

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Daxas 250 microgramas comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 250 microgramas de roflumilaste.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 49,7 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimido redondo, branco a esbranquiçado, com 5 mm de diâmetro, com a gravação “D” num lado e “250” no outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Daxas é indicado para o tratamento de manutenção da doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) grave (FEV₁ pós-broncodilatador inferior a 50% do previsto) associada a bronquite crónica em doentes adultos com história de exacerbações frequentes como complemento do tratamento broncodilatador.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Dose inicial

A dose inicial recomendada é um comprimido de roflumilaste 250 microgramas uma vez por dia, durante 28 dias.

Esta dose inicial é destinada a reduzir as reações adversas e a descontinuação do doente ao iniciar o tratamento, mas é uma dose subterapêutica. Desta forma, a dose de 250 microgramas só deve ser utilizada como dose inicial (ver secções 5.1 e 5.2).

Dose de manutenção

Após 28 dias de tratamento com a dose inicial de 250 microgramas, a dose tem de ser ajustada para um comprimido de roflumilaste 500 microgramas uma vez por dia.

Pode ser necessário tomar roflumilaste 500 microgramas durante várias semanas para se obter o efeito completo (ver secções 5.1 e 5.2). Roflumilaste 500 microgramas foi estudado em ensaios clínicos com duração até um ano, e destina-se ao tratamento de manutenção.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste da dose.

Compromisso renal

Não é necessário ajuste da dose.

Compromisso hepático

Os dados clínicos obtidos com roflumilaste em doentes com compromisso hepático ligeiro classificado como Child-Pugh A são insuficientes para recomendar ajuste da dose (ver secção 5.2) e, portanto, Daxas deve ser utilizado com precaução nestes doentes.

Os doentes com compromisso hepático moderado ou grave classificado como Child-Pugh B ou C não podem tomar Daxas (ver secção 4.3).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Daxas na população pediátrica (idade inferior a 18 anos) para a indicação de DPOC.

Modo de administração

Para administração por via oral.

O comprimido deve ser engolido com água e tomado todos os dias à mesma hora. O comprimido pode ser tomado com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
Compromisso hepático moderado ou grave (Child-Pugh B ou C).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Todos os doentes devem ser informados sobre os riscos de Daxas e das precauções para a utilização segura antes de iniciar o tratamento.

Terapêutica de emergência

Daxas não é indicado como terapêutica de emergência para o alívio de broncospasmos agudos.

Redução de peso

Nos estudos com a duração de 1 ano (M2-124, M2-125), a redução de peso corporal ocorreu mais frequentemente em doentes tratados com roflumilaste comparativamente aos doentes tratados com placebo. Após descontinuação do tratamento com roflumilaste, a maioria dos doentes recuperou o peso após 3 meses.

O peso corporal dos doentes com baixo peso deve ser verificado em cada visita. Os doentes devem ser aconselhados a verificar o seu peso de forma regular. No caso de uma perda de peso injustificada e clinicamente pronunciada, a toma de roflumilaste deve ser interrompida e o peso corporal deve continuar a ser monitorizado.

Condições clínicas especiais

Devido à falta de experiência relevante, o tratamento com roflumilaste não deve ser iniciado ou o tratamento atual com roflumilaste deve ser interrompido em doentes com doenças imunológicas graves (por exemplo, infeção por VIH, esclerose múltipla, lúpus eritematoso, leucoencefalopatia multifocal progressiva), doenças infecciosas agudas graves, cancro (exceto o carcinoma de células basais) ou doentes em tratamento com medicamentos imunossuppressores (i.e. metotrexato, azatioprina, infliximab, etanercept, ou corticosteroides orais para tratamento prolongado; exceto corticosteroides sistémicos em tratamento de curta duração). A experiência em doentes com infeções latentes, tais como tuberculose, hepatite viral, infeção viral por herpes e herpes zóster é limitada.

Os doentes com insuficiência cardíaca congestiva (graus 3 e 4 da NYHA) não foram estudados e, portanto, o tratamento destes doentes não é recomendado.

Perturbações do foro psiquiátrico

O roflumilaste está associado a um risco aumentado de perturbações do foro psiquiátrico, tais como insónia, ansiedade, nervosismo e depressão. Casos raros de ideação e comportamento suicida, incluindo suicídio, têm sido observados em doentes com ou sem história de depressão, normalmente durante as primeiras semanas de tratamento (ver secção 4.8). Os riscos e benefícios do início ou continuação do tratamento com roflumilaste devem ser cuidadosamente avaliados se os doentes notificarem sintomas psiquiátricos prévios ou existentes ou se estiver previsto o tratamento concomitante com outros medicamentos suscetíveis de causar episódios psiquiátricos. O roflumilaste não está recomendado em doentes com história de depressão associada a ideação ou comportamento suicida. Os doentes e prestadores de cuidados devem ser instruídos a informar o médico de quaisquer alterações no comportamento ou humor e de qualquer ideação suicida. Caso surjam novos sintomas psiquiátricos ou se verifique o agravamento dos já existentes, ou sejam identificadas situações de ideação suicida ou tentativa de suicídio, é recomendado descontinuar o tratamento com roflumilaste.

Intolerabilidade persistente

Embora as reações adversas como diarreia, náuseas, dor abdominal e cefaleia ocorram principalmente durante as primeiras semanas de tratamento e sejam resolvidas na generalidade com o tratamento continuado, o tratamento com roflumilaste deve ser reavaliado em caso de intolerabilidade persistente. Tal acontece no caso de populações especiais que podem ter uma maior exposição, tais como raça negra, mulheres não fumadoras (ver secção 5.2) ou em doentes tratados concomitantemente com inibidores do CYP1A2/2C19/3A4 (tais como a fluvoxamina e a cimetidina) ou o inibidor do CYP1A2/3A4 enoxacina (ver secção 4.5).

Peso corporal <60 kg

O tratamento com roflumilaste poderá originar um risco mais elevado de perturbações do sono (principalmente insónia) em doentes com peso corporal inicial <60 kg, devido a uma atividade inibitória mais elevada da PDE4 total observada nestes doentes (ver secção 4.8).

Teofilina

Não há dados clínicos que suportem o tratamento concomitante com teofilina para tratamento de manutenção. Desta forma, não é recomendado o tratamento concomitante com teofilina.

Conteúdo em lactose

Este medicamento contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação foram apenas realizados em adultos.

Um passo importante do metabolismo do roflumilaste é a N-oxidação do roflumilaste a N-óxido roflumilaste pelo citocromo CYP3A4 e CYP1A2. Tanto o roflumilaste como o N-óxido roflumilaste têm atividade inibitória intrínseca da fosfodiesterase-4 (PDE4). Desta forma, após administração de roflumilaste, a inibição da PDE4 total é considerada como o efeito combinado do roflumilaste e N-óxido roflumilaste. Os estudos de interação com o inibidor do CYP1A2/3A4 enoxacina e os inibidores do CYP1A2/2C19/3A4 cimetidina e fluvoxamina provocaram o aumento da atividade inibitória da PDE4 total de 25%, 47% e 59%, respetivamente. A dose testada de fluvoxamina foi 50 mg. A combinação de roflumilaste com estas substâncias ativas pode conduzir a um aumento da exposição e intolerabilidade persistente. Neste caso, o tratamento com roflumilaste deve ser reavaliado (ver secção 4.4).

A administração do indutor enzimático do citocromo P450 rifampicina provocou a redução da atividade inibitória da PDE4 total em cerca de 60%. Desta forma, a utilização de indutores enzimáticos potentes do citocromo P450 (exemplo, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína) pode reduzir a eficácia terapêutica do roflumilaste. Assim, o tratamento com roflumilaste não é recomendado em doentes tratados com indutores enzimáticos potentes do citocromo P450.

Os estudos clínicos de interação com inibidores do CYP3A4 eritromicina e cetoconazol demonstraram aumentos de 9% na atividade inibitória da PDE4 total. A administração concomitante de teofilina provocou um aumento de 8% na atividade inibitória da PDE4 total (ver secção 4.4). Num estudo de interação com um contraceptivo oral contendo gestodeno e etinilestradiol, a atividade inibitória da PDE4 total aumentou 17%. Não é necessário ajuste da dose em doentes tratados com estas substâncias ativas.

Não foram observadas interações com salbutamol, formoterol e budesonida inalados, bem como com montelucaste, digoxina, varfarina, sildenafil e midazolam orais.

A administração concomitante com um antiácido (combinação de hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio) não alterou a absorção ou farmacocinética do roflumilaste ou do seu metabolito N-óxido.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento. O roflumilaste não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos.

Gravidez

Os dados sobre a utilização de roflumilaste em mulheres grávidas são limitados.

Os estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O roflumilaste não é recomendado durante a gravidez.

Foi demonstrado que o roflumilaste atravessa a placenta de ratos fêmea grávidas.

Amamentação

Os dados disponíveis de farmacocinética em animais demonstraram a excreção de roflumilaste ou dos seus metabolitos no leite. Não pode ser excluído o risco para o lactente amamentado. O roflumilaste não deve ser tomado durante a amamentação.

Fertilidade

Num estudo de espermatogénese humana, roflumilaste 500 microgramas não teve qualquer efeito nos parâmetros do sêmen ou nas hormonas reprodutivas durante o período de tratamento de 3 meses e nos 3 meses seguintes à interrupção do tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Daxas sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas são diarreia (5,9%), redução de peso (3,4%), náuseas (2,9%), dor abdominal (1,9%) e cefaleia (1,7%). Estas reações adversas ocorreram principalmente nas primeiras semanas de tratamento e foram resolvidas na generalidade com o tratamento continuado.

Lista tabelada de reações adversas

Na tabela seguinte, as reações adversas são apresentadas de acordo com a seguinte classificação de frequência MedDRA:

Muito frequente ($\geq 1/10$); frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Em cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1. Reações adversas com roflumilaste nos estudos clínicos em doentes com DPOC e na experiência pós-comercialização.

Frequência	Frequente	Pouco frequente	Raro
Classe de sistemas de órgãos			
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade	Angioedema
Doenças endócrinas			Ginecomastia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Perda de peso Perda de apetite		
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	Ansiedade	Ideação e comportamento suicida Depressão Nervosismo Ataque de pânico
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Tremores Vertigens Tonturas	Disgeusia
Cardiopatias		Palpitações	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Infeções do trato respiratório (excluindo pneumonia)
Doenças gastrointestinais	Diarreia Náuseas Dor abdominal	Gastrite Vómitos Doença de refluxo gastroesofágico Dispepsia	Hematoquézia Obstipação
Afeções hepatobiliares			Aumento da gama-GT Aumento da aspartato aminotransferase (AST)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea	Urticária

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Espasmos musculares e fraqueza Mialgia Lombalgia	Aumento da creatina fosfocinase (CPK) sanguínea
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Mal-estar geral Astenia Fadiga	

Descrição das reações adversas selecionadas

Nos estudos clínicos e na experiência pós-comercialização, foram notificados casos raros de ideação e comportamento suicida, incluindo suicídio. Os doentes e prestadores de cuidados devem ser instruídos a informar o médico sobre qualquer ideação suicida (ver também secção 4.4).

Outras populações especiais

Idosos

No Estudo RO-2455-404-RD foi observada uma incidência mais elevada de perturbações do sono (principalmente insónia) em doentes com idade ≥ 75 anos que foram tratados com roflumilaste quando comparada com os doentes tratados com placebo (3,9% *versus* 2,3%). A incidência observada foi também superior em doentes com idade inferior a 75 anos tratados com roflumilaste quando comparada com os doentes tratados com placebo (3,1% *versus* 2,0%).

Peso corporal <60 kg

No Estudo RO-2455-404-RD foi observada uma incidência mais elevada de perturbações do sono (principalmente insónia) em doentes com peso corporal basal <60 kg que foram tratados com roflumilaste quando comparada com os doentes tratados com placebo (6,0% *versus* 1,7%). A incidência foi de 2,5% *versus* 2,2% em doentes com peso corporal basal ≥ 60 kg tratados com roflumilaste quando comparada com os doentes tratados com placebo.

Tratamento concomitante com antagonistas muscarínicos de longa duração de ação (LAMA)

Durante o Estudo RO-2455-404-RD foi observada uma incidência mais elevada de diminuição do peso, diminuição do apetite, cefaleia e depressão em doentes tratados concomitantemente com roflumilaste e antagonistas muscarínicos de longa duração de ação (LAMA) em associação com corticosteroides inalados (ICS) e agonistas β_2 de longa duração de ação (LABA), em comparação com os doentes tratados concomitantemente apenas com roflumilaste, ICS e LABA. A diferença de incidência entre roflumilaste e placebo foi quantitativamente superior quando administrados concomitantemente com LAMA na diminuição do peso (7,2% *versus* 4,2%), diminuição do apetite (3,7% *versus* 2,0%), cefaleia (2,4% *versus* 1,1%) e depressão (1,4% *versus* -0,3%).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do **sistema nacional de notificação** mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Nos estudos de Fase I, os seguintes sintomas foram observados em taxa aumentada após administração de doses únicas orais de 2.500 microgramas e após dose única oral de 5.000 microgramas (dez vezes superior à dose recomendada): cefaleia, distúrbios gastrointestinais, tonturas, palpitações, atordoamento, sudorese e hipotensão arterial.

Tratamento

Em caso de sobredosagem, recomenda-se que seja fornecido o tratamento médico de suporte adequado. Como o roflumilaste se liga extensamente às proteínas plasmáticas, a hemodiálise não parece ser um método eficiente para a sua eliminação. Não é conhecido se roflumilaste é dialisável por diálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos para doenças obstrutivas das vias respiratórias, outros medicamentos sistêmicos para doenças obstrutivas das vias respiratórias. Código ATC: R03DX07

Mecanismo de ação

O roflumilaste é um inibidor da PDE4, uma substância ativa anti-inflamatória não-esteróide concebida para combater a inflamação sistêmica e pulmonar associada à DPOC. O mecanismo de ação consiste na inibição da PDE4, uma enzima metabolizadora importante da adenosina monofosfatase cíclica (cAMP) localizada em células estruturais e inflamatórias importantes para a patogênese da DPOC. O roflumilaste inibe as variantes de *splicing* PDE4A, 4B e 4D com potência similar no intervalo nanomolar. A afinidade para as variantes de *splicing* PDE4C é 5 a 10 vezes inferior. Este mecanismo de ação e a seletividade também se aplicam ao N-óxido roflumilaste, o principal metabolito ativo de roflumilaste.

Efeitos farmacodinâmicos

Em modelos experimentais, a inibição da PDE4 conduz a níveis intracelulares elevados de AMPc e atenua as disfunções associadas à DPOC de leucócitos, células musculares lisas vasculares das vias aéreas e pulmonares, células endoteliais e epiteliais das vias aéreas e fibroblastos. Na estimulação *in vitro* de neutrófilos, monócitos, macrófagos ou linfócitos humanos, o roflumilaste e o N-óxido roflumilaste suprimem a liberação de mediadores inflamatórios, como por exemplo, leucotrieno B₄, espécies reativas de oxigênio, fator de necrose tumoral α , interferão γ e granzima B.

Em doentes com DPOC, o roflumilaste reduziu os neutrófilos da expectoração. Além disso, o roflumilaste atenuou o influxo de neutrófilos e eosinófilos para as vias aéreas contaminadas com endotoxinas em voluntários saudáveis.

Eficácia e segurança clínicas

Em dois estudos replicados e confirmatórios com a duração de um ano (M2-124 e M2-125) e dois estudos suplementares com a duração de seis meses (M2-127 e M2-128), um número total de 4.768 doentes foi aleatorizado e tratado, dos quais 2.374 doentes foram tratados com roflumilaste. O desenho dos estudos foi o seguinte: grupos paralelos, dupla ocultação e controlados por placebo.

Os estudos com a duração de um ano incluíram doentes com história de DPOC grave a muito grave [FEV₁ (volume expiratório máximo no primeiro segundo) $\leq 50\%$ do valor previsto] associada a

bronquite crônica, com pelo menos uma exacerbação documentada no ano anterior e com sintomas basais avaliados através da tosse e expectoração. Os agonistas beta de longa duração de ação (LABAs) foram permitidos nos estudos e foram utilizados por aproximadamente 50% da população em estudo. Os anticolinérgicos de curta duração de ação (SAMAs) foram permitidos aos doentes que não tomavam LABAs. Foi permitida terapêutica de emergência (salbutamol ou albuterol) conforme a necessidade. O uso de corticosteroides inalados e teofilina foi proibido durante os estudos. Foram excluídos doentes sem história de exacerbações.

Na análise agrupada dos estudos com a duração de um ano M2-124 e M2-125, a administração de roflumilaste 500 microgramas, uma vez por dia, melhorou significativamente a função pulmonar comparativamente ao placebo, em média 48 ml (FEV₁ pré-broncodilatador, objetivo primário, $p<0,0001$), e 55 ml (FEV₁ pós-broncodilatador, $p<0,0001$). A melhoria da função pulmonar foi aparente na primeira visita após 4 semanas e manteve-se até um ano (fim do período de tratamento). A taxa (por doente e por ano) de exacerbações moderadas (com necessidade de intervenção com glucocorticosteroides sistêmicos) ou exacerbações graves (resultantes em hospitalização e/ou conduzindo à morte) após um ano foi 1,142 com roflumilaste e 1,374 com placebo, correspondendo a uma redução do risco relativo de 16,9% (IC 95%: 8,2% a 24,8%) (objetivo primário; $p=0,0003$). Os efeitos foram similares, independentemente do tratamento prévio com corticosteroides inalados ou tratamento subjacente com LABAs. No subgrupo de doentes com história de exacerbações frequentes (pelo menos 2 exacerbações durante o último ano), a taxa de exacerbações foi 1,526 com roflumilaste e 1,941 com placebo, correspondendo a uma redução do risco relativo de 21,3% (IC 95%: 7,5% a 33,1%). O roflumilaste não reduziu significativamente a taxa de exacerbações comparada com placebo no subgrupo de doentes com DPOC moderada.

A redução de exacerbações moderadas ou graves com roflumilaste e LABA comparativamente ao placebo e LABA foi em média 21% ($p=0,0011$). A respetiva redução de exacerbações verificada nos doentes sem tratamento concomitante com LABA foi em média 15% ($p=0,0387$). O número de doentes que morreram devido a qualquer razão foi igual para os doentes tratados com placebo ou roflumilaste (42 mortes em cada grupo; 2,7% em cada grupo; análise agrupada).

Um total de 2.690 doentes foi incluído e aleatorizado em dois estudos de suporte com a duração de 1 ano (M2-111 e M2-112). Em contraste com os dois estudos confirmatórios, não foi necessária história de bronquite crônica e de exacerbações da DPOC, para a inclusão dos doentes. Foram utilizados corticosteroides inalados em 809 doentes tratados com roflumilaste (61%), mas foi proibida a utilização de LABAs e teofilina. O roflumilaste 500 microgramas uma vez por dia melhorou significativamente a função pulmonar comparativamente ao placebo, em média, 51 ml (FEV₁ pré-broncodilatador, $p<0,0001$) e 53 ml (FEV₁ pós-broncodilatador, $p<0,0001$). A taxa de exacerbações (conforme definido nos protocolos) não foi significativamente reduzida pelo roflumilaste em estudos individuais (redução do risco relativo: 13,5% no Estudo M2-111 e 6,6% no Estudo M2-112; p =não significativo). A taxa dos acontecimentos adversos foi independente do tratamento concomitante com corticosteroides inalados.

Os dois estudos de suporte com a duração de seis meses (M2-127 e M2-128) incluíram doentes com história de DPOC desde há, pelo menos, 12 meses antes do início do estudo. Ambos os estudos incluíram doentes com obstrução não reversível das vias aéreas moderada a grave e com FEV₁ de 40% a 70% do valor previsto. O tratamento com roflumilaste ou placebo foi adicionado ao tratamento contínuo com um broncodilatador de longa duração de ação, em particular ao salmeterol no Estudo M2-127 ou ao tiotrópio no Estudo M2-128. Nos dois estudos com a duração de seis meses, o FEV₁ pré-broncodilatador melhorou significativamente em 49 ml (objetivo primário, $p<0,0001$), além do efeito broncodilatador do tratamento concomitante com salmeterol no estudo M2-127, e melhorou em 80 ml (objetivo primário, $p<0,0001$) no tratamento concomitante com tiotrópio no estudo M2-128.

O estudo RO-2455-404-RD foi um estudo de um ano em doentes com DPOC com FEV₁ basal (pré-broncodilatador) $<50\%$ do valor normal previsto e histórico de exacerbações frequentes. O estudo avaliou o efeito de roflumilaste na taxa de exacerbação da DPOC em doentes tratados com combinações fixas de LABA e corticosteroides inalados em comparação com placebo. Um total 1935 doentes foi aleatorizado para medicação em dupla ocultação e aproximadamente 70% estava também a utilizar um antagonista muscarínico de longa duração de ação (LAMA) ao longo do ensaio.

O objetivo primário foi a redução na taxa de exacerbações da DPOC moderadas ou graves, por doente por ano. A taxa de exacerbações graves da DPOC e as alterações no FEV₁ foram avaliadas como objetivos principais secundários.

Tabela 2. Resumo dos objetivos de exacerbação da DPOC no Estudo RO-2455-404-RD

Categoria da exacerbação	Modelo de análise	Roflumilaste (N=969) Taxa (n)	Placebo (N=966) Taxa (n)	Relação Roflumilaste/Placebo			Valor-p bilateral
				Risco relativo	Alteração (%)	IC 95%	
Moderada ou grave	Regressão de Poisson	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753, 1,002	0,0529
Moderada	Regressão de Poisson	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775, 1,078	0,2875
Grave	Regressão binomial negativa	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601, 0,952	0,0175

Houve uma tendência para uma redução nas exacerbações moderadas ou graves nos indivíduos tratados com roflumilaste em comparação com placebo ao longo de 52 semanas, que não alcançou significado estatístico (Tabela 2). Uma análise de sensibilidade pré-especificada usando o tratamento do modelo de regressão binomial negativa revelou uma diferença estatisticamente significativa de -14,2% (razão de taxa: 0,86; IC 95%: 0,74 a 0,99).

A análise *per protocol* através da regressão de Poisson e a sensibilidade não-significante do *drop-out* na análise da população com intenção para tratar, através da regressão de Poisson, indicaram um risco relativo de 0,81 (IC 95%: 0,69 a 0,94) e 0,89 (IC 95%: 0,77 a 1,02), respetivamente.

As reduções foram alcançadas no subgrupo de doentes concomitantemente tratados com LAMA (razão de taxa: 0,88; IC 95%: 0,75 a 1,04) e no subgrupo não tratado com LAMA (razão de taxa: 0,83; IC 95%: 0,62 a 1,12).

Em geral, a taxa de exacerbações graves foi reduzida no grupo de doentes (razão de taxa: 0,76; IC 95%: 0,60 a 0,95) com uma taxa de 0,24 por doente/ano comparado com uma taxa de 0,32 por doente/ano em doentes tratados com placebo. Uma redução semelhante foi alcançada no subgrupo de doentes concomitantemente tratados com LAMA (risco relativo: 0,77; IC 95%: 0,60 a 0,99) e no subgrupo não tratado com LAMA (razão de taxa: 0,71; IC 95%: 0,42 a 1,20).

O roflumilaste melhorou a função pulmonar após 4 semanas (sustentada ao longo de 52 semanas). O FEV₁ pós-broncodilatador aumentou para o grupo de roflumilaste em 52 ml (IC 95%: 40 a 65 ml) e diminuiu para o grupo de placebo em 4 ml (IC 95%: -16 a 9 ml). O FEV₁ pós-broncodilatador revelou uma melhoria clinicamente significativa para o roflumilaste de 56 ml sobre o placebo (IC 95%: 38 a 73 ml).

Dezassete doentes (1,8%) no grupo de roflumilaste e 18 doentes (1,9%) no grupo de placebo faleceram durante o período de tratamento em dupla ocultação devido a qualquer causa e 7 doentes (0,7%) em cada grupo devido a exacerbação da DPOC. A proporção de doentes que teve pelo menos um acontecimento adverso durante o período de tratamento em dupla ocultação foi de 648 doentes (66,9%) e 572 doentes (59,2%) nos grupos de roflumilaste e placebo, respetivamente. As reações adversas observadas para o roflumilaste no Estudo RO-2455-404-RD estiveram em linha com as incluídas na secção 4.8.

Mais doentes no grupo de roflumilaste (27,6%) do que no de placebo (19,8%) interromperam a medicação do estudo devido a qualquer causa (razão de taxa: 1,40%; IC 95%: 1,19 a 1,65). Os principais motivos para interrupção no ensaio foram a retirada de consentimento e acontecimentos adversos notificados.

Ensaio de titulação da dose inicial

A tolerabilidade do roflumilaste foi avaliada num ensaio aleatorizado, de grupo paralelo, em dupla ocultação, com duração de 12 semanas (RO-2455-302-RD), em doentes com DPOC grave associada a bronquite crónica. Na triagem, os doentes tinham que ter tido pelo menos uma exacerbação no ano anterior e tinham que estar em tratamento de manutenção da DPOC de acordo com a prática clínica durante pelo menos 12 semanas. Um total de 1323 doentes foi aleatorizado para tomar roflumilaste 500 microgramas uma vez por dia durante 12 semanas (n=443), roflumilaste 500 microgramas em dias alternados durante 4 semanas seguido de roflumilaste 500 microgramas uma vez por dia durante 8 semanas (n=439), ou roflumilaste 250 microgramas uma vez por dia durante 4 semanas seguido de roflumilaste 500 microgramas uma vez por dia durante 8 semanas (n=441).

Durante todo o período de estudo de 12 semanas, a percentagem de doentes que descontinuou o tratamento por qualquer motivo foi estatística e significativamente menor nos doentes tratados inicialmente com roflumilaste 250 microgramas uma vez por dia durante 4 semanas, seguido de roflumilaste 500 microgramas uma vez por dia durante 8 semanas (18,4%), em comparação com os doentes tratados com roflumilaste 500 microgramas uma vez por dia durante 12 semanas (24,6%; razão de probabilidades 0,66; IC 95% [0,47; 0,93]; p=0,017). A diferença na taxa de descontinuação para os doentes tratados com 500 microgramas a cada dois dias durante 4 semanas, seguido de 500 microgramas uma vez por dia durante 8 semanas não foi estatisticamente significativa em relação aos doentes tratados com 500 microgramas uma vez por dia durante 12 semanas. A percentagem de doentes que tiveram um Acontecimento Adverso de Tratamento Emergente (EATE) de interesse, definido como diarreia, náuseas, cefaleia, diminuição do apetite, insónia e dor abdominal (objetivo secundário), foi nominalmente inferior e estatisticamente significativo nos doentes tratados inicialmente com roflumilaste 250 microgramas uma vez por dia durante 4 semanas seguido de roflumilaste 500 microgramas uma vez por dia durante 8 semanas (45,4%), em comparação com os doentes tratados com roflumilaste 500 microgramas uma vez por dia durante 12 semanas (54,2%; razão de probabilidades 0,63; IC 95% [0,47; 0,83]; p=0,001). A diferença na taxa de ocorrência de um EATE de interesse para os doentes tratados com 500 microgramas a cada 2 dias durante 4 semanas, seguido de 500 microgramas uma vez por dia durante 8 semanas, não foi estatisticamente significativo em relação aos doentes tratados com 500 microgramas uma vez por dia durante 12 semanas.

Os doentes tratados com a dose de 500 microgramas uma vez por dia tinham uma mediana da atividade inibitória da PDE4 de 1,2 (0,35; 2,03), e os doentes tratados com a dose de 250 microgramas uma vez por dia tinham uma mediana da atividade inibitória da PDE4 de 0,6 (0,20; 1,24). A administração a longo prazo da dose de 250 microgramas pode não induzir inibição suficiente da PDE4 para exercer eficácia clínica. A dose de 250 microgramas uma vez ao dia é uma dose subterapêutica, e deve apenas ser utilizada como dose inicial para os primeiros 28 dias (ver secções 4.2 e 5.2).

População Pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submeter os resultados dos estudos com roflumilaste em todos os subgrupos da população pediátrica, na doença pulmonar obstrutiva crónica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O roflumilaste é extensamente metabolizado em seres humanos, com a formação do principal metabolito farmacodinamicamente ativo, o N-óxido roflumilaste. Como o roflumilaste e o N-óxido roflumilaste contribuem para a atividade inibitória *in vivo* da PDE4, as considerações farmacocinéticas são baseadas na atividade inibitória da PDE4 total (i.e. exposição total ao roflumilaste e N-óxido roflumilaste).

Absorção

A biodisponibilidade absoluta do roflumilaste após a dose oral de 500 microgramas é aproximadamente 80%. As concentrações plasmáticas máximas (C_{\max}) de roflumilaste ocorrem, em geral, aproximadamente uma hora após a administração (variando de 0,5 a 2 horas) em jejum. As concentrações plasmáticas máximas do metabolito N-óxido são atingidas após cerca de oito horas (variando de 4 a 13 horas). A ingestão de alimentos não afeta a atividade inibitória da PDE4 total, mas prolonga em uma hora o tempo para atingir a concentração plasmática máxima (t_{\max}) de roflumilaste, e reduz a C_{\max} em aproximadamente 40%. No entanto, a C_{\max} e t_{\max} do N-óxido roflumilaste não são afetados.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas do roflumilaste e do seu metabolito N-óxido é aproximadamente 99% e 97%, respectivamente. O volume de distribuição de uma dose única de roflumilaste 500 microgramas é cerca de 2,9 l/Kg. Devido às suas propriedades físico-químicas, o roflumilaste é rapidamente distribuído pelos órgãos e tecidos incluindo o tecido adiposo do ratinho, hamster e rato. A fase inicial de distribuição com penetração marcada nos tecidos é seguida por uma fase de eliminação marcada para fora do tecido adiposo, muito provavelmente devido à decomposição pronunciada do composto original a N-óxido roflumilaste. Estes estudos em ratos com roflumilaste marcado radioativamente indicam também fraca penetração através da barreira hematoencefálica. Não há evidência de acumulação ou retenção específica do roflumilaste ou dos seus metabolitos em órgãos ou no tecido adiposo.

Biotransformação

O roflumilaste é extensamente metabolizado através de reações de Fase I (citocromo P450) e Fase II (conjugação). O metabolito N-óxido é o principal metabolito observado no plasma humano. A AUC plasmática do metabolito N-óxido é, em média, cerca de 10 vezes superior à AUC plasmática do roflumilaste. Assim, o metabolito N-óxido é considerado como o principal contribuinte para a atividade inibitória *in vivo* da PDE4 total.

Estudos *in vitro* e estudos de interações clínicas sugerem que a metabolização de roflumilaste no seu metabolito N-óxido é mediada pelo CYP1A2 e 3A4. Com base noutros resultados *in vitro* de microsomas hepáticos humanos, as concentrações plasmáticas terapêuticas de roflumilaste e N-óxido roflumilaste não inibem os CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 ou 4A9/11. Assim, a probabilidade de interações relevantes com substâncias metabolizadas por estas enzimas do citocromo P450 é baixa. Adicionalmente, estudos *in vitro* não demonstraram a indução dos CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 ou 3A4/5 e demonstraram apenas uma fraca indução do CYP2B6 pelo roflumilaste.

Eliminação

A depuração plasmática após a perfusão intravenosa de curta duração de roflumilaste é cerca de 9,6 l/h. Após a dose oral, a mediana do tempo de semivida plasmático efetivo do roflumilaste e do seu metabolito N-óxido é, aproximadamente, 17 e 30 horas, respectivamente. As concentrações plasmáticas do roflumilaste e do seu metabolito N-óxido, no estado estacionário, são atingidas após aproximadamente 4 dias para roflumilaste e 6 dias para N-óxido roflumilaste após administração de uma dose diária. Após administração intravenosa ou oral de roflumilaste marcado radioativamente, cerca de 20% da radioatividade foi recuperada nas fezes e 70% na urina como metabolitos inativos.

Linearidade/não-linearidade

A farmacocinética de roflumilaste e do seu metabolito N-óxido é proporcional à dose no intervalo de doses entre 250 microgramas a 1.000 microgramas.

Populações especiais

Nos idosos, no sexo feminino e em indivíduos não-caucasianos, a atividade inibitória da PDE4 total estava aumentada. A atividade inibitória da PDE4 total estava ligeiramente reduzida em fumadores. Nenhuma destas alterações foi considerada como sendo clinicamente significativa. Não é recomendado qualquer ajuste da dose nestes doentes. A combinação de fatores, tais como raça negra e não fumadoras do sexo feminino pode conduzir a um aumento da exposição e intolerabilidade persistente. Neste caso, o tratamento com roflumilaste deve ser reavaliado (ver secção 4.4).

No Estudo RO-2455-404-DR, quando comparado com a população geral, a atividade inibitória da PDE4 total determinada por frações não ligadas *ex vivo* revelou ser 15% mais alta em doentes com ≥ 75 anos de idade e 11% mais alta em doentes com peso corporal basal < 60 kg (ver secção 4.4).

Compromisso renal

A atividade inibitória da PDE4 total diminuiu em 9% nos doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina 10-30 ml/min). Não é necessário qualquer ajuste de dose.

Compromisso hepático

A farmacocinética de uma dose diária de roflumilaste 250 microgramas foi avaliada em 16 doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado classificado como Child-Pugh A e B. Nestes doentes, a atividade inibitória da PDE4 total aumentou em cerca de 20% em doentes com Child-Pugh A e cerca de 90% em doentes com Child-Pugh B. As simulações sugerem proporcionalidade de dose entre roflumilaste 250 e 500 microgramas em doentes com compromisso hepático ligeiro e moderado. É necessária precaução em doentes com Child-Pugh A (ver secção 4.2). Doentes com compromisso hepático moderado ou grave classificado como de Child-Pugh B ou C não devem tomar roflumilaste (ver secção 4.3).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não há evidência de potencial imunotóxico, sensibilizante da pele ou fototóxico.

Foi verificada uma ligeira redução da fertilidade dos machos conjuntamente com toxicidade epididimal em ratos. A toxicidade epididimal ou alterações nos parâmetros do sêmen não estavam presentes em quaisquer outras espécies de roedores e não roedores, incluindo macacos apesar de exposições mais elevadas.

Num de dois estudos de desenvolvimento embriofetal em ratos, foi observada uma maior incidência de ossificação incompleta do crânio numa dose suscetível de provocar toxicidade materna. Num de três estudos de fertilidade e desenvolvimento embriofetal em ratos, foram observadas perdas pós-implantação. As perdas pós-implantação não foram observadas em coelhos. Foi verificado prolongamento da gestação no ratinho.

É desconhecida a relevância destes resultados no ser humano.

Os resultados mais relevantes nos estudos de segurança farmacológica e de toxicologia ocorreram em doses e exposições superiores comparativamente ao pretendido para uso clínico. Estes resultados consistiram principalmente em resultados gastrointestinais (i.e. vômitos, aumento da secreção gástrica, erosão gástrica, inflamação do intestino) e resultados cardíacos (i.e., hemorragias focais, depósito de hemossiderina e infiltração de células linfo-histiocíticas no átrio direito em cães, e redução da tensão arterial e aumento da frequência cardíaca em ratos, cobaias e cães).

Toxicidade específica de roedores na mucosa nasal foi observada em estudos de toxicidade de dose-repetida e estudos de carcinogenicidade. Este efeito parece ser devido a um intermediário N-óxido ADCP (4-Amino-3,5-dicloro-piridine) especificamente formado na mucosa olfativa de roedores, com especial afinidade de ligação nestas espécies (i.e. rato, ratinho e hamster).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada
Amido de milho
Povidona
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de alumínio PVC/PVDC em embalagens de 28 comprimidos.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/636/008 28 comprimidos

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 05 de julho de 2010
Data da última renovação: 20 de maio de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Daxas 500 microgramas comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 500 microgramas de roflumilaste.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada comprimido revestido por película contém 198,64 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido revestido por película com 9 mm, de cor amarela, em forma de “D”, com “D” impresso num lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Daxas é indicado para o tratamento de manutenção da doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) grave (FEV₁ pós-broncodilatador inferior a 50% do previsto) associada a bronquite crónica em doentes adultos com história de exacerbações frequentes como complemento do tratamento broncodilatador.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Dose inicial

A dose inicial recomendada é um comprimido de roflumilaste 250 microgramas uma vez por dia, durante 28 dias.

Esta dose inicial é destinada a reduzir as reações adversas e a descontinuação do doente ao iniciar o tratamento, mas é uma dose subterapêutica. Desta forma, a dose de 250 microgramas só deve ser utilizada como dose inicial (ver secções 5.1 e 5.2).

Dose de manutenção

Após 28 dias de tratamento com a dose inicial de 250 microgramas, a dose tem de ser ajustada para um comprimido de roflumilaste 500 microgramas uma vez por dia.

Pode ser necessário tomar roflumilaste 500 microgramas durante várias semanas para se obter o efeito completo (ver secções 5.1 e 5.2). Roflumilaste 500 microgramas foi estudado em ensaios clínicos com duração até um ano, e destina-se ao tratamento de manutenção.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste da dose.

Compromisso renal

Não é necessário ajuste da dose.

Compromisso hepático

Os dados clínicos obtidos com roflumilaste em doentes com compromisso hepático ligeiro classificado como Child-Pugh A são insuficientes para recomendar ajuste da dose (ver secção 5.2) e, portanto, Daxas deve ser utilizado com precaução nestes doentes.

Os doentes com compromisso hepático moderado ou grave classificado como Child-Pugh B ou C não podem tomar Daxas (ver secção 4.3).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Daxas na população pediátrica (idade inferior a 18 anos) para a indicação de DPOC.

Modo de administração

Para administração por via oral.

O comprimido deve ser engolido com água e tomado todos os dias à mesma hora. O comprimido pode ser tomado com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Compromisso hepático moderado ou grave (Child-Pugh B ou C).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Todos os doentes devem ser informados sobre os riscos de Daxas e das precauções para a utilização segura antes de iniciar o tratamento.

Terapêutica de emergência

Daxas não é indicado como terapêutica de emergência para o alívio de broncospasmos agudos.

Redução de peso

Nos estudos com a duração de 1 ano (M2-124, M2-125), a redução de peso corporal ocorreu mais frequentemente em doentes tratados com roflumilaste comparativamente aos doentes tratados com placebo. Após descontinuação do tratamento com roflumilaste, a maioria dos doentes recuperou o peso após 3 meses.

O peso corporal dos doentes com baixo peso deve ser verificado em cada visita. Os doentes devem ser aconselhados a verificar o seu peso de forma regular. No caso de uma perda de peso injustificada e clinicamente pronunciada, a toma de roflumilaste deve ser interrompida e o peso corporal deve continuar a ser monitorizado.

Condições clínicas especiais

Devido à falta de experiência relevante, o tratamento com roflumilaste não deve ser iniciado ou o tratamento atual com roflumilaste deve ser interrompido em doentes com doenças imunológicas graves (por exemplo, infeção por VIH, esclerose múltipla, lúpus eritematoso, leucoencefalopatia multifocal progressiva), doenças infecciosas agudas graves, cancro (exceto o carcinoma de células basais) ou doentes em tratamento com medicamentos imunossuppressores (i.e. metotrexato, azatioprina, infliximab, etanercept, ou corticosteroides orais para tratamento prolongado; exceto corticosteroides sistémicos em tratamento de curta duração). A experiência em doentes com infeções latentes, tais como tuberculose, hepatite viral, infeção viral por herpes e herpes zóster é limitada.

Os doentes com insuficiência cardíaca congestiva (graus 3 e 4 da NYHA) não foram estudados e, portanto, o tratamento destes doentes não é recomendado.

Perturbações do foro psiquiátrico

O roflumilaste está associado a um risco aumentado de perturbações do foro psiquiátrico, tais como insónia, ansiedade, nervosismo e depressão. Casos raros de ideação e comportamento suicida, incluindo suicídio, têm sido observados em doentes com ou sem história de depressão, normalmente durante as primeiras semanas de tratamento (ver secção 4.8). Os riscos e benefícios do início ou continuação do tratamento com roflumilaste devem ser cuidadosamente avaliados se os doentes notificarem sintomas psiquiátricos prévios ou existentes ou se estiver previsto o tratamento concomitante com outros medicamentos suscetíveis de causar episódios psiquiátricos. O roflumilaste não está recomendado em doentes com história de depressão associada a ideação ou comportamento suicida. Os doentes e prestadores de cuidados devem ser instruídos a informar o médico de quaisquer alterações no comportamento ou humor e de qualquer ideação suicida. Caso surjam novos sintomas psiquiátricos ou se verifique o agravamento dos já existentes, ou sejam identificadas situações de ideação suicida ou tentativa de suicídio, é recomendado descontinuar o tratamento com roflumilaste.

Intolerabilidade persistente

Embora as reações adversas como diarreia, náuseas, dor abdominal e cefaleia ocorram principalmente durante as primeiras semanas de tratamento e sejam resolvidas na generalidade com o tratamento continuado, o tratamento com roflumilaste deve ser reavaliado em caso de intolerabilidade persistente. Tal acontece no caso de populações especiais que podem ter uma maior exposição, tais como raça negra, mulheres não fumadoras (ver secção 5.2) ou em doentes tratados concomitantemente com inibidores do CYP1A2/2C19/3A4 (tais como a fluvoxamina e a cimetidina) ou o inibidor do CYP1A2/3A4 enoxacina (ver secção 4.5).

Peso corporal <60 kg

O tratamento com roflumilaste poderá originar um risco mais elevado de perturbações do sono (principalmente insónia) em doentes com peso corporal inicial <60 kg, devido a uma atividade inibitória mais elevada da PDE4 total observada nestes doentes (ver secção 4.8).

Teofilina

Não há dados clínicos que suportem o tratamento concomitante com teofilina para tratamento de manutenção. Desta forma, não é recomendado o tratamento concomitante com teofilina.

Conteúdo em lactose

Este medicamento contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação foram apenas realizados em adultos.

Um passo importante do metabolismo do roflumilaste é a N-oxidação do roflumilaste a N-óxido roflumilaste pelo citocromo CYP3A4 e CYP1A2. Tanto o roflumilaste como o N-óxido roflumilaste têm atividade inibitória intrínseca da fosfodiesterase-4 (PDE4). Desta forma, após administração de roflumilaste, a inibição da PDE4 total é considerada como o efeito combinado do roflumilaste e N-óxido roflumilaste. Os estudos de interação com o inibidor do CYP1A2/3A4 enoxacina e os inibidores do CYP1A2/2C19/3A4 cimetidina e fluvoxamina provocaram o aumento da atividade inibitória da PDE4 total de 25%, 47% e 59%, respetivamente. A dose testada de fluvoxamina foi 50 mg. A combinação de roflumilaste com estas substâncias ativas pode conduzir a um aumento da exposição e intolerabilidade persistente. Neste caso, o tratamento com roflumilaste deve ser reavaliado (ver secção 4.4).

A administração do indutor enzimático do citocromo P450 rifampicina provocou a redução da atividade inibitória da PDE4 total em cerca de 60%. Desta forma, a utilização de indutores enzimáticos potentes do citocromo P450 (exemplo, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína) pode reduzir a eficácia terapêutica do roflumilaste. Assim, o tratamento com roflumilaste não é recomendado em doentes tratados com indutores enzimáticos potentes do citocromo P450.

Os estudos clínicos de interação com inibidores do CYP3A4 eritromicina e cetoconazol demonstraram aumentos de 9% na atividade inibitória da PDE4 total. A administração concomitante de teofilina provocou um aumento de 8% na atividade inibitória da PDE4 total (ver secção 4.4). Num estudo de interação com um contraceptivo oral contendo gestodeno e etinilestradiol, a atividade inibitória da PDE4 total aumentou 17%. Não é necessário ajuste da dose em doentes tratados com estas substâncias ativas.

Não foram observadas interações com salbutamol, formoterol e budesonida inalados, bem como com montelucaste, digoxina, varfarina, sildenafil e midazolam orais.

A administração concomitante com um antiácido (combinação de hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio) não alterou a absorção ou farmacocinética do roflumilaste ou do seu metabolito N-óxido.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento. O roflumilaste não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos.

Gravidez

Os dados sobre a utilização de roflumilaste em mulheres grávidas são limitados.

Os estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O roflumilaste não é recomendado durante a gravidez.

Foi demonstrado que o roflumilaste atravessa a placenta de ratos fêmea grávidas.

Amamentação

Os dados disponíveis de farmacocinética em animais demonstraram a excreção de roflumilaste ou dos seus metabolitos no leite. Não pode ser excluído o risco para o lactente amamentado. O roflumilaste não deve ser tomado durante a amamentação.

Fertilidade

Num estudo de espermatogénese humana, roflumilaste 500 microgramas não teve qualquer efeito nos parâmetros do sêmen ou nas hormonas reprodutivas durante o período de tratamento de 3 meses e nos 3 meses seguintes à interrupção do tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Daxas sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas são diarreia (5,9%), redução de peso (3,4%), náuseas (2,9%), dor abdominal (1,9%) e cefaleia (1,7%). Estas reações adversas ocorreram principalmente nas primeiras semanas de tratamento e foram resolvidas na generalidade com o tratamento continuado.

Lista tabelada de reações adversas

Na tabela seguinte, as reações adversas são apresentadas de acordo com a seguinte classificação de frequência MedDRA:

Muito frequente ($\geq 1/10$); frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Em cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1. Reações adversas com roflumilaste nos estudos clínicos em doentes com DPOC e na experiência pós-comercialização.

Frequência	Frequente	Pouco frequente	Raro
Classe de sistemas de órgãos			
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade	Angioedema
Doenças endócrinas			Ginecomastia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Perda de peso Perda de apetite		
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	Ansiedade	Ideação e comportamento suicida Depressão Nervosismo Ataque de pânico
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Tremores Vertigens Tonturas	Disgeusia
Cardiopatias		Palpitações	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Infeções do trato respiratório (excluindo pneumonia)
Doenças gastrointestinais	Diarreia Náuseas Dor abdominal	Gastrite Vómitos Doença de refluxo gastroesofágico Dispepsia	Hematoquézia Obstipação
Afeções hepatobiliares			Aumento da gama-GT Aumento da aspartato aminotransferase (AST)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea	Urticária

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Espasmos musculares e fraqueza Mialgia Lombalgia	Aumento da creatina fosfocinase (CPK) sanguínea
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Mal-estar geral Astenia Fadiga	

Descrição das reações adversas selecionadas

Nos estudos clínicos e na experiência pós-comercialização, foram notificados casos raros de ideação e comportamento suicida, incluindo suicídio. Os doentes e prestadores de cuidados devem ser instruídos a informar o médico sobre qualquer ideação suicida (ver também secção 4.4).

Outras populações especiais

Idosos

No Estudo RO-2455-404-RD foi observada uma incidência mais elevada de perturbações do sono (principalmente insónia) em doentes com idade ≥ 75 anos que foram tratados com roflumilaste quando comparada com os doentes tratados com placebo (3,9% *versus* 2,3%). A incidência observada foi também superior em doentes com idade inferior a 75 anos tratados com roflumilaste quando comparada com os doentes tratados com placebo (3,1% *versus* 2,0%).

Peso corporal <60 kg

No Estudo RO-2455-404-RD foi observada uma incidência mais elevada de perturbações do sono (principalmente insónia) em doentes com peso corporal basal <60 kg que foram tratados com roflumilaste quando comparada com os doentes tratados com placebo (6,0% *versus* 1,7%). A incidência foi de 2,5% *versus* 2,2% em doentes com peso corporal basal ≥ 60 kg tratados com roflumilaste quando comparada com os doentes tratados com placebo.

Tratamento concomitante com antagonistas muscarínicos de longa duração de ação (LAMA)

Durante o Estudo RO-2455-404-RD foi observada uma incidência mais elevada de diminuição do peso, diminuição do apetite, cefaleia e depressão em doentes tratados concomitantemente com roflumilaste e antagonistas muscarínicos de longa duração de ação (LAMA) em associação com corticosteroides inalados (ICS) e agonistas β_2 de longa duração de ação (LABA), em comparação com os doentes tratados concomitantemente apenas com roflumilaste, ICS e LABA. A diferença de incidência entre roflumilaste e placebo foi quantitativamente superior quando administrados concomitantemente com LAMA na diminuição do peso (7,2% *versus* 4,2%), diminuição do apetite (3,7% *versus* 2,0%), cefaleia (2,4% *versus* 1,1%) e depressão (1,4% *versus* -0,3%).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.**

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Nos estudos de Fase I, os seguintes sintomas foram observados em taxa aumentada após administração de doses únicas orais de 2.500 microgramas e após dose única oral de 5.000 microgramas (dez vezes superior à dose recomendada): cefaleia, distúrbios gastrointestinais, tonturas, palpitações, atordoamento, sudorese e hipotensão arterial.

Tratamento

Em caso de sobredosagem, recomenda-se que seja fornecido o tratamento médico de suporte adequado. Como o roflumilaste se liga extensamente às proteínas plasmáticas, a hemodiálise não parece ser um método eficiente para a sua eliminação. Não é conhecido se roflumilaste é dialisável por diálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos para doenças obstrutivas das vias respiratórias, outros medicamentos sistêmicos para doenças obstrutivas das vias respiratórias. Código ATC: R03DX07

Mecanismo de ação

O roflumilaste é um inibidor da PDE4, uma substância ativa anti-inflamatória não-esteróide concebida para combater a inflamação sistêmica e pulmonar associada à DPOC. O mecanismo de ação consiste na inibição da PDE4, uma enzima metabolizadora importante da adenosina monofosfatase cíclica (cAMP) localizada em células estruturais e inflamatórias importantes para a patogênese da DPOC. O roflumilaste inibe as variantes de *splicing* PDE4A, 4B e 4D com potência similar no intervalo nanomolar. A afinidade para as variantes de *splicing* PDE4C é 5 a 10 vezes inferior. Este mecanismo de ação e a seletividade também se aplicam ao N-óxido roflumilaste, o principal metabolito ativo de roflumilaste.

Efeitos farmacodinâmicos

Em modelos experimentais, a inibição da PDE4 conduz a níveis intracelulares elevados de AMPc e atenua as disfunções associadas à DPOC de leucócitos, células musculares lisas vasculares das vias aéreas e pulmonares, células endoteliais e epiteliais das vias aéreas e fibroblastos. Na estimulação *in vitro* de neutrófilos, monócitos, macrófagos ou linfócitos humanos, o roflumilaste e o N-óxido roflumilaste suprimem a liberação de mediadores inflamatórios, como por exemplo, leucotrieno B₄, espécies reativas de oxigênio, fator de necrose tumoral α , interferão γ e granzima B.

Em doentes com DPOC, o roflumilaste reduziu os neutrófilos da expectoração. Além disso, o roflumilaste atenuou o influxo de neutrófilos e eosinófilos para as vias aéreas contaminadas com endotoxinas em voluntários saudáveis.

Eficácia e segurança clínicas

Em dois estudos replicados e confirmatórios com a duração de um ano (M2-124 e M2-125) e dois estudos suplementares com a duração de seis meses (M2-127 e M2-128), um número total de 4.768 doentes foi aleatorizado e tratado, dos quais 2.374 doentes foram tratados com roflumilaste. O desenho dos estudos foi o seguinte: grupos paralelos, dupla ocultação e controlados por placebo.

Os estudos com a duração de um ano incluíram doentes com história de DPOC grave a muito grave [FEV₁ (volume expiratório máximo no primeiro segundo) $\leq 50\%$ do valor previsto] associada a

bronquite crônica, com pelo menos uma exacerbação documentada no ano anterior e com sintomas basais avaliados através da tosse e expetoração. Os agonistas beta de longa duração de ação (LABAs) foram permitidos nos estudos e foram utilizados por aproximadamente 50% da população em estudo. Os anticolinérgicos de curta duração de ação (SAMAs) foram permitidos aos doentes que não tomavam LABAs. Foi permitida terapêutica de emergência (salbutamol ou albuterol) conforme a necessidade. O uso de corticosteroides inalados e teofilina foi proibido durante os estudos. Foram excluídos doentes sem história de exacerbações.

Na análise agrupada dos estudos com a duração de um ano M2-124 e M2-125, a administração de roflumilaste 500 microgramas, uma vez por dia, melhorou significativamente a função pulmonar comparativamente ao placebo, em média 48 ml (FEV₁ pré-broncodilatador, objetivo primário, $p<0,0001$), e 55 ml (FEV₁ pós-broncodilatador, $p<0,0001$). A melhoria da função pulmonar foi aparente na primeira visita após 4 semanas e manteve-se até um ano (fim do período de tratamento). A taxa (por doente e por ano) de exacerbações moderadas (com necessidade de intervenção com glucocorticosteroides sistêmicos) ou exacerbações graves (resultantes em hospitalização e/ou conduzindo à morte) após um ano foi 1,142 com roflumilaste e 1,374 com placebo, correspondendo a uma redução do risco relativo de 16,9% (IC 95%: 8,2% a 24,8%) (objetivo primário; $p=0,0003$). Os efeitos foram similares, independentemente do tratamento prévio com corticosteroides inalados ou tratamento subjacente com LABAs. No subgrupo de doentes com história de exacerbações frequentes (pelo menos 2 exacerbações durante o último ano), a taxa de exacerbações foi 1,526 com roflumilaste e 1,941 com placebo, correspondendo a uma redução do risco relativo de 21,3% (IC 95%: 7,5% a 33,1%). O roflumilaste não reduziu significativamente a taxa de exacerbações comparada com placebo no subgrupo de doentes com DPOC moderada.

A redução de exacerbações moderadas ou graves com roflumilaste e LABA comparativamente ao placebo e LABA foi em média 21% ($p=0,0011$). A respetiva redução de exacerbações verificada nos doentes sem tratamento concomitante com LABA foi em média 15% ($p=0,0387$). O número de doentes que morreram devido a qualquer razão foi igual para os doentes tratados com placebo ou roflumilaste (42 mortes em cada grupo; 2,7% em cada grupo; análise agrupada).

Um total de 2.690 doentes foi incluído e aleatorizado em dois estudos de suporte com a duração de 1 ano (M2-111 e M2-112). Em contraste com os dois estudos confirmatórios, não foi necessária história de bronquite crônica e de exacerbações da DPOC, para a inclusão dos doentes. Foram utilizados corticosteroides inalados em 809 doentes tratados com roflumilaste (61%), mas foi proibida a utilização de LABAs e teofilina. O roflumilaste 500 microgramas uma vez por dia melhorou significativamente a função pulmonar comparativamente ao placebo, em média, 51 ml (FEV₁ pré-broncodilatador, $p<0,0001$) e 53 ml (FEV₁ pós-broncodilatador, $p<0,0001$). A taxa de exacerbações (conforme definido nos protocolos) não foi significativamente reduzida pelo roflumilaste em estudos individuais (redução do risco relativo: 13,5% no Estudo M2-111 e 6,6% no Estudo M2-112; p =não significativo). A taxa dos acontecimentos adversos foi independente do tratamento concomitante com corticosteroides inalados.

Os dois estudos de suporte com a duração de seis meses (M2-127 e M2-128) incluíram doentes com história de DPOC desde há, pelo menos, 12 meses antes do início do estudo. Ambos os estudos incluíram doentes com obstrução não reversível das vias aéreas moderada a grave e com FEV₁ de 40% a 70% do valor previsto. O tratamento com roflumilaste ou placebo foi adicionado ao tratamento contínuo com um broncodilatador de longa duração de ação, em particular ao salmeterol no Estudo M2-127 ou ao tiotrópio no Estudo M2-128. Nos dois estudos com a duração de seis meses, o FEV₁ pré-broncodilatador melhorou significativamente em 49 ml (objetivo primário, $p<0,0001$), além do efeito broncodilatador do tratamento concomitante com salmeterol no estudo M2-127, e melhorou em 80 ml (objetivo primário, $p<0,0001$) no tratamento concomitante com tiotrópio no estudo M2-128.

O estudo RO-2455-404-RD foi um estudo de um ano em doentes com DPOC com FEV₁ basal (pré-broncodilatador) $<50\%$ do valor normal previsto e histórico de exacerbações frequentes. O estudo avaliou o efeito de roflumilaste na taxa de exacerbação da DPOC em doentes tratados com combinações fixas de LABA e corticosteroides inalados em comparação com placebo. Um total 1935 doentes foi aleatorizado para medicação em dupla ocultação e aproximadamente 70% estava também a utilizar um antagonista muscarínico de longa duração de ação (LAMA) ao longo do ensaio.

O objetivo primário foi a redução na taxa de exacerbações da DPOC moderadas ou graves, por doente por ano. A taxa de exacerbações graves da DPOC e as alterações no FEV₁ foram avaliadas como objetivos principais secundários.

Tabela 2. Resumo dos objetivos de exacerbação da DPOC no Estudo RO-2455-404-RD

Categoria da exacerbação	Modelo de análise	Roflumilaste (N=969) Taxa (n)	Placebo (N=966) Taxa (n)	Relação Roflumilaste/Placebo			Valor-p bilateral
				Risco relativo	Alteração (%)	IC 95%	
Moderada ou grave	Regressão de Poisson	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753, 1,002	0,0529
Moderada	Regressão de Poisson	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775, 1,078	0,2875
Grave	Regressão binomial negativa	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601, 0,952	0,0175

Houve uma tendência para uma redução nas exacerbações moderadas ou graves nos indivíduos tratados com roflumilaste em comparação com placebo ao longo de 52 semanas, que não alcançou significado estatístico (Tabela 2). Uma análise de sensibilidade pré-especificada usando o tratamento do modelo de regressão binomial negativa revelou uma diferença estatisticamente significativa de -14,2% (razão de taxa: 0,86; IC 95%: 0,74 a 0,99).

A análise *per protocol* através da regressão de Poisson e a sensibilidade não-significante do *drop-out* na análise da população com intenção para tratar, através da regressão de Poisson, indicaram um risco relativo de 0,81 (IC 95%: 0,69 a 0,94) e 0,89 (IC 95%: 0,77 a 1,02), respetivamente.

As reduções foram alcançadas no subgrupo de doentes concomitantemente tratados com LAMA (razão de taxa: 0,88; IC 95%: 0,75 a 1,04) e no subgrupo não tratado com LAMA (razão de taxa: 0,83; IC 95%: 0,62 a 1,12).

Em geral, a taxa de exacerbações graves foi reduzida no grupo de doentes (razão de taxa: 0,76; IC 95%: 0,60 a 0,95) com uma taxa de 0,24 por doente/ano comparado com uma taxa de 0,32 por doente/ano em doentes tratados com placebo. Uma redução semelhante foi alcançada no subgrupo de doentes concomitantemente tratados com LAMA (risco relativo: 0,77; IC 95%: 0,60 a 0,99) e no subgrupo não tratado com LAMA (razão de taxa: 0,71; IC 95%: 0,42 a 1,20).

O roflumilaste melhorou a função pulmonar após 4 semanas (sustentada ao longo de 52 semanas). O FEV₁ pós-broncodilatador aumentou para o grupo de roflumilaste em 52 ml (IC 95%: 40 a 65 ml) e diminuiu para o grupo de placebo em 4 ml (IC 95%: -16 a 9 ml). O FEV₁ pós-broncodilatador revelou uma melhoria clinicamente significativa para o roflumilaste de 56 ml sobre o placebo (IC 95%: 38 a 73 ml).

Dezassete doentes (1,8%) no grupo de roflumilaste e 18 doentes (1,9%) no grupo de placebo faleceram durante o período de tratamento em dupla ocultação devido a qualquer causa e 7 doentes (0,7%) em cada grupo devido a exacerbação da DPOC. A proporção de doentes que teve pelo menos um acontecimento adverso durante o período de tratamento em dupla ocultação foi de 648 doentes (66,9%) e 572 doentes (59,2%) nos grupos de roflumilaste e placebo, respetivamente. As reações adversas observadas para o roflumilaste no Estudo RO-2455-404-RD estiveram em linha com as incluídas na secção 4.8.

Mais doentes no grupo de roflumilaste (27,6%) do que no de placebo (19,8%) interromperam a medicação do estudo devido a qualquer causa (razão de taxa: 1,40%; IC 95%: 1,19 a 1,65). Os principais motivos para interrupção no ensaio foram a retirada de consentimento e acontecimentos adversos notificados.

Ensaio de titulação da dose inicial

A tolerabilidade do roflumilaste foi avaliada num ensaio aleatorizado, de grupo paralelo, em dupla ocultação, com duração de 12 semanas (RO-2455-302-RD), em doentes com DPOC grave associada a bronquite crónica. Na triagem, os doentes tinham que ter tido pelo menos uma exacerbação no ano anterior e tinham que estar em tratamento de manutenção da DPOC de acordo com a prática clínica durante pelo menos 12 semanas. Um total de 1323 doentes foi aleatorizado para tomar roflumilaste 500 microgramas uma vez por dia durante 12 semanas (n=443), roflumilaste 500 microgramas em dias alternados durante 4 semanas seguido de roflumilaste 500 microgramas uma vez por dia durante 8 semanas (n=439), ou roflumilaste 250 microgramas uma vez por dia durante 4 semanas seguido de roflumilaste 500 microgramas uma vez por dia durante 8 semanas (n=441).

Durante todo o período de estudo de 12 semanas, a percentagem de doentes que descontinuou o tratamento por qualquer motivo foi estatística e significativamente menor nos doentes tratados inicialmente com roflumilaste 250 microgramas uma vez por dia durante 4 semanas, seguido de roflumilaste 500 microgramas uma vez por dia durante 8 semanas (18,4%), em comparação com os doentes tratados com roflumilaste 500 microgramas uma vez por dia durante 12 semanas (24,6%; razão de probabilidades 0,66; IC 95% [0,47; 0,93]; p=0,017). A diferença na taxa de descontinuação para os doentes tratados com 500 microgramas a cada dois dias durante 4 semanas, seguido de 500 microgramas uma vez por dia durante 8 semanas não foi estatisticamente significativa em relação aos doentes tratados com 500 microgramas uma vez por dia durante 12 semanas. A percentagem de doentes que tiveram um Acontecimento Adverso de Tratamento Emergente (EATE) de interesse, definido como diarreia, náuseas, cefaleia, diminuição do apetite, insónia e dor abdominal (objetivo secundário), foi nominalmente inferior e estatisticamente significativo nos doentes tratados inicialmente com roflumilaste 250 microgramas uma vez por dia durante 4 semanas seguido de roflumilaste 500 microgramas uma vez por dia durante 8 semanas (45,4%), em comparação com os doentes tratados com roflumilaste 500 microgramas uma vez por dia durante 12 semanas (54,2%; razão de probabilidades 0,63; IC 95% [0,47; 0,83]; p=0,001). A diferença na taxa de ocorrência de um EATE de interesse para os doentes tratados com 500 microgramas a cada 2 dias durante 4 semanas, seguido de 500 microgramas uma vez por dia durante 8 semanas, não foi estatisticamente significativo em relação aos doentes tratados com 500 microgramas uma vez por dia durante 12 semanas.

Os doentes tratados com a dose de 500 microgramas uma vez por dia tinham uma mediana da atividade inibitória da PDE4 de 1,2 (0,35; 2,03), e os doentes tratados com a dose de 250 microgramas uma vez por dia tinham uma mediana da atividade inibitória da PDE4 de 0,6 (0,20; 1,24). A administração a longo prazo da dose de 250 microgramas pode não induzir inibição suficiente da PDE4 para exercer eficácia clínica. A dose de 250 microgramas uma vez ao dia é uma dose subterapêutica, e deve apenas ser utilizada como dose inicial para os primeiros 28 dias (ver secções 4.2 e 5.2).

População Pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submeter os resultados dos estudos com roflumilaste em todos os subgrupos da população pediátrica, na doença pulmonar obstrutiva crónica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O roflumilaste é extensamente metabolizado em seres humanos, com a formação do principal metabolito farmacodinamicamente ativo, o N-óxido roflumilaste. Como o roflumilaste e o N-óxido roflumilaste contribuem para a atividade inibitória *in vivo* da PDE4, as considerações farmacocinéticas são baseadas na atividade inibitória da PDE4 total (i.e. exposição total ao roflumilaste e N-óxido roflumilaste).

Absorção

A biodisponibilidade absoluta do roflumilaste após a dose oral de 500 microgramas é aproximadamente 80%. As concentrações plasmáticas máximas (C_{\max}) de roflumilaste ocorrem, em geral, aproximadamente uma hora após a administração (variando de 0,5 a 2 horas) em jejum. As concentrações plasmáticas máximas do metabolito N-óxido são atingidas após cerca de oito horas (variando de 4 a 13 horas). A ingestão de alimentos não afeta a atividade inibitória da PDE4 total, mas prolonga em uma hora o tempo para atingir a concentração plasmática máxima (t_{\max}) de roflumilaste, e reduz a C_{\max} em aproximadamente 40%. No entanto, a C_{\max} e t_{\max} do N-óxido roflumilaste não são afetados.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas do roflumilaste e do seu metabolito N-óxido é aproximadamente 99% e 97%, respectivamente. O volume de distribuição de uma dose única de roflumilaste 500 microgramas é cerca de 2,9 l/Kg. Devido às suas propriedades físico-químicas, o roflumilaste é rapidamente distribuído pelos órgãos e tecidos incluindo o tecido adiposo do ratinho, hamster e rato. A fase inicial de distribuição com penetração marcada nos tecidos é seguida por uma fase de eliminação marcada para fora do tecido adiposo, muito provavelmente devido à decomposição pronunciada do composto original a N-óxido roflumilaste. Estes estudos em ratos com roflumilaste marcado radioativamente indicam também fraca penetração através da barreira hematoencefálica. Não há evidência de acumulação ou retenção específica do roflumilaste ou dos seus metabolitos em órgãos ou no tecido adiposo.

Biotransformação

O roflumilaste é extensamente metabolizado através de reações de Fase I (citocromo P450) e Fase II (conjugação). O metabolito N-óxido é o principal metabolito observado no plasma humano. A AUC plasmática do metabolito N-óxido é, em média, cerca de 10 vezes superior à AUC plasmática do roflumilaste. Assim, o metabolito N-óxido é considerado como o principal contribuinte para a atividade inibitória *in vivo* da PDE4 total.

Estudos *in vitro* e estudos de interações clínicas sugerem que a metabolização de roflumilaste no seu metabolito N-óxido é mediada pelo CYP1A2 e 3A4. Com base noutros resultados *in vitro* de microsomas hepáticos humanos, as concentrações plasmáticas terapêuticas de roflumilaste e N-óxido roflumilaste não inibem os CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 ou 4A9/11. Assim, a probabilidade de interações relevantes com substâncias metabolizadas por estas enzimas do citocromo P450 é baixa. Adicionalmente, estudos *in vitro* não demonstraram a indução dos CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 ou 3A4/5 e demonstraram apenas uma fraca indução do CYP2B6 pelo roflumilaste.

Eliminação

A depuração plasmática após a perfusão intravenosa de curta duração de roflumilaste é cerca de 9,6 l/h. Após a dose oral, a mediana do tempo de semivida plasmático efetivo do roflumilaste e do seu metabolito N-óxido é, aproximadamente, 17 e 30 horas, respectivamente. As concentrações plasmáticas do roflumilaste e do seu metabolito N-óxido, no estado estacionário, são atingidas após aproximadamente 4 dias para roflumilaste e 6 dias para N-óxido roflumilaste após administração de uma dose diária. Após administração intravenosa ou oral de roflumilaste marcado radioativamente, cerca de 20% da radioatividade foi recuperada nas fezes e 70% na urina como metabolitos inativos.

Linearidade/não-linearidade

A farmacocinética de roflumilaste e do seu metabolito N-óxido é proporcional à dose no intervalo de doses entre 250 microgramas a 1.000 microgramas.

Populações especiais

Nos idosos, no sexo feminino e em indivíduos não-caucasianos, a atividade inibitória da PDE4 total estava aumentada. A atividade inibitória da PDE4 total estava ligeiramente reduzida em fumadores. Nenhuma destas alterações foi considerada como sendo clinicamente significativa. Não é recomendado qualquer ajuste da dose nestes doentes. A combinação de fatores, tais como raça negra e não fumadoras do sexo feminino pode conduzir a um aumento da exposição e intolerabilidade persistente. Neste caso, o tratamento com roflumilaste deve ser reavaliado (ver secção 4.4).

No Estudo RO-2455-404-DR, quando comparado com a população geral, a atividade inibitória da PDE4 total determinada por frações não ligadas *ex vivo* revelou ser 15% mais alta em doentes com ≥ 75 anos de idade e 11% mais alta em doentes com peso corporal basal < 60 kg (ver secção 4.4).

Compromisso renal

A atividade inibitória da PDE4 total diminuiu em 9% nos doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina 10-30 ml/min). Não é necessário qualquer ajuste de dose.

Compromisso hepático

A farmacocinética de uma dose diária de roflumilaste 250 microgramas foi avaliada em 16 doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado classificado como Child-Pugh A e B. Nestes doentes, a atividade inibitória da PDE4 total aumentou em cerca de 20% em doentes com Child-Pugh A e cerca de 90% em doentes com Child-Pugh B. As simulações sugerem proporcionalidade de dose entre roflumilaste 250 e 500 microgramas em doentes com compromisso hepático ligeiro e moderado. É necessária precaução em doentes com Child-Pugh A (ver secção 4.2). Doentes com compromisso hepático moderado ou grave classificado como de Child-Pugh B ou C não devem tomar roflumilaste (ver secção 4.3).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não há evidência de potencial imunotóxico, sensibilizante da pele ou fototóxico.

Foi verificada uma ligeira redução da fertilidade dos machos conjuntamente com toxicidade epididimal em ratos. A toxicidade epididimal ou alterações nos parâmetros do sêmen não estavam presentes em quaisquer outras espécies de roedores e não roedores, incluindo macacos apesar de exposições mais elevadas.

Num de dois estudos de desenvolvimento embriofetal em ratos, foi observada uma maior incidência de ossificação incompleta do crânio numa dose suscetível de provocar toxicidade materna. Num de três estudos de fertilidade e desenvolvimento embriofetal em ratos, foram observadas perdas pós-implantação. As perdas pós-implantação não foram observadas em coelhos. Foi verificado prolongamento da gestação no ratinho.

É desconhecida a relevância destes resultados no ser humano.

Os resultados mais relevantes nos estudos de segurança farmacológica e de toxicologia ocorreram em doses e exposições superiores comparativamente ao pretendido para uso clínico. Estes resultados consistiram principalmente em resultados gastrointestinais (i.e. vômitos, aumento da secreção gástrica, erosão gástrica, inflamação do intestino) e resultados cardíacos (i.e., hemorragias focais, depósito de hemossiderina e infiltração de células linfo-histiocíticas no átrio direito em cães, e redução da tensão arterial e aumento da frequência cardíaca em ratos, cobaias e cães).

Toxicidade específica de roedores na mucosa nasal foi observada em estudos de toxicidade de dose-repetida e estudos de carcinogenicidade. Este efeito parece ser devido a um intermediário N-óxido ADCP (4-Amino-3,5-dicloro-piridine) especificamente formado na mucosa olfativa de roedores, com especial afinidade de ligação nestas espécies (i.e. rato, ratinho e hamster).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo

Lactose mono-hidratada

Amido de milho

Povidona

Estearato de magnésio

Revestimento

Hipromelose

Macrogol (4000)

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de alumínio PVC/PVDC em embalagens de 10, 14, 28, 30, 84, 90 ou 98 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Suécia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/636/001	10 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/636/002	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/636/003	90 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/636/004	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/636/005	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/636/006	84 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/636/007	98 comprimidos revestidos por película

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 05 de julho de 2010

Data da última renovação: 20 de maio de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Corden Pharma GmbH
Otto-Hahn-Strasse 1
68723 Plankstadt
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar RPS para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR PARA BLISTER****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Daxas 250 microgramas comprimidos
roflumilaste

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 250 microgramas de roflumilaste.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos – embalagem inicial de 28 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/636/008 28 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

daxas 250 mcg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Daxas 250 microgramas comprimidos
roflumilaste

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR PARA BLISTER****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Daxas 500 microgramas comprimidos revestidos por película
roflumilaste

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 500 microgramas de roflumilaste.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 comprimidos revestidos por película
14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/10/636/001	10 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/636/002	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/636/003	90 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/636/004	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/636/005	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/636/006	84 comprimidos revestidos por película
EU/1/10/636/007	98 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

daxas 500 mcg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Daxas 500 microgramas comprimidos
roflumilaste

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS CALENDÁRIO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Daxas 500 microgramas comprimidos
roflumilaste

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Segunda Terça Quarta Quinta Sexta Sábado Domingo

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Daxas 250 microgramas comprimidos roflumilaste

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Daxas e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Daxas
3. Como tomar Daxas
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Daxas
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Daxas e para que é utilizado

Daxas contém a substância ativa roflumilaste, que é um medicamento anti-inflamatório conhecido como inibidor da fosfodiesterase-4. O roflumilaste reduz a atividade da fosfodiesterase-4, uma proteína que existe naturalmente nas células do corpo. Quando a atividade desta proteína está reduzida, há menor inflamação nos pulmões. Isto ajuda a parar o estreitamento das vias aéreas que ocorre na **doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC)**. Assim Daxas alivia os problemas respiratórios.

Daxas é usado para o tratamento de manutenção da DPOC grave em adultos que tiveram no passado um agravamento frequente dos seus sintomas de DPOC (chamadas exacerbações) e que têm bronquite crónica. A DPOC é uma doença crónica dos pulmões que resulta no estreitamento das vias aéreas (obstrução), e inchaço e irritação das paredes das pequenas vias aéreas (inflamação). Isto leva a sintomas como tosse, pieira, aperto no peito ou dificuldade em respirar. Daxas é para ser utilizado conjuntamente com broncodilatadores.

2. O que precisa de saber antes de tomar Daxas

Não tome Daxas:

- se tem alergia ao roflumilaste ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tem problemas no fígado moderados ou graves.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Daxas.

Ataque súbito de falta de ar

Daxas não é indicado para o tratamento de um ataque súbito de falta de ar (brôncoespasmos agudos). Para o alívio de um ataque súbito de falta de ar é muito importante que o seu médico lhe recomende outra medicação que esteja disponível sempre que tiver de lidar com este tipo de ataque. Daxas não o vai ajudar nesta situação.

Peso corporal

Deve verificar o seu peso corporal de forma regular. Fale com o seu médico se, durante a toma deste medicamento, observar uma perda de peso corporal não intencional (não relacionada com uma dieta ou programa de exercício físico).

Outras doenças

Daxas não está recomendado se tiver uma ou mais das seguintes doenças:

- doenças imunológicas graves, tais como infeção por VIH, esclerose múltipla (EM), lúpus eritematoso (LE) ou leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)
- doenças infecciosas agudas graves, tais como hepatite aguda
- cancro (exceto carcinoma das células basais, um tipo de cancro da pele de crescimento lento)
- ou doença grave do coração

Existe uma falta de experiência relevante com Daxas nestas condições. Deve falar com o seu médico se está diagnosticado com alguma destas doenças.

A experiência em doentes com diagnóstico prévio de tuberculose, hepatite viral, infeção viral por herpes ou herpes zóster também é limitada. Fale com o seu médico se tiver uma destas doenças.

Sintomas para os quais deve estar consciente

Pode ter diarreia, náuseas, dor abdominal ou dor de cabeça durante as primeiras semanas de tratamento com Daxas. Fale com o seu médico se estes efeitos secundários não forem resolvidos nas primeiras semanas de tratamento.

Daxas não é recomendado em doentes com história de depressão associada a pensamentos ou comportamento suicida. Pode também sentir dificuldade em dormir, ansiedade, nervosismo ou estados depressivos. Antes de iniciar o tratamento com Daxas, informe o seu médico se sofre de quaisquer destes sintomas e dê-lhe conhecimento de outros medicamentos que esteja a tomar pois alguns deles podem aumentar a probabilidade destes efeitos secundários. Também deve informar (ou o seu prestador de cuidados deve informar) imediatamente o seu médico de quaisquer alterações no comportamento ou humor e de qualquer pensamento suicida que possa ter.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Daxas

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, em especial os seguintes:

- um medicamento contendo teofilina (medicamento para tratar doenças respiratórias), ou
- um medicamento utilizado para o tratamento de doenças imunológicas, tais como o metotrexato, azatioprina, infliximab, etanercept ou corticosteroides orais para tratamento prolongado.
- um medicamento contendo fluvoxamina (medicamento para tratar perturbações de ansiedade e depressão), enoxacina (medicamento para tratar infeções bacterianas) ou cimetidina (medicamento para tratar úlceras do estômago ou azia).

O efeito de Daxas pode estar diminuído se estiver a tomar simultaneamente rifampicina (um antibiótico) ou com fenobarbital, carbamazepina ou fenitoína (medicamentos normalmente receitados para o tratamento da epilepsia). Aconselhe-se com o seu médico.

Daxas pode ser tomado com outros medicamentos utilizados no tratamento da DPOC, tais como corticosteroides ou broncodilatadores inalados ou orais. Não pare de tomar estes medicamentos nem reduza a sua dose a não ser quando recomendado pelo seu médico.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensar estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não deve engravidar durante o tratamento com este medicamento e deve usar um método de contraceção eficaz durante a terapêutica porque Daxas pode ser prejudicial para o feto.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Daxas não tem influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Daxas contém lactose

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Daxas

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

- **Para os primeiros 28 dias** - a dose inicial recomendada é um comprimido de 250 microgramas uma vez por dia.
 - A dose inicial é uma dose baixa utilizada para ajudar o seu corpo a habituar-se ao medicamento antes de começar a tomar a dose completa. Com esta dose baixa, não irá ter o efeito completo do medicamento, portanto, é importante que passe para a dose completa (chamada “dose de manutenção”) após 28 dias.
- **Após 28 dias** - a dose de manutenção recomendada é um comprimido de 500 microgramas uma vez por dia.

Engula o comprimido com água. Pode tomar este medicamento com ou sem alimentos. Tome o comprimido todos os dias à mesma hora.

Pode necessitar de tomar Daxas durante várias semanas para obter o efeito desejado.

Se tomar mais Daxas do que deveria

Se tiver tomado mais comprimidos do que deveria, poderá sentir os seguintes sintomas: dor de cabeça, náuseas, diarreia, tonturas, palpitações do coração, atordoamento, sudção excessiva e tensão arterial baixa. Informe imediatamente o seu médico ou farmacêutico. Se possível leve consigo o medicamento e este folheto informativo.

Caso se tenha esquecido de tomar Daxas

Caso se tenha esquecido de tomar um comprimido à hora habitual, tome-o logo que se lembre no mesmo dia. Caso se tenha esquecido de tomar um comprimido de Daxas num dia, tome o comprimido no dia seguinte como habitual. Continue a tomar o seu medicamento à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Daxas

É importante continuar a tomar Daxas durante o tempo receitado pelo seu médico, mesmo quando não tem sintomas, de modo a manter o controlo da sua função pulmonar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Pode ter diarreia, náuseas, dor de estômago ou dor de cabeça durante as primeiras semanas de tratamento com Daxas. Fale com o seu médico se estes efeitos secundários não se resolverem nas primeiras semanas de tratamento.

Alguns efeitos secundários podem ser graves. Nos estudos clínicos e na experiência pós-comercialização, foram comunicados casos raros de pensamento e comportamento suicida (incluindo suicídio). Avise imediatamente o seu médico de quaisquer pensamentos suicidas que possa ter. Também pode ter insónia (frequente), ansiedade (pouco frequente), nervosismo (raro), ataque de pânico (raro) ou estado depressivo (raro).

Em casos pouco frequentes podem ocorrer reações alérgicas. As reações alérgicas podem afetar a pele e, em casos raros, causar inchaço das pálpebras, face, lábios e língua, levando possivelmente a dificuldades em respirar e/ou a uma queda da tensão arterial e a batimentos cardíacos acelerados. Em caso de uma reação alérgica, pare de tomar Daxas e contacte imediatamente o seu médico ou vá imediatamente para o serviço de urgência do hospital mais próximo. Leve consigo todos os seus medicamentos e este folheto informativo e forneça informações completas sobre os seus medicamentos atuais.

Outros efeitos secundários incluem:

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- diarreia, náuseas, dor de estômago
- perda de peso, redução do apetite
- dor de cabeça

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- tremores, sensação de cabeça à roda (vertigens), tonturas
- sensação de batimento cardíaco rápido ou irregular (palpitações)
- gastrite, vômitos
- refluxo do ácido do estômago para a garganta (regurgitação ácida), indigestão
- erupção na pele
- dor muscular, fraqueza muscular ou câibras
- dor nas costas
- sensação de fraqueza ou fadiga; mal-estar geral.

Efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- aumento mamário nos homens
- diminuição do paladar
- infeções do trato respiratório (excluindo pneumonia)
- fezes com sangue, prisão de ventre
- aumento das enzimas do fígado ou musculares (verificado em análises sanguíneas)
- pápulas (urticária).

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Daxas

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Daxas

A substância ativa é o roflumilaste.

Cada comprimido de Daxas 250 microgramas contém 250 microgramas de roflumilaste. Os outros componentes são lactose mono-hidratada (ver secção 2 “Daxas contém lactose”), amido de milho, povidona, estearato de magnésio.

Qual o aspeto de Daxas e o conteúdo da embalagem

Os comprimidos de Daxas 250 microgramas são brancos a esbranquiçados, com a gravação “D” num dos lados e “250” no outro lado.

Cada embalagem contém 28 comprimidos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

Fabricante

Corden Pharma GmbH
Otto-Hahn-Strasse 1
68723 Plankstadt
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Folheto informativo: Informação para o doente

Daxas 500 microgramas comprimidos revestidos por película roflumilaste

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Daxas e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Daxas
3. Como tomar Daxas
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Daxas
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Daxas e para que é utilizado

Daxas contém a substância ativa roflumilaste, que é um medicamento anti-inflamatório conhecido como inibidor da fosfodiesterase-4. O roflumilaste reduz a atividade da fosfodiesterase-4, uma proteína que existe naturalmente nas células do corpo. Quando a atividade desta proteína está reduzida, há menor inflamação nos pulmões. Isto ajuda a parar o estreitamento das vias aéreas que ocorre na **doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC)**. Assim Daxas alivia os problemas respiratórios.

Daxas é usado para o tratamento de manutenção da DPOC grave em adultos que tiveram no passado um agravamento frequente dos seus sintomas de DPOC (chamadas exacerbações) e que têm bronquite crónica. A DPOC é uma doença crónica dos pulmões que resulta no estreitamento das vias aéreas (obstrução), e inchaço e irritação das paredes das pequenas vias aéreas (inflamação). Isto leva a sintomas como tosse, pieira, aperto no peito ou dificuldade em respirar. Daxas é para ser utilizado conjuntamente com broncodilatadores.

2. O que precisa de saber antes de tomar Daxas

Não tome Daxas:

- se tem alergia ao roflumilaste ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tem problemas no fígado moderados ou graves.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Daxas.

Ataque súbito de falta de ar

Daxas não é indicado para o tratamento de um ataque súbito de falta de ar (brôncoespasmos agudos). Para o alívio de um ataque súbito de falta de ar é muito importante que o seu médico lhe recomende outra medicação que esteja disponível sempre que tiver de lidar com este tipo de ataque. Daxas não o vai ajudar nesta situação.

Peso corporal

Deve verificar o seu peso corporal de forma regular. Fale com o seu médico se, durante a toma deste medicamento, observar uma perda de peso corporal não intencional (não relacionada com uma dieta ou programa de exercício físico).

Outras doenças

Daxas não está recomendado se tiver uma ou mais das seguintes doenças:

- doenças imunológicas graves, tais como infeção por VIH, esclerose múltipla (EM), lúpus eritematoso (LE) ou leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)
- doenças infecciosas agudas graves, tais como hepatite aguda
- cancro (exceto carcinoma das células basais, um tipo de cancro da pele de crescimento lento)
- ou doença grave do coração

Existe uma falta de experiência relevante com Daxas nestas condições. Deve falar com o seu médico se está diagnosticado com alguma destas doenças.

A experiência em doentes com diagnóstico prévio de tuberculose, hepatite viral, infeção viral por herpes ou herpes zóster também é limitada. Fale com o seu médico se tiver uma destas doenças.

Sintomas para os quais deve estar consciente

Pode ter diarreia, náuseas, dor abdominal ou dor de cabeça durante as primeiras semanas de tratamento com Daxas. Fale com o seu médico se estes efeitos secundários não forem resolvidos nas primeiras semanas de tratamento.

Daxas não é recomendado em doentes com história de depressão associada a pensamentos ou comportamento suicida. Pode também sentir dificuldade em dormir, ansiedade, nervosismo ou estados depressivos. Antes de iniciar o tratamento com Daxas, informe o seu médico se sofre de quaisquer destes sintomas e dê-lhe conhecimento de outros medicamentos que esteja a tomar pois alguns deles podem aumentar a probabilidade destes efeitos secundários. Também deve informar (ou o seu prestador de cuidados deve informar) imediatamente o seu médico de quaisquer alterações no comportamento ou humor e de qualquer pensamento suicida que possa ter.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Daxas

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, em especial os seguintes:

- um medicamento contendo teofilina (medicamento para tratar doenças respiratórias), ou
- um medicamento utilizado para o tratamento de doenças imunológicas, tais como o metotrexato, azatioprina, infliximab, etanercept ou corticosteroides orais para tratamento prolongado.
- um medicamento contendo fluvoxamina (medicamento para tratar perturbações de ansiedade e depressão), enoxacina (medicamento para tratar infeções bacterianas) ou cimetidina (medicamento para tratar úlceras do estômago ou azia).

O efeito de Daxas pode estar diminuído se estiver a tomar simultaneamente rifampicina (um antibiótico) ou com fenobarbital, carbamazepina ou fenitoína (medicamentos normalmente receitados para o tratamento da epilepsia). Aconselhe-se com o seu médico.

Daxas pode ser tomado com outros medicamentos utilizados no tratamento da DPOC, tais como corticosteroides ou broncodilatadores inalados ou orais. Não pare de tomar estes medicamentos nem reduza a sua dose a não ser quando recomendado pelo seu médico.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensar estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não deve engravidar durante o tratamento com este medicamento e deve usar um método de contraceção eficaz durante a terapêutica porque Daxas pode ser prejudicial para o feto.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Daxas não tem influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Daxas contém lactose

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Daxas

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

- **Para os primeiros 28 dias** - a dose inicial recomendada é um comprimido de 250 microgramas uma vez por dia.
 - A dose inicial é uma dose baixa utilizada para ajudar o seu corpo a habituar-se ao medicamento antes de começar a tomar a dose completa. Com esta dose baixa, não irá ter o efeito completo do medicamento, portanto, é importante que passe para a dose completa (chamada “dose de manutenção”) após 28 dias.
- **Após 28 dias** - a dose de manutenção recomendada é um comprimido de 500 microgramas uma vez por dia.

Engula o comprimido com água. Pode tomar este medicamento com ou sem alimentos. Tome o comprimido todos os dias à mesma hora.

Pode necessitar de tomar Daxas durante várias semanas para obter o efeito desejado.

Se tomar mais Daxas do que deveria

Se tiver tomado mais comprimidos do que deveria, poderá sentir os seguintes sintomas: dor de cabeça, náuseas, diarreia, tonturas, palpitações do coração, atordoamento, sudção excessiva e tensão arterial baixa. Informe imediatamente o seu médico ou farmacêutico. Se possível leve consigo o medicamento e este folheto informativo.

Caso se tenha esquecido de tomar Daxas

Caso se tenha esquecido de tomar um comprimido à hora habitual, tome-o logo que se lembre no mesmo dia. Caso se tenha esquecido de tomar um comprimido de Daxas num dia, tome o comprimido no dia seguinte como habitual. Continue a tomar o seu medicamento à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Daxas

É importante continuar a tomar Daxas durante o tempo receitado pelo seu médico, mesmo quando não tem sintomas, de modo a manter o controlo da sua função pulmonar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Pode ter diarreia, náuseas, dor de estômago ou dor de cabeça durante as primeiras semanas de tratamento com Daxas. Fale com o seu médico se estes efeitos secundários não se resolverem nas primeiras semanas de tratamento.

Alguns efeitos secundários podem ser graves. Nos estudos clínicos e na experiência pós-comercialização, foram comunicados casos raros de pensamento e comportamento suicida (incluindo suicídio). Avise imediatamente o seu médico de quaisquer pensamentos suicidas que possa ter. Também pode ter insónia (frequente), ansiedade (pouco frequente), nervosismo (raro), ataque de pânico (raro) ou estado depressivo (raro).

Em casos pouco frequentes podem ocorrer reações alérgicas. As reações alérgicas podem afetar a pele e, em casos raros, causar inchaço das pálpebras, face, lábios e língua, levando possivelmente a dificuldades em respirar e/ou a uma queda da tensão arterial e a batimentos cardíacos acelerados. Em caso de uma reação alérgica, pare de tomar Daxas e contacte imediatamente o seu médico ou vá imediatamente para o serviço de urgência do hospital mais próximo. Leve consigo todos os seus medicamentos e este folheto informativo e forneça informações completas sobre os seus medicamentos atuais.

Outros efeitos secundários incluem:

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- diarreia, náuseas, dor de estômago
- perda de peso, redução do apetite
- dor de cabeça

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- tremores, sensação de cabeça à roda (vertigens), tonturas
- sensação de batimento cardíaco rápido ou irregular (palpitações)
- gastrite, vômitos
- refluxo do ácido do estômago para a garganta (regurgitação ácida), indigestão
- erupção na pele
- dor muscular, fraqueza muscular ou câibras
- dor nas costas
- sensação de fraqueza ou fadiga; mal-estar geral.

Efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- aumento mamário nos homens
- diminuição do paladar
- infeções do trato respiratório (excluindo pneumonia)
- fezes com sangue, prisão de ventre
- aumento das enzimas do fígado ou musculares (verificado em análises sanguíneas)
- pápulas (urticária).

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Daxas

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Daxas

A substância ativa é o roflumilaste.

Cada comprimido revestido por película (comprimido) contém 500 microgramas de roflumilaste.

- Os outros componentes são:
 - Núcleo: lactose mono-hidratada (ver secção 2 “Daxas contém lactose”), amido de milho, povidona, estearato de magnésio,
 - Revestimento: hipromelose, macrogol (4000), dióxido de titânio (E171) e óxido de ferro amarelo (E172).

Qual o aspeto de Daxas e o conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Daxas 500 microgramas são amarelos, em forma de “D”, com “D” impresso num lado.

Cada embalagem contém 10, 14, 28, 30, 84, 90, ou 98 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

Fabricante

Corden Pharma GmbH
Otto-Hahn-Strasse 1
68723 Plankstadt
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>