata ta' taħbit tal-qalb fil-firien, fniek tal-Indi u klieb).

Tossiċità speċifika għal annimali gerriema fil-mukuża nażali kienet osservata fi studji li saru dwar tossiċità u karċinogeneċità minn doži ripetuti. Jidher li l-effett hu minhabba intermedju ADCP (4-Amino-3,5-dichloro-pyridine) N-oxide li jifforma speċifikament fil-mukuża olfattorja tal-annimali gerriema, b'affinità speċjali ta' twaħhil f'dawn is-peċi (jigifieri fil-ġrieden, firien u hamster).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Lactose monohydrate
Lamtu mill-qamħirrum
Povidone
Magnesium stearate

6.2 Inkompatibilitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji tal-aluminju PVC/PVDC f'pakketti ta' 28 pillola.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

L-ebda htigijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Stokkolma
L-Iżvezja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/636/008 28 pillola

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI / TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 5 ta' Lulju 2011
Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' Mejju 2020

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Daxas 500 mikrogramma pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 500 mikrogramma ta' roflumilast.

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull pillola miksija b'rita fiha 198.64 mg lactose monohydrate.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pillola ta' 9 mm safra miksija b'rita, b'forma tal-ittra D, imnaqqxa b'"D" fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Daxas hu indikat għal kura ta' manteniment ta' mard pulmonari ostruttiv kroniku (COPD) sever (FEV_1 wara l-użu ta' bronkodilatur, inqas minn 50% ta' dak imbassar) assoċjat ma' bronkite kronika f'pazjenti adulti bi storja ta' aggravamenti frekwenti flimkien ma' kura bi bronkodilatur.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Doża tal-bidu

Id-doża tal-bidu rakkomandata hi pillola waħda ta' 250 mikrogramma li għandha tittiehed kuljum, għal 28 jum.

Din id-doża tal-bidu għandha l-għan li tnaqqas ir-reazzjonijiet avversi u t-twaqqif tat-terapija, iżda hija doża sottoterapewtika. Għalhekk, id-doża ta' 250 mikrogramma għandha tintuża biss bħala doża tal-bidu (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Doża ta' manteniment

Wara 28 jum ta' kura b'doża tal-bidu ta' 250 mikrogramma, il-pazjenti għandhom jiġu titrati 'l fuq għal pillola waħda ta' 500 mikrogramma ta' roflumilast, li għandha tittiehed darba kuljum.

Roflumilast 500 mikrogramma jista' jkollu bżonn jittiehed għal diversi ġimgħat biex jilhaq l-effett sħiħ tiegħu (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2). Roflumilast 500 mikrogramma ġie studjat fi studji kliniċi għal sa perjodu ta' sena, u hu maħsub bħala kura ta' manteniment.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.

Indeboliment tal-kliwi

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.

Indeboliment tal-fwied

Id-dejta klinika dwar roflumilast f'pazjenti b'indeboliment ħafif epatiku ikklassifikat bħala Child-Pugh A hi insuffiċjenti biex wiehed jirrakkomanda aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2) u għalhekk Daxas għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti.

Pazjenti b'indeboliment moderat jew sever epatiku ikklassifikat bħala Child-Pugh B jew C m'għandhomx jiehdu Daxas (ara sezzjoni 4.3).

Popolazzjoni pedjatrika

Fil-popolazzjoni pedjatrika (fi tfal taħt it-18-il sena) Daxas m'għandux użu rilevanti għall-indikazzjoni ta' COPD.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Il-pillola għandha tinbela' mal-ilma u tittiehed fl-istess ħin kuljum. Il-pillola tista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Indeboliment moderat jew sever epatiku (Child-Pugh B jew C).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Il-pazjenti kollha għandhom jiġu nfurmati dwar ir-riskji ta' Daxas u l-prekawzjonijiet għall-użu mingħajr periklu qabel jibdew it-trattament.

Prodotti mediċinali ta' salvataġġ

Daxas mhuwiex indikat bħala prodott mediċinali ta' salvataġġ għas-solliev ta' bronkospażmi akuti.

Tnaqqis fil-piż

Fl-istudji li damu sena (M2-124, M2-125), tnaqqis fil-piż tal-ġisem seħħ iktar b'mod frekwenti f'pazjenti li kienu kkurati b'roflumilast meta mqabbel ma' pazjenti kkurati bi placebo. Wara t-twaqqif ta' roflumilast, il-maġġoranza tal-pazjenti kisbu lura l-piż tal-ġisem wara 3 xhur.

Il-piż tal-ġisem ta' pazjenti b'piż inqas min-normal għandu jiġi ċċekkjat f'kull viżta. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jiċċekkjaw il-piż tal-ġisem tagħhom fuq bażi regolari. F'każ ta' tnaqqis mhux spjegabbli fil-piż, u tnaqqis fil-piż li jkun klinikament problematiku, it-teħid ta' roflumilast għandu jitwaqqaf u l-piż tal-ġisem għandu jiġi segwit b'mod addizzjonali.

Kundizzjonijiet kliniċi speċjali

Minħabba nuqqas ta' esperjenza rilevanti, il-kura b'roflumilast m'għandhiex tinbeda, jew kura eżistenti b'roflumilast għandha titwaqqaf f'pazjenti b'mard immunoloġiku sever (eż. infezzjoni bl-HIV, sklerosi multipla, lupus erythematosus, lewkoenċefalopatija multifokali progressiva), mard sever akut u infettiv, kancers (ħlief karċinoma taċ-ċelluli bażali), jew pazjenti li jkunu qed jiġu kkurati bi prodotti mediċinali immunosoppressivi (i.e. methotrexate, azathioprine, infliximab, etanercept, jew

kortikosteroidi orali li għandhom jittieħdu għal żmien twil; hliet kortikosteroidi sistemici għal żmien qasir). L-esperjenza f'pazjenti b'infezzjonijiet mohbija bħal tuberkulosi, epatite virali, infezzjoni virali bil-herpes u herpes zoster hi limitata.

Pazjenti b'insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (NYHA gradi 3 u 4) ma g'ewx studjati u għalhekk il-kura ta' dawn il-pazjenti mhijiex rakkomandata.

Disturbi psikjatriċi

Roflumilast hu assoċjat ma' zieda fir-riskju ta' disturbi psikjatriċi bħal nuqqas ta' rqaq, ansjetà, nervożità u dipressjoni. Kazijiet rari ta' hsiieb biex jitwettaq suwiċju u mgiba suwiċidali, li jinkludu t-tweqqi ta' suwiċidju, kienu osservati f'pazjenti bi jew mingħajr storja ta' dipressjoni, ġeneralment fi żmien l-ewwel ġimgħat ta' trattament (ara sezzjoni 4.8) Ir-riskji u l-benefiċċji tal-bidu jew tat-tkomplija tal-kura b'roflumilast għandhom jiġu evalwati bir-reqqa jekk il-pazjenti jirrapportaw sintomi psikjatriċi fil-passat jew eżistenti jew jekk kura fl-istess hin bi prodotti mediċinali oħrajn li x'aktarx li jikkawżaw avvenimenti psikjatriċi hi intenzjonata. Roflumilast mhuwiex rakkomandat f'pazjenti bi storja ta' dipressjoni assoċjata ma' hsiibijiet jew imġiba suwiċidali. Il-pazjenti u min jiehu hsiiebhom għandhom jingħataw iSTRUZZJONIJET biex javżaw lil min jagħtihom ir-riċetta għall-mediċina, dwar kwalunkwe tibdil fl-imġiba jew fil-burdata u dwar kwalunkwe formazzjoni ta' hsiieb ta' suwiċidju. Jekk il-pazjenti ser ibatu minn sintomi psikjatriċi godda jew daww eżistenti ser imorru għall-aġar, jew jekk ikun hemm hsiibijiet jew tentattivi ta' suwiċidju, huwa rakkomandat li l-kura b'roflumilast titwaqqaf.

Intollerabilità persistenti

Filwaqt li reazzjonijiet avversi bħal dijarea, nawseja, uġiġh ta' zaqq u wġiġh ta' ras isehħu primarjament matul l-ewwel ġimgħat ta' terapija, u fil-biċċa l-kbira tagħhom ifiequ mat-tkomplija tal-kura, il-kura b'roflumilast għandha tiġi evalwata mill-ġdid f'każ ta' intollerabilità persistenti. Dan jista' jkun il-każ f'popolazzjonijiet speċjali li jista' jkollhom espożizzjoni oġhla, bħal f'nisa suwed li ma jpejpu (ara sezzjoni 5.2) jew f'pazjenti li jkunu qed jiġu kkurati fl-istess hin bl-inibituri ta' CYP1A2/2C19/3A4 (bħal fluvoxamine u cimetidine) jew bl-inibitur ta' CYP3A4/1A2/3A4 enoxacin (ara sezzjoni 4.5).

Piż tal-ġisem <60 kg

It-trattament b'roflumilast jista' jwassal għal riskju akbar ta' disturbi fl-irqad (prinċipalment insomnija) f'pazjenti b'piż tal-ġisem fil-linja bażi ta' < 60 kg, minħabba attività inibitorja totali oġhla ta' PDE4 li tinsab f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.8).

Theophylline

M'hemm l-ebda dejta klinika biex tissapportja l-kura fl-istess hin b'theophylline għal terapija ta' manteniment. Għalhekk, l-kura fl-istess hin b'theophylline mhijiex rakkommandata.

Kontenut ta' lactose

Dan il-prodott mediċinali fih lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas ta' lactase totali jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Studji dwar l-effett ta' mediċini jew ta' affarijiet oħra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott saru biss fl-adulti.

Pass magġuri fil-metaboliżmu ta' roflumilast hu l-ossidazzjoni N ta' roflumilast għal roflumilast N-oxide minn CYP3A4 u CYP1A2. Kemm roflumilast kif ukoll roflumilast N-oxide għandhom attività intrinsika inibitorja ta' phosphodiesterase 4 (PDE4). Għalhekk, wara l-ġhoti ta' roflumilast,

L-inibizzjoni totali ta' PDE4 hi kkunsidrata li tkun l-effett kombinat kemm ta' roflumilast kif ukoll ta' roflumilast N-oxide. Studji dwar interazzjonijiet ma' inibitur ta' CYP1A2/3A4 enoxacin u l-impedituri CYP1A2/2C19/3A4 cimetidine u fluvoxamine rriżultaw f'żidiet tal-attività inibitorja totali ta' PDE4 ta' 25%, 47% u 59%, rispettivament. Id-doża ttestjata ta' fluxoxamine kienet ta' 50 mg. Kumbinazzjoni ta' roflumilast ma' dawn is-sustanzi attivi tista' twassal għal żieda fl-espożizzjoni u intollerabilità persistenti. F'dan il-każ, il-kura b'roflumilast għandha tiġi evalwata mill-ġdid (ara sezzjoni 4.4).

L-għoti tal-inducer tal-enzimi ta' ċitokrom P450 rifampicin irriżulta fi tnaqqis fl-attività inibitorja totali ta' PDE4 b'madwar 60%. Għalhekk, l-użu ta' inducers qawwija ta' enzimi ta' ċitokrom P450 (eż. phenobarbital, carbamazepine, phenytoin) tista' tnaqqas l-effikaċja terapewtika ta' roflumilast. Għalhekk, it-trattament b'roflumilast mhux rakkomandat f'pazjenti li qed jirċievu inducers qawwija ta' enzimi ta' ċitokrom P450.

Studji kliniċi ta' interazzjoni b'impedituri ta' CYP3A4 erythromycin u ketoconazole wrew żidiet ta' 9% fl-attività inibitorja totali ta' PDE4. L-għoti flimkien ma' theophylline rriżulta f'żieda ta' 8% tal-attività inibitorja totali ta' PDE4 (ara sezzjoni 4.4). Fi studju dwar l-interazzjonijiet ma' kontraċettivi orali li kien fih gestodene u ethinyl oestradiol, l-attività inibitorja totali ta' PDE4 żiedet b'17%. L-ebda aġġustament fid-doża ma hi meħtieġa f'pazjenti li qed jirċievu dawn is-sustanzi attivi.

L-ebda interazzjonijiet ma kienu osservati ma' salbutamol, formoterol, budesonide li jingibdu man-nifs u ma' montelukast, digoxin, warfarin, sildenafil u midazolam orali.

L-għoti flimkien ma' antaċidu (kumbinazzjoni ta' aluminium hydroxide u magnesium hydroxide) ma bidilx l-assorbiment jew il-farmakokinetika ta' roflumilast jew tal-N-oxide tiegħu.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jista' jkollhom it-tfal

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir sabiex jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni waqt il-kura. Roflumilast mhux rakkomandat lil nisa li jista' jkollhom it-tfal li ma jużawx kontraċezzjoni.

Tqala

Hemm dejta limitata dwar l-użu ta' roflumilast f'nisa tqal.

Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). L-użu ta' roflumilast mhux irrikkmandat waqt it-tqala.

Intwera li roflumilast jgħaddi minn ġol-plaċenta f'firien tqal.

Treddigh

Dejta farmakokinetika disponnibli fl-annimali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' roflumilast jew tal-metaboliti tiegħu fil-ħalib tas-sider. Ir-riskju għat-tarbija li tkun qed terda' mhux eskluż. Roflumilast m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

Fertilità

Fi studju dwar l-ispermatogenezi fil-bniedem, roflumilast 500 mikrogramma ma kellu l-ebda effetti fuq il-parametri tas-semen jew ormoni riproduttivi matul il-perjodu ta' kura ta' 3 xhur u wara l-perjodu ta' 3 xhur mingħajr kura.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Daxas m'ghandu l-ebda effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-iktar reazzjonijiet avversi li kienu rrapportati b'mod komuni huma dijarea (5.9%), tnaqqis fil-piż (3.4%), nawseja (2.9%), uġiġh ta' żaqq (1.9%) u wġiġh ta' ras (1.7%). Dawn ir-reazzjonijiet avversi primarjament sehhew fl-ewwel ġimghat tat-terapija u fil-biċċa l-kbira tagħhom fiequ mat-tkomplija tal-kura.

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Fit-tabella li ġejja, ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati taħt il-klassifikazzjoni ta' frekwenza MedDRA:

Komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 1. Reazzjonijiet avversi b'roflumilast fi studji kliniċi dwar COPD

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza	Komuni	Mhux komuni	Rari
Disturbi fis-sistema immuni			Sensittività eċċessiva	Anġjoedema
Disturbi fis-sistema endokrinarja				Ġinekomastija
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Tnaqqis fil-piż Nuqqas t'aptit		
Disturbi psikjatriċi		Nuqqas ta' rqaq	Ansjetà	Ħsibijiet u mgħiba suwiċidali Dipressjoni Nervożità Attakk ta' paniku
Disturbi fis-sistema nervuża		Uġiġh ta' ras	Rogħda Mejt Sturdament	Indeboliment fis-sens tat-togħma
Disturbi fil-qalb			Palpitazzjonijiet	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali				Infezzjonijiet tal-apparat respiratorju (ħlief il-Pnewmonja)
Disturbi gastro-intestinali		Dijarea Nawseja Uġiġh addominali	Gastrite Rimettar Mard tar-rifluss gastroesofagali Dispepsja	Ematokeżija Stitikezza

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza	Komuni	Mhux komuni	Rari
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				Żieda fil-gamma-GT Żieda f'aspartate aminotransferase (AST)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda			Raxx	Urtikarja
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi			Spažmi tal-muskoli u dgħjufija Mijaġġja Ugħigh fid-dahar	Żieda fil-creatine phosphokinase (CPK) fid-demm
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata			Telqa Astenja Għeja kbira	

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Fl-istudji kliniċi u l-esperjenza ta' wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq, kienu rrapportati każijiet rari ta' ħsieb u mgħiba suwiċidali, inkluż suwiċidju. Il-pazjenti u min jieħu ħsiebhom għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex javżaw lil min jaġġtihom ir-riċetta għall-medicina jekk ikollhom kwalunkwe formazzjoni ta' ħsieb biex jitwettaq suwiċidju (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Anzjani

Inċidenza oġhla ta' disturbi fl-irqad (prinċipalment insomnija) f'pazjenti ta' ≥ 75 sena għet osservata fi Studju RO-2455-404-RD għal pazjenti trattati b'roflumilast meta mqabbla ma' dawk trattati bi placebo (3.9% vs 2.3%). L-inċidenza osservata kienet ukoll oġhla f'pazjenti li għadhom m'għalqux 75 sena, trattati b'roflumilast meta mqabbla ma' dawk trattati bi placebo (3.1% kontra 2.0%).

Piż tal-ġisem <60 kg

Inċidenza oġhla ta' disturbi fl-irqad (prinċipalment insomnija) f'pazjenti b'piż tal-ġisem fil-linja bażi ta' <60 kg għet osservata fi Studju RO-2455-404-RD għal pazjenti trattati b'roflumilast meta mqabbla ma' dawk trattati bi placebo (6.0% vs 1.7%). L-inċidenza kienet ta' 2.5% vs 2.2% f'pazjenti b'piż tal-ġisem fil-linja bażi ta' ≥ 60 kg, għal dawk trattati b'roflumilast meta mqabbla ma' dawk trattati bi placebo.

Trattament konkomitanti b'riċettaturi muskariniċi li jaġixxu fuq żmien twil (long acting muscarinic antagonists, LAMA)

Inċidenza oġhla ta' tnaqqis fil-piż, tnaqqis fl-aptit, ugħigh ta' ras u depressjoni ġew osservati waqt Studju RO-2455-404-%D f'pazjenti li rċewew roflumilast flimkien ma' riċettaturi muskariniċi li jaġixxu għal żmien twil (LAMA) flimkien ma' kortikosteroidi li tieħdu man-nifs (inhaled corticosteroids, ICS) u agonisti B₂ li jaġixxu għal żmien twil (long acting B₂ agonists, LABA), meta mqabbla ma' dawk trattati biss b'roflumilast, ICS u LABA fl-istess waqt.

Id-differenza fl-inċidenza bejn roflumilast u placebo kienet kwantitativament akbar b'LAMA li ngħataw b'mod konkomitanti għal tnaqqis fil-piż (7.2% vs 4.2%), tnaqqis fl-aptit (3.7% vs 2.0%), ugħigh ta' ras (2.4% vs 1.1%) u depressjoni (1.4% vs -0.3%).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali immiżzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Fi studji ta' fażi 1, is-sintomi li ġejjin ġew osservati f'rata miżjuda wara doži orali waħidhom ta' 2,500 mikrogramma u doża waħda ta' 5,000 mikrogramma (għaxar darbiet tad-doża rakkomandata): uġiġh ta' ras, mard gastrointestinali, sturdament, palpitazzjonijiet, mejt, tidlik tal-ġilda minhabba l-għaraq u pressjoni arterjali baxxa.

Ġestjoni

F'każ ta' doża eċċessiva, hu rakkomandat li kura medika adattata ta' appoġġ tiġi pprovduta. Billi roflumilast jehel hafna mal-proteina, l-emodijalisi mhix mistennija li tkun metodu effiċjenti għat-tneħħija tiegħu. Mhux maghruf jekk roflumilast jistax jitneħħa permezz ta' dijalisi peritoneali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini għal mard ostruttiv tal-passaġġi tan-nifs, mediċini sistemiki oħrajn għal mard ostruttiv tal-passaġġi tan-nifs, Kodiċi ATC: R03DX07

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Roflumilast hu inibitur ta' PDE4, sustanza attiva mhux-sterojde, kontra l-infjammazzjoni maħsub biex jimmira kemm l-infjammazzjoni sistemika kif ukoll dik pulmonari, assoċjati ma' COPD. Il-mekkaniżmu tal-azzjoni hi l-inibizzjoni ta' PDE4, enzima maġġuri ċiklika li timmetabolizza adenosine monophosphate (cAMP) li tinsab f'ċelluli strutturali u infjammatorji li huma importanti għall-patogenesi ta' COPD. Roflumilast jimmira l-varjanti splicing ta' PDE4A, 4B u 4D b'potenza simili fil-medda nanomolari. L-affinità għall-varjanti splicing ta' PDE4C hi minn 5 sa 10 darbiet iktar baxxa. Dan il-mekkaniżmu ta' azzjoni u s-selettività japplikaw ukoll għal roflumilast N-oxide, li hu l-metabolit attiv maġġuri ta' roflumilast.

Effetti farmakodinamiċi

L-inibizzjoni ta' PDE4 twassal għal livelli intracellulari għolja ta' cAMP u ttaffi l-funzjonament hażin marbut ma' COPD ta' lewkoċiti, taċ-ċelluli vaskulari tal-passaġġ tan-nifs u pulmonari tal-muskoli lixxi, taċ-ċelluli endoteljali u epiteljali tal-passaġġ tan-nifs, u fibroblasts f'mudelli sperimentali. Meta saret stimolazzjoni *in vitro* ta' newtrofili, monoċiti, makrofaġi jew limfoċiti umani, roflumilast u roflumilast N-oxide rażżnu l-hruġ ta' medjaturi infjammatorji, eż. leukotriene B4, speċi ta' ossiġnu reattiv, fattur tan-nekrosi tat-tumur α , interferon γ u granzyme B. F'pazjenti b' COPD, roflumilast naqqas in-newtrofili fl-isputum. Flimkien ma' dan, roflumilast naqqas l-influss ta' newtrofili u eosinofili ġol-passaġġi tan-nifs ta' voluntiera b'saħħithom li kienu *endotoxin challenged*.

Effikaċja klinika u sigurtà

F'żewġ studji konfermativi u duplikati li damu sena (M2-124 u M2-125) u żewġ studji supplimentari li damu sitt xhur (M2-127 u M2-128), numru totali ta' 4,768 pazjent intgħazlu b'mod każwali u ġew ikkurati, li minnhom, 2,374 ġew ikkurati b'roflumilast. Id-disinn tal-istudji kienet tat-tip grupp-parallel, *double-blind* u kkontrollati bi placebo.

L-istudji li damu sena kienu jinkludu pazjenti bi storja medika ta' COPD minn sever sa sever hafna [FEV₁ (volum respiratorju sfurzat f'sekonda) ta' $\leq 50\%$ ta' dak imbassar] assoċjati ma' bronkite kronika, b'mill-inqas aggravament wieħed dokumentat fis-sena ta' qabel u b'sintomi fil-linja bażi kif stabbilit minn punteġġ ta' soġħla u sputum. Beta-agonisti li jaġixxu għal żmien twil (LABAs) kienu

permessi fl-istudji u nużaw f' madwar 50% tal-popolazzjoni tal-istudju. Antikolinergici li jaġixxu għal żmien qasir (SAMAs) kienu permessi għal dawk il-pazjenti li ma kinux qed jieħdu LABAs. Prodotti mediċinali ta' salvataġġ (salbutamol jew albuterol) kienu permessi skont il-htieġa. L-użu ta' kortikosteroidi li jingibdu man-nifs u theophylline kien ipprobit matul l-istudji. Pazjenti minghajr ebda storja medika ta' aggravamenti kienu esklużi.

F'analizi miġbura minn studji M2-124 u M2-125 li damu sena, roflumilast 500 mikrogramma darba kuljum tejjeb b'mod sinifikanti l-funzjoni tal-pulmun meta mqabbel mal-plaċebo, b'medja ta' 48 ml (qabel l-użu ta' bronkodilatur FEV₁, punt aħhari primarju, p<0.0001), u b'55 ml (wara l-użu ta' bronkodilatur FEV₁, p<0.0001). It-titjib fil-funzjoni tal-pulmun kienet apparenti fl-ewwel viżta wara 4 ġimgħat u nżammet għal sa perjodu ta' sena (tmem tal-perjodu ta' kura). Ir-rata (kull pazjent kull sena) ta' aggravamenti moderati (li kienu jeħtieġu intervent bi glukokortikosteroidi sistemici) jew aggravamenti severi (li rriżultaw f'li l-pazjenti kellhom jiddaħħlu l-isptar u/jew li wasslu għal mewt) wara sena kienet ta' 1.142 b'roflumilast u 1.374 bil-plaċebo, li tikkorrispondi għal tnaqqis relattiv fir-riskju ta' 16.9% (95%CI: 8.2% sa 24.8%) (punt aħhari primarju, p=0.0003). L-effetti kienu simili, b'mod indipendenti minn kura fil-passat b'kortikosteroidi li jingibdu man-nifs jew kura eżistenti b'LABAs. Fis-sotto-grupp ta' pazjenti bi storja medika ta' aggravamenti frekwenti, (mill-inqas 2 aggravamenti matul l-aħhar sena), ir-rata ta' aggravamenti kienet ta' 1.526 b'roflumilast u 1.941 bi plaċebo li tikkorrispondi għal tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 21.3% (95%CI: 7.5% sa 33.1%). Roflumilast ma naqqasx b'mod sinifikanti r-rata ta' aggravamenti meta mqabbel mal-plaċebo fis-sotto-grupp ta' pazjenti b' COPD moderat.

It-tnaqqis ta' aggravamenti moderati jew severi b'roflumilast u LABA meta mqabbel mal-plaċebo u LABA kienet bħala medja ta' 21% (p=0.0011). It-tnaqqis rispettiv fl-aggravamenti li kien osservat f'pazjenti minghajr użu fl-istess hin ta' LABAs kien bħala medja ta' 15% (p=0.0387). In-numri ta' pazjenti li mietu minhabba kwalunkwe raġuni kien l-istess bħal ta' dawk ikkurati bi plaċebo jew b'roflumilast (42 mewt f'kull grupp; 2.7% minn kull grupp; analiżi miġbura).

Total ta' 2,690 pazjent ġew inkluzi u magħzula b'mod każwali f'żewġ studji ta' appoġġ li damu sena (M2-111 u M2-112). B'kuntrast maż-żewġ studji konfermattivi, ma ntalbitx storja medika ta' bronkite kronika u aggravamenti ta' COPD għall-inkluzjoni tal-pazjenti. Kortikosteroidi li jingibdu man-nifs intużaw fi 809 (61%) tal-pazjenti kkurati b'roflumilast, filwaqt li l-użu ta' LABAs u theophylline kien ipprobit. Roflumilast 500 mikrogramma darba kuljum tejjeb b'mod sinifikanti l-funzjoni tal-pulmun meta mqabbel mal-plaċebo, bħala medja b'51 ml (qabel l-użu ta' bronkodilatur FEV₁, p<0.0001), u b'53 ml (wara l-użu ta' bronkodilatur FEV₁, p<0.0001). Ir-rata ta' aggravamenti (kif definiti fil-protokoll) ma naqsitx b'mod sinifikanti minn roflumilast fl-istudji individwali (tnaqqis tar-riskju relattiv: 13.5% fi studju M2-111 u 6.6% fi studju M2-112; p= mhux sinifikanti). Ir-rati ta' avvenimenti avversi kienu indipendenti mill-kura fl-istess hin b'kortikosteroidi li jingibdu man-nifs.

Żewġ studji ta' appoġġ li damu sitt xhur (M2-127 u M2-128) kienu jinkludu pazjenti bi storja medika ta' COPD għal mill-inqas 12-il xahar qabel il-linja bażi. Iż-żewġ studji kienu jinkludu pazjenti b'ostruzzjoni mhux reversibbli fil-passaġġ tan-nifs minn moderata sa severa, b'FEV₁ ta' minn 40% sa 70% ta' dak imbassar. Il-kura b'roflumilast jew bi plaċebo żdiedet ma' kura kontinwa bi bronkodilatur li jaġixxi għal żmien twil, b'mod partikulari salmeterol fi studju M2-127 jew tiotropium fi studju M2-128. Fiż-żewġ studji li damu sitt xhur, FEV₁ qabel l-użu ta' bronkodilatur ittejjeb b'mod sinifikanti b'49 ml (punt aħhari primarju, p<0.0001) lil hemm mill-effett tal-bronkodilatur tal-kura fl-istess hin b'salmeterol fi studju M2-127 u bi 80 ml (punt aħhari primarju, p<0.0001) inkrementali għal kura fl-istess hin b'tiotropium fi studju M2-128.

L-istudju RO-2455-404-RD kien studju ta' sena f'pazjenti COPD b'linja bażi (qabel il-mediċina li twassa' l-bronki) ta' FEV₁ <50% tan-normali previst u storja medika ta' aggravar frekwenti. L-istudju analizza l-effett ta' roflumilast fuq ir-rata ta' aggravar ta' COPD f'pazjenti trattati b'kombinazzjonijiet fissi ta' LABA u kortikosteroidi li jittieħdu man-nifs meta mqabbla ma' plaċebo. Total ta' 1935 pazjent ġew magħzula b'mod każwali għal mediċina double-blind u madwar 70% kienu qed jużaw antagonista muskariniku li jaġixxi għal żmien twil (LAMA) matul il-kors tal-prova. Il-punt aħhari primarju kien tnaqqis fir-rata ta' aggravar ta' COPD moderat jew sever għal kull pazjent kull sena. Ir-rata ta' aggravar ta' COPD severa u bidliet fl-FEV₁ kienu evalwati bħala punti aħharin sekondarji prinċipali.

Tabella 2. Sommarju ta' punti ahharin ta' aggravar ta' COPD fi Studju RO-2455-404-RD

Kategorija t'Aggravar	Mudell t'Analizi	Roflumilast (N=969) Rata (n)	Plaċebo (N=966) Rata (n)	Proporzjon Roflumilast/Plaċebo			Valur-p ta' 2 nahat
				Rata' ta' Proporzjon	Bidla (%)	95% CI	
Moderat jew sever	Rigressjoni ta' Poisson	0.805 (380)	0.927 (432)	0.868	-13.2	0.753, 1.002	0.0529
Moderat	Rigressjoni ta' Poisson	0.574 (287)	0.627 (333)	0.914	-8.6	0.775, 1.078	0.2875
Sever	Rigressjoni binominali negattiva	0.239 (151)	0.315 (192)	0.757	-24.3	0.601, 0.952	0.0175

Kien hemm xejra lejn tnaqqis f'aggravar moderat jew sever f'individwi trattati b'roflumilast meta mqabbla ma' plaċebo fuq 52 ġimġha, li ma laħaqx sinifikat statistiku (Tabella 2). Analizi ta' sensitività speċifikata minn qabel permezz ta' trattament ta' mudell ta' rigressjoni binominali negattiva wriet differenza statistikament sinjifikanti ta' -14.2% (rata ta' proporzjon: 0.86; 95% CI: 0.74 sa 0.99).

L-analizi ta' rigressjoni Poisson skont il-protokoll u l-analizi tar-rati ta' proporzjon għall-intenzjoni ta' trattament ta' sensitività mhux sinifikanti għal drop-out fir-rigressjoni Poisson kienu ta' 0.81 (95% CI: 0.69 sa 0.94) u 0.89 (95% CI: 0.77 sa 1.02), rispettivament.

Tnaqqis kien miksub fis-sottogrupp ta' pazjenti li ġew trattati fl-istess waqt b'LAMA (rata ta' proporzjon: 0.88; 95% CI: 0.75 sa 1.04) u fis-sottogrupp mhux trattat b'LAMA (rata ta' proporzjon: 0.83; 95% CI: 0.62 sa 1.12).

Ir-rata ta' aggravar sever tnaqqas fil-grupp ta' pazjenti globali (rata ta' proporzjon: 0.76; 95% CI: 0.60 sa 0.95) b'rata ta' 0.24 kull pazjent/sena meta mqabbel ma' rata ta' 0.32 kull pazjent/sena f'pazjenti trattati bi plaċebo. Tnaqqis simili kien miksub fis-sottogrupp ta' pazjenti li ġew trattati fl-istess waqt b'LAMA (rata ta' proporzjon 0.77; 95% CI 0.60 sa 0.99) u fis-sottogrupp mhux trattat b'LAMA (rata ta' proporzjon: 0.71; 95% CI 0.42 sa 1.20).

Roflumilast tejjeb il-funzjoni tal-pulmun wara 4 ġimġhat (sostnut fuq 52 ġimġha). L-FEV₁ wara l-għoti ta' medicina li twassa' l-bronki żdied għall-grupp ta' roflumilast b'52 mL (95% CI: 40, 65 mL) u tnaqqas għall-grupp ta' plaċebo b'4 mL (95% CI: -16, 9mL). L-FEV₁ wara l-għoti ta' medicina li twassa' l-bronki wera titjib klinikament sinjifikanti favur roflumilast b'56 mL fuq il-plaċebo (95% CI: 38, 73 mL).

Sbatax-il (1.8%) pazjent fil-grupp ta' roflumilast u tmintax-il (1.9%) pazjent fil-grupp tal-plaċebo mietu waqt il-perijodu ta' trattament double-blind minhabba raġunijiet kwalsijasi u 7 (0.7%) pazjenti f'kull grupp minhabba aggravar ta' COPD. Il-proporzjon ta' pazjenti li esperjenzaw tal-anqas każ avversi wieħed waqt il-perijodu ta' trattament double-blind kien ta' 648 (66.9%) pazjent u 572 (59.2%) pazjent fil-gruppi ta' roflumilast u tal-plaċebo, rispettivament. Ir-reazzjonijiet avversi osservati għal roflumilast fi Studju RO-2455-404-RD kienu f'konformità ma' dawk li diġà ġew inklużi f'sezzjoni 4.8.

Aktar pazjenti fil-grupp ta' roflumilast (27.6%) milli fil-grupp tal-plaċebo (19.8%) irtiraw waqt l-istudju tal-medicina minhabba kwalsijasi raġuni (rata ta' proporzjon: 1.40; 95%CI: 1.19 sa 1.65). Ir-raġuni ewlenija għat-twaqqif tal-prova kienet it-tneħħija tal-kunsens u każijiet avversi rapportati.

Prova ta' titrazzjoni tad-doża tal-bidu

It-tollerabilità ta' roflumilast kienet evalwata fi prova ta' grupp parallel, double-blind, randomizzat, ta' 12-il ġimgħa (RO-2455-302-RD) f'pazjenti b' COPD sever assoċjat ma' bronkite kronika. Fl-iskrining, il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom tal-inqas każ wieħed ta' aggravament fis-sena ta' qabel u fuq standard ta' kura li hija kura ta' manteniment ta' COPD għal tal-inqas 12-il ġimgħa. Total ta' 1323 pazjent kienu randomizzati biex jirċievu doża ta' roflumilast 500 mikrogramma darba kuljum għal 12-il ġimgħa (n=443), doża ta' roflumilast 500 mikrogramma kull jumejn għal 4 ġimgħat, segwita minn doża ta' roflumilast 500 mikrogramma darba kuljum għal 8 ġimgħat (n=439), jew doża ta' roflumilast 250 mikrogramma darba kuljum għal 4 ġimgħat segwita minn doża ta' roflumilast 500 mikrogramma darba kuljum għal 8 ġimgħat (n=441).

Matul il-perjodu kollu ta' studju ta' 12-il ġimgħa, il-perċentwal ta' pazjenti li waqfu l-kura minħabba kwalunkwe raġuni kien statistikament aktar baxx b'mod sinifikanti f'pazjenti li fil-bidu bdew jirċievu doża ta' roflumilast 250 mikrogramma darba kuljum għal 4 ġimgħat segwita minn doża ta' roflumilast 500 mikrogramma darba kuljum għal 8 ġimgħat (18.4%) meta mqabbla ma' dawk li rċevew roflumilast 500 mikrogramma darba kuljum għal 12-il ġimgħa (24.6%; Proporzjon ta' Probabbiltà 0.66, 95% CI [0.47, 0.93], p=0.017). Ir-rata ta' twaqif għal dawk li rċevew doża ta' 500 mikrogramma kull jumejn għal 4 ġimgħat segwita minn doża ta' 500 mikrogramma darba kuljum għal 8 ġimgħat kienet statistikament differenti b'mod sinifikanti għal dawk li rċevew doża ta' 500 mikrogramma darba kuljum għal 12-il ġimgħa. Il-perċentwal ta' pazjenti li esperjenzaw Avveniment Avvers Emerġenti għall-Kura (TEAE) ta' interess, iddefinit bhala dijarea, nawsja, uġiġh ta' ras, nuqqas ta' aptit, insomnja u uġiġh addominali (punt aħħari sekondarju), kien nominalment u statistikament aktar baxx b'mod sinifikanti f'pazjenti li fil-bidu bdew jirċievu doża ta' roflumilast 250 mikrogramma darba kuljum għal 4 ġimgħat segwita minn doża ta' roflumilast 500 mikrogramma darba kuljum għal 8 ġimgħat (45.4%) meta mqabbla ma' dawk li rċevew doża ta' roflumilast 500 mikrogramma darba kuljum għal 12-il ġimgħa (54.2%, Proporzjon ta' Probabbiltà 0.63, 95% CI [0.47, 0.83], p=0.001). Ir-rata li jkollhom esperjenza ta' TEAE ta' interess għal dawk li rċevew doża ta' 500 mikrogramma kull jumejn għal 4 ġimgħat segwita minn doża ta' 500 mikrogramma darba kuljum għal 8 ġimgħat kienet statistikament differenti b'mod sinifikanti għal dawk li rċevew doża ta' 500 mikrogramma darba kuljum għal 12-il ġimgħa.

Pazjenti li kienu qed jirċievu doża ta' 500 mikrogramma darba kuljum kellhom attività inibitorja PDE4 medjana ta' 1.2 (0.35, 2.03) u dawk li kienu qed jirċievu doża ta' 250 mikrogramma darba kuljum kellhom attività inibitorja PDE4 medjana ta' 0.6 (0.20, 1.24). L-ġhoti fit-tul fil-livell ta' doża ta' 250 mikrogramma għandu mnejn ma jinduċix inibizzjoni suffiċjenti ta' PDE4 biex juri effikaċja klinika. 250 mikrogramma darba kuljum hi doża sottoterapewika, u għandha tintuża biss bhala doża tal-bidu għall-ewwel 28 jum (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea dwar il-Medicini ddifferiet l-obbligi li jiġu ppresentati riżultati tal-istudji b'roflumilast f'wieħed jew iktar settijiet tal-popolazzjoni pedjatrika b'mard pulmonari ostruttiv kroniku (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni fuq l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Roflumilast jiġi metabolizzat b'mod estensiv fil-bnedmin, bil-formazzjoni ta' metabolit maġġuri farmakodinamikament attiv, roflumilast N-oxide. Billi kemm roflumilast kif ukoll roflumilast N-oxide jikkontribwixxu għal attività inibitorja ta' PDE4 *in vivo*, il-konsiderazzjonijiet farmakokinetiċi huma bbażati fuq l-attività inibitorja totali ta' PDE4 (i.e. l-espożizzjoni totali għal roflumilast u roflumilast N-oxide).

Assorbiment

Il-bijodisponibilità assoluta ta' roflumilast wara doża orali ta' 500 mikrogramma hi ta' madwar 80%. Il-konċentrazzjonijiet massimi ta' roflumilast fil-plażma tipikament isehhu madwar siegħa wara d-dożaġġ (ivarjaw minn nofs siegħa sa sagħtejn) fl-istat sajjem. Il-konċentrazzjonijiet massimi tal-metabolit N-oxide jintlaħqu wara madwar tmien sigħat (ivarjaw minn 4 sa 13-il siegħa). It-teħid tal-ikel ma jaffettwax l-attività inibitorja totali ta' PDE4, iżda jittardja l-ħin sakemm tintlaħaq il-konċentrazzjoni massima (t_{max}) ta' roflumilast b'siegħa u jnaqqas is- C_{max} b'madwar 40%. Madankollu, is- C_{max} u $t-t_{max}$ ta' roflumilast N-oxide ma jiġux affettwati.

Distribuzzjoni

It-twaħħil ta' roflumilast u tal-metabolit tiegħu N-oxide mal-proteini fil-plażma hu ta' madwar 99% u 97%, rispettivament. Il-volum tad-distribuzzjoni għal doża waħda ta' 500 mikrogramma ta' roflumilast hu ta' madwar 2.9 l/kg. Minħabba l-proprjetajiet fiżiko-kimiċi tiegħu, roflumilast jiġi ddistribwit fil-pront lil organi u tessut li jinkludu tessut xaħmi fil-ġrieden, hamster u firien. Fażi bikrija ta' distribuzzjoni b'penetrazzjoni notevoli fit-tessut tiġi segwita minn fażi notevoli ta' eliminazzjoni 'l barra minn tessut xaħmi, probabbilment l-aktar minħabba tkissir prominenti tal-kompost prinċipali għal roflumilast N-oxide. Dawn l-istudji li saru fuq il-firien b'roflumilast radjutikkettat ukoll jindikaw penetrazzjoni baxxa minn naħa għall-oħra tal-barriera demm-moħħ. M'hemm l-ebda evidenza ta' akkumulazzjoni speċifika jew żamma ta' roflumilast jew tal-metaboliti tiegħu fl-organi u f'tessut xaħmi.

Bijotrasformazzjoni

Roflumilast jiġi metabolizzat b'mod estensiv permezz ta' reazzjonijiet ta' Fażi I (ċitokrom P450) u Fażi II (konjugazzjoni). Il-metabolit N-oxide hu l-metabolit maġġuri osservat fil-plażma tal-bnedmin. L-AUC tal-plażma tal-metabolit N-oxide bhala medja hi ta' madwar 10 darbiet aktar mill-AUC tal-plażma ta' roflumilast. Għaldaqstant, il-metabolit N-oxide hu kkunsidrat li hu l-kontributor ewlieni għall-attività inibitorja totali ta' PDE4 *in vivo*.

Studji *in vitro* u studji dwar interazzjonijiet kliniċi jissuġġerixxu li l-metaboliżmu ta' roflumilast għal metabolit tiegħu N-oxide hu medjat minn CYP1A2 u 3A4. Ibbażat fuq riżultati addizzjonali *in vitro* f'mikrosomi epatiċi umani, konċentrazzjonijiet terapewtiċi fil-plażma ta' roflumilast u roflumilast N-oxide ma jinibixxux CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, jew 4A9/11. Għalhekk, hemm probabbiltà baxxa ta' interazzjonijiet rilevanti b'sustanzi metabolizzati minn dawn l-enzimi ta' P450. Flimkien ma' dan, studji *in vitro* wrew li m'hemm l-ebda induzzjoni ta' CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, jew 3A4/5 u induzzjoni dgħajfa biss ta' CYP2B6 minn roflumilast.

Eliminazzjoni

It-tneħħija mill-plażma wara infużjoni qasira ta' roflumilast ġo vina hi madwar 9.6 l/siegħa. Wara doża orali, il-medjan tal-half-life effettiva ta' roflumilast u tal-metabolit tiegħu N-oxide fil-plażma huma ta' madwar 17 u 30 siegħa, rispettivament. Il-konċentrazzjonijiet ta' roflumilast u l-metabolit tiegħu N-oxide fl-istat fiss fil-plażma jintlaħqu wara madwar 4 ijiem għal roflumilast u 6 ijiem għal roflumilast N-oxide wara dożaġġ ta' darba kuljum. Wara l-għoti ġo vina jew l-għoti orali ta' roflumilast radjutikkettat, madwar 20% tar-radjuattività kienet irkuprata fl-ippurġar u 70% fl-awrina bhala metaboliti inattivi.

Linearità/non-linearità

Il-farmakokinetika ta' roflumilast u l-metabolit N-oxide tiegħu huma proporzjonali mad-doża fuq medda ta' doži minn 250 mikrogramma sa 1,000 mikrogramma.

Popolazzjonijiet speċjali

F'persuni akbar fl-età, nisa u persuni mhux Kawkasi, l-attività inibitorja totali ta' PDE4 żdiedet. L-attività inibitorja totali ta' PDE4 naqset bi ftit f'persuni li jpejpu. L-ebda wahda minn dawn it-tibdiliet ma kienet ikkunsidrata li hi klinikament rilevanti. L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat f'dawn il-pazjenti. Kumbinazzjoni ta' fatturi, bħal f'nisa suwed u li ma jpejpu, tista' twassal għal żieda fl-espożizzjoni u intollerabilità persistenti. F'dan il-każ, il-kura b'roflumilast għandha tigi evalwata mill-ġdid (ara sezzjoni 4.4).

Fl-istudju RO-2455-404-RD meta mqabbla mal-popolazzjoni globali, l-attività impeditorja totali ta' PDE4 stabbilita minn porzjonijiet mhux marbuta *eks vivo* nstabet li hi 15% oghla f'pazjenti ≥ 75 sena, u 11% oghla f'pazjenti li l-piż tal-ġisem fil-linja bażi tagħhom kien < 60 kg (irreferi għal sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-kliewi

L-attività inibitorja totali ta' PDE4 naqset b'9% f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (tnehhija ta' kreatinina ta' 10-30 ml/min). L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.

Indeboliment epatiku

Il-farmakokinetika ta' roflumilast 250 mikrogramma mogħti darba kuljum kienet ittestjata f'16-il pazjent li kellhom indeboliment tal-fwied minn hafif sa moderat, ikklassifikati bħala Child-Pugh A u B. F'dawn il-pazjenti, l-attività inibitorja totali ta' PDE4 żdiedet b'madwar 20% f'pazjenti b'Child-Pugh A u b'madwar 90% f'pazjenti b'Child-Pugh B. Simulazzjonijiet jissuġġerixxu proporzjonalità tad-doża bejn roflumilast 250 u 500 mikrogramma f'pazjenti b'indeboliment hafif u moderat tal-fwied. Il-kawtela hi meħtieġa f'pazjenti li qegħdin f'Child-Pugh A (ara sezzjoni 4.2). Pazjenti b'indeboliment moderat jew sever epatiku ikklassifikat bħala Child-Pugh B jew C m'għandhomx jiehdu roflumilast (ara sezzjoni 4.3).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

M'hemm l-ebda evidenza għal potenzjal immunotossiku, fototossiku jew sensibilizzazzjoni tal-ġilda.

Tnaqqis żgħir fil-fertilità fl-irġiel kien osservat flimkien ma' tossiċità epididimali fil-firien. Ma kien hemm l-ebda tossiċità epididimali jew tibdil fil-parametri tas-semen preżenti fi kwalunkwe speċi oħra ta' annimali gerriema jew speċi li mhumiex annimali gerriema, li jinkludu xadini, minkejja espożizzjonijiet oghla.

F'wieħed minn żewġ studji li saru dwar l-iżvilupp embrijofetali fil-firien, kienet osservata inċidenza oghla ta' ossifikazzjoni inkompleta tal-għadam tal-kranju f'doża li kienet tipproduċi tossiċità materna. F'wieħed minn tliet studji li saru dwar il-fertilità u l-iżvilupp embrijofetali fil-firien, kien osservat telf wara l-impjantazzjoni. Telf wara l-impjantazzjoni ma kienet osservata fil-fniek. Titwil fit-tqala kienet osservata fil-ġrieden.

Ir-rilevanza ta' dawn is-sejbiet għall-bnedmin mhijiex magħrufa.

Il-biċċa l-kbira tas-sejbiet rilevanti fi studji li saru dwar il-farmakoloġija u t-tossikoloġija tas-sigurtà seħħew f'doži u espożizzjoni oghla minn dawk intenzjonati għall-użu kliniku. Dawn is-sejbiet kienu jikkonsistu primarjament f'sejbiet gastrointestinali (i.e. rimettar, żieda fit-tnixxija gastrika, tgħawwir gastriku, infjammazzjoni fl-imsaren) u sejbiet kardijaċi (i.e. emorragiji fokali, depożiti ta' emosiderin u infiltrazzjoni limfo-istoċitika ta' ċelluli fl-atriji tal-lemin fil-klieb, u tnaqqis fil-pessjoni tad-demmu u żieda fir-rata ta' taħbit tal-qalb fil-firien, fniek tal-Indi u klieb).

Tossiċità speċifika għal annimali gerriema fil-mukuża nażali kienet osservata fi studji li saru dwar tossiċità u karċinogeneċità minn doži ripetuti. Jidher li l-effett hu minhabba intermedju ADCP (4-Amino-3,5-dichloro-pyridine) N-oxide li jifforma speċifikament fil-mukuża olfattorja ta' annimali gerriema, b'affinità speċjali ta' twaħħil f'dawn l-ispeċi (fil-ġrieden, firien u hamster).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba

Lactose monohydrate

Maize starch

Povidone

Magnesium stearate

Kisja

Hypromellose

Macrogol (4000)

Titanium dioxide (E171)

Iron oxide yellow (E172)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji tal-aluminju PVC/PVDC f'pakketti ta' 10, 14, 28, 30, 84, 90, jew 98 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda ħtigijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

L-Isvezja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/636/001	10 pilloli miksija b'rita
EU/1/10/636/002	30 pillola miksija b'rita
EU/1/10/636/003	90 pillola miksija b'rita
EU/1/10/636/004	14-il pillola miksija b'rita
EU/1/10/636/005	28 pillola miksija b'rita
EU/1/10/636/006	84 pillola miksija b'rita
EU/1/10/636/007	98 pillola miksija b'rita

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 05 ta' Lulju 2010

Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' Mejju 2020

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

Takeda GmbH
Production Site Oranienburg
Lehnitzstrasse 70-98
D-16515 Oranienburg
Il-Ġermanja

Corden Pharma GmbH
Otto-Hahn-Str.
68723 Plankstadt
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jippreżenta PSURs għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-immaniġġar tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

Barra minn hekk, RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta l-pjan tal-immaniġġar tar-riskju jiġi modifikat speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil tal-benefiċċju/riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Meta l-preżentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn għandhom jiġu ppreżentati fl-istess hin.

- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
<p>ANS 2.1 – Id-dententur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jreggi studju komparattiv fit-tul ta' osservazzjoni dwar is-sigurtà. Dan l-istudju għandu jqabbel l-inciżenżi dwar il-mortalità fil-kawżi kollha, każijiet kardjovaskulari prinċipali, dijanjosi ġdida dwar il-kanċer, ir-raġunijiet kollha dwar it-teħid u/jew iż-żamma fl-isptar, it-teħid u/jew iż-żamma fl-isptar minhabba mard respiratorju, suwċidju jew teħid u/jew żamma l-isptar minhabba attentat ta' suwċidju, u djanjosi ġdida ta' dipressjoni, tuberkolosi jew epatite virali B jew Ċ f'pazjenti COPD ittrattati b'roflumilast meta mqabbla ma' pazjenti COPD mhux ittrattati b'roflumilast.</p>	<p>Rapport ta' studju finali sat-31/12/2022.</p>

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA GHALL-FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Daxas 250 mikrogramma pilloli
roflumilast

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 250 mikrogramma ta' roflumilast.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola – pakkett tal-bidu ta' 28 jum

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/636/008 28 pillola

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

daxas 250 mcg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Daxas 250 mikrogramma pilloli
roflumilast

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca (logo ta' AstraZeneca)

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TAL-KARTUN TA' BARRA GHALL-FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Daxas 500 mikrogramma pilloli miksija b'rita
roflumilast

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola fiha 500 mikrogramma ta' roflumilast.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 pilloli miksija b'rita
14 pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/636/001	10 pilloli miksija b'rita
EU/1/10/636/002	30 pillola miksija b'rita
EU/1/10/636/003	90 pillola miksija b'rita
EU/1/10/636/004	14 pillola miksija b'rita
EU/1/10/636/005	28 pillola miksija b'rita
EU/1/10/636/006	84 pillola miksija b'rita
EU/1/10/636/007	98 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

daxas 500 mcg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Daxas 500 mikrogramma pilloli
roflumilast

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB (AstraZeneca logo)

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
STRIXXA BIL-KALENDARJU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Daxas 500 mikrogramma pilloli
roflumilast

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Tnejn Tlieta Erbgħa Hamis Ġimgħa Sibt Hadd

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjenti

Daxas 250 mikrogramma pilloli roflumilast

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tkun taf kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Daxas u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Daxas
3. Kif għandek tiehu Daxas
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Daxas
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1 X'inhu Daxas u għalxiex jintuża

Daxas fih is-sustanza attiva roflumilast, li hi mediċina kontra l-infjammazzjoni msejja inibitur ta' phosphodiesterase-4. Roflumilast inaqqas l-attività ta' phosphodiesterase-4, proteina li tinsab b'mod naturali fiċ-ċelluli tal-ġisem. Meta l-attività ta' din proteina titnaqqas, ikun hemm inqas infjammazzjoni fil-pulmun. Dan jgħin biex iwaqqaf it-tidjiq tal-passaġġi tan-nifs li jsehh **f'mard pulmonari ostruttiv kroniku (COPD)**. Għaldaqstant Daxas itaffi l-problemi biex tiehu n-nifs.

Daxas jintuża bħala terapija ta' manteniment ta' COPD severa fl-adulti li fil-passat tagħhom kellhom sintomi ta' COPD li marru għall-aġar b'mod frekwenti (dawk li jissejhu aggravamenti) u li għandhom bronkite kronika. COPD hu mard kroniku tal-pulmun li jirriżulta f'tidjiq tal-passaġġi tan-nifs (ostruzzjoni) u nefha u irritazzjoni tal-ħitan tal-passaġġi ż-żgħar tal-arja (infjammazzjoni). Dan iwassal għal sintomi bħal soġħla, tharhir, dwejjaq fis-sider jew diffikultà biex tiehu n-nifs. Daxas għandu jintuża flimkien ma' bronkodilaturi.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Daxas

Tihux Daxas

- jekk inti allergiku għal roflumilast jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6)
- jekk għandek problemi moderati jew severi tal-fwied.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellew lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu Daxas.

Attakki f'daqqa ta' qtugħ ta' nifs

Daxas mhux intenzjonat għall-kura ta' attakk għall-għarrieda ta' qtugħ ta' nifs (bronkospazmi akuti). Sabiex jittaffa attakk għall-għarrieda ta' qtugħ ta' nifs, hu importanti ħafna li t-tabib tiegħek

jagħtik mediċina oħra li tkun disponibbli għalik il-hin kollu u li tista' tilqa' għal attakk bħal dan. Daxas mhux se jgħinek f'din is-sitwazzjoni.

Piż tal-ġisem

Għandek tiċċekkja kemm tizen fuq bażi regolari. Kellem lit-tabib tiegħek jekk, fil-perjodu li tkun qed tiehu din il-mediċina, tosserva telf ta' piż tal-ġisem mhux intenzjonat (mhux marbut ma' dieta jew programm ta' eżerċizzju fiżiku).

Mard ieħor

Daxas mhuwiex rakkomandat jekk għandek xi waħda jew aktar mill-mardiet li ġejjin:

- mard immunoloġiku sever bħal infezzjoni bl-HIV, sklerosi multipla (MS), lupus erythematosus (LE), jew lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML)
- mard sever akut u infettiv bħal epatite akuta
- kanċer (ħlief karċinoma taċ-ċelluli bażali, tip ta' kanċer tal-ġilda li jikber bil-mod)
- jew indeboliment sever tal-funzjoni tal-qalb.

Hemm nuqqas ta' esperjenza rilevanti b'Daxas taħt dawn il-kondizzjonijiet. Għandek tkellem lit-tabib tiegħek jekk tkun iddijanjustikat/a b'xi waħda minn dawn il-mardiet.

L-esperjenza hi limitata wkoll f'pazjenti b'dijanjosi fil-passat ta' tuberkulosi, epatite virali, infezzjoni virali bil-herpes jew herpes zoster. Jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek xi waħda minn dawn il-mardiet.

Sintomi li għandek tkun konxju dwarhom

Jista' jkollok dijarea, nawsja, uġiġħ addominali jew uġiġħ ta' ras matul l-ewwel ġimgħat ta' kura b'Daxas. Kellem lit-tabib tiegħek jekk dawn l-effetti sekondarji ma jgħaddux fi żmien ftit ġimgħat ta' kura.

Daxas mhuwiex rakkomandat f'pazjenti bi storja ta' dipressjoni assoċjata ma' ħsibijiet jew imġiba suwiċidali. Inti tista' tesperjenza wkoll nuqqas ta' rqaq, ansjetà, nervożità jew burdata dipressiva. Qabel ma tibda l-kura b'Daxas, informa lit-tabib tiegħek jekk qed tbatu minn kwalunkwe sintomu ta' dan it-tip u dwar kwalunkwe mediċina addizzjonali li tista' tkun qed tiehu, għax xi wħud minnhom jistgħu jżidu l-probabbiltà ta' dawn l-effetti sekondarji. Inti jew il-persuna li qed tipprovdik il-kura, għandkom ukoll tinformaw immedjatament lit-tabib tiegħek dwar kwalunkwe tibdil fl-imġiba jew fil-burdata tiegħek jew dwar kwalunkwe ħsibijiet ta' suwiċidju li jista' jkollok.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-mediċina lil tfal u adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena.

Mediċini oħra u Daxas

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra, b'mod partikolari dawn li ġejjin:

- mediċina li jkun fiha theophylline (mediċina għall-kura ta' mard respiratorju), jew
- mediċina li tintuża għall-kura ta' mard immunoloġiku, bħal methotrexate, azathioprine, infliximab, etanercept, jew kortikosteroidi orali li jintużaw fit-tul.
- mediċina li jkun fiha fluvoxamine (mediċina għall-kura ta' disturbi ta' ansjetà u dipressjoni), enoxacin (mediċina għall-kura ta' infezzjonijiet batteriċi) jew cimetidine (mediċini għall-kura ta' ulċeri tal-istonku jew ħruq tal-istonku).

L-effett ta' Daxas jista' jitnaqqas jekk jittiehed flimkien ma' rifampicin (mediċina antibijotika) jew ma' phenobarbital, carbamazepine jew phenytoin (mediċini li normalment jingħataw riċetta għalihom għall-kura ta' epilessija). Staqsi lit-tabib tiegħek għal parir.

Daxas jista' jittiehed ma' mediċini oħra użati fil-kura ta' COPD bħal kortikosteroidi jew mediċini li jintużaw biex iwessgħu l-bronki kemm li jittiehdu man-nifs jew mill-ħalq. M'għandekx tieqaf tiehu dawn il-mediċini jew tnaqqas id-doża jekk ma jgħidlekx tagħmel hekk it-tabib tiegħek.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

M'għandekx tinqabad tqila waqt li qed tieħu l-kura b'din il-mediċina u għandek tuża metodu ta' kontraċezzjoni effettiva waqt it-terapija, peress li Daxas jista' jkun ta' ħsara għat-tarbija mhix mwielda.

Sewqan u thaddim ta' magni

Daxas m'għandu l-ebda effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

Daxas fih lactose

Jekk it-tabib tiegħek qallek li tbatu minn intolleranza għal xi zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu dan il-prodott mediċinali.

3. Kif għandek tieħu Daxas

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

- **Għall-ewwel 28 jum** - id-doża tal-bidu rakkomandata hija pillola waħda ta' 250 mikrogramma darba kuljum.
 - Id-doża tal-bidu hija doża baxxa użata biex tgħin lill-ġismek jidra l-mediċina qabel ma tibda tieħu d-doża sħiħa. F'din id-doża baxxa ma jkollokx l-effett sħiħ tal-mediċina, għalhekk huwa importanti li tgħaddi għad-doża sħiħa (imsejha “doża ta' manteniment”) wara 28 jum.
- **Wara 28 jum** - id-doża ta' manteniment rakkomandata hija pillola waħda ta' 500 mikrogramma darba kuljum.

Ibla' l-pillola ma' f'it ilma. Tista' tieħu din il-mediċina mal-ikel jew fuq stonku vojta. Hu l-pillola fl-istess ħin kuljum.

Jista' jkollok bżonn tieħu Daxas għal diversi ġimgħat biex dan iwettaq l-effett ta' benefiċċju tiegħu.

Jekk tieħu Daxas aktar milli suppost

Jekk hadt aktar pilloli milli suppost, inti tista' tesperjenza s-sintomi li ġejjin:

uġiġħ ta' ras, nauwsja, dijarea, sturdament, thoss qalbek thabbat, rasek fl-arja, għarqana u bi pressjoni tad-demmi baxxa. Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatment. Jekk ikun possibbli, hu l-mediċina u dan il-fuljett miegħek.

Jekk tinsa tieħu Daxas

Jekk tinsa tieħu pillola fil-ħin tas-soltu, ħudha hekk kif tiftakar fl-istess jum. Jekk tinsa tieħu pillola ta' Daxas f'jum minnhom, l-għada sempliċement kompli hu l-pillola li jmiss bħas-soltu. Komplu hu l-mediċina tiegħek fil-ħinijiet tas-soltu. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu Daxas

Hu importanti li tkompli tieħu Daxas sakemm ikun tak riċetta għalih it-tabib tiegħek, anki jekk ma jkollok l-ebda sintomi, sabiex iżżomm kontroll tal-funzjoni tal-pulmun tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Inti tista' tesperjenza dijarea, nawsja, uġiġh fl-istonku jew uġiġh ta' ras matul l-ewwel ġimgħat ta' kura b'Daxas. Kellem lit-tabib tiegħek jekk dawn l-effetti sekondarji ma jgħaddux mal-ewwel ġimgħat ta' kura.

Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu serji. Fl-istudji kliniċi u l-esperjenza ta' wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq, kienu rrappurtati każijiet rari ta' ħsibijiet u mġiba suwiċidali, (inkluż suwiċidju). Jekk jogħġbok avża lit-tabib tiegħek dwar xi ħsibijiet ta' suwiċidju li jista' jkollok. Inti tista' tesperjenza wkoll nuqqas ta' rqaq (komuni), ansjetà (mhux komuni), nervożità (rari), attakk ta' paniku (rari) jew burdata dipressiva (rari).

F'każijiet mhux komuni jistgħu jsehħu reazzjonijiet allergiċi. Reazzjonijiet allergiċi jistgħu jaffettwaw il-ġilda u f'każijiet rari jikkawżaw nefħa fit-tebqa tal-ġhajj, fil-wieċ, xofftejn u l-ilsien, li possibbilment iwasslu għal diffikultajiet fit-tehid ta' nifs u/jew tnaqqis fil-pressjoni tad-demem u qalb li tħabbat b'mod aktar mġhaġġel. F'każ ta' reazzjoni allergika, waqqaf Daxas u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih, jew mur minnufih fid-dipartiment tal-emergenza tal-eqreb sptar. Hū l-mediċini kollha miegħek u hū dan il-fuljett miegħek u aġti l-informazzjoni kollha dwar il-mediċini attwali li qed tieħu.

Effetti sekondarji oħra jinkludu dawn li ġejjin:

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'10)

- dijarea, nawsja, uġiġh fl-istonku
- tnaqqis fil-piż, nuqqas ta' aptit
- uġiġh ta' ras

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'100)

- roġħda, thoss rasek iddur bik (vertigo), sturdament
- thoss taħbit mġhaġġel jew irregolari tal-qalb (palpitazzjonijiet)
- gastrite, rimettar
- rifluss tal-aċidu tal-istonku għal ġol-gerżuma (rigurġitazzjonijiet tal-aċidu), indigestjoni
- raxx
- uġiġh, dgħjufija muskolari jew bugħawwieġ fil-muskoli
- uġiġh fid-dahar
- sensazzjoni ta' dgħjufija jew għeja, ma thossokx tajjeb.

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'1000)

- tkabbir tas-sider fl-irġiel
- tnaqqis fis-sens tat-togħma
- infezzjonijiet tal-apparat respiratorju (li jeskludu l-pnewmonja)
- ippurgar bid-demem, stitikezza
- zieda fl-enzimi tal-fwied jew tal-muskoli (osservati fit-testijiet tad-demem)
- nefħa fil-ġilda (urtikarja).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Daxas

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Daxas

Is-sustanza attiva hi roflumilast.

Kull pillola ta' 250 mikrogramma ta' Daxas fiha 250 mikrogramma ta' roflumilast. Is-sustanzi l-oħra huma lactose monohydrate (ara sezzjoni 2 taht "Daxas fih lactose"), lamtu tal-qamħirrum, povidone, magnesium stearate.

Kif jidher Daxas u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli ta' Daxas 250 mikrogramma huma bojod għal offwajt, intaljati b'"D" fuq naħa waħda u "250" fuq in-naħa l-oħra.

Kull pakkett fih 28 pillola.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

Manifattur

Takeda GmbH
Production site Oranienburg
Lehnitzstraße 7098
16515 Oranienburg
Il-Ġermanja

Corden Pharma GmbH
Otto-Hahn-Str.
68723 Plankstadt
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd

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

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

Dan il-fuljett kien approvat l-aħħar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Daxas 500 mikrogramma pilloli miksija b'rita roflumilast

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Daxas u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Daxas
3. Kif għandek tiehu Daxas
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Daxas
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Daxas u għal xiex jintuża

Daxas fih is-sustanza attiva roflumilast, li hi mediċina kontra l-infjammazzjoni msejha inibitur ta' phosphodiesterase-4. Roflumilast inaqqas l-attività ta' phosphodiesterase 4, proteina li tinsab b'mod naturali fiċ-ċelluli tal-ġisem. Meta l-attività ta' din proteina titnaqqas, ikun hemm inqas infjammazzjoni fil-pulmun. Dan jgħin biex iwaqqaf it-tidjiq tal-passaġġi tan-nifs li jsehh **f'mard pulmonari ostruttiv kroniku (COPD)**. Għaldaqstant Daxas itaffi l-problemi biex tiehu n-nifs.

Daxas jintuża bħala terapija ta' manteniment ta' COPD severa fl-adulti li fil-passat tagħhom kellhom sintomi li marru għall-aġħar b'mod frekwenti (dawk li jissejhu taħrix) u li għandhom bronkite kronika. COPD hu mard kroniku tal-pulmun li jirriżulta f'tidjiq tal-passaġġi tan-nifs (ostruzzjoni) u nefha u irritazzjoni tal-ħitan tal-passaġġi ż-żgħar tal-arja (infjammazzjoni). Dan iwassal għal sintomi bħal sogħla, taħrix, dwejjaq fis-sider jew diffikultà biex tiehu n-nifs. Daxas għandu jintuża flimkien ma' bronkodilaturi.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Daxas

Tieħux Daxas

- jekk inti allergiku għal roflumilast jew għal xi sustanzi oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- jekk għandek problemi moderati jew severi tal-fwied.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu Daxas

Attakki f'daqqa ta' qtugħ ta' nifs

Daxas mhuwiex intenzjonat għall-kura ta' attakk għall-għarrieda ta' qtugħ ta' nifs (bronkospazmi akuti). Sabiex jittaffa attakk għall-għarrieda ta' qtugħ ta' nifs, hu importanti ħafna li t-tabib tiegħek

jagħtik mediċina oħra li tkun disponibbli għalik il-hin kollu u li tista' tilqa' għal attakk bħal dan. Daxas mhux ser jgħinek f'din is-sitwazzjoni.

Piż tal-ġisem

Għandek tiċċekkja kemm tiżen fuq bażi regolari. Kellem lit-tabib tiegħek jekk, fil-perjodu li tkun qed tiehu din il-mediċina, tosserva telf ta' piż tal-ġisem mhux intenzjonat (mhux marbut ma' dieta jew programm ta' eżerċizzju fiżiku).

Mard ieħor

Daxas mhuwiex rakkomandat jekk għandek xi wiehed jew aktar tal-mard li ġej:

- mard immunoloġiku sever bħal infezzjoni bl-HIV, sklerosi multipla (MS), lupus erythematosus (LE), jew lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML)
- mard sever akut u infettiv bħal epatite akuta
- kanċer (hlief karċinoma taċ-ċelluli bażali, tip ta' kanċer tal-ġilda li jikber bil-mod)
- jew indeboliment sever tal-funzjoni tal-qalb.

Hemm nuqqas ta' esperjenza rilevanti b'Daxas taħt dawn il-kondizzjonijiet. Għandek tkellem lit-tabib tiegħek jekk tkun iddijanostikat/a b'xi waħda minn dawn il-mardiet.

L-esperjenza hi limitata wkoll f'pazjenti b'dijanjsi fil-passat ta' tuberkułosi, epatite virali, infezzjoni virali bil-herpes jew herpes zoster. Jekk joghġbok kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek xi wiehed minn dawn il-mardiet

Sintomi li għandek tkun konxju dwarhom

Jista' jkollok dijarea, nawseja, uġiġh ta' żaqq jew uġiġh ta' ras matul l-ewwel ġimġhat ta' kura b'Daxas. Kellem lit-tabib tiegħek jekk dawn l-effetti sekondarji ma jfiqux matul l-ewwel ġimġhat ta' kura.

Daxas mhux rakkomandat għal pazjenti li għandhom storja ta' dipressjoni, assoċjata ma' hsibijiet jew imġieba suwiċidali. Jista' jkollok ukoll nuqqas ta' rqad, ansjetà, nervożità, jew burdata dipressiva. Qabel ma tibda l-kura b'Daxas, informa lit-tabib tiegħek jekk qed tbatu minn kwalunkwe sintomi ta' dan it-tip u ta' kwalunkwe mediċini addizzjonali li tista' tkun qed tiehu, għax xi wħud minnhom jistgħu jżidu l-probabbiltà ta' dawn l-effetti sekondarji. Inti jew il-persuna li qed tipprovdik bil-kura, għandkom ukoll tinformaw immedjatement lit-tabib tiegħek dwar kwalunkwe tibdil fl-imġieba jew fil-burdata tiegħek jew dwar kwalunkwe hsibijiet ta' suwiċidju li jista' jkollok.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-mediċina lil tfal u adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena.

Mediċini oħra u Daxas

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra, b'mod partikolari dawn li ġejjin.

- mediċina li jkun fiha theophylline (mediċina għall-kura ta' mard respiratorju), jew
- mediċina li tintuża għall-kura ta' mard immunoloġiku, bħal methotrexate, azathioprine, infliximab, etanercept, jew kortikosteroidi orali li jintużaw fit-tul.
- mediċina li jkun fiha fluvoxamine (mediċina użata għall-kura ta' disturbi ta' ansjetà u dipressjoni), enoxacin (mediċina użata għall-kura ta' infezzjonijiet batteriċi) jew cimetidine (mediċini użata għall-kura ta' ulċeri tal-istonku jew ħruq tal-istonku).

L-effett ta' Daxas jista' jitnaqqas jekk jittiehed flimkien ma' rifampicin (mediċina antibijotika) jew ma' phenobarbital, carbamazepine jew phenytoin (mediċini li normalment jingħataw riċetta għalihom għall-kura ta' epilessija). Staqsi lit-tabib tiegħek għal parir.

Daxas jista' jittiehed ma' mediċini oħra użati għall-kura ta' COPD bħal kortikosteroidi jew mediċini li jintużaw biex iwessgħu l-bronki kemm man-nifs jew mill-ħalq. M'għandekx tieqaf tiehu dawn il-mediċini jew tnaqqas id-doża jekk ma jgħidlekx tagħmel hekk it-tabib tiegħek.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

M'għandekx tinqabad tqila waqt li qed tieħu l-kura b'din il-mediċina u għandek tuża metodu ta' kontraċezzjoni effettiva waqt it-terapija, peress li Daxas jista' jkun ta' ħsara għat-tarbija mhix mwielda.

Itlob il-parir tat-tabib jew ta' l-ispizjar tiegħek qabel tieħu xi mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Daxas m'għandu l-ebda effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

Daxas fih lactose

Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu dan il-prodott mediċinali.

3. Kif għandek tieħu Daxas

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew ma' l-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

- **Għall-ewwel 28 jum** - id-doża tal-bidu rakkomandata hija pillola waħda ta' 250 mikrogramma darba kuljum.
 - Id-doża tal-bidu hija doża baxxa użata biex tgħin lill-ġismek jidra l-mediċina qabel ma tibda tieħu d-doża sħiħa. F'din id-doża baxxa ma jkollokx l-effett sħiħ tal-mediċina, għalhekk huwa importanti li tgħaddi għad-doża sħiħa (imsejha “doża ta' manteniment”) wara 28 jum.
- **Wara 28 jum** - id-doża ta' manteniment rakkomandata hija pillola waħda ta' 500 mikrogramma darba kuljum.

Ibla' l-pillola ma' f'it ilma. Tista' tieħu din il-mediċina ma' l-ikel jew fuq stonku vojta. Hu l-pillola fl-istess ħin kuljum.

Jista' jkollok bżonn tieħu Daxas għal diversi ġimgħat biex dan iwettaq l-effett ta' benefiċċju fuq is-saħħa tiegħek.

Jekk tieħu Daxas aktar milli suppost

Jekk ħadt aktar pilloli milli suppost, inti tista' tesperjenza s-sintomi li ġejjin:

uġiġħ ta' ras, dardir, dijarea, sturdament, thoss qalbek thabbat, rasek fl-arja, għarqana u bi pressjoni baxxa. Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatment. Jekk ikun possibbli, hu l-mediċina u dan il-fuljett miegħek.

Jekk tinsa tieħu Daxas

Jekk tinsa tieħu pillola fil-ħin tas-soltu, ħudha hekk kif tiftakar fl-istess jum. Jekk tinsa tieħu pillola Daxas f'jum minnhom, l-għada sempliċement kompli hu l-pillola li jmiss bħas-soltu. Komplu hu l-mediċina tiegħek fil-ħinijiet tas-soltu. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal xi doża li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu Daxas

Hu importanti li tkompli tieħu Daxas sakemm ikun tak riċetta għalih it-tabib tiegħek, anki jekk ma jkollok l-ebda sintomi, sabiex iżżomm kontroll tal-funzjoni tal-pulmun.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekundarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekundarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Inti tista' tesperjenza dijarea, dardir, uġiġħ fl-istonku jew uġiġħ ta' ras matul l-ewwel ġimġhat ta' trattament b'Daxis. Kellem lit-tabib tiegħek jekk dawn l-effetti sekundarji ma jirrisolvux ruħhom fi żmien ftit ġimġhat ta' trattament.

Xi effetti sekundarji jistgħu jkunu serji. Fi studji kliniċi u l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, ġew rapportati xi każijiet rari ta' ħsibijiet u mġieba suwiċidali (li jinkludu s-suwiċidju). Jekk jogħġbok avża lit-tabib tiegħek dwar xi ħsibijiet suwiċidali li jista' jkollok. Inti tista' tesperjenza wkoll nuqqas ta' rqađ (komuni), ansjetà (mhux komuni), nervożità (rari), attakk ta' paniku (rari) jew burdata dipressiva (rari).

F'każijiet mhux komuni kien hemm reazzjonijiet allergiċi. Reazzjonijiet allergiċi jistgħu jaffettwaw il-ġilda u f'każijiet rari jikkawżaw nefha fit-tebqa tal-għajn, fil-wiċċ, xofftejn u l-ilsien, li possibbilment iwasslu għal diffikultajiet fit-teħid ta' nifs u/jew waqgħa fil-pressjoni tad-demmm u qalb li thabbat b'mod aktar mġhaġġel. F'każ ta' reazzjoni allergiċa, waqqaf Daxas u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih, jew mur minnufih fid-dipartiment tal-emergenza tal-eqreb spatar. Hu l-medicini kollha miegħek u hu dan il-fuljett miegħek u aġti l-informazzjoni kollha dwar il-medicini attwali li qed tieħu.

Effetti sekundarji oħra jinkludu dawn li ġejjin:

Effetti sekundarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'10)

- dijarea, tqalliġħ, uġiġħ f;-istonku
- tnaqqis fil-piż, nuqqas t'aptit
- uġiġħ ta' ras

Effetti sekundarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'100)

- roġħda, thoss rasek iddur bik (mejt), sturdament
- thoss tahbit mġhaġġel jew irregolari tal-qalb (palpitazzjonijiet)
- gastrite, rimettar
- rifluss tal-aċidu tal-istonku għal ġol-gerżuma (rigurġitazzjonijiet tal-aċidu), indigestjoni
- raxx
- uġiġħ, dgħufija muscolari jew bugħawwieġ fil-muskoli
- uġiġħ fid-dahar
- sensazzjoni ta' dgħufija jew għeja; ma thossokx tajjeb.

Effetti sekundarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'1000)

- tkabbir tas-sider fl-irġiel
- tnaqqis fis-sens tat-togħma
- infezzjonijiet tal-apparat respiratorju (li jeskludu l-pnewmonja)
- ippurgar bid-demmm, stitikezza
- zieda tal-enzimi tal-fwied jew tal-muskoli (osservati fit-testijiet tad-demmm)
- nefha fil-ġilda (urtikarja).

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekundarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Daxas

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għandekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Daxas

- Is-sustanza attiva hi roflumilast.

Kull pillola miksija b'rita (pillola) fiha 500 mikrogramma ta' roflumilast.

- Is-sustanzi l-oħra huma:
 - Qalba: lactose monohydrate(ara sezzjoni 2 taht "Daxas fih lactose"), maize starch, povidone, magnesium stearate,
 - Kisja: hypromellose, macrogol (4000), titanium dioxide (E171), u iron oxide yellow (E172).

Kif jidher Daxas u l-kontenut tal-pakkett

Daxas 500 mikrogramma pilloli miksija b'rita huma sofor, pilloli miksija b'rita b'forma tal-ittra D, imnaqqxa b'D' fuq naħa waħda.

Kull pakkett fih 10, 14, 28, 30, 84, 90, jew 98 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

Manifattur

Takeda GmbH
Production site Oranienburg
Lehnitzstraße 70-98
16515 Oranienburg
Il-Ġermanja

Corden Pharma GmbH
Otto-Hahn-Str.
68723 Plankstadt
Il-Ġermanja

Għal kull taġġir dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 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

Dan il-fuljett kien rivedut approvat l-aħħar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>