Dan id-dokument fih l-informazzjoni dwar il-prodott approvata għal Daxas, bil-bidliet li saru mill-aħħar proċedura li affettwat l-informazzjoni dwar il-prodott (EMEA/H/C/001179/IA/0050) qed jiġu immarkati.

Għal aktar informazzjoni, ara s-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/epar/daxas>

**ANNESS I**

SOMMARJU TAL‑KARATTERISTIĊI TAL‑PRODOTT

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Daxas 250 mikrogramma pilloli

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kull pillola fiha 250 mikrogramma ta’ roflumilast.

Eċċipjent b’effett magħruf:

Kull pillola fiha 49.7 mg ta’ lactose monohydrate.

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

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Pillola.

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

**4. Tagħrif kliniku**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Daxas hu indikat bħala kura ta’ manteniment ta’ mard pulmonari ostruttiv kroniku (COPD) sever (FEV1 wara l-użu ta’ bronkodilatur, inqas minn 50% ta’ dak previst) assoċjat ma’ bronkite kronika f’pazjenti adulti bi storja ta’ aggravamenti frekwenti flimkien ma’ kura bi bronkodilatur.

**4.2 Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

Pożoloġija

*Doża tal-bidu*

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

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

*Doża ta’ manteniment*

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

*Anzjani*

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

*Indeboliment tal-kliewi*

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

*Indeboliment tal-fwied*

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

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

*Popolazzjoni pedjatrika*

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

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Il-pillola għandha tinbela’ mal-ilma u tittieħed fl-istess ħin kuljum. Il-pillola tista’ tittieħed mal-ikel jew fuq stonku vojt.

**4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

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

**4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

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

Prodotti mediċinali ta’ salvataġġ

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

Tnaqqis fil-piż

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

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

Kundizzjonijiet kliniċi speċjali

Minħabba nuqqas ta’ esperjenza rilevanti, il-kura b’roflumilast m’għandhiex tinbeda, jew kura eżistenti b’roflumilast għandha titwaqqaf f’pazjenti b’mard immunoloġiku sever (eż. infezzjoni tal-HIV, sklerosi multipla, lupus erythematosus, lewkoenċefalopatija multifokali progressiva), mard sever akut u infettiv, kanċers (ħlief karċinoma taċ-ċelluli bażali), jew pazjenti li jkunu qed jiġu kkurati bi prodotti mediċinali immunosoppressivi (jiġfieri methotrexate, azathioprine, infliximab, etanercept, jew kortikosterojdi orali li għandhom jittieħdu għal żmien twil; ħlief kortikosterojdi sistemiċi għal żmien qasir). L-esperjenza f’pazjenti b’infezzjonijiet moħbija bħal tuberkulosi, epatite virali, infezzjoni virali bil-herpes u herpes zoster hi limitata.

Pazjenti b’insuffiċjenza konġestiva tal-qalb (NYHA gradi 3 u 4) ma ġewx studjati u għalhekk il-kura ta’ dawn il-pazjenti mhijiex rakkomandata.

Disturbi psikjatriċi

Roflumilast hu assoċjat ma’ żieda fir-riskju ta’ disturbi psikjatriċi bħal insomnja, ansjetà, nervożità u dipressjoni. Każijiet rari ta’ ħsibijiet u mġiba suwiċidali, li jinkludu t‑twettiq ta’ suwiċidju, kienu osservati f’pazjenti bi jew mingħajr storja ta’ dipressjoni, ġeneralment fi żmien l‑ewwel ġimgħat ta’ kura (ara sezzjoni 4.8). Ir‑riskji u l‑benefiċċji tal‑bidu jew tat‑tkomplija tal‑kura b’roflumilast għandhom jiġu evalwati bir‑reqqa jekk il‑pazjenti jirrappurtaw sintomi psikjatriċi fil‑passat jew eżistenti jew jekk kura fl‑istess ħin bi prodotti mediċinali oħrajn li x’aktarx li jikkawżaw avvenimenti psikjatriċi hi intenzjonata. Roflumilast mhuwiex rakkomandat f’pazjenti bi storja ta’ dipressjoni assoċjata ma’ ħsibijiet jew imġiba suwiċidali. Il-pazjenti u min jieħu ħsiebhom għandhom jingħataw struzzjonijiet biex javżaw lil min jagħtihom ir-riċetta għall-mediċina, dwar kwalunkwe tibdil fl-imġiba jew fil-burdata u dwar kwalunkwe formazzjoni ta’ ħsibijiet ta’ suwiċidju. Jekk il-pazjenti sofrew minn sintomi psikjatriċi ġodda jew dawk eżistenti se jmorru għall-agħar, jew jekk ikun hemm ħsibijiet jew tentattivi ta’ suwiċidju, hu rakkomandat li l-kura b’roflumilast titwaqqaf.

Intollerabilità persistenti

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

Piż tal-ġisem <60 kg

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

Theophylline

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

Kontenut ta’ lactose

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

**4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħrajn u forom oħrajn ta’ interazzjoni**

Studji ta’ interazzjoni twettqu biss f’adulti.

Pass maġġuri fil-metaboliżmu ta’ roflumilast hu l-ossidazzjoni-N ta’ roflumilast għal roflumilast N-oxide minn CYP3A4 u CYP1A2. Kemm roflumilast kif ukoll roflumilast N-oxide għandhom attività intrinsika inibitorja ta’ phosphodiesterase-4 (PDE4). Għalhekk, wara l-għoti ta’ roflumilast, l-inibizzjoni totali ta’ PDE4 hi kkunsidrata li tkun l-effett kombinat kemm ta’ roflumilast kif ukoll ta’ roflumilast N-oxide. Studji dwar interazzjonijiet ma’ inibitur ta’ CYP1A2/3A4 enoxacin u l-inibituri CYP1A2/2C19/3A4 cimetidine u fluvoxamine rriżultaw f’żidiet fl-attività inibitorja totali ta’ PDE4 ta’ 25%, 47% u 59%, rispettivament. Id-doża ttestjata ta’ fluxoxamine kienet ta’ 50 mg. Kombinazzjoni ta’ roflumilast ma’ dawn is-sustanzi attivi tista’ twassal għal żieda fl-espożizzjoni u intollerabilità persistenti. F’dan il-każ, il-kura b’roflumilast għandha tiġi evalwata mill-ġdid (ara sezzjoni 4.4).

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

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

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

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

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Nisa li jista’ jkollhom it-tfal

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

Tqala

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

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

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

Treddigħ

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

Fertilità

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

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

Daxas m’għandu l-ebda effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni.

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-iktar reazzjonijiet avversi li kienu rrappurtati b’mod komuni huma dijarea (5.9%), tnaqqis fil-piż (3.4%), nawsja (2.9%), uġigħ addominali (1.9%) u uġigħ ta’ ras (1.7%). Dawn ir-reazzjonijiet avversi primarjament seħħew fl-ewwel ġimgħat tat-terapija u fil-biċċa l-kbira tagħhom fiequ mat-tkomplija tal-kura.

Lista f’tabella tar-reazzjonijiet avversi

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

Komuni ħafna (≥1/10); komuni (≥1/100 sa <1/10); mhux komuni (≥1/1,000 sa <1/100); rari

(≥1/10,000 sa <1/1,000); rari ħafna (<1/10,000), mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-dejta disponibbli).

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

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

| **Frekwenza**  **Sistema**  **tal-Klassifika tal-Organi** | **Komuni** | **Mhux komuni** | **Rari** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Disturbi fis-sistema immuni** |  | Sensittività eċċessiva | Anġjoedema |
| **Disturbi fis-sistema endokrinarja** |  |  | Ġinekomastija |
| **Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni** | Tnaqqis fil-piż Nuqqas ta’aptit |  |  |
| **Disturbi psikjatriċi** | Nuqqas ta’ rqad | Ansjetà | Ħsibijiet u mġiba suwiċidali  Dipressjoni  Nervożità  Attakk ta’ paniku |
| **Disturbi fis-sistema nervuża** | Uġigħ ta’ ras | Rogħda Vertigo  Sturdament | Disgewżja |
| **Disturbi fil-qalb** |  | Palpitazzjonijiet |  |
| **Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali** |  |  | Infezzjonijiet tal-apparat respiratorju (ħlief il-Pnewmonja) |
| **Disturbi gastro-intestinali** | Dijarea Nawsja Uġigħ addominali | Gastrite Rimettar  Mard ta’ rifluss gastro-esofagali Dispepsja | Ematokeżija Stitikezza |
| **Disturbi fil-fwied u fil-marrara** |  |  | Żieda fil-gammaGT Żieda f’aspartate aminotransferase (AST) |
| **Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda** |  | Raxx | Urtikarja |
| **Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi** |  | Spażmi tal-muskoli u dgħjufija Mijalġja Uġigħ fid-dahar | Żieda fil-creatine phosphokinase (CPK) fid-demm |
| **Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata** |  | Telqa Astenja Għeja |  |

Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula

Fl-istudji kliniċi u l-esperjenza ta’ wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq, kienu rrappurtati każijiet rari ta’ ħsibijiet u mġiba suwiċidali, inkluż suwiċidju. Il-pazjenti u min jieħu ħsiebhom għandhom jingħataw struzzjonijiet biex javżaw lil min jagħtihom ir-riċetta għall-mediċina jekk ikollhom kwalunkwe formazzjoni ta’ ħsibijiet ta’ suwiċidju (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali oħra

*Anzjani*

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

*Piż tal-ġisem <60 kg*

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

Kura fl-istess ħin b’antagonisti muskariniċi li jaġixxu għal żmien twil (LAMA)

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

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Doża eċċessiva**

Sintomi

Fi studji ta’ Fażi 1, is-sintomi li ġejjin ġew osservati f’rata ikbar wara dożi orali waħedhom ta’ 2,500 mikrogramma u doża waħda ta’ 5,000 mikrogramma (għaxar darbiet id-doża rakkomandata): uġigħ ta’ ras, mard gastrointestinali, sturdament, palpitazzjonijiet, mejt, tidlik tal-ġilda minħabba l-għaraq u pressjoni arterjali baxxa.

Ġestjoni

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

**5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

**5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

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

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

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

Effetti farmakodinamiċi

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

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

Effikaċja klinika u sigurtà

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Prova ta’ titrazzjoni tad-doża tal-bidu

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

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

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

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

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

Eliminazzjoni

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

Linearità/non‑linearità

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

Popolazzjonijiet speċjali

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

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

*Indeboliment tal-kliewi*

L-attività inibitorja totali ta’ PDE4 naqset b’9% f’pazjenti b’indeboliment sever tal-kliewi (tneħħija ta’ krejatinina ta’ 1030 ml/min). M’hemm bżonn tal-ebda aġġustament tad-doża.

*Indeboliment tal-fwied*

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

**5.3 Tagħrif ta’ qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

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

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

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

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

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

Tossiċità speċifika għal annimali gerriema fil‑mukuża nażali kienet osservata fi studji li saru dwar tossiċità u karċinoġeneċità minn dożi ripetuti. Jidher li l‑effett hu minħabba intermedju ADCP (4‑Amino‑3,5‑dichloro‑pyridine) N‑oxide li jifforma speċifikament fil‑mukuża olfattorja tal-annimali gerriema, b’affinità speċjali ta’ twaħħil f’dawn l‑ispeċi (jigifieri fil‑ġrieden, firien u ħamster).

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

Lactose monohydrate

Lamtu mill-qamħirrum

Povidone

Magnesium stearate

**6.2 Inkompatibbilitajiet**

Mhux applikabbli.

**6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

4 snin.

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

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

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

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

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

L-ebda ħtiġijiet speċjali.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

L-Iżvezja

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/10/636/008 28 pillola

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 5 ta’ Lulju 2011

Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta’ Mejju 2020

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

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

**1. ISEM IL‑PRODOTT MEDIĊINALI**

Daxas 500 mikrogramma pilloli miksija b’rita

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kull pillola fiha 500 mikrogramma ta’ roflumilast.

Eċċipjent b’effett magħruf:

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

Għal‑lista kompluta ta’ eċċipjenti ara sezzjoni 6.1.

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Pillola miksija b’rita (pillola).

Pillola ta’ 9 mm safra miksija b’rita, b’forma tal‑ittra D, imnaqqxa b“D” fuq naħa waħda.

**4. Tagħrif kliniku**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Daxas hu indikat għal kura ta’ manteniment ta’ mard pulmonari ostruttiv kroniku (COPD) sever (FEV1 wara l‑użu ta’ bronkodilatur, inqas minn 50% ta’ dak imbassar) assoċjat ma’ bronkite kronika f’pazjenti adulti bi storja ta’ aggravamenti frekwenti flimkien ma’ kura bi bronkodilatur.

**4.2 Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

Pożoloġija

*Doża tal-bidu*

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

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

*Doża ta’ manteniment*

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

*Anzjani*

L‑ebda aġġustament fid‑doża mhu meħtieġ.

*Indeboliment tal‑kliewi*

L‑ebda aġġustament fid‑doża mhu meħtieġ.

*Indeboliment tal‑fwied*

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

Pazjenti b’indeboliment moderat jew sever epatiku ikklassifikat bħala Child‑Pugh B jew Ċ m’għandhomx jieħdu Daxas (ara sezzjoni 4.3).

*Popolazzjoni pedjatrika*

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

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Għal użu orali.

Il‑pillola għandha tinbela’ mal‑ilma u tittieħed fl‑istess ħin kuljum. Il‑pillola tista’ jittieħed mal‑ikel jew fuq stonku vojt.

**4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

Indeboliment moderat jew sever epatiku (Child‑Pugh B jew Ċ).

**4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall‑użu**

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

Prodotti mediċinali ta’ salvataġġ

Daxas mhuwiex indikat bħala prodott mediċinali ta’ salvataġġ għas‑solliev ta’ bronkospażmi akuti.

Tnaqqis fil‑piż

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

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

Kundizzjonijiet kliniċi speċjali

Minħabba nuqqas ta’ esperjenza rilevanti, il‑kura b’roflumilast m’għandhiex tinbeda, jew kura eżistenti b’roflumilast għandha titwaqqaf f’pazjenti b’mard immunoloġiku sever (eż. infezzjoni bl‑HIV, sklerosi multipla, lupus erythematosus, lewkoenċefalopatija multifokali progressiva), mard sever akut u infettiv, kanċers (ħlief karċinoma taċ‑ċelluli bażali), jew pazjenti li jkunu qed jiġu kkurati bi prodotti mediċinali immunosoppressivi (i.e. methotrexate, azathioprine, infliximab, etanercept, jew kortikosterojdi orali li għandhom jittieħdu għal żmien twil; ħlief kortikosterojdi sistemiċi għal żmien qasir). L‑esperjenza f’pazjenti b’infezzjonijiet moħbija bħal tuberkulosi, epatite virali, infezzjoni virali bil‑herpes u herpes zoster hi limitata.

Pazjenti b’insuffiċjenza konġestiva tal‑qalb (NYHA gradi 3 u 4) ma ġewx studjati u għalhekk il‑kura ta’ dawn il‑pazjenti mhijiex rakkomandata.

Disturbi psikjatriċi

Roflumilast hu assoċjat ma’ żieda fir‑riskju ta’ disturbi psikjatriċi bħal nuqqas ta’ rqad, ansjetà, nervożità u dipressjoni. Każijiet rari ta’ ħsieb biex jitwettaq suwiċju u mġiba suwiċidali, li jinkludu t‑twettiq ta' suwiċidju, kienu osservati f’pazjenti bi jew mingħajr storja ta’ dipressjoni, ġeneralment fi żmien l‑ewwel ġimgħat ta’ trattament (ara sezzjoni 4.8) Ir‑riskji u l‑benefiċċji tal‑bidu jew tat‑tkomplija tal‑kura b’roflumilast għandhom jiġu evalwati bir‑reqqa jekk il‑pazjenti jirrappurtaw sintomi psikjatriċi fil‑passat jew eżistenti jew jekk kura fl‑istess ħin bi prodotti mediċinali oħrajn li x’aktarx li jikkawżaw avvenimenti psikjatriċi hi intenzjonata. Roflumilast mhuwiex rakkomandat f’pazjenti bi storja ta’ dipressjoni assoċjata ma’ ħsibijiet jew imġiba suwiċidali. Il‑pazjenti u min jieħu ħsiebhom għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex javżaw lil min jagħtihom ir‑riċetta għall-mediċina, dwar kwalunkwe tibdil fl‑imġiba jew fil‑burdata u dwar kwalunkwe formazzjoni ta’ ħsieb ta’ suwiċidju. Jekk il‑pazjenti ser ibatu minn sintomi psikjatriċi ġodda jew dawk eżistenti ser imorru għall‑agħar, jew jekk ikun hemm ħsibijiet jew tentattivi ta’ suwiċidju, huwa rakkomandat li l‑kura b’roflumilast titwaqqaf.

Intollerabilità persistenti

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

Piż tal-ġisem <60 kg

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

Theophylline

M’hemm l‑ebda dejta klinika biex tissapportja l‑kura fl‑istess ħin b’theophylline għal terapija ta’ manteniment. Għalhekk, l‑kura fl‑istess ħin b’theophylline mhijiex rakkommandata.

Kontenut ta’ lactose

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

**4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

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

Pass maġġuri fil‑metaboliżmu ta’ roflumilast hu l‑ossidazzjoni N ta’ roflumilast għal roflumilast N‑oxide minn CYP3A4 u CYP1A2. Kemm roflumilast kif ukoll roflumilast N‑oxide għandhom attività intrinsika inibitorja ta’ phosphodiesterase 4 (PDE4). Għalhekk, wara l‑għoti ta’ roflumilast, l‑inibizzjoni totali ta’ PDE4 hi kkunsidrata li tkun l‑effett kombinat kemm ta’ roflumilast kif ukoll ta’ roflumilast N‑oxide. Studji dwar interazzjonijiet ma’ inibitur ta’ CYP1A2/3A4 enoxacin u l‑impedituri CYP1A2/2C19/3A4 cimetidine u fluvoxamine rriżultaw f’żidiet tal‑attività inibitorja totali ta’ PDE4 ta’ 25%, 47% u 59%, rispettivament. Id‑doża ttestjata ta’ fluxoxamine kienet ta’ 50 mg. Kumbinazzjoni ta’ roflumilast ma’ dawn is‑sustanzi attivi tista’ twassal għal żieda fl‑espożizzjoni u intollerabilità persistenti. F’dan il‑każ, il‑kura b’roflumilast għandha tiġi evalwata mill‑ġdid (ara sezzjoni 4.4).

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

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

L‑ebda interazzjonijiet ma kienu osservati ma’ salbutamol, formoterol, budesonide li jinġibdu man‑nifs u ma’ montelukast, digoxin, warfarin, sildenafil u midazolam orali.

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

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Nisa li jista’ jkollhom it‑tfal

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

Tqala

Hemm dejta limitata dwar l‑użu ta’ roflumilast f’nisa tqal.

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

Intwera li roflumilast jgħaddi minn ġol‑plaċenta f’firien tqal.

Treddigħ

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

Fertilità

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

**4.7 Effetti fuq il‑ħila biex issuq u tħaddem magni**

Daxas m’għandu l‑ebda effett fuq il‑ħila biex issuq u tħaddem magni.

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L‑iktar reazzjonijiet avversi li kienu rrappurtati b’mod komuni huma dijarea (5.9%), tnaqqis fil‑piż (3.4%), nawseja (2.9%), uġigħ ta’ żaqq (1.9%) u wġigħ ta’ ras (1.7%). Dawn ir‑reazzjonijiet avversi primarjament seħħew fl‑ewwel ġimgħat tat‑terapija u fil‑biċċa l‑kbira tagħhom fiequ mat‑tkomplija tal‑kura.

Lista f’tabella ta’ reazzjonijiet avversi

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

Komuni ħafna (≥1/10); komuni (≥1/100 sa <1/10); mhux komuni (≥1/1,000 sa <1/100); rari

(≥1/10,000 sa <1/1,000); rari ħafna (<1/10,000), mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid‑data disponibbli).

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

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

| **Frekwenza**  **Sistema**  **tal-Klassifika**  **tal-Organi** | **Komuni** | **Mhux komuni** | **Rari** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Disturbi fis‑sistema immuni** |  | Sensittività eċċessiva | Anġjoedema |
| **Disturbi fis‑sistema endokrinarja** |  |  | Ġinekomastija |
| **Disturbi fil‑metaboliżmu u n‑nutrizzjoni** | Tnaqqis fil‑piż Nuqqas t’aptit |  |  |
| **Disturbi psikjatriċi** | Nuqqas ta’ rqad | Ansjetà | Ħsibijiet u mġiba suwiċidali  Dipressjoni Nervożità  Attakk ta’ paniku |
| **Disturbi fis‑sistema nervuża** | Uġigħ ta’ ras | Rogħda  Mejt  Sturdament | Indeboliment fis‑sens tat‑togħma |
| **Disturbi fil‑qalb** |  | Palpitazzjonijiet |  |
| **Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali** |  |  | Infezzjonijiet tal‑apparat respiratorju (ħlief il‑Pnewmonja) |
| **Disturbi gastro‑intestinali** | Dijarea Nawseja Uġigħ addominali | Gastrite Rimettar  Mard tar‑rifluss gastroesofagali Dispepsja | Ematokeżija Stitikezza |
| **Disturbi fil‑fwied u fil‑marrara** |  |  | Żieda fil‑gamma‑GT Żieda f’aspartate aminotransferase (AST) |
| **Disturbi fil-ġilda u fit‑tessuti ta’ taħt il‑ġilda** |  | Raxx | Urtikarja |
| **Disturbi muskolu‑skeletriċi u tat‑tessuti konnettivi** |  | Spażmi tal‑muskoli u dgħjufija Mijalġja Uġigħ fid‑dahar | Żieda fil‑creatine phosphokinase (CPK) fid‑demm |
| **Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata** |  | Telqa  Astenja Għeja kbira |  |

Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula

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

Popolazzjonijiet speċjali oħra

*Anzjani*

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

*Piż tal-ġisem <60 kg*

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

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

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

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

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l‑awtorizzazzjoni tal‑prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal‑bilanċ bejn il‑benefiċċju u r‑riskju tal‑prodott mediċinali. Il‑professjonisti dwar il‑kura tas‑saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Doża eċċessiva**

Sintomi

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

Ġestjoni

F’każ ta’ doża eċċessiva, hu rakkomandat li kura medika adattata ta’ appoġġ tiġi pprovduta. Billi roflumilast jeħel ħafna mal‑proteina, l‑emodijalisi mhix mistennija li tkun metodu effiċjenti għat‑tneħħija tiegħu. Mhux magħruf jekk roflumilast jistax jitneħħa permezz ta’ dijalisi peritoneali.

**5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

**5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

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

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

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

Effetti farmakodinamiċi

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

F’pazjenti b’COPD, roflumilast naqqas in‑newtrofili fl‑isputum. Flimkien ma’ dan, roflumilast naqqas l‑influss ta’ newtrofili u eosinofili ġol‑passaġġi tan‑nifs ta’ voluntiera b’saħħithom li kienu *endotoxin challenged*.

Effikaċja klinika u sigurtà

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

L‑istudji li damu sena kienu jinkludu pazjenti bi storja medika ta’ COPD minn sever sa sever ħafna [FEV1 (volum respiratorju sfurzat f’sekonda) ta’ ≤50% ta’ dak imbassar] assoċjat ma’ bronkite kronika, b’mill‑inqas aggravament wieħed dokumentat fis‑sena ta’ qabel u b’sintomi fil‑linja bażi kif stabbilit minn punteġġ ta’ sogħla u sputum. Beta‑agonisti li jaġixxu għal żmien twil (LABAs) kienu permessi fl‑istudji u ntużaw f’madwar 50% tal‑popolazzjoni tal‑istudju. Antikolinerġiċi li jaġixxu għal żmien qasir (SAMAs) kienu permessi għal dawk il‑pazjenti li ma kinux qed jieħdu LABAs. Prodotti mediċinali ta’ salvataġġ (salbutamol jew albuterol) kienu permessi skont il‑ħtieġa. L‑użu ta’ kortikosterojdi li jinġibdu man‑nifs u theophylline kien ipprojbit matul l‑istudji. Pazjenti mingħajr ebda storja medika ta’ aggravamenti kienu esklużi.

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

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

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

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

L-istudju RO-2455-404-RD kien studju ta’ sena f’pazjenti COPD b’linja bażi (qabel il-mediċina li twassa’ l-bronki) ta’ FEV1 <50% tan-normali previst u storja medika ta’ aggravar frekwenti. L-istudju analizza l-effett ta’ roflumilast fuq ir-rata t’aggravar ta' COPD f’pazjenti trattati b’kombinazzjonijiet fissi ta’ LABA u kortikosterojdi li jittieħdu man-nifs meta mqabbla ma’ plaċebo. Total ta’ 1935 pazjent ġew magħżula b’mod każwali għal mediċina double-blind u madwar 70% kienu qed jużaw antagonista muskariniku li jaġixxi għal żmien twil (LAMA) matul il‑kors tal-prova. Il-punt aħħari primarju kien tnaqqis fir-rata ta’ aggravar ta' COPD moderat jew sever għal kull pazjent kull sena. Ir-rata ta’ aggravar ta' COPD severa u bidliet fl-FEV1 kienu evalwati bħala punti aħħarin sekondarji prinċipali.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Prova ta’ titrazzjoni tad-doża tal-bidu

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

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

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

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

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

Eliminazzjoni

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

Linearità/non‑linearità

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

Popolazzjonijiet speċjali

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

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

*Indeboliment tal‑kliewi*

L‑attività inibitorja totali ta’ PDE4 naqset b’9% f’pazjenti b’indeboliment sever tal‑kliewi (tneħħija ta’ krejatinina ta’ 10‑30 ml/min). L‑ebda aġġustament fid‑doża mhu meħtieġ.

*Indeboliment epatiku*

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

**5.3 Tagħrif ta’ qabel l‑użu kliniku dwar is‑sigurtà**

M’hemm l‑ebda evidenza għal potenzjal immunotossiku, fototossiku jew sensibilizzazzjoni tal‑ġilda.

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

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

Ir‑rilevanza ta’ dawn is‑sejbiet għall‑bnedmin mhijiex magħrufa.

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

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

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

Qalba

Lactose monohydrate

Maize starch

Povidone

Magnesium stearate

Kisja

Hypromellose

Macrogol (4000)

Titanium dioxide (E171)

Iron oxide yellow (E172)

**6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

**6.3 Żmien kemm idum tajjeb il‑prodott mediċinali**

3 snin

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall‑ħażna**

Din il‑mediċina m’għandhiex bżonn ħażna speċjali.

**6.5 In‑natura tal‑kontenitur u ta’ dak li hemm ġo fih**

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

Jista’ jkun li mhux il‑pakketti tad‑daqsijiet kollha jkunu fis‑suq.

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema**

L‑ebda ħtiġijiet speċjali.

**7. DETENTUR TAL‑AWTORIZZAZZJONI GĦAT‑TQEGĦID FIS‑SUQ**

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

L-Isvezja

**8. NUMRU(I) TAL‑AWTORIZZAZZJONI GĦAT‑TQEGĦID FIS‑SUQ**

EU/1/10/636/001 10 pilloli miksija b’rita

EU/1/10/636/002 30 pillola miksija b’rita

EU/1/10/636/003 90 pillola miksija b’rita

EU/1/10/636/004 14-il pillola miksija b’rita

EU/1/10/636/005 28 pillola miksija b’rita

EU/1/10/636/006 84 pillola miksija b’rita

EU/1/10/636/007 98 pillola miksija b’rita

**9. DATA TAL‑EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL‑AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 05 ta’ Lulju 2010

Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta’ Mejju 2020

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT‑TEST**

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

**ANNESS II**

**A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL‑LOTT**

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

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL‑AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

**D. KOndizzjonijiet jew restrizzjonijiet fir-rigward tal-użu siGur u effikaċi tal-prodott mediċinali**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL‑ĦRUĠ TAL‑LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Corden Pharma GmbH

Otto-Hahn-Strasse 1

68723 Plankstadt

Il-Ġermanja

B. KoNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL‑PROVVISTA U L‑UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir‑riċetta tat‑tabib.

Ċ KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL‑AWTORIZZAZZJONI GĦAT‑TQEGĦID FIS-SUQ

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

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

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

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

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

Barra minn hekk, RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

Meta l‑preżentazzjoni ta’ PSUR u l‑aġġornament ta’ RMP jikkoinċidu, dawn għandhom jiġu ppreżentati fl-istess ħin.

**ANNESS III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF**

A. TIKKETTAR

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA’ BARRA GĦALL-FOLJA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Daxas 250 mikrogramma pilloli

roflumilast

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

Kull pillola fiha 250 mikrogramma ta’ roflumilast.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

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

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

28 pillola – pakkett tal-bidu ta’ 28 jum

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

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

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

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

L-Iżvezja

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

EU/1/10/636/008 28 pillola

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

daxas 250 mcg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJI**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Daxas 250 mikrogramma pilloli

roflumilast

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

AstraZeneca (logo ta’ AstraZeneca)

**3. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OĦRAJN**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL‑PAKKETT TA’ BARRA**

**KAXXA TAL‑KARTUN TA’ BARRA GĦALL‑FOLJA**

**1. ISEM TAL‑PRODOTT MEDIĊINALI**

Daxas 500 mikrogramma pilloli miksija b’rita

roflumilast

**2. DIKJARAZZJONI TAS‑SUSTANZA ATTIVA**

Kull pillola fiha 500 mikrogramma ta’ roflumilast.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Fih lactose. Ara l‑fuljett ta’ tagħrif għal aktar tagħrif.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

10 pilloli miksija b’rita

14 pillola miksija b’rita

28 pillola miksija b’rita

30 pillola miksija b’rita

84 pillola miksija b’rita

90 pillola miksija b’rita

98 pillola miksija b’rita

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l‑fuljett ta’ tagħrif qabel l‑użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L‑PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT‑TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit‑tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR‑RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL‑PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD‑DETENTUR TAL‑AWTORIZZAZZJONI GĦAT‑TQEGĦID FIS‑SUQ**

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

L-Isvezja

**12. NUMRU(I) TAL‑AWTORIZZAZZJONI GĦAT‑TQEGĦID FIS‑SUQ**

EU/1/10/636/001 10 pilloli miksija b’rita

EU/1/10/636/002 30 pillola miksija b’rita

EU/1/10/636/003 90 pillola miksija b’rita

EU/1/10/636/004 14 pillola miksija b’rita

EU/1/10/636/005 28 pillola miksija b’rita

EU/1/10/636/006 84 pillola miksija b’rita

EU/1/10/636/007 98 pillola miksija b’rita

**13. NUMRU TAL‑LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L‑UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL‑BRAILLE**

daxas 500 mcg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL‑FOLJI JEW FUQ L‑ISTRIXXI**

**FOLJI**

**1. ISEM TAL‑PRODOTT MEDIĊINALI**

Daxas 500 mikrogramma pilloli

roflumilast

**2. ISEM TAD‑DETENTUR TAL‑AWTORIZZAZZJONI GĦAT‑TQEGĦID FIS‑SUQ**

AstraZeneca AB (AstraZeneca logo)

**3. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL‑LOTT**

Lott

**5. OĦRAJN**

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL‑FOLJI JEW FUQ L‑ISTRIXXI**

**strixxa bil-kalendarju**

**1. ISEM TAL‑PRODOTT MEDIĊINALI**

Daxas 500 mikrogramma pilloli

roflumilast

**2. ISEM TAD‑DETENTUR TAL‑AWTORIZZAZZJONI GĦAT‑TQEGĦID FIS‑SUQ**

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

**3. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL‑LOTT**

Lott

**5. OĦRAJN**

Tnejn Tlieta Erbgħa Ħamis Ġimgħa Sibt Ħadd

B. FULJETT TA’ TAGĦRIF

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-pazjenti**

**Daxas 250 mikrogramma pilloli**

roflumilast

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

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

**F᾽dan il-fuljett**

1. X’inhu Daxas u għalxiex jintuża

2. X’għandek tkun taf qabel ma tieħu Daxas

3. Kif għandek tieħu Daxas

4. Effetti sekondarji possibbli

5. Kif taħżen Daxas

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1 X’inhu Daxas u għalxiex jintuża**

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

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

**2. X’għandek tkun taf qabel ma tieħu Daxas**

**Tiħux Daxas**

jekk inti allerġiku għal roflumilast jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6)

jekk għandek problemi moderati jew severi tal-fwied.

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek qabel tieħu Daxas.

Attakki f’daqqa ta’ qtugħ ta’ nifs

Daxas mhuwiex intenzjonat għall-kura ta’ attakk għall-għarrieda ta’ qtugħ ta’ nifs (bronkospażmi akuti). Sabiex jittaffa attakk għall-għarrieda ta’ qtugħ ta’ nifs, hu importanti ħafna li t-tabib tiegħek jagħtik mediċina oħra li tkun disponibbli għalik il-ħin kollu u li tista’ tilqa’ għal attakk bħal dan. Daxas mhux se jgħinek f’din is-sitwazzjoni.

Piż tal-ġisem

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

Mard ieħor

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

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

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

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

Sintomi li għandek tkun konxju dwarhom

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

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

**Tfal u adolexxenti**

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

**Mediċini oħra u Daxas**

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

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

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

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

**Tqala u treddigħ**

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

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

**Sewqan u tħaddim ta' magni**

Daxas m’għandu l-ebda effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni.

**Daxas fih lactose**

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

**3. Kif għandek tieħu Daxas**

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

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

Ibla’ l-pillola ma’ ftit ilma. Tista’ tieħu din il-mediċina mal-ikel jew fuq stonku vojt. Ħu l-pillola fl-istess ħin kuljum.

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

**Jekk tieħu Daxas aktar milli suppost**

Jekk ħadt aktar pilloli milli suppost, inti tista’ tesperjenza s-sintomi li ġejjin:  
uġigħ ta’ ras, nawsja, dijarea, sturdament, tħoss qalbek tħabbat, rasek fl-arja, għarqana u bi pressjoni tad-demm baxxa. Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek immedjatment. Jekk ikun possibbli, ħu l-mediċina u dan il-fuljett miegħek.

**Jekk tinsa tieħu Daxas**

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

**Jekk tieqaf tieħu Daxas**

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

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

**4. Effetti sekondarji possibbli**

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

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

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

F’każijiet mhux komuni jistgħu jseħħu reazzjonijiet allerġiċi. Reazzjonijiet allerġiċi jistgħu jaffettwaw il-ġilda u f’każijiet rari jikkawżaw nefħa fit-tebqa tal-għajn, fil-wiċċ, xofftejn u l-ilsien, li possibbilment iwasslu għal diffikultajiet fit-teħid ta’ nifs u/jew tnaqqis fil-pressjoni tad-demm u qalb li tħabbat b’mod aktar mgħaġġel. F’każ ta’ reazzjoni allerġika, waqqaf Daxas u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih, jew mur minnufih fid-dipartiment tal-emerġenza tal-eqreb sptar. Ħu l-mediċini kollha miegħek u ħu dan il-fuljett miegħek u agħti l-informazzjoni kollha dwar il-mediċini attwali li qed tieħu.

Effetti sekondarji oħra jinkludu dawn li ġejjin:

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

* dijarea, nawsja, uġigħ fl-istonku
* tnaqqis fil-piż, nuqqas ta’ aptit
* uġigħ ta’ ras

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

* rogħda, tħoss rasek iddur bik (vertigo), sturdament
* tħoss taħbit mgħaġġel jew irregolari tal-qalb (palpitazzjonijiet)
* gastrite, rimettar
* rifluss tal-aċidu tal-istonku għal ġol-gerżuma (rigurġitazzjonijiet tal-aċidu), indiġestjoni
* raxx
* uġigħ, dgħjufija muskolari jew bugħawwieġ fil-muskoli
* uġigħ fid-dahar
* sensazzjoni ta’ dgħjufija jew għeja, ma tħossokx tajjeb.

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

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

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla f’[Appendiċi V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Daxas**

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

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

Din il-mediċina m’għandhiex bżonn ħażna speċjali.

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

**6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Daxas**

Is-sustanza attiva hi roflumilast.

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

**Kif jidher Daxas u l-kontenut tal-pakkett**

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

Kull pakkett fih 28 pillola.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

L-Iżvezja

**Manifattur**

Corden Pharma GmbH

Otto-Hahn-Strasse 1

68723 Plankstadt

Il-Ġermanja

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  AstraZeneca S.A./N.V.  Tel: +32 2 370 48 11 | **Lietuva**  UAB AstraZenecaLietuva  Tel: +370 5 2660550 |
| **България**  АстраЗенека България ЕООД  Тел.: +359 24455000 | **Luxembourg/Luxemburg**  AstraZeneca S.A./N.V.  Tél/Tel: +32 2 370 48 11 |
| **Česká republika**  AstraZeneca Czech Republic s.r.o.  Tel: +420 222 807 111 | **Magyarország**  AstraZeneca Kft.  Tel.: +36 1 883 6500 |
| **Danmark**  AstraZeneca A/S  Tlf: +45 43 66 64 62 | **Malta**  Associated Drug Co. Ltd  Tel: +356 2277 8000 |
| **Deutschland**  AstraZeneca GmbH  Tel: +49 40 809034100 | **Nederland**  AstraZeneca BV  Tel: +31 85 808 9900 |
| **Eesti**  AstraZeneca  Tel: +372 6549 600 | **Norge**  AstraZeneca AS  Tlf: +47 21 00 64 00 |
| **Ελλάδα**  AstraZeneca A.E.  Τηλ: +30 210 6871500 | **Österreich**  AstraZeneca Österreich GmbH  Tel: +43 1 711 31 0 |
| **España**  AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.  Tel: +34 91 301 91 00 | | **Polska**  AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 245 73 00 |
| **France**  AstraZeneca  Tél: +33 1 41 29 40 00 | | **Portugal**  AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.  Tel: +351 21 434 61 00 |
| **Hrvatska**  AstraZeneca d.o.o.  Tel: +385 1 4628 000 | | **România**  AstraZeneca Pharma SRL  Tel: +40 21 317 60 41 |
| **Ireland**  AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC  Tel: +353 1609 7100 | | **Slovenija**  AstraZeneca UK Limited  Tel: +386 1 51 35 600 |
| **Ísland**  Vistor  Sími: +354 535 7000 | | **Slovenská republika**  AstraZeneca AB, o.z.  Tel: +421 2 5737 7777 |
| **Italia**  Simesa S.p.A.  Tel: +39 02 00704500 | | **Suomi/Finland**  AstraZeneca Oy  Puh/Tel: +358 10 23 010 |
| **Κύπρος**  Αλέκτωρ Φαρµακευτική Λτδ  Τηλ: +357 22490305 | | **Sverige**  AstraZeneca AB  Tel: +46 8 553 26 000 |
| **Latvija**  SIA AstraZeneca Latvija  Tel: +371 67377100 | |  |

**Dan il-fuljett kien approvat l-aħħar f’**

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

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent**

**Daxas 500 mikrogramma** **pilloli miksija b’rita**

roflumilast

**Aqra sew dan il‑fuljett kollu qabel tibda tieħu din il‑mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

‑ Żomm dan il‑fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.

‑ Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit‑tabib jew lill‑ispiżjar tiegħek.

‑ Din il‑mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M’għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista’ tagħmlilhom il‑ħsara, anki jekk ikollhom l‑istess sinjali ta’ mard bhal tiegħek.

‑ Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit‑tabib jew lill‑ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m’huwiex elenkat f’dan il‑fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F’dan il‑fuljett:**

1. X’inhu Daxas u għal xiex jintuża

2. X’għandek tkun taf qabel ma tieħu Daxas

3. Kif għandek tieħu Daxas

4. Effetti sekondarji possibbli

5. Kif taħżen Daxas

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu Daxas u għal xiex jintuża**

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

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

**2. X’għandek tkun taf qabel ma tieħu Daxas**

**Tieħux Daxas**

‑ jekk inti allerġiku għal roflumilast jew għal xi sustanzi oħra ta’ din il‑mediċina (elenkati fis‑sezzjoni 6)

‑ jekk għandek problemi moderati jew severi tal‑fwied.

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit‑tabib jew l‑ispiżjar tiegħek qabel tieħu Daxas

Attakki f’daqqa ta’ qtugħ ta’ nifs

Daxas mhuwiex intenzjonat għall‑kura ta’ attakk għall-għarrieda ta’ qtugħ ta’ nifs (bronkospażmi akuti). Sabiex jittaffa attakk għall‑għarrieda ta’ qtugħ ta’ nifs, hu importanti ħafna li t‑tabib tiegħek jagħtik mediċina oħra li tkun disponibbli għalik il‑ħin kollu u li tista’ tilqa’ għal attakk bħal dan. Daxas mhux ser jgħinek f’din is‑sitwazzjoni.

Piż tal-ġisem

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

Mard ieħor

Daxas mhuwiex rakkomandat jekk għandek xi wieħed jew aktar tal‑mard li ġej:

- mard immunoloġiku sever bħal infezzjoni bl‑HIV, sklerosi multipla (MS), lupus erythematosus (LE), jew lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML)

- mard sever akut u infettiv bħal epatite akuta

- kanċer (ħlief karċinoma taċ‑ċelluli bażali, tip ta’ kanċer tal‑ġilda li jikber bil‑mod)

- jew indeboliment sever tal‑funzjoni tal‑qalb.

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

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

Sintomi li għandek tkun konxju dwarhom

Jista’ jkollok dijarea, nawseja, uġigħ ta’ żaqq jew uġigħ ta’ ras matul l‑ewwel ġimgħat ta’ kura b’Daxas. Kellem lit‑tabib tiegħek jekk dawn l‑effetti sekondarji ma jfiqux matul l‑ewwel ġimgħat ta’ kura.

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

**Tfal u adolexxenti**

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

**Mediċini oħra u Daxas**

Għid lit‑tabib jew lill‑ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l‑aħħar jew tista’ tieħu xi mediċini oħra, b’mod partikolari dawn li ġejjin.

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

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

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

**Tqala u treddigħ**

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

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

Itlob il‑parir tat‑tabib jew ta’ l‑ispiżjar tiegħek qabel tieħu xi mediċina.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Daxas m’għandu l‑ebda effett fuq il‑ħila biex issuq u tħaddem magni.

**Daxas fih lactose**

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

**3. Kif għandek tieħu Daxas**

Dejjem għandek tieħu din il‑mediċina skont il‑parir eżatt tat‑tabib. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat‑tabib jew ma’ l‑ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

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

Ibla’ l‑pillola ma’ ftit ilma. Tista’ tieħu din il‑mediċina ma’ l‑ikel jew fuq stonku vojt. Ħu l‑pillola fl‑istess ħin kuljum.

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

**Jekk tieħu Daxas aktar milli suppost**

Jekk ħadt aktar pilloli milli suppost, inti tista’ tesperjenza s‑sintomi li ġejjin:  
uġigħ ta’ ras, dardir, dijarea, sturdament, tħoss qalbek tħabbat, rasek fl-arja, għarqana u bi pressjoni baxxa. Għid lit‑tabib jew lill‑ispiżjar tiegħek immedjatment. Jekk ikun possibbli, ħu l‑mediċina u dan il‑fuljett miegħek.

**Jekk tinsa tieħu Daxas**

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

**Jekk tieqaf tieħu Daxas**

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

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l‑użu ta’ din il‑mediċina, staqsi lit‑tabib jew lill‑ispiżjar tiegħek.

**4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il‑mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd.

Inti tista’ tesperjenza dijarea, dardir, uġigħ fl‑istonku jew uġigħ ta’ ras matul l‑ewwel ġimgħat ta’ trattament b’Daxis. Kellem lit‑tabib tiegħek jekk dawn l‑effetti sekondarji ma jirrisolvux ruħhom fi żmien ftit ġimgħat ta’ trattament.

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

F’każijiet mhux komuni kien hemm reazzjonijiet allerġiċi. Reazzjonijiet allerġiċi jistgħu jaffettwaw il‑ġilda u f’każijiet rari jikkawżaw nefħa fit-tebqa tal‑għajn, fil‑wiċċ, xofftejn u l‑ilsien, li possibbilment iwasslu għal diffikultajiet fit‑teħid ta’ nifs u/jew waqgħa fil‑pressjoni tad‑demm u qalb li tħabbat b’mod aktar mgħaġġel. F’każ ta’ reazzjoni allerġika, waqqaf Daxas u kkuntattja lit‑tabib tiegħek minnufih, jew mur minnufih fid‑dipartiment tal‑emerġenza tal‑eqreb sptar. Ħu l‑mediċini kollha miegħek u ħu dan il‑fuljett miegħek u agħti l‑informazzjoni kollha dwar il‑mediċini attwali li qed tieħu.

Effetti sekondarji oħra jinkludu dawn li ġejjin:

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

* dijarea, tqalligħ, uġigħ f;‑istonku
* tnaqqis fil‑piż, nuqqas t’aptit
* uġigħ ta’ ras

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

* rogħda, tħoss rasek iddur bik (mejt), sturdament
* tħoss taħbit mgħaġġel jew irregolari tal‑qalb (palpitazzjonijiet)
* gastrite, rimettar
* rifluss tal‑aċidu tal‑istonku għal ġol‑gerżuma (rigurġitazzjonijiet tal‑aċidu), indiġestjoni
* raxx
* uġigħ, dgħufija muskolari jew bugħawwieġ fil‑muskoli
* uġigħ fid‑dahar
* sensazzjoni ta’ dgħufija jew għeja; ma tħossokx tajjeb.

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

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

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit‑tabib jew lill‑ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f’dan il‑fuljett.Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas‑sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Billi tirrapporta l‑effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is‑sigurtà ta’ din il‑mediċina.

**5. Kif taħżen Daxas**

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

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

Din il‑mediċina m’għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tarmix mediċini mal‑ilma tad‑dranaġġ jew mal‑iskart domestiku. Staqsi lill‑ispiżjar dwar kif għandek tarmi mediċini li m’għandekx tuża. Dawn il‑miżuri jgħinu għall‑protezzjoni tal‑ambjent.

**6. Kontenut tal‑pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Daxas**

* Is‑sustanza attiva hi roflumilast.

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

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

**Kif jidher Daxas u l‑kontenut tal‑pakkett**

Daxas 500 mikrogramma pilloli miksija b’rita huma sofor, pilloli miksija b’rita b’forma tal‑ittra D, imnaqqxa b’‘D’ fuq naħa waħda.

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

Jista’ jkun li mhux il‑pakketti tad‑daqsijiet kollha jkunu fis‑suq.

**Detentur tal‑Awtorizzazzjoni għat‑Tqegħid fis‑Suq**

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

L-Isvezja

**Manifattur**

Corden Pharma GmbH

Otto-Hahn-Strasse 1

68723 Plankstadt

Il-Ġermanja

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  AstraZeneca S.A./N.V.  Tel: +32 2 370 48 11 | **Lietuva**  UAB AstraZenecaLietuva  Tel: +370 5 2660550 |
| **България**  АстраЗенека България ЕООД  Тел.: +359 24455000 | **Luxembourg/Luxemburg**  AstraZeneca S.A./N.V.  Tél/Tel: +32 2 370 48 11 |
| **Česká republika**  AstraZeneca Czech Republic s.r.o.  Tel: +420 222 807 111 | **Magyarország**  AstraZeneca Kft.  Tel.: +36 1 883 6500 |
| **Danmark**  AstraZeneca A/S  Tlf: +45 43 66 64 62 | **Malta**  Associated Drug Co. Ltd  Tel: +356 2277 8000 |
| **Deutschland**  AstraZeneca GmbH  Tel: +49 40 809034100 | **Nederland**  AstraZeneca BV  Tel: +31 85 808 9900 |
| **Eesti**  AstraZeneca  Tel: +372 6549 600 | **Norge**  AstraZeneca AS  Tlf: +47 21 00 64 00 |
| **Ελλάδα**  AstraZeneca A.E.  Τηλ: +30 210 6871500 | **Österreich**  AstraZeneca Österreich GmbH  Tel: +43 1 711 31 0 |
| **España**  AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.  Tel: +34 91 301 91 00 | | **Polska**  AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 245 73 00 |
| **France**  AstraZeneca  Tél: +33 1 41 29 40 00 | | **Portugal**  AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.  Tel: +351 21 434 61 00 |
| **Hrvatska**  AstraZeneca d.o.o.  Tel: +385 1 4628 000 | | **România**  AstraZeneca Pharma SRL  Tel: +40 21 317 60 41 |
| **Ireland**  AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC  Tel: +353 1609 7100 | | **Slovenija**  AstraZeneca UK Limited  Tel: +386 1 51 35 600 |
| **Ísland**  Vistor  Sími: +354 535 7000 | | **Slovenská republika**  AstraZeneca AB, o.z.  Tel: +421 2 5737 7777 |
| **Italia**  Simesa S.p.A.  Tel: +39 02 00704500 | | **Suomi/Finland**  AstraZeneca Oy  Puh/Tel: +358 10 23 010 |
| **Κύπρος**  Αλέκτωρ Φαρµακευτική Λτδ  Τηλ: +357 22490305 | | **Sverige**  AstraZeneca AB  Tel: +46 8 553 26 000 |
| **Latvija**  SIA AstraZeneca Latvija  Tel: +371 67377100 | |  |

**Dan il‑fuljett kien rivedut approvat l‑aħħar f’**

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