

+

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Daxas 250 micrograme comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține roflumilast 250 micrograme.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 49,7 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimat rotund de culoare albă până la aproape albă, cu diametru de 5 mm, marcat cu litera “D” pe una din fețe și cu “250” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Daxas este indicat pentru tratamentul de întreținere al bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC) formă severă (VEMS post-bronhodilatator mai mic de 50% din valoarea estimată) însoțită de bronșită cronică la adulți cu exacerbări frecvente în antecedente, ca terapie adăugată la tratamentul bronhodilatator.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza inițială

Doza inițială recomandată este de 250 micrograme roflumilast administrat o dată pe zi, timp de 28 de zile.

Doza inițială este destinată scăderii frecvențelor de apariție a reacțiilor adverse și a întreruperii tratamentului la inițiere, dar este o doză sub-terapeutică. Prin urmare, doza de 250 micrograme trebuie utilizată numai ca o doză inițială (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Doza de întreținere

După 28 de zile de tratament cu doza inițială de 250 micrograme, pacienților trebuie să li se crească doza la un comprimat de 500 micrograme roflumilast, administrat o dată pe zi.

Pentru obținerea efectului complet, poate fi necesară administrarea roflumilast 500 micrograme timp de mai multe săptămâni (vezi pct. 5.1 și 5.2). Roflumilast 500 micrograme a fost studiat în cadrul studiilor clinice timp de până la un an și se administrează ca tratament de întreținere.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică

Datele clinice referitoare la administrarea roflumilast la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară încadrată în grupa A conform clasificării Child-Pugh, nu sunt suficiente pentru a recomanda ajustări ale dozei (vezi pct. 5.2) și, prin urmare, Daxas trebuie utilizat cu precauție la această grupă de pacienți. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă, încadrată în grupele B sau C conform clasificării Child-Pugh (vezi pct. 4.3), nu trebuie să utilizeze Daxas.

Copii și adolescenți

Administrarea Daxas la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani în indicația de BPOC nu este relevantă.

Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimatul trebuie înghițit cu apă, la aceeași oră în fiecare zi. Comprimatul poate fi administrat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
Insuficiență hepatică moderată sau severă (clasificare Child-Pugh grupa B sau C).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Înainte de inițierea tratamentului, toți pacienții trebuie informați asupra riscurilor tratamentului cu Daxas și a precauțiilor de utilizare în siguranță a acestuia.

Medicamente pentru situații de urgență

Daxas nu este recomandat ca medicament pentru situații de urgență pentru ameliorarea simptomelor acute determinate de bronhospasm.

Scădere în greutate

În cadrul unor studii clinice cu durată de un an (M2-124, M2-125), scăderea în greutate s-a produs mai frecvent la pacienții tratați cu roflumilast comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo. După întreruperea administrării roflumilast, majoritatea pacienților au revenit la greutatea inițială după 3 luni.

Greutatea pacienților subponderali trebuie verificată la fiecare vizită. Pacienții trebuie sfătuiți să-și verifice periodic greutatea. În cazul unei scăderi în greutate inexplicabile și îngrijorătoare din punct de vedere clinic, administrarea roflumilast trebuie întreruptă și greutatea trebuie monitorizată în continuare.

Afecțiuni clinice speciale

Din cauza lipsei datelor relevante, tratamentul cu roflumilast nu trebuie inițiat sau administrarea roflumilast trebuie întreruptă în cazul pacienților cu boli imunologice severe (de exemplu infecție cu HIV, scleroză multiplă, lupus eritematos, leucoencefalopatie multifocală progresivă), boli infecțioase acute severe, neoplasme (cu excepția carcinomului bazocelular) sau la pacienți cărora li se

administrează un tratament cu medicamente imunosupresoare (de exemplu metotrexat, azatioprină, infliximab, etanercept sau tratament de lungă durată cu corticosteroizi administrați pe cale orală; cu excepția tratamentului sistemic de scurtă durată cu corticosteroizi). La pacienții cu infecții latente cum sunt tuberculoză, hepatită virală, infecții cu virusuri herpetice și zona zoster, experiența este limitată. Nu a fost studiată administrarea la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă (gradul 3 și 4 conform clasificării NYHA) și, prin urmare, nu se recomandă tratamentul cu roflumilast la acești pacienți.

Tulburări psihice

Roflumilast este asociat cu creșterea riscului de tulburări psihice cum sunt insomnie, anxietate, nervozitate și depresie. La pacienți cu sau fără antecedente de depresie, au fost raportate cazuri rare de ideeație suicidară și comportament suicidar, incluzând suicid, de obicei în primele săptămâni de tratament. (vezi pct. 4.8). Riscurile și beneficiile inițierii și continuării tratamentului cu roflumilast trebuie atent evaluate în cazul în care pacienții prezintă în antecedente sau în prezent simptome de tulburări psihice sau dacă se intenționează tratamentul concomitent cu alte medicamente care pot determina tulburări psihice. Roflumilast nu este recomandat la pacienții cu antecedente de depresie asociată cu ideeație suicidară sau comportament suicidar. Pacienții și persoanele care îi îngrijesc trebuie instruiți să se adreseze medicului curant în cazul oricărei schimbări a comportamentului sau dispoziției și să îl informeze pe acesta cu privire la orice ideeație suicidară. Dacă pacienții prezintă simptome psihice nou apărute, simptome psihice care se agravează sau dacă sunt identificate ideeația suicidară sau tentativa de suicid, se recomandă întreruperea tratamentului cu roflumilast.

Intolerabilitate persistentă

Deși reacții adverse ca diaree, greață, durere abdominală și cefalee apar în special în primele săptămâni de tratament și dispar în marea majoritate pe măsura continuării tratamentului, în caz de intolerabilitate persistentă, tratamentul cu roflumilast trebuie reevaluat. Intolerabilitatea persistentă poate să apară la grupe speciale de pacienți, care pot avea expuneri mai mari, cum sunt femeii aparținând rasei negre, nefumătoare (vezi pct. 5.2) sau pacienți tratați concomitent cu inhibitori ai CYP1A2/ 2C19/3A4 (cum sunt fluvoxamina și cimetidina) sau cu inhibitorul CYP1A2/3A4 enoxacină (vezi pct. 4.5).

Greutate corporală <60 kg

Tratamentul cu roflumilast poate determina un risc crescut de tulburări de somn (în principal insomnie) la pacienții cu greutate corporală inițială <60 kg, din cauza unei activități totale mai ridicate de inhibare a PDE4 identificată la acești pacienți (vezi pct. 4.8).

Teofilina

Nu există date clinice care să susțină administrarea concomitentă a teofilinei ca tratament de întreținere. Prin urmare, tratamentul simultan cu teofilină nu este recomandat.

Conținutul în lactoză

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

O etapă importantă în metabolizarea roflumilastului este N-oxidarea la N-oxid roflumilast prin intermediul izoenzimelor CYP3A4 și CYP1A2. Atât roflumilastul cât și N-oxid roflumilastul prezintă activitate intrinsecă de inhibare a fosfodiesterazei 4 (PDE4). Prin urmare, după administrarea de roflumilast, efectul de inhibare a PDE4 se consideră a fi efectul cumulativ al roflumilastului și N-oxid

roflumilastului. Studiile privind interacțiunile cu inhibitorul CYP1A2/3A4, enoxacină și cu inhibitorii CYP1A2/2C19/3A4, cimetidină și fluvoxamină, au demonstrat creșterea cu 25%, 47% și respectiv 59% a activității totale de inhibare a PDE4. Doza de fluvoxamină testată a fost de 50 mg. Administrarea concomitentă de roflumilast cu aceste substanțe active poate determina creșterea nivelului de expunere și a intolerabilității persistente. În acest caz, tratamentul cu roflumilast trebuie reevaluat (vezi pct. 4.4).

Administrarea inductorului enzimatic al citocromului P450 rifampicină, a determinat scăderea cu aproximativ 60% a activității totale de inhibare a PDE4. Ca urmare, utilizarea concomitentă a inductorilor enzimatici puternici ai citocromului P450 (de exemplu fenobarbital, carbamazepină, fenitoină) poate să scadă eficacitatea terapeutică a roflumilastului. Ca urmare, administrarea de roflumilast nu este recomandată la pacienții tratați cu inductori enzimatici puternici ai citocromului P450.

Studiile clinice privind interacțiunile efectuate cu inhibitori ai CYP3A4, eritromicină și ketoconazol, au demonstrat creșterea cu 9% a activității totale de inhibare a PDE4. Administrarea concomitentă cu teofilină a determinat creșterea cu 8% a activității totale de inhibare a PDE4 (vezi pct. 4.4). În cadrul unui studiu privind interacțiunile efectuate cu un contraceptiv oral care conține gestoden și etinilestradiol, activitatea totală de inhibare a PDE4 a crescut cu 17%. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții tratați cu aceste substanțe active.

Nu s-au observat interacțiuni cu salbutamol administrat pe cale inhalatorie, formoterol, budesonidă și montelukast administrat pe cale orală, digoxină, warfarină, sildenafil și midazolam.

Administrarea concomitentă cu un antacid (combinație între hidroxid de aluminiu și hidroxid de magneziu) nu a modificat absorbția sau profilul farmacocinetic al roflumilastului sau N-oxid roflumilastului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului. Roflumilast nu este recomandat la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea roflumilast la gravide sunt limitate.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Roflumilast nu este recomandat în timpul sarcinii.

S-a demonstrat că roflumilast traversează placenta femelelor de șobolan gestante.

Alăptarea

Datele farmacocinetice provenite de la animale au demonstrat excreția roflumilast și a metaboliților acestuia în lapte. Nu poate fi exclus un risc la sugari. Roflumilast nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

În cadrul unui studiu privind spermatogeneza la om, administrarea de doze de 500 micrograme roflumilast nu a determinat efecte asupra parametrilor spermogramei sau hormonilor de reproducere în timpul perioadei de tratament de 3 luni și în următoarele 3 luni după întreruperea tratamentului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Daxas nu influențează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt: diaree (5,9%), scădere în greutate (3,4%), greață (2,9%), durere abdominală (1,9%) și cefalee (1,7%). Aceste reacții adverse au apărut, în principal, în primele săptămâni de tratament și au dispărut în marea majoritate pe măsura continuării tratamentului.

Reacții adverse prezentate sub formă de tabel

În tabelul de mai jos sunt prezentate reacțiile adverse conform clasificării MedDRA și în funcție de frecvență:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Reacții adverse raportate în cadrul studiilor clinice cu roflumilast administrat pentru tratamentul BPOC și în experiența de după punerea pe piață

Frecvența Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate	Angioedem
Tulburări endocrine			Ginecomastie
Tulburări metabolice și de nutriție	Scădere în greutate Apetit alimentar scăzut		
Tulburări psihice	Insomnie	Anxietate	Comportament suicidar și ideatie suicidară Depresie Nervozitate Atac de panică
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Tremurături Vertij Amețeli	Disgeuzie
Tulburări cardiace		Palpitații	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Infecții ale tractului respirator (cu excepția pneumoniei)
Tulburări gastro-intestinale	Diaree Greață Durere abdominală	Gastrită Vărsături Reflux gastro-esofagian Indigestie	Hematochezie Constipație
Tulburări hepatobiliare			Concentrații plasmatice crescute ale enzimelor γ -GT și aspartat aminotransferază (AST)

Frecvența Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupecie trecătoare piele	Urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Slăbiciune și crampe musculare Mialgie Lombalgie	Valori crescute ale concentrației plasmatice a creatin fosfokinazei (CPK)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Stare generală de rău Astenie Fatigabilitate	

Descrierea unor reacții adverse selectate

În cadrul studiilor clinice și, de asemenea, după punerea medicamentului pe piață, au fost raportate cazuri rare de ideatie suicidară și comportament suicidar, incluzând suicid. Pacienții și persoanele care îi îngrijesc trebuie să se adreseze medicului curant în cazul apariției oricărei ideatii suicidare (vezi și pct. 4.4).

Alte grupe speciale de pacienți

Vârșnici

O incidență mai mare a tulburărilor de somn (în principal insomnie) la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani a fost observată în Studiul RO-2455-404-RD la pacienții tratați cu roflumilast, comparativ cu cei tratați cu placebo (3,9% față de 2,3%). Incidența observată a fost, de asemenea, mai mare la pacienții cu vârsta mai mică de 75 ani tratați cu roflumilast comparativ cu cei tratați cu placebo (3,1% față de 2,0%).

Greutate corporală <60 kg

O incidență mai mare a tulburărilor de somn (în principal insomnie) la pacienții cu greutate corporală inițială <60 kg a fost observată în Studiul RO-2455-404-RD la pacienții tratați cu roflumilast, comparativ cu cei tratați cu placebo (6,0% față de 1,7%). Incidența a fost 2,5% față de 2,2% la pacienții cu greutate corporală inițială ≥ 60 kg tratați cu roflumilast comparativ cu cei tratați cu placebo.

Tratament concomitent cu antagoniști muscarinici cu durată lungă de acțiune (LAMA)

O incidență mai mare a scăderii în greutate, apetitului alimentar scăzut, cefaleelor și depresiei a fost observată în timpul Studiului RO-2455-404-RD la pacienții cărora li s-au administrat concomitent roflumilast și antagoniști muscarinici cu durată lungă de acțiune (LAMA), plus corticosteroizi cu administrare inhalatorie (CSI), administrați concomitent, și agoniști beta-adrenergici cu durată lungă de acțiune (LABA), comparativ cu cei tratați concomitent doar cu roflumilast, CSI și LABA. Diferența de incidență între roflumilast și placebo a fost cu mult mai mare pentru LAMA administrați concomitent în ceea ce privește scăderea în greutate (7,2% față de 4,2%), apetitul alimentar scăzut (3,7% față de 2,0%), cefaleea (2,4% față de 1,1%) și depresia (1,4% față de -0,3%).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

În cadrul studiilor clinice de Faza I au fost observate următoarele simptome, cu frecvență crescută după administrarea orală a unor doze unice de 2500 micrograme și a unei doze unice de 5000 micrograme (de zece ori doza recomandată): cefalee, tulburări gastro-intestinale, amețeli, palpitații, stare de confuzie, senzație de piele umedă și lipicioasă și hipotensiune arterială.

Conduită terapeutică

În caz de supradozaj, se recomandă asigurarea asistenței medicale adecvate. Deoarece roflumilast se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, hemodializa este puțin probabil să fie eficace în eliminarea acestuia. Nu se cunoaște dacă roflumilast este dializabil prin dializă peritoneală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul afecțiunilor obstructive ale căilor respiratorii, alte medicamente sistemice pentru tratamentul afecțiunilor obstructive ale căilor respiratorii, codul ATC: R03DX07

Mecanism de acțiune

Roflumilast este un inhibitor al PDE4, o substanță activă antiinflamatoare nesteroidiană indicată atât pentru inflamația sistemică, cât și pentru inflamația pulmonară asociate bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC). Mecanismul de acțiune constă în inhibarea PDE4, o enzimă importantă implicată în metabolizarea adenozin monofosfatului ciclic (AMPC), care se găsește la nivelul celulelor structurale și inflamatoare cu importanță în patogeneza bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC). Roflumilast acționează asupra izoenzimelor PDE4A, 4B și 4D cu aceeași potență în intervalul nanomolar. Afinitatea acestuia pentru izoenzima PDE4C este de 5 până la 10 ori mai scăzută. Acest mecanism de acțiune și caracterul selectiv sunt valabile și pentru N-oxid roflumilast, principalul metabolit activ al roflumilastului.

Efecte farmacodinamice

În modelele experimentale, inhibarea PDE4 determină creșterea intracelulară a AMPC și ameliorează disfuncția leucocitelor, celulelor musculare netede vasculare de la nivelul căilor respiratorii și plămânilor, celulelor endoteliale și epiteliale respiratorii și fibroblastelor, prezente în cadrul BPOC. După stimularea *in vitro* a neutrofilelor, monocitelor, macrofagelor sau a limfocitelor umane, roflumilast și N-oxid roflumilast inhibă eliberarea mediatorilor inflamației, cum sunt leucotriena B₄, speciile reactive de oxigen, factorul de necroză tumorală α , interferonul γ și granzima B.

La pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC), roflumilast a scăzut numărul de neutrofile din spută. Mai mult, roflumilast a atenuat influxul de neutrofile și eozinofile în căile respiratorii la voluntarii sănătoși cărora li s-a administrat endotoxină.

Eficacitate clinică și siguranță

În cadrul a două studii clinice de confirmare de tip replicat (M2-124 și M2-125), desfășurate pe o perioadă de un an și în alte două studii (M2-127 și M2-128), cu durata de 6 luni, au fost randomizați și tratați un număr total de 4768 de pacienți, dintre care 2374 au fost tratați cu roflumilast. Studiile au fost de tip dublu-orb, placebo controlate, având o structură cu grupuri paralele.

Studiile cu durata de un an au inclus pacienți cu forme severe până la foarte severe de boală pulmonară obstructivă cronică în antecedente (BPOC) [VEMS (volum expirator maxim pe secundă) \leq 50% din valoarea estimată] însoțită de bronșită cronică, care au prezentat cel puțin o exacerbare documentată în anul anterior și simptome la începutul perioadei de testare evaluate cu ajutorul scorului tusei și sputei. Administrarea de agonști beta-adrenergici cu durată lungă de acțiune (LABA) a fost permisă în cadrul studiilor și aceștia au fost utilizați de aproximativ 50% din pacienții incluși în studiu. Administrarea de medicamente anticolinergice cu durată scurtă de acțiune (SAMA) a fost permisă la acei pacienți care nu utilizau agonști beta-adrenergici cu durată lungă de acțiune. Medicamentele pentru situații de urgență (salbutamol sau albuterol) au fost administrate la nevoie. În timpul studiilor nu a fost permisă utilizarea corticosteroizilor administrați pe cale inhalatorie și a teofilinei. Pacienții fără exacerbări în antecedente nu au fost incluși în studiu.

În cadrul unei analize globale a studiilor desfășurate pe o perioadă de un an M2-124 și M2-125, administrarea roflumilast 500 micrograme o dată pe zi a îmbunătățit în mod semnificativ funcția pulmonară, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo, în medie cu 48 ml (VEMS prebronhodilatator, criteriu final principal, $p < 0,0001$) și cu 55 ml (VEMS postbronhodilatator, $p < 0,0001$). Îmbunătățirea funcției pulmonare a fost vizibilă la prima vizită, efectuată după 4 săptămâni de la începerea studiului și s-a menținut până la un an (sfârșitul perioadei de tratament). Frecvența (per pacient per an) de apariție a exacerbărilor moderate (care au necesitat administrarea sistemică de glucocorticoizi) sau severe (care au determinat spitalizare și/sau deces) după un an a fost de 1,142 în cazul tratamentului cu roflumilast și de 1,374 în cazul administrării placebo, ceea ce corespunde unei scăderi a riscului relativ de 16,9% (ÎI 95%: 8,2% până la 24,8%) (criteriu final principal, $p = 0,0003$). Efectele au fost similare, indiferent de tratamentul anterior cu corticosteroizi cu administrare inhalatorie sau de tratamentul de fond cu agonști beta-adrenergici cu durată lungă de acțiune. În subgrupul pacienților cu antecedente de exacerbări frecvente (cel puțin 2 exacerbări în ultimul an), frecvența exacerbărilor a fost de 1,526 în cazul tratamentului cu roflumilast și de 1,941 în cazul administrării placebo, ceea ce corespunde unei scăderi a riscului relativ de 21,3% (ÎI 95%: 7,5% până la 33,1%). Roflumilast nu a scăzut în mod semnificativ frecvența exacerbărilor în comparație cu placebo la subgrupul de pacienți cu BPOC moderată.

Scăderea frecvenței exacerbărilor moderate sau severe în cazul tratamentului cu roflumilast și agonști beta-adrenergici, comparativ cu administrarea placebo și agonști beta-adrenergici a fost de 21% ($p = 0,0011$). Scăderea medie a frecvenței exacerbărilor observate la pacienții cărora nu li s-au administrat concomitent agonști beta-adrenergici a fost de 15% ($p = 0,0387$). Numărul de pacienți care au decedat din diverse cauze a fost identic în cazul administrării placebo și roflumilast (42 de decese în fiecare grup; 2,7% în fiecare grup; analiză globală).

Un număr total de 2690 de pacienți au fost incluși și randomizați în cadrul a două studii clinice de susținere (M2-111 și M2-112), cu durata de un an. În comparație cu cele două studii de tip confirmativ, antecedentele de bronșită cronică și de exacerbări ale BPOC nu au constituit un criteriu de includere a pacienților. Corticosteroizii cu administrare inhalatorie au fost utilizați la 809 (61%) din pacienții tratați cu roflumilast, în timp ce utilizarea agonștilor beta-adrenergici și teofilinei a fost interzisă. Administrarea roflumilast 500 micrograme o dată pe zi a îmbunătățit în mod semnificativ funcția pulmonară, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo, în medie cu 51 ml (VEMS prebronhodilatator, $p < 0,0001$) și cu 53 ml (VEMS postbronhodilatator, $p < 0,0001$). Frecvența exacerbărilor (așa cum a fost definită în protocol) nu a fost semnificativ redusă de către roflumilast în studiile individuale (scăderea riscului relativ: 13,5% în studiul M2-111 și 6,6% în studiul M2-112; $p =$ nesemnificativ). Frecvența reacțiilor adverse nu a fost influențată de tratamentul concomitent cu corticosteroizi cu administrare inhalatorie.

Două studii clinice de susținere (M2-127 și M2-128) cu durata de 6 luni, au inclus pacienți cu antecedente de BPOC cu cel puțin 12 luni înainte de începerea studiului. Ambele studii au inclus pacienți cu BPOC moderată sau severă, cu obstrucție ireversibilă a căilor respiratorii și VEMS de 40% până la 70% din valoarea estimată. Roflumilastul sau placebo a fost adăugat tratamentului continuu cu un bronhodilatator cu durată lungă de acțiune, în special salmeterol în cazul studiului M2-127 sau tiotropium în cazul studiului M2-128. În cadrul celor două studii clinice cu durata de 6 luni, valoarea VEMS prebronhodilatator a fost îmbunătățită semnificativ, cu 49 ml (criteriu final principal,

p<0,0001) peste efectul bronhodilatator al tratamentului concomitent cu salmeterol în cadrul Studiului M2-127 și cu 80 ml (criteriu final principal, p<0,0001) peste efectul tratamentului concomitent cu tiotropium în cadrul Studiului M2-128.

Studiul RO-2455-404-RD a fost un studiu cu durată de un an efectuat la pacienți cu BPOC cu VEMS inițial (prebronhodilatator) <50% din normalul prevăzut și cu istoric de exacerbări frecvente. Studiul a evaluat efectul roflumilast asupra frecvenței exacerbărilor BPOC la pacienții tratați cu combinații fixe de LABA și corticosteroizi cu administrare pe cale inhalatorie, comparativ cu placebo. Au fost randomizați un total de 1935 de pacienți pentru medicație în regim dublu-orb și aproximativ 70% utilizau și antagoniști muscarinici cu durată lungă de acțiune (LAMA) pe durata studiului. Criteriul final principal a fost reducerea frecvenței exacerbărilor BPOC moderate sau severe per pacient per an. Frecvența exacerbărilor BPOC severe și modificările VEMS au fost evaluate drept criterii finale secundare cheie.

Tabelul 2. Rezumatul criteriilor finale privind exacerbările BPOC în Studiul RO-2455-404-RD

Categoriea exacerbării	Modelul analizei	Roflumilast (N=969) Frecvență (n)	Placebo (N=966) Frecvență (n)	Raportul Roflumilast/Placebo			Valoare p bilaterala
				Raport frecvență	Modificare (%)	ÎI 95%	
Moderată sau severă	Regresie Poisson	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753, 1,002	0,0529
Moderată	Regresie Poisson	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775, 1,078	0,2875
Severă	Regresie binomială negativă	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601, 0,952	0,0175

A existat o tendință de reducere a exacerbărilor moderate sau severe la subiecții tratați cu roflumilast, comparativ cu placebo, timp de 52 de săptămâni, care nu a reprezentat însă o semnificație statistică (Tabelul 2). O analiză a sensibilității prespecificată, folosind tratamentul pentru modelul de regresie binomială negativă, a indicat o diferență semnificativă statistic de -14,2% (raportul frecvențelor: 0,86; ÎI 95%: 0,74 până la 0,99).

Analiza regresiei Poisson per-protocol și sensibilitatea nesemnificativă la abandonarea raporturilor de frecvență ale analizei intenției de tratament privind regresia Poisson au fost 0,81 (ÎI 95%: 0,69 până la 0,94), respectiv 0,89 (ÎI 95%: 0,77 până la 1,02).

Scăderile s-au obținut în subgrupul pacienților tratați concomitent cu LAMA (raportul frecvențelor: 0,88; ÎI 95%: 0,75 până la 1,04) și în subgrupul netratat cu LAMA (raportul frecvențelor: 0,83; ÎI 95%: 0,62 până la 1,12).

Frecvența exacerbărilor severe a scăzut în grupul general de pacienți (raportul frecvențelor: 0,76; ÎI 95%: 0,60 până la 0,95) cu o frecvență de 0,24 per pacient/an, comparativ cu o frecvență de 0,32 per pacient/an la pacienții tratați cu placebo. O scădere similară a fost obținută în subgrupul pacienților tratați concomitent cu LAMA (raportul frecvențelor: 0,77; ÎI 95%: 0,60 până la 0,99) și în subgrupul netratat cu LAMA (raportul frecvențelor: 0,71; ÎI 95%: 0,42 până la 1,20).

Roflumilast a îmbunătățit funcția pulmonară după 4 săptămâni (susținută timp de 52 de săptămâni). VEMS postbronhodilatator a crescut pentru grupul căruia i se administra roflumilast cu 52 ml (ÎI 95%: 40, 65 ml) și a scăzut pentru grupul căruia i se administra placebo cu 4 ml (ÎI 95%: -16, 9 ml). VEMS postbronhodilatator a indicat o îmbunătățire semnificativă clinic în favoarea Roflumilast cu 56 ml față de placebo (ÎI 95%: 38, 73 ml).

Șaptesprezece (1,8%) pacienți din grupul căruia i se administra roflumilast și 18 (1,9%) pacienți din grupul căruia i se administra placebo au decedat în timpul perioadei de tratament în regim dublu-orb din diverse cauze și 7 (0,7%) pacienți din fiecare grup din cauza unei exacerbări BPOC. Proporția

pacienților care au prezentat cel puțin 1 eveniment advers în timpul perioadei de tratament în regim dublu-orb a fost 648 (66,9%) pacienți și 572 (59,2%) pacienți în grupurile cărora li se administra roflumilast, respectiv placebo. Reacțiile adverse identificate pentru roflumilast în Studiul RO-2455-404-RD au fost identice cu reacțiile deja incluse la pct. 4.8.

Mai mulți pacienți din grupul cărui i se administra roflumilast (27,6%) decât din cel cărui i se administra placebo (19,8%) au întrerupt medicația de studiu din diverse cauze (raport de risc: 1,40; Î 95%: 1,19 până la 1,65). Principalele motive pentru întreruperea studiului au fost retragerea consimțământului și evenimentele adverse raportate.

Studiul de stabilire a dozei inițiale

Tolerabilitatea roflumilast a fost evaluată într-un studiu randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele și durată de 12 săptămâni (RO-2455-302-RD) la pacienți cu BPOC sever asociat cu bronșită cronică. La screening era nevoie ca pacienții să fi avut cel puțin o exacerbare în anul anterior înrolării în studiu și să fie în tratament de întreținere standard pentru BPOC, administrat cel puțin 12 săptămâni. În total, au fost randomizați 1323 de pacienți la tratament cu roflumilast 500 micrograme o dată pe zi timp de 12 săptămâni (n=443), roflumilast 500 micrograme o dată la două zile timp de 4 săptămâni, urmat de roflumilast 500 micrograme o dată pe zi timp de 8 săptămâni (n=439) sau roflumilast 250 micrograme o dată pe zi timp de 4 săptămâni, urmat de roflumilast 500 micrograme o dată pe zi timp de 8 săptămâni (n=441).

Pe întreaga durată a studiului de 12 săptămâni, procentul pacienților care au întrerupt tratamentul din orice motiv a fost semnificativ mai mic în grupul la care s-a administrat inițial roflumilast 250 micrograme o dată pe zi timp de 4 săptămâni urmat de roflumilast 500 micrograme o dată pe zi timp de 8 săptămâni (18,4%) comparativ cu cei la care s-a administrat roflumilast 500 micrograme o dată pe zi timp de 12 săptămâni (24,6%; raportul cotelor 0,66, Î 95% [0,47 – 0,93], p=0,017). Rata de întrerupere a tratamentului la pacienții la care s-au administrat 500 micrograme la două zile timp de 4 săptămâni urmat de roflumilast 500 micrograme o dată pe zi timp de 8 săptămâni nu a fost diferită semnificativ statistic față de pacienții care la care s-au administrat 500 micrograme o dată pe zi timp de 12 săptămâni. Procentul pacienților care au prezentat un eveniment advers determinat de tratament de interes, definit ca diaree, greață, cefalee, inapetență, insomnie și durere abdominală (criteriu de evaluare secundar), a avut valoare nominală mai mică semnificativ statistic la pacienții la care s-a administrat inițial roflumilast 250 micrograme o dată pe zi timp de 4 săptămâni urmat de roflumilast 500 micrograme o dată pe zi timp de 8 săptămâni (45,4%) comparativ cu cei care la care s-a administrat roflumilast 500 micrograme o dată pe zi timp de 12 săptămâni (54,2%, raportul cotelor 0,63, Î 95% [0,47 – 0,83], p=0,001). Frecvența evenimentelor adverse determinate de tratamentul de interes la pacienții la care s-au administrat 500 micrograme la două zile timp de 4 săptămâni urmate de roflumilast 500 micrograme o dată pe zi timp de 8 săptămâni nu a fost diferită semnificativ statistic față de cei care la care s-au administrat 500 micrograme o dată pe zi timp de 12 săptămâni.

Pacienții la care s-a administrat doza de 500 micrograme o dată pe zi au avut o activitate medie de inhibare a PDE4 de 1,2 (0,35, 2,03) iar aceia care la care s-a administrat o doză de 250 micrograme o dată pe zi au avut o activitate medie de inhibare a PDE4 de 0,6 (0,20, 1,24). Administrarea de lungă durată a dozei de 250 micrograme poate să nu inducă inhibarea suficientă a PDE4 pentru obținerea eficacității clinice. Doza zilnică de 250 micrograme este o doză sub-terapeutică și trebuie utilizată numai ca doză inițială pentru primele 28 de zile (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu roflumilast la toate subgrupele de copii și adolescenți în boala pulmonară obstructivă cronică (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La om, roflumilastul este metabolizat în proporție mare, rezultând principalul metabolit activ farmacodinamic, N-oxid roflumilast. Deoarece atât roflumilastul, cât și N-oxid roflumilastul contribuie la activitatea de inhibare *in vivo* a PDE4, datele farmacocinetice se bazează pe activitatea totală de inhibare a PDE4 (adică expunerea totală la roflumilast și N-oxid roflumilast).

Absorbție

Biodisponibilitatea absolută a roflumilastului după administrarea pe cale orală a unei doze de 500 micrograme este de aproximativ 80%. Concentrațiile plasmatice maxime de roflumilast apar, în general, la aproximativ o oră după administrarea dozei în stare de repaus alimentar (după 0,5 până la 2 ore). Concentrațiile plasmatice maxime ale metabolitului N-oxid apar după aproximativ 8 ore (după 4 până la 13 ore). Consumul de alimente nu influențează activitatea totală de inhibare a PDE4, dar întârzie atingerea concentrației maxime (t_{max}) a roflumilastului cu o oră și scade C_{max} cu aproximativ 40%. Totuși, C_{max} și t_{max} ale N-oxid roflumilast nu sunt influențate.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatice a roflumilastului și a metabolitului său N-oxid este de aproximativ 99% și, respectiv 97%. Volumul de distribuție al unei doze unice de 500 micrograme roflumilast este de aproximativ 2,9 l/kg. La șoarece, hamster și șobolan, datorită proprietăților sale fizico-chimice, roflumilast este distribuit rapid către organe și țesuturi, incluzând țesutul adipos. Faza de distribuție precoce caracterizată prin pătrunderea în proporție mare în țesuturi este urmată de o fază de eliminare în proporție mare din țesutul adipos, cel mai probabil ca urmare a transformării în proporție mare a roflumilastului în N-oxid roflumilast. Studiile efectuate cu roflumilast marcat radioactiv la șobolani au indicat, de asemenea, traversarea în proporție mică a barierei hematoencefalice. Nu există dovezi privind acumularea sau retenția specifică a roflumilastului sau metabolizilor acestuia în organe și țesutul adipos.

Metabolizare

Roflumilast este metabolizat în proporție mare prin intermediul reacțiilor de Fază I (prin intermediul citocromului P450) și Fază II (prin conjugare). La om, metabolitul N-oxid reprezintă principalul metabolit detectat în plasmă. ASC a metabolitului N-oxid este, în medie, de 10 ori mai mare decât ASC a roflumilastului. Prin urmare, se consideră că metabolitul N-oxid contribuie în cea mai mare măsură la activitatea totală de inhibare *in vivo* a PDE4.

Studiile *in vitro* și studiile clinice privind interacțiunile medicamentoase sugerează faptul că metabolizarea roflumilastului la metabolitul N-oxid se realizează pe calea CYP1A2 și 3A4. Conform altor rezultate *in vitro* obținute din studii la nivelul microzomilor hepatici umani, concentrațiile plasmatice de roflumilast și N-oxid roflumilast care rezultă în urma administrării de doze terapeutice nu inhibă izoenzimele CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 sau 4A9/11. Ca urmare, probabilitatea unor interacțiuni relevante cu medicamente metabolizate pe calea acestor izoenzime ale citocromului P 450 este scăzută. În plus, studiile *in vitro* nu au indicat inducerea izoenzimelor CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 sau 3A4/5 de către roflumilast și au dovedit doar o ușoară inducere a CYP2B6 de către roflumilast.

Eliminare

Clearance-ul plasmatic după administrarea roflumilast în perfuzie intravenoasă cu durată scurtă este de aproximativ 9,6 l/oră. După administrare orală, timpul de înjumătățire plasmatică efectiv mediu a roflumilastului și al metabolitului său N-oxid este de aproximativ 17 și, respectiv 30 ore. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru ale roflumilastului și metabolitului N-oxid sunt atinse la aproximativ 4 zile pentru roflumilast și 6 zile pentru N-oxid roflumilast, după administrarea unei doze unice zilnice. După administrarea intravenoasă sau pe cale orală de roflumilast marcat radioactiv,

aproximativ 20% din substanța marcată radioactiv se regăsește în materiile fecale și 70% în urină, sub formă de metaboliți inactivi.

Liniaritate/non-liniaritate

Profilul farmacocinetic al roflumilastului și metabolitului său N-oxid este dependent de dozele administrate în intervalul de doze de la 250 micrograme până la 1000 micrograme.

Grupe speciale de pacienți

La vârstnici, femei și alte rase decât cea caucasiană, activitatea totală de inhibare a PDE4 a fost crescută. Activitatea totală de inhibare a PDE4 a fost ușor scăzută la fumători. Niciuna dintre aceste modificări nu a fost considerată a avea semnificație clinică. Nu se recomandă ajustări ale dozei la aceste grupe de pacienți. Asocierea factorilor, de exemplu femei aparținând rasei negre, nefumătoare, poate determina creșterea expunerii și intolerabilitate persistentă. În acest caz, se impune reevaluarea tratamentului cu roflumilast (vezi pct. 4.4).

În Studiul RO-2455-404-RD, comparativ cu populația totală, activitatea totală de inhibare a PDE4 determinată din fracțiunile libere *ex vivo* s-a dovedit a fi cu 15% mai mare la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani și cu 11% mai mare la pacienții cu greutate corporală inițială < 60 kg (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Activitatea totală de inhibare a PDE4 a scăzut cu 9% la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 10-30 ml/min). Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică

Profilul farmacocinetic al dozei de roflumilast 250 micrograme, administrată o dată pe zi a fost evaluat la 16 pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, încadrată în grupele A și B conform clasificării Child-Pugh. La acești pacienți, activitatea totală de inhibare a PDE4 a fost mai mare cu aproximativ 20% la pacienții cu insuficiență hepatică grupa A conform clasificării Child-Pugh și cu aproximativ 90% la pacienții cu insuficiență hepatică grupa B conform clasificării Child-Pugh. Simulările sugerează proporționalitatea dozei între roflumilast 250 și 500 micrograme la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară și moderată. Este necesară precauție în cazul pacienților cu insuficiență hepatică grupa A conform clasificării Child-Pugh (vezi pct. 4.2). Pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă, încadrată în grupele B sau C conform clasificării Child-Pugh, nu trebuie să utilizeze roflumilast (vezi pct. 4.3).

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu există dovezi privind potențialul imunotoxic, de sensibilizare cutanată sau fototoxic.

A fost observată o ușoară scădere a potențialului fertil la masculii de șobolan, în relație cu toxicitatea epididimală. Nu au fost observate toxicitate epididimală sau modificări ale parametrilor spermogramei la alte specii de rozătoare sau nerozătoare, incluzând maimuțe, în pofida expunerii mai mari.

În unul din două studii referitoare la dezvoltarea embriofetală la șobolan, s-a observat o incidență mai mare a osificării incomplete a craniului în cazul administrării unei doze care a produs toxicitate maternă. În unul din trei studii referitoare la fertilitatea și dezvoltarea embriofetală efectuat la șobolan, au fost observate pierderi ale sarcinii postimplantare. Acestea nu au fost observate la iepuri. La șoareci a fost observată prelungirea perioadei de gestație.

Nu se cunoaște importanța acestor rezultate la om.

Cele mai importante efecte referitoare la siguranță în cadrul studiilor de farmacologie și toxicologie au apărut la un nivel de expunere și la doze mai mari decât cele terapeutice. Aceste tulburări s-au produs, în special, la nivel gastrointestinal (adică vărsături, secreție gastrică crescută, eroziuni gastrice, inflamație intestinală) și cardiac (adică hemoragie localizată, depozite de hemosiderină și infiltrat

limfocitar la nivelul atriului drept la câini și hipertensiune arterială și frecvență cardiacă crescută la șobolani, porcușori de guinea și câini).

Studiile de toxicitate și carcinogenă efectuate cu doze repetate au indicat toxicitate la nivelul mucoasei nazale, specifică rozătoarelor. Aceasta pare să fie determinată de un metabolit intermediar ADCP (4-Amino-3,5-dicloro-piridină) al N-oxidului, care se formează la nivelul mucoasei olfactive a șobolanilor și care prezintă afinitate de legare specifică la aceste specii (adică șoarece, șobolan și hamster).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Povidonă
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu blistere din aluminiu/ PVC-PVDC care conțin 28 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/636/008 28 comprimate

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 5 Iulie 2010
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 Mai 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Daxas 500 micrograme comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține roflumilast 500 micrograme.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 198,64 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimat filmat în forma literei „D”, cu dimensiuni de 9 mm, de culoare galbenă, marcat pe una dintre fețe cu litera „D”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Daxas este indicat pentru tratamentul de întreținere al bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC) formă severă (VEMS post-bronhodilatator mai mic de 50% din valoarea estimată) însoțită de bronșită cronică la adulți cu exacerbări frecvente în antecedente, ca terapie adăugată la tratamentul bronhodilatator.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza inițială

Doza inițială recomandată este de 250 micrograme roflumilast administrat o dată pe zi, timp de 28 de zile.

Doza inițială este destinată scăderii frecvențelor de apariție a reacțiilor adverse și a întreruperii tratamentului la inițiere, dar este o doză sub-terapeutică. Prin urmare, doza de 250 micrograme trebuie utilizată numai ca o doză inițială (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Doza de întreținere

După 28 de zile de tratament cu doza inițială de 250 micrograme, pacienților trebuie să li se crească doza la un comprimat de 500 micrograme roflumilast, administrat o dată pe zi.

Pentru obținerea efectului complet, poate fi necesară administrarea roflumilast 500 micrograme timp de mai multe săptămâni (vezi pct. 5.1 și 5.2). Roflumilast 500 micrograme a fost studiat în cadrul studiilor clinice timp de până la un an și se administrează ca tratament de întreținere.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică

Datele clinice referitoare la administrarea roflumilast la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară încadrată în grupa A conform clasificării Child-Pugh, nu sunt suficiente pentru a recomanda ajustări ale dozei (vezi pct. 5.2) și, prin urmare, Daxas trebuie utilizat cu precauție la această grupă de pacienți. Pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă, încadrată în grupele B sau C conform clasificării Child-Pugh (vezi pct. 4.3), nu trebuie să utilizeze Daxas.

Copii și adolescenți

Administrarea Daxas la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani în indicația de BPOC nu este relevantă.

Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimatul trebuie înghițit cu apă, la aceeași oră în fiecare zi. Comprimatul poate fi administrat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
Insuficiență hepatică moderată sau severă (clasificare Child-Pugh grupa B sau C).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Înainte de inițierea tratamentului, toți pacienții trebuie informați asupra riscurilor tratamentului cu Daxas și a precauțiilor de utilizare în siguranță a acestuia.

Medicamente pentru situații de urgență

Daxas nu este recomandat ca medicament pentru situații de urgență pentru ameliorarea simptomelor acute determinate de bronhospasm.

Scădere în greutate

În cadrul unor studii clinice cu durată de un an (M2-124, M2-125), scăderea în greutate s-a produs mai frecvent la pacienții tratați cu roflumilast comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo. După întreruperea administrării roflumilast, majoritatea pacienților au revenit la greutatea inițială după 3 luni.

Greutatea pacienților subponderali trebuie verificată la fiecare vizită. Pacienții trebuie sfătuiți să-și verifice periodic greutatea. În cazul unei scăderi în greutate inexplicabile și îngrijorătoare din punct de vedere clinic, administrarea roflumilast trebuie întreruptă și greutatea trebuie monitorizată în continuare.

Afecțiuni clinice speciale

Din cauza lipsei datelor relevante, tratamentul cu roflumilast nu trebuie inițiat sau administrarea roflumilast trebuie întreruptă în cazul pacienților cu boli imunologice severe (de exemplu infecție cu HIV, scleroză multiplă, lupus eritematos, leucoencefalopatie multifocală progresivă), boli infecțioase

acute severe, neoplasme (cu excepția carcinomului bazocelular) sau la pacienți cărora li se administrează un tratament cu medicamente imunosupresoare (de exemplu metotrexat, azatioprină, infliximab, etanercept sau tratament de lungă durată cu corticosteroizi administrați pe cale orală; cu excepția tratamentului sistemic de scurtă durată cu corticosteroizi). La pacienții cu infecții latente cum sunt tuberculoză, hepatită virală, infecții cu virusuri herpetice și zona zoster, experiența este limitată. Nu a fost studiată administrarea la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă (gradul 3 și 4 conform clasificării NYHA) și, prin urmare, nu se recomandă tratamentul cu roflumilast la acești pacienți.

Tulburări psihice

Roflumilast este asociat cu creșterea riscului de tulburări psihice cum sunt insomnie, anxietate, nervozitate și depresie. La pacienți cu sau fără antecedente de depresie, au fost raportate cazuri rare de ideeație suicidară și comportament suicidar, incluzând suicid, de obicei în primele săptămâni de tratament. (vezi pct. 4.8). Riscurile și beneficiile inițierii și continuării tratamentului cu roflumilast trebuie atent evaluate în cazul în care pacienții prezintă în antecedente sau în prezent simptome de tulburări psihice sau dacă se intenționează tratamentul concomitent cu alte medicamente care pot determina tulburări psihice. Roflumilast nu este recomandat la pacienții cu antecedente de depresie asociată cu ideeație suicidară sau comportament suicidar. Pacienții și persoanele care îi îngrijesc trebuie instruiți să se adreseze medicului curant în cazul oricărei schimbări a comportamentului sau dispoziției și să îl informeze pe acesta cu privire la orice ideeație suicidară. Dacă pacienții prezintă simptome psihice nou apărute, simptome psihice care se agravează sau dacă sunt identificate ideeația suicidară sau tentativa de suicid, se recomandă întreruperea tratamentului cu roflumilast.

Intolerabilitate persistentă

Deși reacții adverse ca diaree, greață, durere abdominală și cefalee apar în special în primele săptămâni de tratament și dispar în marea majoritate pe măsura continuării tratamentului, în caz de intolerabilitate persistentă, tratamentul cu roflumilast trebuie reevaluat. Intolerabilitatea persistentă poate să apară la grupe speciale de pacienți, care pot avea expuneri mai mari, cum sunt femeii aparținând rasei negre, nefumătoare (vezi pct. 5.2) sau pacienți tratați concomitent cu inhibitori ai CYP1A2/ 2C19/3A4 (cum sunt fluvoxamina și cimetidina) sau cu inhibitorul CYP1A2/3A4 enoxacină (vezi pct. 4.5).

Greutate corporală <60 kg

Tratamentul cu roflumilast poate determina un risc crescut de tulburări de somn (în principal insomnie) la pacienții cu greutate corporală inițială <60 kg, din cauza unei activități totale mai ridicate de inhibare a PDE4 identificată la acești pacienți (vezi pct. 4.8).

Teofilina

Nu există date clinice care să susțină administrarea concomitentă a teofilinei ca tratament de întreținere. Prin urmare, tratamentul simultan cu teofilină nu este recomandat.

Conținutul în lactoză

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

O etapă importantă în metabolizarea roflumilastului este N-oxidarea la N-oxid roflumilast prin intermediul izoenzimelor CYP3A4 și CYP1A2. Atât roflumilastul cât și N-oxid roflumilastul prezintă activitate intrinsecă de inhibare a fosfodiesterazei 4 (PDE4). Prin urmare, după administrarea de

roflumilast, efectul de inhibare a PDE4 se consideră a fi efectul cumulat al roflumilastului și N-oxid roflumilastului. Studiile privind interacțiunile cu inhibitorul CYP1A2/3A4, enoxacină și cu inhibitorii CYP1A2/2C19/3A4, cimetidină și fluvoxamină, au demonstrat creșterea cu 25%, 47% și respectiv 59% a activității totale de inhibare a PDE4. Doza de fluvoxamină testată a fost de 50 mg. Administrarea concomitentă de roflumilast cu aceste substanțe active poate determina creșterea nivelului de expunere și a intolerabilității persistente. În acest caz, tratamentul cu roflumilast trebuie reevaluat (vezi pct. 4.4).

Administrarea inductorului enzimatic al citocromului P450 rifampicină, a determinat scăderea cu aproximativ 60% a activității totale de inhibare a PDE4. Ca urmare, utilizarea concomitentă a inductorilor enzimatici puternici ai citocromului P450 (de exemplu fenobarbital, carbamazepină, fenitoină) poate să scadă eficacitatea terapeutică a roflumilastului. Ca urmare, administrarea de roflumilast nu este recomandată la pacienții tratați cu inductori enzimatici puternici ai citocromului P450.

Studiile clinice privind interacțiunile efectuate cu inhibitori ai CYP3A4, eritromicină și ketoconazol, au demonstrat creșterea cu 9% a activității totale de inhibare a PDE4. Administrarea concomitentă cu teofilină a determinat creșterea cu 8% a activității totale de inhibare a PDE4 (vezi pct. 4.4). În cadrul unui studiu privind interacțiunile efectuate cu un contraceptiv oral care conține gestoden și etinilestradiol, activitatea totală de inhibare a PDE4 a crescut cu 17%. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții tratați cu aceste substanțe active.

Nu s-au observat interacțiuni cu salbutamol administrat pe cale inhalatorie, formoterol, budesonidă și montelukast administrat pe cale orală, digoxină, warfarină, sildenafil și midazolam.

Administrarea concomitentă cu un antacid (combinație între hidroxid de aluminiu și hidroxid de magneziu) nu a modificat absorbția sau profilul farmacocinetic al roflumilastului sau N-oxid roflumilastului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze o metodă contraceptivă eficace în timpul tratamentului. Roflumilast nu este recomandat la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea roflumilast la gravide sunt limitate.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Roflumilast nu este recomandat în timpul sarcinii.

S-a demonstrat că roflumilast traversează placenta femelelor de șobolan gestante.

Alăptarea

Datele farmacocinetice provenite de la animale au demonstrat excreția roflumilast și a metabolizilor acestuia în lapte. Nu poate fi exclus un risc la sugari. Roflumilast nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

În cadrul unui studiu privind spermatogeneza la om, administrarea de doze de 500 micrograme roflumilast nu a determinat efecte asupra parametrilor spermogramei sau hormonilor de reproducere în timpul perioadei de tratament de 3 luni și în următoarele 3 luni după întreruperea tratamentului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Daxas nu influențează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent sunt: diaree (5,9%), scădere în greutate (3,4%), greață (2,9%), durere abdominală (1,9%) și cefalee (1,7%). Aceste reacții adverse au apărut, în principal, în primele săptămâni de tratament și au dispărut în marea majoritate pe măsura continuării tratamentului.

Reacții adverse prezentate sub formă de tabel

În tabelul de mai jos sunt prezentate reacțiile adverse conform clasificării MedDRA și în funcție de frecvență:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Reacții adverse raportate în cadrul studiilor clinice cu roflumilast administrat pentru tratamentul BPOC și în experiența de după punerea pe piață

Frecvența Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate	Angioedem
Tulburări endocrine			Ginecomastie
Tulburări metabolice și de nutriție	Scădere în greutate Apetit alimentar scăzut		
Tulburări psihice	Insomnie	Anxietate	Comportament suicidar și ideatie suicidară Depresie Nervozitate Atac de panică
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Tremurături Vertij Amețeli	Disgeuzie
Tulburări cardiace		Palpitații	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Infecții ale tractului respirator (cu excepția pneumoniei)
Tulburări gastro-intestinale	Diaree Greață Durere abdominală	Gastrită Vărsături Reflux gastro-esofagian Indigestie	Hematochezie Constipație
Tulburări hepatobiliare			Concentrații plasmatice crescute ale enzimelor γ -GT și aspartat aminotransferază (AST)

Frecvența Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție trecătoare piele	Urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Slăbiciune și crampe musculare Mialgie Lombalgie	Valori crescute ale concentrației plasmatice a creatin fosfokinazei (CPK)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Stare generală de rău Astenie Fatigabilitate	

Descrierea unor reacții adverse selectate

În cadrul studiilor clinice și, de asemenea, după punerea medicamentului pe piață, au fost raportate cazuri rare de ideeație suicidală și comportament suicidal, incluzând suicid. Pacienții și persoanele care îi îngrijesc trebuie să se adreseze medicului curant în cazul apariției oricărei ideeații suicidare (vezi și pct. 4.4).

Alte grupe speciale de pacienți

Vârstnici

O incidență mai mare a tulburărilor de somn (în principal insomnie) la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani a fost observată în Studiul RO-2455-404-RD la pacienții tratați cu roflumilast, comparativ cu cei tratați cu placebo (3,9% față de 2,3%). Incidența observată a fost, de asemenea, mai mare la pacienții cu vârsta mai mică de 75 ani tratați cu roflumilast comparativ cu cei tratați cu placebo (3,1% față de 2,0%).

Greutate corporală <60 kg

O incidență mai mare a tulburărilor de somn (în principal insomnie) la pacienții cu greutate corporală inițială <60 kg a fost observată în Studiul RO-2455-404-RD la pacienții tratați cu roflumilast, comparativ cu cei tratați cu placebo (6,0% față de 1,7%). Incidența a fost 2,5% față de 2,2% la pacienții cu greutate corporală inițială ≥ 60 kg tratați cu roflumilast comparativ cu cei tratați cu placebo.

Tratament concomitent cu antagoniști muscarinici cu durată lungă de acțiune (LAMA)

O incidență mai mare a scăderii în greutate, apetitului alimentar scăzut, cefaleelor și depresiei a fost observată în timpul Studiului RO-2455-404-RD la pacienții cărora li s-au administrat concomitent roflumilast și antagoniști muscarinici cu durată lungă de acțiune (LAMA), plus corticosteroizi cu administrare inhalatorie (CSI), administrați concomitent, și agoniști beta-adrenergici cu durată lungă de acțiune (LABA), comparativ cu cei tratați concomitent doar cu roflumilast, CSI și LABA. Diferența de incidență între roflumilast și placebo a fost cu mult mai mare pentru LAMA administrați concomitent în ceea ce privește scăderea în greutate (7,2% față de 4,2%), apetitul alimentar scăzut (3,7% față de 2,0%), cefaleea (2,4% față de 1,1%) și depresia (1,4% față de -0,3%).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

În cadrul studiilor clinice de Faza I au fost observate următoarele simptome, cu frecvență crescută după administrarea orală a unor doze unice de 2500 micrograme și a unei doze unice de 5000 micrograme (de zece ori doza recomandată): cefalee, tulburări gastro-intestinale, amețeli, palpitații, stare de confuzie, senzație de piele umedă și lipicioasă și hipotensiune arterială.

Conduită terapeutică

În caz de supradozaj, se recomandă asigurarea asistenței medicale adecvate. Deoarece roflumilast se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, hemodializa este puțin probabil să fie eficientă în eliminarea acestuia. Nu se cunoaște dacă roflumilast este dializabil prin dializă peritoneală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul afecțiunilor obstructive ale căilor respiratorii, alte medicamente sistemice pentru tratamentul afecțiunilor obstructive ale căilor respiratorii, codul ATC: R03DX07

Mecanism de acțiune

Roflumilast este un inhibitor al PDE4, o substanță activă antiinflamatoare nesteroidiană indicată atât pentru inflamația sistemică, cât și pentru inflamația pulmonară asociate bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC). Mecanismul de acțiune constă în inhibarea PDE4, o enzimă importantă implicată în metabolizarea adenosin monofosfatului ciclic (AMPC), care se găsește la nivelul celulelor structurale și inflamatoare cu importanță în patogeneza bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC). Roflumilast acționează asupra izoenzimelor PDE4A, 4B și 4D cu aceeași potență în intervalul nanomolar. Afinitatea acestuia pentru izoenzima PDE4C este de 5 până la 10 ori mai scăzută. Acest mecanism de acțiune și caracterul selectiv sunt valabile și pentru N-oxid roflumilast, principalul metabolit activ al roflumilastului.

Efecte farmacodinamice

În modelele experimentale, inhibarea PDE4 determină creșterea intracelulară a AMPC și ameliorează disfuncția leucocitelor, celulelor musculare netede vasculare de la nivelul căilor respiratorii și plămânilor, celulelor endoteliale și epiteliale respiratorii și fibroblastelor, prezente în cadrul BPOC. După stimularea *in vitro* a neutrofililor, monocitelor, macrofagelor sau a limfocitelor umane, roflumilast și N-oxid roflumilast inhibă eliberarea mediatorilor inflamației, cum sunt leucotriena B₄, speciile reactive de oxigen, factorul de necroză tumorală α , interferonul γ și granzima B.

La pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC), roflumilast a scăzut numărul de neutrofile din spută. Mai mult, roflumilast a atenuat influxul de neutrofile și eozinofile în căile respiratorii la voluntarii sănătoși cărora li s-a administrat endotoxină.

Eficacitate clinică și siguranță

În cadrul a două studii clinice de confirmare de tip replicat (M2-124 și M2-125), desfășurate pe o perioadă de un an și în alte două studii (M2-127 și M2-128), cu durata de 6 luni, au fost randomizați și tratați un număr total de 4768 de pacienți, dintre care 2374 au fost tratați cu roflumilast. Studiile au fost de tip dublu-orb, placebo controlate, având o structură cu grupuri paralele.

Studiile cu durata de un an au inclus pacienți cu forme severe până la foarte severe de boală pulmonară obstructivă cronică în antecedente (BPOC) [VEMS (volum expirator maxim pe secundă) \leq 50% din valoarea estimată] însoțită de bronșită cronică, care au prezentat cel puțin o exacerbare documentată în anul anterior și simptome la începutul perioadei de testare evaluate cu ajutorul scorului tusei și sputei. Administrarea de agonști beta-adrenergici cu durată lungă de acțiune (LABA) a fost permisă în cadrul studiilor și aceștia au fost utilizați de aproximativ 50% din pacienții incluși în studiu. Administrarea de medicamente anticolinergice cu durată scurtă de acțiune (SAMA) a fost permisă la acei pacienți care nu utilizau agonști beta-adrenergici cu durată lungă de acțiune. Medicamentele pentru situații de urgență (salbutamol sau albuterol) au fost administrate la nevoie. În timpul studiilor nu a fost permisă utilizarea corticosteroizilor administrați pe cale inhalatorie și teofilinei. Pacienții fără exacerbări în antecedente nu au fost incluși în studiu.

În cadrul unei analize globale a studiilor desfășurate pe o perioadă de un an M2-124 și M2-125, administrarea roflumilast 500 micrograme o dată pe zi a îmbunătățit în mod semnificativ funcția pulmonară, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo, în medie cu 48 ml (VEMS prebronhodilatator, criteriu final principal, $p < 0,0001$) și cu 55 ml (VEMS postbronhodilatator, $p < 0,0001$). Îmbunătățirea funcției pulmonare a fost vizibilă la prima vizită, efectuată după 4 săptămâni de la începerea studiului și s-a menținut până la un an (sfârșitul perioadei de tratament). Frecvența (per pacient per an) de apariție a exacerbărilor moderate (care au necesitat administrarea sistemică de glucocorticoizi) sau severe (care au determinat spitalizare și/sau deces) după un an a fost de 1,142 în cazul tratamentului cu roflumilast și de 1,374 în cazul administrării placebo, ceea ce corespunde unei scăderi a riscului relativ de 16,9% (ÎI 95%: 8,2% până la 24,8%) (criteriu final principal, $p = 0,0003$). Efectele au fost similare, indiferent de tratamentul anterior cu corticosteroizi cu administrare inhalatorie sau de tratamentul de fond cu agonști beta-adrenergici cu durată lungă de acțiune. În subgrupul pacienților cu antecedente de exacerbări frecvente (cel puțin 2 exacerbări în ultimul an), frecvența exacerbărilor a fost de 1,526 în cazul tratamentului cu roflumilast și de 1,941 în cazul administrării placebo, ceea ce corespunde unei scăderi a riscului relativ de 21,3% (ÎI 95%: 7,5% până la 33,1%). Roflumilast nu a scăzut în mod semnificativ frecvența exacerbărilor în comparație cu placebo la subgrupul de pacienți cu BPOC moderată.

Scăderea frecvenței exacerbărilor moderate sau severe în cazul tratamentului cu roflumilast și agonști beta-adrenergici, comparativ cu administrarea placebo și agonști beta-adrenergici a fost de 21% ($p = 0,0011$). Scăderea medie a frecvenței exacerbărilor observate la pacienții cărora nu li s-au administrat concomitent agonști beta-adrenergici a fost de 15% ($p = 0,0387$). Numărul de pacienți care au decedat din diverse cauze a fost identic în cazul administrării placebo și roflumilast (42 de decese în fiecare grup; 2,7% în fiecare grup; analiză globală).

Un număr total de 2690 de pacienți au fost incluși și randomizați în cadrul a două studii clinice de susținere (M2-111 și M2-112), cu durata de un an. În comparație cu cele două studii de tip confirmativ, antecedentele de bronșită cronică și de exacerbări ale BPOC nu au constituit un criteriu de includere a pacienților. Corticosteroizii cu administrare inhalatorie au fost utilizați la 809 (61%) din pacienții tratați cu roflumilast, în timp ce utilizarea agonștilor beta-adrenergici și teofilinei a fost interzisă. Administrarea roflumilast 500 micrograme o dată pe zi a îmbunătățit în mod semnificativ funcția pulmonară, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo, în medie cu 51 ml (VEMS prebronhodilatator, $p < 0,0001$) și cu 53 ml (VEMS postbronhodilatator, $p < 0,0001$). Frecvența exacerbărilor (așa cum a fost definită în protocol) nu a fost semnificativ redusă de către roflumilast în studiile individuale (scăderea riscului relativ: 13,5% în Studiul M2-111 și 6,6% în Studiul M2-112; $p =$ nesemnificativ). Frecvența reacțiilor adverse nu a fost influențată de tratamentul concomitent cu corticosteroizi cu administrare inhalatorie.

Două studii clinice de susținere (M2-127 și M2-128) cu durata de 6 luni, au inclus pacienți cu antecedente de BPOC cu cel puțin 12 luni înainte de începerea studiului. Ambele studii au inclus pacienți cu BPOC moderată sau severă, cu obstrucție ireversibilă a căilor respiratorii și VEMS de 40% până la 70% din valoarea estimată. Roflumilastul sau placebo a fost adăugat tratamentului continuu cu un bronhodilatator cu durată lungă de acțiune, în special salmeterol în cazul studiului M2-127 sau tiotropium în cazul studiului M2-128. În cadrul celor două studii clinice cu durata de 6 luni, valoarea VEMS prebronhodilatator a fost îmbunătățită semnificativ, cu 49 ml (criteriu final principal, $p < 0,0001$) peste efectul bronhodilatator al tratamentului concomitent cu salmeterol în cadrul Studiului

M2-127 și cu 80 ml (criteriu final principal, $p < 0,0001$) peste efectul tratamentului concomitent cu tiotropium în cadrul Studiului M2-128.

Studiul RO-2455-404-RD a fost un studiu cu durată de un an efectuat la pacienți cu BPOC cu VEMS inițial (prebronhodilatator) $< 50\%$ din normalul prevăzut și cu istoric de exacerbări frecvente. Studiul a evaluat efectul roflumilast asupra frecvenței exacerbărilor BPOC la pacienții tratați cu combinații fixe de LABA și corticosteroizi cu administrare pe cale inhalatorie, comparativ cu placebo. Au fost randomizați un total de 1935 de pacienți pentru medicație în regim dublu-orb și aproximativ 70% utilizau și antagoniști muscarinici cu durată lungă de acțiune (LAMA) pe durata studiului. Criteriul final principal a fost reducerea frecvenței exacerbărilor BPOC moderate sau severe per pacient per an. Frecvența exacerbărilor BPOC severe și modificările VEMS au fost evaluate drept criterii finale secundare cheie.

Tabelul 2. Rezumatul criteriilor finale privind exacerbările BPOC în Studiul RO-2455-404-RD

Categoria exacerbării	Modelul analizei	Roflumilast (N=969) Frecvență (n)	Placebo (N=966) Frecvență (n)	Raportul Roflumilast/Placebo			Valoare p bilaterala
				Raport frecvență	Modificare (%)	ÎI 95%	
Moderată sau severă	Regresie Poisson	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753, 1,002	0,0529
Moderată	Regresie Poisson	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775, 1,078	0,2875
Severă	Regresie binomială negativă	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601, 0,952	0,0175

A existat o tendință de reducere a exacerbărilor moderate sau severe la subiecții tratați cu roflumilast, comparativ cu placebo, timp de 52 de săptămâni, care nu a reprezentat însă o semnificație statistică (Tabelul 2). O analiză a sensibilității prespecificată, folosind tratamentul pentru modelul de regresie binomială negativă, a indicat o diferență semnificativă statistic de -14,2% (raportul frecvențelor: 0,86; ÎI 95%: 0,74 până la 0,99).

Analiza regresiei Poisson per-protocol și sensibilitatea ne semnificativă la abandonarea raporturilor de frecvență ale analizei intenției de tratament privind regresia Poisson au fost 0,81 (ÎI 95%: 0,69 până la 0,94), respectiv 0,89 (ÎI 95%: 0,77 până la 1,02).

Scăderile s-au obținut în subgrupul pacienților tratați concomitent cu LAMA (raportul frecvențelor: 0,88; ÎI 95%: 0,75 până la 1,04) și în subgrupul netratat cu LAMA (raportul frecvențelor: 0,83; ÎI 95%: 0,62 până la 1,12).

Frecvența exacerbărilor severe a scăzut în grupul general de pacienți (raportul frecvențelor: 0,76; ÎI 95%: 0,60 până la 0,95) cu o frecvență de 0,24 per pacient/an, comparativ cu o frecvență de 0,32 per pacient/an la pacienții tratați cu placebo. O scădere similară a fost obținută în subgrupul pacienților tratați concomitent cu LAMA (raportul frecvențelor: 0,77; ÎI 95%: 0,60 până la 0,99) și în subgrupul netratat cu LAMA (raportul frecvențelor: 0,71; ÎI 95%: 0,42 până la 1,20).

Roflumilast a îmbunătățit funcția pulmonară după 4 săptămâni (susținută timp de 52 de săptămâni). VEMS postbronhodilatator a crescut pentru grupul căruia i se administra roflumilast cu 52 ml (ÎI 95%: 40, 65 ml) și a scăzut pentru grupul căruia i se administra placebo cu 4 ml (ÎI 95%: -16, 9 ml). VEMS postbronhodilatator a indicat o îmbunătățire semnificativă clinic în favoarea roflumilast cu 56 ml față de placebo (ÎI 95%: 38, 73 ml).

Șaptesprezece (1,8%) pacienți din grupul căruia i se administra roflumilast și 18 (1,9%) pacienți din grupul căruia i se administra placebo au decedat în timpul perioadei de tratament în regim dublu-orb din diverse cauze și 7 (0,7%) pacienți din fiecare grup din cauza unei exacerbări BPOC. Proporția pacienților care au prezentat cel puțin 1 eveniment advers în timpul perioadei de tratament în regim

dublu-orb a fost 648 (66,9%) pacienți și 572 (59,2%) pacienți în grupurile cărora li se administra roflumilast, respectiv placebo. Reacțiile adverse identificate pentru roflumilast în Studiul RO-2455-404-RD au fost identice cu reacțiile deja incluse la pct. 4.8.

Mai mulți pacienți din grupul cărui i se administra roflumilast (27,6%) decât din cel cărui i se administra placebo (19,8%) au întrerupt medicația de studiu din diverse cauze (raport de risc: 1,40; ÎI 95%: 1,19 până la 1,65). Principalele motive pentru întreruperea studiului au fost retragerea consimțământului și evenimentele adverse raportate.

Studiul de stabilire a dozei inițiale

Tolerabilitatea roflumilast a fost evaluată într-un studiu randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele și durată de 12 săptămâni (RO-2455-302-RD) la pacienți cu BPOC sever asociat cu bronșită cronică. La screening era nevoie ca pacienții să fi avut cel puțin o exacerbare în anul anterior înrolării în studiu și să fie în tratament de întreținere standard pentru BPOC, administrat cel puțin 12 săptămâni. În total, au fost randomizați 1323 de pacienți la tratament cu roflumilast 500 micrograme o dată pe zi timp de 12 săptămâni (n=443), roflumilast 500 micrograme o dată la două zile timp de 4 săptămâni, urmat de roflumilast 500 micrograme o dată pe zi timp de 8 săptămâni (n=439) sau roflumilast 250 micrograme o dată pe zi timp de 4 săptămâni, urmat de roflumilast 500 micrograme o dată pe zi timp de 8 săptămâni (n=441).

Pe întreaga durată a studiului de 12 săptămâni, procentul pacienților care au întrerupt tratamentul din orice motiv a fost semnificativ mai mic în grupul la care s-a administrat inițial roflumilast 250 micrograme o dată pe zi timp de 4 săptămâni urmat de roflumilast 500 micrograme o dată pe zi timp de 8 săptămâni (18,4%) comparativ cu cei la care s-a administrat roflumilast 500 micrograme o dată pe zi timp de 12 săptămâni (24,6%; raportul cotelor 0,66, ÎI 95% [0,47 – 0,93], p=0,017). Rata de întrerupere a tratamentului la pacienții la care s-au administrat 500 micrograme la două zile timp de 4 săptămâni urmat de roflumilast 500 micrograme o dată pe zi timp de 8 săptămâni nu a fost diferită semnificativ statistic față de pacienții la care s-au administrat 500 micrograme o dată pe zi timp de 12 săptămâni. Procentul pacienților care au prezentat un eveniment advers determinat de tratament de interes, definit ca diaree, greață, cefalee, inapetență, insomnie și durere abdominală (criteriu de evaluare secundar), a avut valoare nominală mai mică semnificativ statistic la pacienții la care s-a administrat inițial roflumilast 250 micrograme o dată pe zi timp de 4 săptămâni urmat de roflumilast 500 micrograme o dată pe zi timp de 8 săptămâni (45,4%) comparativ cu cei la care s-a administrat roflumilast 500 micrograme o dată pe zi timp de 12 săptămâni (54,2%, raportul cotelor 0,63, ÎI 95% [0,47 – 0,83], p=0,001). Frecvența evenimentelor adverse determinate de tratamentul de interes la pacienții la care s-au administrat 500 micrograme la două zile timp de 4 săptămâni urmate de roflumilast 500 micrograme o dată pe zi timp de 8 săptămâni nu a fost diferită semnificativ statistic față de cei la care s-au administrat 500 micrograme o dată pe zi timp de 12 săptămâni.

Pacienții la care s-a administrat doza de 500 micrograme o dată pe zi au avut o activitate medie de inhibare a PDE4 de 1,2 (0,35, 2,03) iar aceia la care s-a administrat o doză de 250 micrograme o dată pe zi au avut o activitate medie de inhibare a PDE4 de 0,6 (0,20, 1,24). Administrarea de lungă durată a dozei de 250 micrograme poate să nu inducă inhibarea suficientă a PDE4 pentru obținerea eficacității clinice. Doza zilnică de 250 micrograme este o doză sub-terapeutică și trebuie utilizată numai ca doză inițială pentru primele 28 de zile (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu roflumilast la toate subgrupele de copii și adolescenți în boala pulmonară obstructivă cronică (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La om, roflumilastul este metabolizat în proporție mare, rezultând principalul metabolit activ farmacodinamic, N-oxid roflumilast. Deoarece atât roflumilastul, cât și N-oxid roflumilastul contribuie

la activitatea de inhibare *in vivo* a PDE4, datele farmacocinetice se bazează pe activitatea totală de inhibare a PDE4 (adică expunerea totală la roflumilast și N-oxid roflumilast).

Absorbție

Biodisponibilitatea absolută a roflumilastului după administrarea pe cale orală a unei doze de 500 micrograme este de aproximativ 80%. Concentrațiile plasmatiche maxime de roflumilast apar, în general, la aproximativ o oră după administrarea dozei în stare de repaus alimentar (după 0,5 până la 2 ore). Concentrațiile plasmatiche maxime ale metabolitului N-oxid apar după aproximativ 8 ore (după 4 până la 13 ore). Consumul de alimente nu influențează activitatea totală de inhibare a PDE4, dar întârzie atingerea concentrației maxime (t_{max}) a roflumilastului cu o oră și scade C_{max} cu aproximativ 40%. Totuși, C_{max} și t_{max} ale N-oxid roflumilast nu sunt influențate.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatiche a roflumilastului și a metabolitului său N-oxid este de aproximativ 99% și, respectiv 97%. Volumul de distribuție al unei doze unice de 500 micrograme roflumilast este de aproximativ 2,9 l/kg. La șoarece, hamster și șobolan, datorită proprietăților sale fizico-chimice, roflumilast este distribuit rapid către organe și țesuturi, incluzând țesutul adipos. Faza de distribuție precoce caracterizată prin pătrunderea în proporție mare în țesuturi este urmată de o fază de eliminare în proporție mare din țesutul adipos, cel mai probabil ca urmare a transformării în proporție mare a roflumilastului în N-oxid roflumilast. Studiile efectuate cu roflumilast marcat radioactiv la șobolani au indicat, de asemenea, traversarea în proporție mică a barierei hematoencefalice. Nu există dovezi privind acumularea sau retenția specifică a roflumilastului sau metaboliților acestuia în organe și țesutul adipos.

Metabolizare

Roflumilast este metabolizat în proporție mare prin intermediul reacțiilor de Fază I (prin intermediul citocromului P450) și Fază II (prin conjugare). La om, metabolitul N-oxid reprezintă principalul metabolit detectat în plasmă. ASC a metabolitului N-oxid este, în medie, de 10 ori mai mare decât ASC a roflumilastului. Prin urmare, se consideră că metabolitul N-oxid contribuie în cea mai mare măsură la activitatea totală de inhibare *in vivo* a PDE4.

Studiile *in vitro* și studiile clinice privind interacțiunile medicamentoase sugerează faptul că metabolizarea roflumilastului la metabolitul N-oxid se realizează pe calea CYP1A2 și 3A4. Conform altor rezultate *in vitro* obținute din studii la nivelul microzomilor hepatici umani, concentrațiile plasmatiche de roflumilast și N-oxid roflumilast care rezultă în urma administrării de doze terapeutice nu inhibă izoenzimele CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 sau 4A9/11. Ca urmare, probabilitatea unor interacțiuni relevante cu medicamente metabolizate pe calea acestor izoenzime ale citocromului P 450 este scăzută. În plus, studiile *in vitro* nu au indicat inducerea izoenzimelor CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 sau 3A4/5 de către roflumilast și au dovedit doar o ușoară inducere a CYP 2B6 de către roflumilast.

Eliminare

Clearance-ul plasmatic după administrarea roflumilast în perfuzie intravenoasă cu durată scurtă este de aproximativ 9,6 l/oră. După administrare orală, timpul de înjumătățire plasmatică efectiv mediu a roflumilastului și al metabolitului său N-oxid este de aproximativ 17 și, respectiv 30 ore. Concentrațiile plasmatiche la starea de echilibru ale roflumilastului și metabolitului N-oxid sunt atinse la aproximativ 4 zile pentru roflumilast și 6 zile pentru N-oxid roflumilast, după administrarea unei doze unice zilnice. După administrarea intravenoasă sau pe cale orală de roflumilast marcat radioactiv, aproximativ 20% din substanța marcată radioactiv se regăsește în materiile fecale și 70% în urină, sub formă de metaboliți inactivi.

Liniaritate/non-liniaritate

Profilul farmacocinetic al roflumilastului și metabolitului său N-oxid este dependent de dozele administrate în intervalul de doze de la 250 micrograme până la 1000 micrograme.

Grupe speciale de pacienți

La vârstnici, femei și alte rase decât cea caucaziană, activitatea totală de inhibare a PDE4 a fost crescută. Activitatea totală de inhibare a PDE4 a fost ușor scăzută la fumători. Niciuna dintre aceste modificări nu a fost considerată a avea semnificație clinică. Nu se recomandă ajustări ale dozei la aceste grupe de pacienți. Asocierea factorilor, de exemplu femei aparținând rasei negre, nefumătoare, poate determina creșterea expunerii și intolerabilitate persistentă. În acest caz, se impune reevaluarea tratamentului cu roflumilast (vezi pct. 4.4).

În studiul RO-2455-404-RD, comparativ cu populația totală, activitatea totală de inhibare a PDE4 determinată din fracțiunile libere *ex vivo* s-a dovedit a fi cu 15% mai mare la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani și cu 11% mai mare la pacienții cu greutate corporală inițială < 60 kg (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Activitatea totală de inhibare a PDE4 a scăzut cu 9% la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 10-30 ml/min). Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică

Profilul farmacocinetic al dozei de roflumilast 250 micrograme, administrată o dată pe zi a fost evaluat la 16 pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, încadrată în grupele A și B conform clasificării Child-Pugh. La acești pacienți, activitatea totală de inhibare a PDE4 a fost mai mare cu aproximativ 20% la pacienții cu insuficiență hepatică grupa A conform clasificării Child-Pugh și cu aproximativ 90% la pacienții cu insuficiență hepatică grupa B conform clasificării Child-Pugh. Simulările sugerează proporționalitatea dozei între roflumilast 250 și 500 micrograme la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară și moderată. Este necesară precauție în cazul pacienților cu insuficiență hepatică grupa A conform clasificării Child-Pugh (vezi pct. 4.2). Pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă, încadrată în grupele B sau C conform clasificării Child-Pugh, nu trebuie să utilizeze roflumilast (vezi pct. 4.3).

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu există dovezi privind potențialul imunotoxic, de sensibilizare cutanată sau fototoxic.

A fost observată o ușoară scădere a potențialului fertil la masculii de șobolan, în relație cu toxicitatea epididimală. Nu au fost observate toxicitate epididimală sau modificări ale parametrilor spermogramei la alte specii de rozătoare sau nerozătoare, incluzând maimuțe, în pofida expunerii mai mari.

În unul din două studii referitoare la dezvoltarea embriofetală la șobolan, s-a observat o incidență mai mare a osificării incomplete a craniului în cazul administrării unei doze care a produs toxicitate maternă. În unul din trei studii referitoare la fertilitatea și dezvoltarea embriofetală efectuat la șobolan, au fost observate pierderi ale sarcinii postimplantare. Acestea nu au fost observate la iepuri. La șoareci a fost observată prelungirea perioadei de gestație.

Nu se cunoaște importanța acestor rezultate la om.

Cele mai importante efecte referitoare la siguranță în cadrul studiilor de farmacologie și toxicologie au apărut la un nivel de expunere și la doze mai mari decât cele terapeutice. Aceste tulburări s-au produs, în special, la nivel gastrointestinal (adică vărsături, secreție gastrică crescută, eroziuni gastrice, inflamație intestinală) și cardiac (adică hemoragie localizată, depozite de hemosiderină și infiltrat limfohistiocitar la nivelul atrului drept la câini și hipotensiune arterială și frecvență cardiacă crescută la șobolani, porcușori de guinea și câini).

Studiile de toxicitate și carcinogeneză efectuate cu doze repetate au indicat toxicitate la nivelul mucoasei nazale, specifică rozătoarelor. Aceasta pare să fie determinată de un metabolit intermediar ADCP (4-Amino-3,5-dicloro-piridină) al N-oxidului, care se formează la nivelul mucoasei olfactive a șobolanilor și care prezintă afinitate de legare specifică la aceste specii (adică șoarece, șobolan și hamster).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat

Amidon de porumb

Povidonă

Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză

Macrogol 4000

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu blistere din aluminiu/ PVC-PVDC care conțin 10, 14, 28, 30, 84, 90 sau 98 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Suedia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 05 Iulie 2010

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 Mai 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață va depune RPAS pentru acest medicament, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS coincide cu data pentru actualizarea PMR, acestea trebuie depuse în același timp.

• **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
<p>ANX 2.1 - DAPP se angajează să efectueze un studiu de siguranță observațional comparativ de lungă durată. Acest studiu trebuie să fie adecvat pentru a compara incidența tuturor cauzelor de mortalitate, evenimentelor cardiovasculare majore, noilor diagnostice de cancer, tuturor cauzelor de spitalizare, spitalizării referitoare la bolile respiratorii, sinuciderii sau spitalizării pentru tentativă de sinucidere, și noilor diagnostice de depresie, tuberculoză sau hepatite virale B sau C la pacienții cu BPOC tratați cu roflumilast, în comparație cu pacienți cu BPOC care nu utilizează roflumilast.</p>	<p>Raport final de studiu 31/12/2022.</p>

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIA PENTRU BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Daxas 250 micrograme comprimate
roflumilast

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține roflumilast 250 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate - Ambalaj de inițiere a tratamentului pentru 28 de zile

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/636/008 28 comprimate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

daxas 250 mcg

17 IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Daxas 250 micrograme comprimate
roflumilast

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIA PENTRU BLISTER****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Daxas 500 micrograme comprimate filmate
roflumilast

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține roflumilast 500 micrograme.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

10 comprimate filmate
14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
30 comprimate filmate
84 comprimate filmate
90 comprimate filmate
98 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

daxas 500 mcg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Daxas 500 micrograme comprimate filmate
roflumilast

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE CALENDAR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Daxas 500 micrograme comprimate filmate
roflumilast

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Luni Marți Miercuri Joi Vineri Sâmbătă Duminică

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Daxas 250 micrograme comprimate roflumilast

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Daxas și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Daxas
3. Cum să luați Daxas
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Daxas
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Daxas și pentru ce se utilizează

Daxas conține substanța activă roflumilast, care este un medicament antiinflamator numit inhibitor de fosfodiesterază 4. Roflumilast scade activitatea fosfodiesterazei 4, o proteină care există în mod normal în celulele corpului. Când activitatea acestei proteine este redusă, gradul de inflamație de la nivelul plămânilor scade. Acest lucru împiedică îngustarea căilor respiratorii în cazul **bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC)**. Astfel, Daxas ameliorează problemele de respirație.

Daxas este utilizat pentru tratamentul de întreținere al BPOC severă la adulții care în trecut au avut înrăutățiri frecvente ale semnelor de boală BPOC (așa numite exacerbări) și care au bronșită cronică. BPOC este o afecțiune cronică a plămânilor care determină îngustarea căilor respiratorii (obstrucție) și dilatarea și iritația pereților căilor respiratorii mici (inflamație). Aceasta are ca efect apariția unor semne de boală cum sunt tuse, respirație șuierătoare, senzație de greutate în piept sau dificultăți la respirație. Daxas este destinat utilizării în completare la tratamentul bronhodilatator.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Daxas

Nu luați Daxas

- dacă sunteți alergic la roflumilast sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct.6)
- dacă aveți probleme ale ficatului, moderate sau severe.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Daxas, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Episod de lipsă de aer apărut brusc

Daxas nu este indicat pentru tratamentul unui episod de lipsă de aer apărut brusc (bronhospasm acut). Pentru ameliorarea acestor episoade de lipsă de aer apărute brusc, medicul dumneavoastră vă va

prescrie un alt medicament, pe care trebuie să îl aveți permanent la îndemână în situația în care apar astfel de episoade. Daxas nu este util în astfel de situații.

Greutate corporală

Trebuie să vă verificați periodic greutatea corporală. Spuneți medicului dumneavoastră dacă, în timpul administrării acestui medicament, observați o scădere în greutate neintenționată (care nu este determinată de o dietă sau un program de exerciții fizice).

Alte afecțiuni

Daxas nu este recomandat dacă aveți una sau mai multe din următoarele afecțiuni:

- afecțiuni severe ale sistemului imunitar, cum sunt infecția cu HIV, scleroză multiplă (SM), lupus eritematos (LE) sau leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)
- boli infecțioase acute severe, precum hepatita acută
- cancer (cu excepția carcinomului bazocelular, un tip de cancer de piele cu evoluție lentă)
- sau insuficiență cardiacă severă.

Nu există o experiență relevantă privind utilizarea Daxas în aceste afecțiuni. Dacă sunteți diagnosticat cu oricare dintre aceste afecțiuni, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră despre aceasta.

De asemenea, experiența este limitată la pacienții care au fost diagnosticați în trecut cu tuberculoză, hepatită virală, infecții cu virusuri herpetice sau zona zoster. Vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră dacă aveți vreuna dintre aceste afecțiuni.

Simptome care pot să apară

Pot să apară diaree, greață, durere la nivelul abdomenului sau durere de cap în timpul primelor săptămâni de tratament cu Daxas. Dacă aceste reacții adverse nu dispar după primele săptămâni de tratament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Daxas nu este recomandat la pacienții cu antecedente de depresie asociată cu ideea de suicid sau comportament suicidar. De asemenea, pot să apară insomnie, anxietate, nervozitate și stări depresive. Înainte de începerea tratamentului cu Daxas, spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți astfel de simptome și dacă luați orice alte medicamente, deoarece unele dintre ele pot crește probabilitatea apariției acestor reacții adverse. De asemenea, dumneavoastră sau persoanele care au grijă de dumneavoastră trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră dacă aveți orice schimbare a comportamentului sau a dispoziției sau orice gânduri de sinucidere.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Daxas împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, în special următoarele:

- un medicament care conține teofilină (un medicament pentru tratamentul afecțiunilor respiratorii), sau
- un medicament utilizat pentru tratamentul bolilor sistemului imunitar, cum sunt metotrexat, azatioprină, infliximab, etanercept sau corticosteroizi administrați pe cale orală pe o perioadă lungă de timp.
- un medicament care conține fluvoxamină (un medicament pentru tratamentul bolilor care includ anxietate și depresiei), enoxacină (un medicament pentru tratamentul infecțiilor bacteriene) sau cimetidină (un medicament pentru tratamentul ulcerelor gastrice sau arsuri în capul pieptului).

Efectul Daxas poate fi scăzut dacă este administrat concomitent cu rifampicină (antibiotic) sau cu fenobarbital, carbamazepină sau fenitoină (medicamente prescrise, în general, pentru tratamentul epilepsiei). Cereți sfatul medicului.

Daxas poate fi utilizat în același timp cu alte medicamente folosite în tratamentul BPOC, cum sunt corticosteroizi administrați pe cale orală sau bronhodilatatoare. Nu întrerupeți administrarea și nu scădeți dozele acestor medicamente, decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Nu trebuie să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament și trebuie să folosiți o metodă eficientă de contracepție în timpul tratamentului, deoarece Daxas poate fi nociv pentru copilul nenăscut.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Daxas nu influențează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Daxas conține lactoză.

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Daxas

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

- **Pentru primele 28 de zile** – doza inițială recomandată este de un comprimat de 250 micrograme o dată pe zi.
 - Doza inițială este o doză mică utilizată pentru a ajuta corpul dumneavoastră să se obișnuiască cu medicamentul înainte ca dumneavoastră să începeți să luați doza completă. La această doză mică nu veți obține efectul complet al medicamentului - prin urmare este important să treceți la doza completă (numită ‘doză de întreținere’) după 28 de zile.
- **După 28 de zile** – doza de întreținere recomandată este de un comprimat de 500 micrograme o dată pe zi.

Înghițiți comprimatul cu o cantitate suficientă de apă. Puteți lua acest medicament cu sau fără alimente. Luați comprimatul la aceeași oră, în fiecare zi.

Este posibil ca efectele benefice maxime ale tratamentului cu Daxas să apară după mai multe săptămâni.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Daxas

Dacă ați luat mai multe comprimate decât trebuie, puteți avea următoarele simptome: durere de cap, greață, diaree, amețeli, palpitații, stare de confuzie, senzație de piele umedă și lipicioasă și tensiune arterială mică. Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului. Dacă este posibil, luați cu dumneavoastră medicamentul și acest prospect.

Dacă uitați să luați Daxas

Dacă uitați să luați un comprimat de Daxas la ora obișnuită, luați comprimatul imediat ce vă amintiți în aceeași zi. Dacă ați uitat să administrați într-o zi comprimatul de Daxas, continuați să luați medicamentul în ziua următoare, conform indicațiilor. Continuați să luați medicamentul la ora stabilită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

Dacă încetați să luați Daxas

Este important să continuați să luați Daxas atât timp cât v-a recomandat medicul dumneavoastră, chiar dacă nu mai prezentați simptome, pentru a menține controlul asupra funcției plămânilor.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În primele săptămâni de tratament cu Daxas puteți avea diaree, greață, durere de cap sau de stomac. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aceste reacții adverse nu se rezolvă în primele săptămâni de tratament.

Unele reacții adverse pot fi grave. În cadrul studiilor clinice și după punerea pe piață a medicamentului au fost raportate cazuri rare de gânduri de sinucidere și comportament suicidal (incluzând sinucidere). Vă rugăm să vă adresați imediat medicului dumneavoastră dacă aveți gânduri de sinucidere. Mai puteți prezenta insomnie (frecvent), teamă fără motiv (mai puțin frecvent), nervozitate (rar), atac de panică (rar) sau stări depresive (rar).

În cazuri mai puțin frecvente pot să apară reacții alergice. Reacțiile alergice pot afecta pielea și, în cazuri rare, pot cauza umflarea pleoapelor, feței, buzelor și limbii, putând duce la dificultăți la respirație și/sau scădere a tensiunii arteriale și bătăi rapide ale inimii. În cazul unei reacții alergice, întrerupeți administrarea Daxas și adresați-vă imediat unui medic sau mergeți imediat la departamentul de primiri urgențe al celui mai apropiat spital. Luați cu dumneavoastră toate medicamentele și acest prospect pentru a furniza informații complete referitoare la tratamentele pe care le urmați.

Alte reacții adverse includ următoarele:

Reacții adverse frecvente (pot afecta mai puțin de 1 persoană din 10)

- diaree, greață, durere de stomac
- scădere în greutate, scădere a poftei de mâncare
- durere de cap

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta mai puțin de 1 persoană din 100)

- tremurături, senzație de învârtire (vertij), amețeli
- bătăi rapide sau neregulate ale inimii (palpitații)
- gastrită, vărsături
- reflux gastro-esofagian (regurgitare acidă), indigestie
- erupție trecătoare pe piele
- dureri și crampe ale mușchilor, slăbiciune musculară
- dureri de spate
- senzație de slăbiciune sau oboseală; stare de rău.

Reacții adverse rare (pot afecta mai puțin de 1 persoană din 1000)

- creștere a sânilor la bărbați
- reducere a simțului gustativ
- infecții ale tractului respirator (cu excepția pneumoniei)
- sânge în materiile fecale, constipație
- creștere a concentrațiilor enzimelor hepatice și musculare (detectate la testele de sânge)
- urticarie.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Daxas

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după "EXP:". Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Daxas

Substanța activă este roflumilast.

Fiecare comprimat Daxas 250 micrograme conține roflumilast 250 micrograme. Celelalte componente sunt lactoză monohidrat (vezi pct 2 "Daxas conține lactoză"), amidon de porumb, povidonă, stearat de magneziu.

Cum arată Daxas și conținutul ambalajului

Comprimatele Daxas 250 micrograme sunt de culoare albă până la aproape albă, marcate cu litera "D" pe una din fețe și cu "250" pe cealaltă față.

Fiecare cutie conține 28 comprimate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

Fabricant

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

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

Prospect: Informații pentru pacient

Daxas 500 micrograme comprimate filmate roflumilast

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Daxas și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Daxas
3. Cum să luați Daxas
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Daxas
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Daxas și pentru ce se utilizează

Daxas conține substanța activă roflumilast, care este un medicament antiinflamator numit inhibitor de fosfodiesterază 4. Roflumilast scade activitatea fosfodiesterazei 4, o proteină care există în mod normal în celulele corpului. Când activitatea acestei proteine este redusă, gradul de inflamație de la nivelul plămânilor scade. Acest lucru împiedică îngustarea căilor respiratorii în cazul **bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC)**. Astfel, Daxas ameliorează problemele de respirație.

Daxas este utilizat pentru tratamentul de întreținere al BPOC severă la adulții care în trecut au avut înrăutățiri frecvente ale semnelor de boală BPOC (așa numite exacerbări) și care au bronșită cronică. BPOC este o afecțiune cronică a plămânilor care determină îngustarea căilor respiratorii (obstrucție) și dilatarea și iritația pereților căilor respiratorii mici (inflamație). Aceasta are ca efect apariția unor semne de boală cum sunt tuse, respirație șuierătoare, senzație de greutate în piept sau dificultăți la respirație. Daxas este destinat utilizării în completare la tratamentul bronhodilatator.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Daxas

Nu luați Daxas

- dacă sunteți alergic la roflumilast sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct.6)
- dacă aveți probleme ale ficatului, moderate sau severe.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Daxas, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Episod de lipsă de aer apărut brusc

Daxas nu este indicat pentru tratamentul unui episod de lipsă de aer apărut brusc (bronhospasm acut). Pentru ameliorarea acestor episoade de lipsă de aer apărute brusc, medicul dumneavoastră vă va prescrie un alt medicament, pe care trebuie să îl aveți permanent la îndemână în situația în care apar astfel de episoade. Daxas nu este util în astfel de situații.

Greutate corporală

Trebuie să vă verificați periodic greutatea corporală. Spuneți medicului dumneavoastră dacă, în timpul administrării acestui medicament, observați o scădere în greutate neintenționată (care nu este determinată de o dietă sau un program de exerciții fizice).

Alte afecțiuni

Daxas nu este recomandat dacă aveți una sau mai multe din următoarele afecțiuni:

- afecțiuni severe ale sistemului imunitar, cum sunt infecția cu HIV, scleroză multiplă (SM), lupus eritematos (LE) sau leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)
- boli infecțioase acute severe, precum hepatita acută
- cancer (cu excepția carcinomului bazocelular, un tip de cancer de piele cu evoluție lentă)
- sau insuficiență cardiacă severă.

Nu există o experiență relevantă privind utilizarea Daxas în aceste afecțiuni. Dacă sunteți diagnosticat cu oricare dintre aceste afecțiuni, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră despre aceasta.

De asemenea, experiența este limitată la pacienții care au fost diagnosticați în trecut cu tuberculoză, hepatită virală, infecții cu virusuri herpetice sau zona zoster. Vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră dacă aveți vreuna dintre aceste afecțiuni.

Simptome care pot să apară

Pot să apară diaree, greață, durere la nivelul abdomenului sau durere de cap în timpul primelor săptămâni de tratament cu Daxas. Dacă aceste reacții adverse nu dispar după primele săptămâni de tratament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Daxas nu este recomandat la pacienții cu antecedente de depresie asociată cu ideație suicidară sau comportament suicidar. De asemenea, pot să apară insomnie, anxietate, nervozitate și stări depresive. Înainte de începerea tratamentului cu Daxas, spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți astfel de simptome și dacă luați orice alte medicamente, deoarece unele dintre ele pot crește probabilitatea apariției acestor reacții adverse. De asemenea, dumneavoastră sau persoanele care au grijă de dumneavoastră trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră dacă aveți orice schimbare a comportamentului sau a dispoziției sau orice gânduri de sinucidere.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Daxas împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, în special următoarele:

- un medicament care conține teofilină (un medicament pentru tratamentul afecțiunilor respiratorii), sau
- un medicament utilizat pentru tratamentul bolilor sistemului imunitar, cum sunt metotrexat, azatioprină, infliximab, etanercept sau corticosteroizi administrați pe cale orală pe o perioadă lungă de timp.
- un medicament care conține fluvoxamină (un medicament pentru tratamentul bolilor care includ anxietate și depresiei), enoxacină (un medicament pentru tratamentul infecțiilor bacteriene) sau cimetidină (un medicament pentru tratamentul ulcerelor gastrice sau arsurii în capul pieptului).

Efectul Daxas poate fi scăzut dacă este administrat concomitent cu rifampicină (antibiotic) sau cu fenobarbital, carbamazepină sau fenitoină (medicamente prescrise, în general, pentru tratamentul epilepsiei). Cereți sfatul medicului.

Daxas poate fi utilizat în același timp cu alte medicamente folosite în tratamentul BPOC, cum sunt corticosteroizi administrați pe cale orală sau bronhodilatatoare. Nu întrerupeți administrarea și nu scădeți dozele acestor medicamente, decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Nu trebuie să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament și trebuie să folosiți o metodă eficientă de contracepție în timpul tratamentului, deoarece Daxas poate fi nociv pentru copilul nenăscut.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Daxas nu influențează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Daxas conține lactoză.

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Daxas

Luăți întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

- **Pentru primele 28 de zile** – doza inițială recomandată este de un comprimat de 250 micrograme o dată pe zi.
 - Doza inițială este o doză mică utilizată pentru a ajuta corpul dumneavoastră să se obișnuiască cu medicamentul înainte ca dumneavoastră să începeți să luați doza completă. La această doză mică nu veți obține efectul complet al medicamentului - prin urmare este important să treceți la doza completă (numită ‘doză de întreținere’) după 28 de zile.
- **După 28 de zile** – doza de întreținere recomandată este de un comprimat de 500 micrograme o dată pe zi.

Înghițiți comprimatul cu o cantitate suficientă de apă. Puteți lua acest medicament cu sau fără alimente. Luați comprimatul la aceeași oră, în fiecare zi.

Este posibil efectele benefice maxime ale tratamentului cu Daxas să apară după mai multe săptămâni.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Daxas

Dacă ați luat mai multe comprimate decât trebuie, puteți avea următoarele simptome: durere de cap, greață, diaree, amețeli, palpitații, stare de confuzie, senzație de piele umedă și lipicioasă și tensiune arterială mică. Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului. Dacă este posibil, luați cu dumneavoastră medicamentul și acest prospect.

Dacă uitați să luați Daxas

Dacă uitați să luați un comprimat de Daxas la ora obișnuită, luați comprimatul imediat ce vă amintiți în aceeași zi. Dacă ați uitat să administrați într-o zi comprimatul de Daxas, continuați să luați medicamentul în ziua următoare, conform indicațiilor. Continuați să luați medicamentul la ora stabilită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

Dacă încetați să luați Daxas

Este important să continuați să luați Daxas atât timp cât v-a recomandat medicul dumneavoastră, chiar dacă nu mai prezentați simptome, pentru a menține controlul asupra funcției plămânilor.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

În primele săptămâni de tratament cu Daxas puteți avea diaree, greață, durere de cap sau de stomac. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aceste reacții adverse nu se rezolvă în primele săptămâni de tratament.

Unele reacții adverse pot fi grave. În cadrul studiilor clinice și după punerea pe piață a medicamentului au fost raportate cazuri rare de gânduri de sinucidere și comportament suicidar (incluzând sinucidere). Vă rugăm să vă adresați imediat medicului dumneavoastră dacă aveți gânduri de sinucidere. Mai puteți prezenta insomnie (frecvent), teamă fără motiv (mai puțin frecvent), nervozitate (rar), atac de panică (rar) sau stări depresive (rar).

În cazuri mai puțin frecvente pot să apară reacții alergice. Reacțiile alergice pot afecta pielea și, în cazuri rare, pot cauza umflarea pleoapelor, feței, buzelor și limbii, putând duce la dificultăți la respirație și/sau scădere a tensiunii arteriale și bătăi rapide ale inimii. În cazul unei reacții alergice, întrerupeți administrarea Daxas și adresați-vă imediat unui medic sau mergeți imediat la departamentul de primiri urgențe al celui mai apropiat spital. Luați cu dumneavoastră toate medicamentele și acest prospect pentru a furniza informații complete referitoare la tratamentele pe care le urmați.

Alte reacții adverse includ următoarele:

Reacții adverse frecvente (pot afecta mai puțin de 1 persoană din 10)

- diaree, greață, durere de stomac
- scădere în greutate, scădere a poftei de mâncare
- durere de cap

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta mai puțin de 1 persoană din 100)

- tremurături, senzație de învârtire (vertij), amețeli
- bătăi rapide sau neregulate ale inimii (palpitații)
- gastrită, vărsături
- reflux gastro-esofagian (regurgitare acidă), indigestie
- erupție trecătoare pe piele
- dureri și crampe ale mușchilor, slăbiciune musculară
- dureri de spate
- senzație de slăbiciune sau oboseală; stare de rău.

Reacții adverse rare (pot afecta mai puțin de 1 persoană din 1000)

- creștere a sânilor la bărbați
- reducere a simțului gustativ
- infecții ale tractului respirator (cu excepția pneumoniei)
- sânge în materiile fecale, constipație
- creștere a concentrațiilor enzimelor hepatice și musculare (detectate la testele de sânge)
- urticarie.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Daxas

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după "EXP:". Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Daxas

Substanța activă este roflumilast.

Fiecare comprimat filmat (comprimat) conține roflumilast 500 micrograme.

- Celelalte componente sunt:
 - Nucleu: lactoză monohidrat (vezi pct 2 "Daxas conține lactoză"), amidon de porumb, povidonă, stearat de magneziu,
 - Film: hipromeloză, macrogol 4000, dioxid de titan (E171) și oxid galben de fer (E172).

Cum arată Daxas și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate Daxas 500 micrograme sunt în forma literei „D”, de culoare galbenă, marcate pe una dintre fețe cu litera „D”.

Fiecare cutie conține 10, 14, 28, 30, 84, 90 sau 98 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

Fabricant

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

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>