Prezentul document conține informațiile aprobate referitoare la produs pentru Daxas, cu evidențierea modificărilor aduse de la procedura anterioară care au afectat informațiile referitoare la produs (EMEA/H/C/001179/IA/0050).

Mai multe informații se pot găsi pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/epar/daxas>

**ANEXA I**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Daxas 250 micrograme comprimate

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat conţine roflumilast 250 micrograme.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conţine lactoză monohidrat 49,7 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat.

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

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

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

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Doze

*Doza inițială*

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

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

*Doza de întreținere*

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

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

Grupe speciale de pacienţi

*Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei.

*Insuficienţă renală*

Nu este necesară ajustarea dozei.

*Insuficienţă hepatică*

Datele clinice referitoare la administrarea roflumilast la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară încadrată în grupa A conform clasificării Child-Pugh, nu sunt suficiente pentru a recomanda ajustări ale dozei (vezi pct. 5.2) şi, prin urmare, Daxas trebuie utilizat cu precauţie la această grupă de pacienţi.

Pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă, încadrată în grupele B sau C conform clasificării Child-Pugh (vezi pct. 4.3), nu trebuie să utilizeze Daxas.

*Copii şi adolescenţi*

Administrarea Daxas la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani în indicaţia de BPOC nu este relevantă.

Mod de administrare

Administrare orală.

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

**4.3 Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

Insuficienţă hepatică moderată sau severă (clasificare Child-Pugh grupa B sau C).

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Înaintea iniţierii tratamentului, toţi pacienţii trebuie informaţi asupra riscurilor tratamentului cu Daxas şi a precauţiilor de utilizare în siguranţă a acestuia.

Medicamente pentru situaţii de urgenţă

Daxas nu este recomandat ca medicament pentru situaţii de urgenţă pentru ameliorarea simptomelor acute determinate de bronhospasm.

Scădere în greutate

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

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

Afecţiuni clinice speciale

Din cauza lipsei datelor relevante, tratamentul cu roflumilast nu trebuie iniţiat sau administrarea roflumilast trebuie întreruptă în cazul pacienţilor cu boli imunologice severe (de exemplu infecţie cu HIV, scleroză multiplă, lupus eritematos, leucoencefalopatie multifocală progresivă), boli infecţioase acute severe, neoplasme (cu excepţia carcinomului bazocelular) sau la pacienţi cărora li se administrează un tratament cu medicamente imunosupresoare (de exemplu metotrexat, azatioprină, infliximab, etanercept sau tratament de lungă durată cu corticosteroizi administraţi pe cale orală; cu excepţia tratamentului sistemic de scurtă durată cu corticosteroizi). La pacienţii cu infecţii latente cum sunt tuberculoză, hepatită virală, infecţii cu virusuri herpetice şi zona zoster, experienţa este limitată.

Nu a fost studiată administrarea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă (gradul 3 şi 4 conform clasificării NYHA) şi, prin urmare, nu se recomandă tratamentul cu roflumilast la aceşti pacienţi.

Tulburări psihice

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

Intolerabilitate persistentă

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

Greutate corporală <60 kg

Tratamentul cu roflumilast poate determina un risc crescut de tulburări de somn (în principal insomnie) la pacienţii cu greutate corporală iniţială <60 kg, din cauza unei activităţi totale mai ridicate de inhibare a PDE4 identificată la aceşti pacienţi (vezi pct. 4.8).

Teofilina

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

Conținutul în lactoză

Acest medicament conţine lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Au fost efectuate studii privind interacţiunile numai la adulţi.

O etapă importantă în metabolizarea roflumilastului este N-oxidarea la N-oxid roflumilast prin intermediul izoenzimelor CYP3A4 şi CYP1A2. Atât roflumilastul cât şi N-oxid roflumilastul prezintă activitate intrinsecă de inhibare a fosfodiesterazei 4 (PDE4). Prin urmare, după administrarea de roflumilast, efectul de inhibare a PDE4 se consideră a fi efectul cumulat al roflumilastului şi N-oxid roflumilastului. Studiile privind interacţiunile cu inhibitorul CYP1A2/3A4, enoxacină şi cu inhibitorii CYP1A2/2C19/3A4, cimetidină şi fluvoxamină, au demonstrat creşterea cu 25%, 47% şi respectiv 59% a activităţii totale de inhibare a PDE4. Doza de fluvoxamină testată a fost de 50 mg. Administrarea concomitentă de roflumilast cu aceste substanţe active poate determina creşterea nivelului de expunere şi a intolerabilităţii persistente. În acest caz, tratamentul cu roflumilast trebuie reevaluat (vezi pct. 4.4).

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

Studiile clinice privind interacţiunile efectuate cu inhibitori ai CYP3A4, eritromicină şi ketoconazol, au demonstrat creşterea cu 9% a activităţii totale de inhibare a PDE4. Administrarea concomitentă cu teofilină a determinat creşterea cu 8% a activităţii totale de inhibare a PDE4 (vezi pct. 4.4). În cadrul unui studiu privind interacţiunile efectuat cu un contraceptiv oral care conţine gestoden şi etinilestradiol, activitatea totală de inhibare a PDE4 a crescut cu 17%. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii trataţi cu aceste substanţe active.

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

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

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Femei aflate la vârsta fertilă

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

Sarcina

Datele provenite din utilizarea roflumilast la gravide sunt limitate.

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

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

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

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Daxas nu influenţează capacitatea de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

**4.8 Reacţii adverse**

Rezumatul profilului de siguranţă

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

Reacţii adverse prezentate sub formă de tabel

În tabelul de mai jos sunt prezentate reacţiile adverse conform clasificării MedDRA şi în funcţie de frecvenţă:

Foarte frecvente(≥1/10); frecvente (≥1/100 şi <1/10); mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100); rare

(≥1/10000 şi <1/1000); foarte rare (<1/10000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

*Tabelul 1. Reacţii adverse raportate în cadrul studiilor clinice cu roflumilast administrat pentru tratamentul BPOC* *şi în experienţa de după punerea pe piaţă*

| **Frecvenţa**  **Aparate,**  **sisteme şi organe** | **Frecvente** | **Mai puţin frecvente** | **Rare** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tulburări ale sistemului imunitar** |  | Hipersensibilitate | Angioedem |
| **Tulburări endocrine** |  |  | Ginecomastie |
| **Tulburări metabolice şi de nutriţie** | Scădere în greutate Apetit alimentar scăzut |  |  |
| **Tulburări psihice** | Insomnie | Anxietate | Comportament suicidar şi ideaţie suicidară  Depresie  Nervozitate  Atac de panică |
| **Tulburări ale sistemului nervos** | Cefalee | Tremurături Vertij  Ameţeli | Disgeuzie |
| **Tulburări cardiace** |  | Palpitaţii |  |
| **Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale** |  |  | Infecţii ale tractului respirator (cu excepţia pneumoniei) |
| **Tulburări gastro-intestinale** | Diaree Greaţă Durere abdominală | Gastrită Vărsături  Reflux gastro-esofagian Indigestie | Hematochezie Constipaţie |
| **Tulburări hepatobiliare** |  |  | Concentraţii plasmatice crescute ale enzimelor γ-GT şi aspartat aminotransferază (AST) |
| **Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat** |  | Erupţie trecătoare piele | Urticarie |
| **Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv** |  | Slăbiciune şi crampe musculare  Mialgie Lombalgie | Valori crescute ale concentraţiei plasmatice a creatin fosfokinazei (CPK) |
| **Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare** |  | Stare generală de rău  Astenie  Fatigabilitate |  |

Descrierea unor reacţii adverse selectate

În cadrul studiilor clinice şi, de asemenea, după punerea medicamentului pe piaţă, au fost raportate cazuri rare de ideaţie suicidară şi comportament suicidar, incluzând suicid. Pacienţii şi persoanele care îi îngrijesc trebuie să se adreseze medicului curant în cazul apariţiei oricărei ideaţii suicidare (vezi şi pct. 4.4).

Alte grupe speciale de pacienţi

*Vârstnici*

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

*Greutate corporală <60 kg*

O incidenţă mai mare a tulburărilor de somn (în principal insomnie) la pacienţii cu greutate corporală iniţială <60 kg a fost observată în Studiul RO-2455-404-RD la pacienţii trataţi cu roflumilast, comparativ cu cei trataţi cu placebo (6,0% faţă de 1,7%). Incidenţa a fost 2,5% faţă de 2,2% la pacienţii cu greutate corporală iniţială ≥60 kg trataţi cu roflumilast comparativ cu cei trataţi cu placebo.

Tratament concomitent cu antagonişti muscarinici cu durată lungă de acţiune (LAMA)

O incidenţă mai mare a scăderii în greutate, apetitului alimentar scăzut, cefaleelor şi depresiei a fost observată în timpul Studiului RO-2455-404-RD la pacienţii cărora li s-au administrat concomitent roflumilast şi antagonişti muscarinici cu durată lungă de acţiune (LAMA), plus corticosteroizi cu administrare inhalatorie (CSI), administraţi concomitent, şi agonişti beta-adrenergici cu durată lungă de acţiune (LABA), comparativ cu cei trataţi concomitent doar cu roflumilast, CSI şi LABA. Diferenţa de incidenţă între roflumilast şi placebo a fost cu mult mai mare pentru LAMA administraţi concomitent în ceea ce priveşte scăderea în greutate (7,2% faţă de 4,2%), apetitul alimentar scăzut (3,7% faţă de 2,0%), cefaleea (2,4% faţă de 1,1%) şi depresia (1,4% faţă de -0,3%).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Supradozaj**

Simptome

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

Conduită terapeutică

În caz de supradozaj, se recomandă asigurarea asistenţei medicale adecvate. Deoarece roflumilast se leagă în proporţie mare de proteinele plasmatice, hemodializa este puţin probabil să fie eficace în eliminarea acestuia. Nu se cunoaşte dacă roflumilast este dializabil prin dializă peritoneală.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

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

Mecanism de acţiune

Roflumilast este un inhibitor al PDE4, o substanţă activă antiinflamatoare nesteroidiană indicată atât pentru inflamaţia sistemică, cât şi pentru inflamaţia pulmonară asociate bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC). Mecanismul de acţiune constă în inhibarea PDE4, o enzimă importantă implicată în metabolizarea adenozin monofosfatului ciclic (AMPc), care se găseşte la nivelul celulelor structurale şi inflamatoare cu importanţă în patogeneza bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC). Roflumilast acţionează asupra izoenzimelor PDE4A, 4B şi 4D cu aceeaşi potenţă în intervalul nanomolar. Afinitatea acestuia pentru izoenzima PDE4C este de 5 până la 10 ori mai scăzută. Acest mecanism de acţiune şi caracterul selectiv sunt valabile şi pentru N‑oxid roflumilast, principalul metabolit activ al roflumilastului.

Efecte farmacodinamice

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

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

Eficacitate clinică şi siguranţă

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

Studiile cu durata de un an au inclus pacienţi cu forme severe până la foarte severe de boală pulmonară obstructivă cronică în antecedente (BPOC) [VEMS (volum expirator maxim pe secundă) ≤ 50% din valoarea estimată] însoţită de bronşită cronică, care au prezentat cel puţin o exacerbare documentată în anul anterior şi simptome la începutul perioadei de testare evaluate cu ajutorul scorului tusei şi sputei. Administrarea de agonişti beta-adrenergici cu durată lungă de acţiune (LABA) a fost permisă în cadrul studiilor şi aceştia au fost utilizaţi de aproximativ 50% din pacienţii incluşi în studiu. Administrarea de medicamente anticolinergice cu durată scurtă de acţiune (SAMA) a fost permisă la acei pacienţi care nu utilizau agonişti beta-adrenergici cu durată lungă de acţiune. Medicamentele pentru situaţii de urgenţă (salbutamol sau albuterol) au fost administrate la nevoie. În timpul studiilor nu a fost permisă utilizarea corticosteroizilor administraţi pe cale inhalatorie şi a teofilinei. Pacienţii fără exacerbări în antecedente nu au fost incluşi în studiu.

În cadrul unei analize globale a studiilor desfăşurate pe o perioadă de un an M2-124 şi M2-125, administrarea roflumilast 500 micrograme o dată pe zi a îmbunătăţit în mod semnificativ funcţia pulmonară, comparativ cu pacienţii cărora li s-a administrat placebo, în medie cu 48 ml (VEMSprebronhodilatator, criteriu final principal, p<0,0001) şi cu 55 ml (VEMSpostbronhodilatator, p<0,0001). Îmbunătăţirea funcţiei pulmonare a fost vizibilă la prima vizită, efectuată după 4 săptămâni de la începerea studiului şi s-a menţinut până la un an (sfârşitul perioadei de tratament). Frecvenţa (per pacient per an) de apariţie a exacerbărilor moderate (care au necesitat administrarea sistemică de glucocorticoizi) sau severe (care au determinat spitalizare şi/sau deces) după un an a fost de 1,142 în cazul tratamentului cu roflumilast şi de 1,374 în cazul administrării placebo, ceea ce corespunde unei scăderi a riscului relativ de 16,9% (IÎ 95%: 8,2% până la 24,8%) (criteriu final principal, p=0,0003). Efectele au fost similare, indiferent de tratamentul anterior cu corticosteroizi cu administrare inhalatorie sau de tratamentul de fond cu agonişti beta-adrenergici cu durată lungă de acţiune. În subgrupul pacienţilor cu antecedente de exacerbări frecvente (cel puţin 2 exacerbări în ultimul an), frecvenţa exacerbărilor a fost de 1,526 în cazul tratamentului cu roflumilast şi de 1,941 în cazul administrării placebo, ceea ce corespunde unei scăderi a riscului relativ de 21,3% (IÎ 95%: 7,5% până la 33,1%). Roflumilast nu a scăzut în mod semnificativ frecvenţa exacerbărilor în comparaţie cu placebo la subgrupul de pacienţi cu BPOC moderată.

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

Un număr total de 2690 de pacienţi au fost incluşi şi randomizaţi în cadrul a două studii clinice de susţinere (M2-111 şi M2-112), cu durata de un an. În comparaţie cu cele două studii de tip confirmativ, antecedentele de bronşită cronică şi de exacerbări ale BPOC nu au constituit un criteriu de includere a pacienţilor. Corticosteroizii cu administrare inhalatorie au fost utilizaţi la 809 (61%) din pacienţii trataţi cu roflumilast, în timp ce utilizarea agoniştilor beta-adrenergici şi teofilinei a fost interzisă. Administrarea roflumilast 500 micrograme o dată pe zi a îmbunătăţit în mod semnificativ funcţia pulmonară, comparativ cu pacienţii cărora li s-a administrat placebo, în medie cu 51 ml (VEMSprebronhodilatator, p<0,0001) şi cu 53 ml (VEMSpostbronhodilatator, p<0,0001). Frecvenţa exacerbărilor (aşa cum a fost definită în protocol) nu a fost semnificativ redusă de către roflumilast în studiile individuale (scăderea riscului relativ: 13,5% în studiul M2-111 şi 6,6% în studiul M2-112; p= nesemnificativ). Frecvenţa reacţiilor adverse nu a fost influenţată de tratamentul concomitent cu corticosteroizi cu administrare inhalatorie.

Două studii clinice de susţinere (M2-127 şi M2-128) cu durata de 6 luni, au inclus pacienţi cu antecedente de BPOC cu cel puţin 12 luni înainte de începerea studiului. Ambele studii au inclus pacienţi cu BPOC moderată sau severă, cu obstrucţie ireversibilă a căilor respiratorii şi VEMS de 40% până la 70% din valoarea estimată. Roflumilastul sau placebo a fost adăugat tratamentului continuu cu un bronhodilatator cu durată lungă de acţiune, în special salmeterol în cazul studiului M2‑127 sau tiotropium în cazul studiului M2-128. În cadrul celor două studii clinice cu durata de 6 luni, valoarea VEMS prebronhodilatator a fost îmbunătăţită semnificativ, cu 49 ml (criteriu final principal, p<0,0001) peste efectul bronhodilatator al tratamentului concomitent cu salmeterol în cadrul Studiului M2-127 şi cu 80 ml (criteriu final principal, p<0,0001) peste efectul tratamentului concomitent cu tiotropium în cadrul Studiului M2-128.

Studiul RO-2455-404-RD a fost un studiu cu durată de un an efectuat la pacienţi cu BPOC cu VEMS iniţial (prebronhodilatator) <50% din normalul prevăzut şi cu istoric de exacerbări frecvente. Studiul a evaluat efectul roflumilast asupra frecvenţei exacerbărilor BPOC la pacienţii trataţi cu combinaţii fixe de LABA şi corticosteroizi cu administrare pe cale inhalatorie, comparativ cu placebo. Au fost randomizaţi un total de 1935 de pacienţi pentru medicaţie în regim dublu-orb şi aproximativ 70% utilizau şi antagonişti muscarinici cu durată lungă de acţiune (LAMA) pe durata studiului. Criteriul final principal a fost reducerea frecvenţei exacerbărilor BPOC moderate sau severe per pacient per an. Frecvenţa exacerbărilor BPOC severe şi modificările VEMS au fost evaluate drept criterii finale secundare cheie.

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

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

A existat o tendinţă de reducere a exacerbărilor moderate sau severe la subiecţii trataţi cu roflumilast, comparativ cu placebo, timp de 52 de săptămâni, care nu a reprezentat însă o semnificaţie statistică (Tabelul 2). O analiză a sensibilităţii prespecificată, folosind tratamentul pentru modelul de regresie binomială negativă, a indicat o diferenţă semnificativă statistic de -14,2% (raportul frecvenţelor: 0,86; IÎ 95%: 0,74 până la 0,99).

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

Scăderile s-au obţinut în subgrupul pacienţilor trataţi concomitent cu LAMA (raportul frecvenţelor: 0,88; IÎ 95%: 0,75 până la 1,04) şi în subgrupul netratat cu LAMA (raportul frecvenţelor: 0,83; IÎ 95%: 0,62 până la 1,12).

Frecvenţa exacerbărilor severe a scăzut în grupul general de pacienţi (raportul frecvenţelor: 0,76; IÎ 95%: 0,60 până la 0,95) cu o frecvenţă de 0,24 per pacient/an, comparativ cu o frecvenţă de 0,32 per pacient/an la pacienţii trataţi cu placebo. O scădere similară a fost obţinută în subgrupul pacienţilor trataţi concomitent cu LAMA (raportul frecvenţelor: 0,77; IÎ 95%: 0,60 până 0,99) şi în subgrupul netratat cu LAMA (raportul frecvenţelor: 0,71; IÎ 95%: 0,42 până la 1,20).

Roflumilast a îmbunătăţit funcţia pulmonară după 4 săptămâni (susţinută timp de 52 de săptămâni). VEMS postbronhodilatator a crescut pentru grupul căruia i se administra roflumilast cu 52 ml (IÎ 95%: 40, 65 ml) şi a scăzut pentru grupul căruia i se administra placebo cu 4 ml (IÎ 95% -16, 9 ml). VEMS postbronhodilatator a indicat o îmbunătăţire semnificativă clinic în favoarea Roflumilast cu 56 ml faţă de placebo (IÎ 95%: 38, 73 ml).

Şaptesprezece (1,8%) pacienţi din grupul căruia i se administra roflumilast şi 18 (1,9%) pacienţi din grupul căruia i se administra placebo au decedat în timpul perioadei de tratament în regim dublu-orb din diverse cauze şi 7 (0,7%) pacienţi din fiecare grup din cauza unei exacerbări BPOC. Proporţia pacienţilor care au prezentat cel puţin 1 eveniment advers în timpul perioadei de tratament în regim dublu-orb a fost 648 (66,9%) pacienţi şi 572 (59,2%) pacienţi în grupurile cărora li se administra roflumilast, respectiv placebo. Reacţiile adverse identificate pentru roflumilast în Studiul RO-2455-404-RD au fost identice cu reacţiile deja incluse la pct. 4.8.

Mai mulţi pacienţi din grupul căruia i se administra roflumilast (27,6%) decât din cel căruia i se administra placebo (19,8%) au întrerupt medicaţia de studiu din diverse cauze (raport de risc: 1,40; IÎ 95%: 1,19 până la 1,65). Principalele motive pentru întreruperea studiului au fost retragerea consimţământului şi evenimentele adverse raportate.

Studiul de stabilire a dozei inițiale

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

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

Pacienții la care s-a administrat doza de 500 micrograme o dată pe zi au avut o activitate medie de inhibare a PDE4 de 1,2 (0,35, 2,03) iar aceia care la care s-a administrat o doză de 250 micrograme odată pe zi au avut o activitate medie de inhibare a PDE4 de 0,6 (0.20, 1.24). Administrarea de lungă durată a dozei de 250 micrograme poate să nu inducă inhibarea suficientă a PDE4 pentru obținerea eficacității clinice. Doza zilnică de 250 micrograme este o doză sub-terapeutică și trebuie utilizată numai ca doză inițială pentru primele 28 de zile (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Copii şi adolescenţi

Agenţia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu roflumilast la toate subgrupele de copii şi adolescenţi în boala pulmonară obstructivă cronică (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

La om, roflumilastul este metabolizat în proporţie mare, rezultând principalul metabolit activ farmacodinamic, N-oxid roflumilast. Deoarece atât roflumilastul, cât şi N-oxid roflumilastul contribuie la activitatea de inhibare *in vivo* aPDE4, datele farmacocinetice se bazează pe activitatea totală de inhibare a PDE4 (adică expunerea totală la roflumilast şi N-oxid roflumilast).

Absorbţie

Biodisponibilitatea absolută a roflumilastului după administrarea pe cale orală a unei doze de 500 micrograme este de aproximativ 80%. Concentraţiile plasmatice maxime de roflumilast apar, în general, la aproximativ o oră după administrarea dozei în stare de repaus alimentar (după 0,5 până la 2 ore). Concentraţiile plasmatice maxime ale metabolitului N-oxid apar după aproximativ 8 ore (după 4 până la 13 ore). Consumul de alimente nu influenţează activitatea totală de inhibare a PDE4, dar întârzie atingerea concentraţiei maxime (tmax) a roflumilastului cu o oră şi scade Cmax cu aproximativ 40%. Totuşi, Cmax şi tmax ale N-oxid roflumilast nu sunt influenţate.

Distribuţie

Legarea de proteinele plasmatice a roflumilastului şi a metabolitului său N-oxid este de aproximativ 99% şi, respectiv 97%. Volumul de distribuţie al unei doze unice de 500 micrograme roflumilast este de aproximativ 2,9 l/kg. La şoarece, hamster şi şobolan, datorită proprietăţilor sale fizico-chimice, roflumilast este distribuit rapid către organe şi ţesuturi, incluzând ţesutul adipos. Faza de distribuţie precoce caracterizată prin pătrunderea în proporţie mare în ţesuturi este urmată de o fază de eliminare în proporţie mare din ţesutul adipos, cel mai probabil ca urmare a transformării în proporţie mare a roflumilastului în N-oxid roflumilast. Studiile efectuate cu roflumilast marcat radioactiv la şobolani au indicat, de asemenea, traversarea în proporţie mică a barierei hematoencefalice. Nu există dovezi privind acumularea sau retenţia specifică a roflumilastului sau metaboliţilor acestuia în organe şi ţesutul adipos.

Metabolizare

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

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

Eliminare

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

Liniaritate/non-liniaritate

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

Grupe speciale de pacienţi

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

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

*Insuficienţă renală*

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

*Insuficienţă hepatică*

Profilul farmacocinetic al dozei de roflumilast 250 micrograme, administrată o dată pe zi a fost evaluat la 16 pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată, încadrată în grupele A şi B conform clasificării Child-Pugh. La aceşti pacienţi, activitatea totală de inhibare a PDE4 a fost mai mare cu aproximativ 20% la pacienţii cu insuficienţă hepatică grupa A conform clasificării Child-Pugh şi cu aproximativ 90% la pacienţi cu insuficienţă hepatică grupa B conform clasificării Child-Pugh. Simulările sugerează proporţionalitatea dozei între roflumilast 250 şi 500 micrograme la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară şi moderată. Este necesară precauţie în cazul pacienţilor cu insuficienţă hepatică grupa A conform clasificării Child-Pugh (vezi pct. 4.2). Pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă, încadrată în grupele B sau C conform clasificării Child-Pugh, nu trebuie să utilizeze roflumilast (vezi pct. 4.3).

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

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

A fost observată o uşoară scădere a potenţialului fertil la masculii de şobolan, în relaţie cu toxicitatea epididimală. Nu au fost observate toxicitate epididimală sau modificări ale parametrilor spermogramei la alte specii de rozătoare sau nerozătoare, incluzând maimuţe, în pofida expunerii mai mari.

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

Nu se cunoaşte importanţa acestor rezultate la om.

Cele mai importante efecte referitoare la siguranţă în cadrul studiilor de farmacologie şi toxicologie au apărut la un nivel de expunere şi la doze mai mari decât cele terapeutice. Aceste tulburări s-au produs, în special, la nivel gastrointestinal (adică vărsături, secreţie gastrică crescută, eroziuni gastrice, inflamaţie intestinală) şi cardiac (adică hemoragie localizată, depozite de hemosiderină şi infiltrat limfohistiocitar la nivelul atriului drept la câini şi hipotensiune arterială şi frecvenţă cardiacă crescută la şobolani, porcuşori de guineea şi câini).

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

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Lactoză monohidrat

Amidon de porumb

Povidonă

Stearat de magneziu

**6.2 Incompatibilităţi**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

* 1. **Natura şi conţinutul ambalajului**

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

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerinţe speciale.

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Suedia

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/10/636/008 28 comprimate

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 5 Iulie 2010

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 Mai 2020

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Daxas 500 micrograme comprimate filmate

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat conţine roflumilast 500 micrograme.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conţine lactoză monohidrat 198,64 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat (comprimat).

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

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

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

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Doze

*Doza inițială*

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

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

*Doza de întreținere*

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

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

Grupe speciale de pacienţi

*Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei.

*Insuficienţă renală*

Nu este necesară ajustarea dozei.

*Insuficienţă hepatică*

Datele clinice referitoare la administrarea roflumilast la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară încadrată în grupa A conform clasificării Child-Pugh, nu sunt suficiente pentru a recomanda ajustări ale dozei (vezi pct. 5.2) şi, prin urmare, Daxas trebuie utilizat cu precauţie la această grupă de pacienţi.

Pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă, încadrată în grupele B sau C conform clasificării Child-Pugh (vezi pct. 4.3), nu trebuie să utilizeze Daxas.

*Copii şi adolescenţi*

Administrarea Daxas la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani în indicaţia de BPOC nu este relevantă.

Mod de administrare

Administrare orală.

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

**4.3 Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

Insuficienţă hepatică moderată sau severă (clasificare Child-Pugh grupa B sau C).

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Înaintea iniţierii tratamentului, toţi pacienţii trebuie informaţi asupra riscurilor tratamentului cu Daxas şi a precauţiilor de utilizare în siguranţă a acestuia.

Medicamente pentru situaţii de urgenţă

Daxas nu este recomandat ca medicament pentru situaţii de urgenţă pentru ameliorarea simptomelor acute determinate de bronhospasm.

Scădere în greutate

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

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

Afecţiuni clinice speciale

Din cauza lipsei datelor relevante, tratamentul cu roflumilast nu trebuie iniţiat sau administrarea roflumilast trebuie întreruptă în cazul pacienţilor cu boli imunologice severe (de exemplu infecţie cu HIV, scleroză multiplă, lupus eritematos, leucoencefalopatie multifocală progresivă), boli infecţioase acute severe, neoplasme (cu excepţia carcinomului bazocelular) sau la pacienţi cărora li se administrează un tratament cu medicamente imunosupresoare (de exemplu metotrexat, azatioprină, infliximab, etanercept sau tratament de lungă durată cu corticosteroizi administraţi pe cale orală; cu excepţia tratamentului sistemic de scurtă durată cu corticosteroizi). La pacienţii cu infecţii latente cum sunt tuberculoză, hepatită virală, infecţii cu virusuri herpetice şi zona zoster, experienţa este limitată.

Nu a fost studiată administrarea la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă (gradul 3 şi 4 conform clasificării NYHA) şi, prin urmare, nu se recomandă tratamentul cu roflumilast la aceşti pacienţi.

Tulburări psihice

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

Intolerabilitate persistentă

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

Greutate corporală <60 kg

Tratamentul cu roflumilast poate determina un risc crescut de tulburări de somn (în principal insomnie) la pacienţii cu greutate corporală iniţială <60 kg, din cauza unei activităţi totale mai ridicate de inhibare a PDE4 identificată la aceşti pacienţi (vezi pct. 4.8).

Teofilina

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

Conținutul în lactoză

Acest medicament conţine lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Au fost efectuate studii privind interacţiunile numai la adulţi.

O etapă importantă în metabolizarea roflumilastului este N-oxidarea la N-oxid roflumilast prin intermediul izoenzimelor CYP3A4 şi CYP1A2. Atât roflumilastul cât şi N-oxid roflumilastul prezintă activitate intrinsecă de inhibare a fosfodiesterazei 4 (PDE4). Prin urmare, după administrarea de roflumilast, efectul de inhibare a PDE4 se consideră a fi efectul cumulat al roflumilastului şi N-oxid roflumilastului. Studiile privind interacţiunile cu inhibitorul CYP1A2/3A4, enoxacină şi cu inhibitorii CYP1A2/2C19/3A4, cimetidină şi fluvoxamină, au demonstrat creşterea cu 25%, 47% şi respectiv 59% a activităţii totale de inhibare a PDE4. Doza de fluvoxamină testată a fost de 50 mg. Administrarea concomitentă de roflumilast cu aceste substanţe active poate determina creşterea nivelului de expunere şi a intolerabilităţii persistente. În acest caz, tratamentul cu roflumilast trebuie reevaluat (vezi pct. 4.4).

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

Studiile clinice privind interacţiunile efectuate cu inhibitori ai CYP3A4, eritromicină şi ketoconazol, au demonstrat creşterea cu 9% a activităţii totale de inhibare a PDE4. Administrarea concomitentă cu teofilină a determinat creşterea cu 8% a activităţii totale de inhibare a PDE4 (vezi pct. 4.4). În cadrul unui studiu privind interacţiunile efectuat cu un contraceptiv oral care conţine gestoden şi etinilestradiol, activitatea totală de inhibare a PDE4 a crescut cu 17%. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii trataţi cu aceste substanţe active.

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

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

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Femei aflate la vârsta fertilă

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

Sarcina

Datele provenite din utilizarea roflumilast la gravide sunt limitate.

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

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

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

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Daxas nu influenţează capacitatea de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

**4.8 Reacţii adverse**

Rezumatul profilului de siguranţă

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

Reacţii adverse prezentate sub formă de tabel

În tabelul de mai jos sunt prezentate reacţiile adverse conform clasificării MedDRA şi în funcţie de frecvenţă:

Foarte frecvente(≥1/10); frecvente (≥1/100 şi <1/10); mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100); rare

(≥1/10000 şi <1/1000); foarte rare (<1/10000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

*Tabelul 1. Reacţii adverse raportate în cadrul studiilor clinice cu roflumilast administrat pentru tratamentul BPOC* *şi în experienţa de după punerea pe piaţă*

| **Frecvenţa**  **Aparate,**  **sisteme şi organe** | **Frecvente** | **Mai puţin frecvente** | **Rare** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tulburări ale sistemului imunitar** |  | Hipersensibilitate | Angioedem |
| **Tulburări endocrine** |  |  | Ginecomastie |
| **Tulburări metabolice şi de nutriţie** | Scădere în greutate Apetit alimentar scăzut |  |  |
| **Tulburări psihice** | Insomnie | Anxietate | Comportament suicidar şi ideaţie suicidară  Depresie  Nervozitate  Atac de panică |
| **Tulburări ale sistemului nervos** | Cefalee | Tremurături Vertij  Ameţeli | Disgeuzie |
| **Tulburări cardiace** |  | Palpitaţii |  |
| **Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale** |  |  | Infecţii ale tractului respirator (cu excepţia pneumoniei) |
| **Tulburări gastro-intestinale** | Diaree Greaţă Durere abdominală | Gastrită Vărsături  Reflux gastro-esofagian Indigestie | Hematochezie Constipaţie |
| **Tulburări hepatobiliare** |  |  | Concentraţii plasmatice crescute ale enzimelor γ-GT şi aspartat aminotransferază (AST) |
| **Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat** |  | Erupţie trecătoare piele | Urticarie |
| **Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv** |  | Slăbiciune şi crampe musculare  Mialgie Lombalgie | Valori crescute ale concentraţiei plasmatice a creatin fosfokinazei (CPK) |
| **Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare** |  | Stare generală de rău  Astenie  Fatigabilitate |  |

Descrierea unor reacţii adverse selectate

În cadrul studiilor clinice şi, de asemenea, după punerea medicamentului pe piaţă, au fost raportate cazuri rare de ideaţie suicidară şi comportament suicidar, incluzând suicid. Pacienţii şi persoanele care îi îngrijesc trebuie să se adreseze medicului curant în cazul apariţiei oricărei ideaţii suicidare (vezi şi pct. 4.4).

Alte grupe speciale de pacienţi

*Vârstnici*

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

*Greutate corporală <60 kg*

O incidenţă mai mare a tulburărilor de somn (în principal insomnie) la pacienţii cu greutate corporală iniţială <60 kg a fost observată în Studiul RO-2455-404-RD la pacienţii trataţi cu roflumilast, comparativ cu cei trataţi cu placebo (6,0% faţă de 1,7%). Incidenţa a fost 2,5% faţă de 2,2% la pacienţii cu greutate corporală iniţială ≥60 kg trataţi cu roflumilast comparativ cu cei trataţi cu placebo.

Tratament concomitent cu antagonişti muscarinici cu durată lungă de acţiune (LAMA)

O incidenţă mai mare a scăderii în greutate, apetitului alimentar scăzut, cefaleelor şi depresiei a fost observată în timpul Studiului RO-2455-404-RD la pacienţii cărora li s-au administrat concomitent roflumilast şi antagonişti muscarinici cu durată lungă de acţiune (LAMA), plus corticosteroizi cu administrare inhalatorie (CSI), administraţi concomitent, şi agonişti beta-adrenergici cu durată lungă de acţiune (LABA), comparativ cu cei trataţi concomitent doar cu roflumilast, CSI şi LABA. Diferenţa de incidenţă între roflumilast şi placebo a fost cu mult mai mare pentru LAMA administraţi concomitent în ceea ce priveşte scăderea în greutate (7,2% faţă de 4,2%), apetitul alimentar scăzut (3,7% faţă de 2,0%), cefaleea (2,4% faţă de 1,1%) şi depresia (1,4% faţă de -0,3%).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Supradozaj**

Simptome

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

Conduită terapeutică

În caz de supradozaj, se recomandă asigurarea asistenţei medicale adecvate. Deoarece roflumilast se leagă în proporţie mare de proteinele plasmatice, hemodializa este puţin probabil să fie eficace în eliminarea acestuia. Nu se cunoaşte dacă roflumilast este dializabil prin dializă peritoneală.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

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

Mecanism de acţiune

Roflumilast este un inhibitor al PDE4, o substanţă activă antiinflamatoare nesteroidiană indicată atât pentru inflamaţia sistemică, cât şi pentru inflamaţia pulmonară asociate bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC). Mecanismul de acţiune constă în inhibarea PDE4, o enzimă importantă implicată în metabolizarea adenozin monofosfatului ciclic (AMPc), care se găseşte la nivelul celulelor structurale şi inflamatoare cu importanţă în patogeneza bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC). Roflumilast acţionează asupra izoenzimelor PDE4A, 4B şi 4D cu aceeaşi potenţă în intervalul nanomolar. Afinitatea acestuia pentru izoenzima PDE4C este de 5 până la 10 ori mai scăzută. Acest mecanism de acţiune şi caracterul selectiv sunt valabile şi pentru N‑oxid roflumilast, principalul metabolit activ al roflumilastului.

Efecte farmacodinamice

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

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

Eficacitate clinică şi siguranţă

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

Studiile cu durata de un an au inclus pacienţi cu forme severe până la foarte severe de boală pulmonară obstructivă cronică în antecedente (BPOC) [VEMS (volum expirator maxim pe secundă) ≤ 50% din valoarea estimată] însoţită de bronşită cronică, care au prezentat cel puţin o exacerbare documentată în anul anterior şi simptome la începutul perioadei de testare evaluate cu ajutorul scorului tusei şi sputei. Administrarea de agonişti beta-adrenergici cu durată lungă de acţiune (LABA) a fost permisă în cadrul studiilor şi aceştia au fost utilizaţi de aproximativ 50% din pacienţii incluşi în studiu. Administrarea de medicamente anticolinergice cu durată scurtă de acţiune (SAMA) a fost permisă la acei pacienţi care nu utilizau agonişti beta-adrenergici cu durată lungă de acţiune. Medicamentele pentru situaţii de urgenţă (salbutamol sau albuterol) au fost administrate la nevoie. În timpul studiilor nu a fost permisă utilizarea corticosteroizilor administraţi pe cale inhalatorie şi teofilinei. Pacienţii fără exacerbări în antecedente nu au fost incluşi în studiu.

În cadrul unei analize globale a studiilor desfăşurate pe o perioadă de un an M2-124 şi M2-125, administrarea roflumilast 500 micrograme o dată pe zi a îmbunătăţit în mod semnificativ funcţia pulmonară, comparativ cu pacienţii cărora li s-a administrat placebo, în medie cu 48 ml (VEMSprebronhodilatator, criteriu final principal, p<0,0001) şi cu 55 ml (VEMSpostbronhodilatator, p<0,0001). Îmbunătăţirea funcţiei pulmonare a fost vizibilă la prima vizită, efectuată după 4 săptămâni de la începerea studiului şi s-a menţinut până la un an (sfârşitul perioadei de tratament). Frecvenţa (per pacient per an) de apariţie a exacerbărilor moderate (care au necesitat administrarea sistemică de glucocorticoizi) sau severe (care au determinat spitalizare şi/sau deces) după un an a fost de 1,142 în cazul tratamentului cu roflumilast şi de 1,374 în cazul administrării placebo, ceea ce corespunde unei scăderi a riscului relativ de 16,9% (IÎ 95%: 8,2% până la 24,8%) (criteriu final principal, p=0,0003). Efectele au fost similare, indiferent de tratamentul anterior cu corticosteroizi cu administrare inhalatorie sau de tratamentul de fond cu agonişti beta-adrenergici cu durată lungă de acţiune. În subgrupul pacienţilor cu antecedente de exacerbări frecvente (cel puţin 2 exacerbări în ultimul an), frecvenţa exacerbărilor a fost de 1,526 în cazul tratamentului cu roflumilast şi de 1,941 în cazul administrării placebo, ceea ce corespunde unei scăderi a riscului relativ de 21,3% (IÎ 95%: 7,5% până la 33,1%). Roflumilast nu a scăzut în mod semnificativ frecvenţa exacerbărilor în comparaţie cu placebo la subgrupul de pacienţi cu BPOC moderată.

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

Un număr total de 2690 de pacienţi au fost incluşi şi randomizaţi în cadrul a două studii clinice de susţinere (M2-111 şi M2-112), cu durata de un an. În comparaţie cu cele două studii de tip confirmativ, antecedentele de bronşită cronică şi de exacerbări ale BPOC nu au constituit un criteriu de includere a pacienţilor. Corticosteroizii cu administrare inhalatorie au fost utilizaţi la 809 (61%) din pacienţii trataţi cu roflumilast, în timp ce utilizarea agoniştilor beta-adrenergici şi teofilinei a fost interzisă. Administrarea roflumilast 500 micrograme o dată pe zi a îmbunătăţit în mod semnificativ funcţia pulmonară, comparativ cu pacienţii cărora li s-a administrat placebo, în medie cu 51 ml (VEMSprebronhodilatator, p<0,0001) şi cu 53 ml (VEMSpostbronhodilatator, p<0,0001). Frecvenţa exacerbărilor (aşa cum a fost definită în protocol) nu a fost semnificativ redusă de către roflumilast în studiile individuale (scăderea riscului relativ: 13,5% în Studiul M2-111 şi 6,6% în Studiul M2-112; p= nesemnificativ). Frecvenţa reacţiilor adverse nu a fost influenţată de tratamentul concomitent cu corticosteroizi cu administrare inhalatorie.

Două studii clinice de susţinere (M2-127 şi M2-128) cu durata de 6 luni, au inclus pacienţi cu antecedente de BPOC cu cel puţin 12 luni înainte de începerea studiului. Ambele studii au inclus pacienţi cu BPOC moderată sau severă, cu obstrucţie ireversibilă a căilor respiratorii şi VEMS de 40% până la 70% din valoarea estimată. Roflumilastul sau placebo a fost adăugat tratamentului continuu cu un bronhodilatator cu durată lungă de acţiune, în special salmeterol în cazul studiului M2‑127 sau tiotropium în cazul studiului M2-128. În cadrul celor două studii clinice cu durata de 6 luni, valoarea VEMS prebronhodilatator a fost îmbunătăţită semnificativ, cu 49 ml (criteriu final principal, p<0,0001) peste efectul bronhodilatator al tratamentului concomitent cu salmeterol în cadrul Studiului M2-127 şi cu 80 ml (criteriu final principal, p<0,0001) peste efectul tratamentului concomitent cu tiotropium în cadrul Studiului M2-128.

Studiul RO-2455-404-RD a fost un studiu cu durată de un an efectuat la pacienţi cu BPOC cu VEMS iniţial (prebronhodilatator) <50% din normalul prevăzut şi cu istoric de exacerbări frecvente. Studiul a evaluat efectul roflumilast asupra frecvenţei exacerbărilor BPOC la pacienţii trataţi cu combinaţii fixe de LABA şi corticosteroizi cu administrare pe cale inhalatorie, comparativ cu placebo. Au fost randomizaţi un total de 1935 de pacienţi pentru medicaţie în regim dublu-orb şi aproximativ 70% utilizau şi antagonişti muscarinici cu durată lungă de acţiune (LAMA) pe durata studiului. Criteriul final principal a fost reducerea frecvenţei exacerbărilor BPOC moderate sau severe per pacient per an. Frecvenţa exacerbărilor BPOC severe şi modificările VEMS au fost evaluate drept criterii finale secundare cheie.

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

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

A existat o tendinţă de reducere a exacerbărilor moderate sau severe la subiecţii trataţi cu roflumilast, comparativ cu placebo, timp de 52 de săptămâni, care nu a reprezentat însă o semnificaţie statistică (Tabelul 2). O analiză a sensibilităţii prespecificată, folosind tratamentul pentru modelul de regresie binomială negativă, a indicat o diferenţă semnificativă statistic de -14,2% (raportul frecvenţelor: 0,86; IÎ 95%: 0,74 până la 0,99).

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

Scăderile s-au obţinut în subgrupul pacienţilor trataţi concomitent cu LAMA (raportul frecvenţelor: 0,88; IÎ 95%: 0,75 până la 1,04) şi în subgrupul netratat cu LAMA (raportul frecvenţelor: 0,83; IÎ 95%: 0,62 până la 1,12).

Frecvenţa exacerbărilor severe a scăzut în grupul general de pacienţi (raportul frecvenţelor: 0,76; IÎ 95%: 0,60 până la 0,95) cu o frecvenţă de 0,24 per pacient/an, comparativ cu o frecvenţă de 0,32 per pacient/an la pacienţii trataţi cu placebo. O scădere similară a fost obţinută în subgrupul pacienţilor trataţi concomitent cu LAMA (raportul frecvenţelor: 0,77; IÎ 95%: 0,60 până 0,99) şi în subgrupul netratat cu LAMA (raportul frecvenţelor: 0,71; IÎ 95%: 0,42 până la 1,20).

Roflumilast a îmbunătăţit funcţia pulmonară după 4 săptămâni (susţinută timp de 52 de săptămâni). VEMS postbronhodilatator a crescut pentru grupul căruia i se administra roflumilast cu 52 ml (IÎ 95%: 40, 65 ml) şi a scăzut pentru grupul căruia i se administra placebo cu 4 ml (IÎ 95%:-16, 9 ml). VEMS postbronhodilatator a indicat o îmbunătăţire semnificativă clinic în favoarea roflumilast cu 56 ml faţă de placebo (IÎ 95%: 38, 73 ml).

Şaptesprezece (1,8%) pacienţi din grupul căruia i se administra roflumilast şi 18 (1,9%) pacienţi din grupul căruia i se administra placebo au decedat în timpul perioadei de tratament în regim dublu-orb din diverse cauze şi 7 (0,7%) pacienţi din fiecare grup din cauza unei exacerbări BPOC. Proporţia pacienţilor care au prezentat cel puţin 1 eveniment advers în timpul perioadei de tratament în regim dublu-orb a fost 648 (66,9%) pacienţi şi 572 (59,2%) pacienţi în grupurile cărora li se administra roflumilast, respectiv placebo. Reacţiile adverse identificate pentru roflumilast în Studiul RO-2455-404-RD au fost identice cu reacţiile deja incluse la pct. 4.8.

Mai mulţi pacienţi din grupul căruia i se administra roflumilast (27,6%) decât din cel căruia i se administra placebo (19,8%) au întrerupt medicaţia de studiu din diverse cauze (raport de risc: 1,40; IÎ 95%: 1,19 până la 1,65). Principalele motive pentru întreruperea studiului au fost retragerea consimţământului şi evenimentele adverse raportate.

Studiul de stabilire a dozei inițiale

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

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

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

Copii şi adolescenţi

Agenţia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu roflumilast la toate subgrupele de copii şi adolescenţi în boala pulmonară obstructivă cronică (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

La om, roflumilastul este metabolizat în proporţie mare, rezultând principalul metabolit activ farmacodinamic, N-oxid roflumilast. Deoarece atât roflumilastul, cât şi N-oxid roflumilastul contribuie la activitatea de inhibare *in vivo* aPDE4, datele farmacocinetice se bazează pe activitatea totală de inhibare a PDE4 (adică expunerea totală la roflumilast şi N-oxid roflumilast).

Absorbţie

Biodisponibilitatea absolută a roflumilastului după administrarea pe cale orală a unei doze de 500 micrograme este de aproximativ 80%. Concentraţiile plasmatice maxime de roflumilast apar, în general, la aproximativ o oră după administrarea dozei în stare de repaus alimentar (după 0,5 până la 2 ore). Concentraţiile plasmatice maxime ale metabolitului N-oxid apar după aproximativ 8 ore (după 4 până la 13 ore). Consumul de alimente nu influenţează activitatea totală de inhibare a PDE4, dar întârzie atingerea concentraţiei maxime (tmax) a roflumilastului cu o oră şi scade Cmax cu aproximativ 40%. Totuşi, Cmax şi tmax ale N-oxid roflumilast nu sunt influenţate.

Distribuţie

Legarea de proteinele plasmatice a roflumilastului şi a metabolitului său N-oxid este de aproximativ 99% şi, respectiv 97%. Volumul de distribuţie al unei doze unice de 500 micrograme roflumilast este de aproximativ 2,9 l/kg. La şoarece, hamster şi şobolan, datorită proprietăţilor sale fizico-chimice, roflumilast este distribuit rapid către organe şi ţesuturi, incluzând ţesutul adipos. Faza de distribuţie precoce caracterizată prin pătrunderea în proporţie mare în ţesuturi este urmată de o fază de eliminare în proporţie mare din ţesutul adipos, cel mai probabil ca urmare a transformării în proporţie mare a roflumilastului în N-oxid roflumilast. Studiile efectuate cu roflumilast marcat radioactiv la şobolani au indicat, de asemenea, traversarea în proporţie mică a barierei hematoencefalice. Nu există dovezi privind acumularea sau retenţia specifică a roflumilastului sau metaboliţilor acestuia în organe şi ţesutul adipos.

Metabolizare

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

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

Eliminare

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

Liniaritate/non-liniaritate

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

Grupe speciale de pacienţi

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

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

*Insuficienţă renală*

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

*Insuficienţă hepatică*

Profilul farmacocinetic al dozei de roflumilast 250 micrograme, administrată o dată pe zi a fost evaluat la 16 pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată, încadrată în grupele A şi B conform clasificării Child-Pugh. La aceşti pacienţi, activitatea totală de inhibare a PDE4 a fost mai mare cu aproximativ 20% la pacienţii cu insuficienţă hepatică grupa A conform clasificării Child-Pugh şi cu aproximativ 90% la pacienţi cu insuficienţă hepatică grupa B conform clasificării Child-Pugh. Simulările sugerează proporţionalitatea dozei între roflumilast 250 şi 500 micrograme la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară şi moderată. Este necesară precauţie în cazul pacienţilor cu insuficienţă hepatică grupa A conform clasificării Child-Pugh (vezi pct. 4.2). Pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă, încadrată în grupele B sau C conform clasificării Child-Pugh, nu trebuie să utilizeze roflumilast (vezi pct. 4.3).

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

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

A fost observată o uşoară scădere a potenţialului fertil la masculii de şobolan, în relaţie cu toxicitatea epididimală. Nu au fost observate toxicitate epididimală sau modificări ale parametrilor spermogramei la alte specii de rozătoare sau nerozătoare, incluzând maimuţe, în pofida expunerii mai mari.

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

Nu se cunoaşte importanţa acestor rezultate la om.

Cele mai importante efecte referitoare la siguranţă în cadrul studiilor de farmacologie şi toxicologie au apărut la un nivel de expunere şi la doze mai mari decât cele terapeutice. Aceste tulburări s-au produs, în special, la nivel gastrointestinal (adică vărsături, secreţie gastrică crescută, eroziuni gastrice, inflamaţie intestinală) şi cardiac (adică hemoragie localizată, depozite de hemosiderină şi infiltrat limfohistiocitar la nivelul atriului drept la câini şi hipotensiune arterială şi frecvenţă cardiacă crescută la şobolani, porcuşori de guineea şi câini).

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

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Nucleu

Lactoză monohidrat

Amidon de porumb

Povidonă

Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză

Macrogol 4000

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

**6.2 Incompatibilităţi**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

**6.5. Natura şi conţinutul ambalajului**

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

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

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerinţe speciale.

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Suedia

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/10/636/001 10 comprimate filmate

EU/1/10/636/002 30 comprimate filmate

EU/1/10/636/003 90 comprimate filmate

EU/1/10/636/004 14 comprimate filmate

EU/1/10/636/005 28 comprimate filmate

EU/1/10/636/006 84 comprimate filmate

EU/1/10/636/007 98 comprimate filmate

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 05 Iulie 2010

Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 20 Mai 2020

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

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

**ANEXA II**

**A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

**D. condiŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Corden Pharma GmbH

Otto-Hahn-Strasse 1

68723 Plankstadt

Germania

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripţie medicală.

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

* **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă va depune RPASpentru acest medicament, conform cerinţelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD)menţionată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE şi publicată pe portalul web european privind medicamentele*.*

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR‑ul aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă

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

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

**ANEXA III**

**ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL**

A. ETICHETAREA

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIA PENTRU BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Daxas 250 micrograme comprimate

roflumilast

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conţine roflumilast 250 micrograme.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine lactoză. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

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

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Suedia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/10/636/008 28 comprimate

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

daxas 250 mcg

1. **IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

1. **IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

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

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Daxas 250 micrograme comprimate

roflumilast

**2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAŢII**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIA PENTRU BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Daxas 500 micrograme comprimate filmate

roflumilast

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conţine roflumilast 500 micrograme.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine lactoză. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

10 comprimate filmate

14 comprimate filmate

28 comprimate filmate

30 comprimate filmate

84 comprimate filmate

90 comprimate filmate

98 comprimate filmate

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

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

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

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

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Suedia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/10/636/001 10 comprimate filmate

EU/1/10/636/002 30 comprimate filmate

EU/1/10/636/003 90 comprimate filmate

EU/1/10/636/004 14 comprimate filmate

EU/1/10/636/005 28 comprimate filmate

EU/1/10/636/006 84 comprimate filmate

EU/1/10/636/007 98 comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

daxas 500 mcg

1. **IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

1. **IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

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

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Daxas 500 micrograme comprimate filmate

roflumilast

**2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAŢII**

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

**BLISTERE CALENDAR**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Daxas 500 micrograme comprimate filmate

roflumilast

**2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAŢII**

Luni Marţi Miercuri Joi Vineri Sâmbătă Duminică

B. PROSPECTUL

**Prospect: Informaţii pentru pacient**

**Daxas 250 micrograme comprimate**

roflumilast

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

1. Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
2. Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
3. Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală cu ale dumneavoastră.
4. Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**:

1. Ce este Daxas şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Daxas

3. Cum să luaţi Daxas

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Daxas

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Daxas şi pentru ce se utilizează**

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

Daxas este utilizat pentru tratamentul de întreţinere al BPOC severă la adulţii care în trecut au avut înrăutăţiri frecvente ale semnelor de boală BPOC (aşa numite exacerbări) şi care au bronşită cronică. BPOC este o afecţiune cronică a plămânilor care determină îngustarea căilor respiratorii (obstrucţie) şi dilatarea şi iritaţia pereţilor căilor respiratorii mici (inflamaţie). Aceasta are ca efect apariţia unor semne de boală cum sunt tuse, respiraţie şuierătoare, senzaţie de greutate în piept sau dificultăţi la respiraţie. Daxas este destinat utilizării în completare la tratamentul bronhodilatator.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Daxas**

**Nu luaţi Daxas**

- dacă sunteţi alergic la roflumilast sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct.6)

- dacă aveţi probleme ale ficatului, moderate sau severe.

**Atenţionări şi precauţii**

Înainte să luaţi Daxas**,** adresaţi-vămedicului dumneavoastră sau farmacistului.

Episod de lipsă de aer apărut brusc

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

Greutate corporală

Trebuie să vă verificaţi periodic greutatea corporală. Spuneţi medicului dumneavoastră dacă, în timpul administrării acestui medicament, observaţi o scădere în greutate neintenţionată (care nu este determinată de o dietă sau un program de exerciţii fizice).

Alte afecţiuni

Daxas nu este recomandat dacă aveţi una sau mai multe din următoarele afecţiuni:

1. afecţiuni severe ale sistemului imunitar, cum sunt infecţia cu HIV, scleroză multiplă (SM), lupus eritematos (LE) sau leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)
2. boli infecţioase acute severe, precum hepatita acută
3. cancer (cu excepţia carcinomului bazocelular, un tip de cancer de piele cu evoluţie lentă)
4. sau insuficienţă cardiacă severă.

Nu există o experienţă relevantă privind utilizarea Daxas în aceste afecţiuni. Dacă sunteţi diagnosticat cu oricare dintre aceste afecţiuni, trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră despre aceasta.

De asemenea, experienţa este limitată la pacienţii care au fost diagnosticaţi în trecut cu tuberculoză, hepatită virală, infecţii cu virusuri herpetice sau zona zoster. Vă rugăm să vă adresaţi medicului dumneavoastră dacă aveţi vreuna dintre aceste afecţiuni.

Simptome care pot să apară

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

Daxas nu este recomandat la pacienţii cu antecedente de depresie asociată cu ideaţie suicidară sau comportament suicidar. De asemenea, pot să apară insomnie, anxietate, nervozitate şi stări depresive. Înainte de începerea tratamentului cu Daxas, spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi astfel de simptome şi dacă luaţi orice alte medicamente, deoarece unele dintre ele pot creşte probabilitatea apariţiei acestor reacţii adverse. De asemenea, dumneavoastră sau persoanele care au grijă de dumneavoastră trebuie să vă adresaţi imediat medicului dumneavoastră dacă aveţi orice schimbare a comportamentului sau a dispoziţiei sau orice gânduri de sinucidere.

**Copii şi adolescenţi**

Acest medicament nu trebuie administrat la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani.

**Daxas împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente, în special următoarele:

- un medicament care conţine teofilină (un medicament pentru tratamentul afecţiunilor respiratorii), sau

- un medicament utilizat pentru tratamentul bolilor sistemului imunitar, cum sunt metotrexat, azatioprină, infliximab, etanercept sau corticosteroizi administraţi pe cale orală pe o perioadă lungă de timp.

- un medicament care conţine fluvoxamină (un medicament pentru tratamentul bolilor care includ anxietate şi depresiei), enoxacină (un medicament pentru tratamentul infecţiilor bacteriene) sau cimetidină (un medicament pentru tratamentul ulcerelor gastrice sau arsurii în capul pieptului).

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

Daxas poate fi utilizat în acelaşi timp cu alte medicamente folosite în tratamentul BPOC, cum sunt corticosteroizi administraţi pe cale orală sau bronhodilatatoare. Nu întrerupeţi administrarea şi nu scădeţi dozele acestor medicamente, decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru.

**Sarcina şi alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu trebuie să rămâneţi gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament şi trebuie să folosiţi o metodă eficientă de contracepţie în timpul tratamentului, deoarece Daxas poate fi nociv pentru copilul nenăscut.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Daxas nu influenţează capacitatea de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

**Daxas conţine lactoză**.

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenţionat că aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebaţi înainte de a lua acest medicament.

**3. Cum să luaţi Daxas**

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

* **Pentru primele 28 de zile** – doza inițială recomandată este de un comprimat de 250 micrograme o dată pe zi.

1. Doza inițială este o doză mică utilizată pentru a ajuta corpul dumneavoastră să se obișnuiască cu medicamentul înainte ca dumneavoastră să începeți să luați doza completă. La această doză mică nu veți obține efectul complet al medicamentului - prin urmare este important să treceți la doza completă (numită ‘doză de întreținere’) după 28 de zile.

* **După 28 de zile** – doza de întreținere recomandată este de un comprimat de 500 micrograme o dată pe zi.

Înghiţiţi comprimatul cu o cantitate suficientă de apă. Puteţi lua acest medicament cu sau fără alimente. Luaţi comprimatul la aceeaşi oră, în fiecare zi.

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

**Dacă luaţi mai mult decât trebuie din Daxas**

Dacă aţi luat mai multe comprimate decât trebuie, puteţi avea următoarele simptome: durere de cap, greaţă, diaree, ameţeli, palpitaţii, stare de confuzie, senzaţie de piele umedă şi lipicioasă şi tensiune arterială mică. Spuneţi imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului. Dacă este posibil, luaţi cu dumneavoastră medicamentul şi acest prospect.

**Dacă uitaţi să luaţi Daxas**

Dacă uitaţi să luaţi un comprimat de Daxas la ora obişnuită, luaţi comprimatul imediat ce vă amintiţi în aceeaşi zi. Dacă aţi uitat să administraţi într-o zi comprimatul de Daxas, continuaţi să luaţi medicamentul în ziua următoare, conform indicaţiilor. Continuaţi să luaţi medicamentul la ora stabilită. Nu luaţi o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

**Dacă încetaţi să luaţi Daxas**

Este important să continuaţi să luaţi Daxas atât timp cât v-a recomandat medicul dumneavoastră, chiar dacă nu mai prezentaţi simptome, pentru a menţine controlul asupra funcţiei plămânilor.

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

**4. Reacţii adverse posibile**

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

În primele săptămâni de tratament cu Daxas puteţi avea diaree, greaţă, durere de cap sau de stomac. Adresaţi-vă medicului dumneavoastră dacă aceste reacţii adverse nu se rezolvă în primele săptămâni de tratament.

Unele reacţii adverse pot fi grave. În cadrul studiilor clinice şi după punerea pe piaţă a medicamentului au fost raportate cazuri rare de gânduri de sinucidere şi comportament suicidar (incluzând sinucidere). Vă rugăm să vă adresaţi imediat medicului dumneavoastră dacă aveţi gânduri de sinucidere. Mai puteţi prezenta insomnie (frecvent), teamă fără motiv (mai puţin frecvent), nervozitate (rar), atac de panică (rar) sau stări depresive (rar).

În cazuri mai puţin frecvente pot să apară reacţii alergice. Reacţiile alergice pot afecta pielea şi, în cazuri rare, pot cauza umflarea pleoapelor, feţei, buzelor şi limbii, putând duce la dificultăţi la respiraţie şi/sau scădere a tensiunii arteriale şi bătăi rapide ale inimii. În cazul unei reacţii alergice, întrerupeţi administrarea Daxas şi adresaţi-vă imediat unui medic sau mergeţi imediat la departamentul de primiri urgenţe al celui mai apropiat spital. Luaţi cu dumneavoastră toate medicamentele şi acest prospect pentru a furniza informaţii complete referitoare la tratamentele pe care le urmaţi.

Alte reacţii adverse includ următoarele:

**Reacţii adverse frecvente** (pot afecta mai puţin de 1 persoană din 10)

- diaree, greaţă, durere de stomac

- scădere în greutate, scădere a poftei de mâncare

- durere de cap

**Reacţii adverse mai puţin frecvente** (pot afecta mai puţin de 1 persoană din 100)

- tremurături, senzaţie de învârtire (vertij), ameţeli

- bătăi rapide sau neregulate ale inimii (palpitaţii)

- gastrită, vărsături

- reflux gastro-esofagian (regurgitare acidă), indigestie

- erupţie trecătoare pe piele

- dureri şi crampe ale muşchilor, slăbiciune musculară

- dureri de spate

- senzaţie de slăbiciune sau oboseală; stare de rău.

**Reacţii adverse rare** (pot afecta mai puţin de 1 persoană din 1000)

- creştere a sânilor la bărbaţi

- reducere a simţului gustativ

- infecţii ale tractului respirator (cu excepţia pneumoniei)

- sânge în materiile fecale, constipaţie

- creştere a concentraţiilor enzimelor hepatice şi musculare (detectate la testele de sânge)

- urticarie.

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Daxas**

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie şi blister după “EXP:”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

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

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Daxas**

Substanţa activă este roflumilast.

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

**Cum arată Daxas şi conţinutul ambalajului**

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

Fiecare cutie conţine 28 comprimate.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Suedia

**Fabricant**

Corden Pharma GmbH

Otto-Hahn-Strasse 1

68723 Plankstadt

Germania

Pentru orice informaţii despre acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

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

**Acest prospect a fost aprobat în**

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

**Prospect: Informaţii pentru pacient**

**Daxas 500 micrograme comprimate filmate**

roflumilast

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

1. Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
2. Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
3. Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală cu ale dumneavoastră.
4. Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**:

1. Ce este Daxas şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Daxas

3. Cum să luaţi Daxas

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Daxas

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Daxas şi pentru ce se utilizează**

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

Daxas este utilizat pentru tratamentul de întreţinere al BPOC severă la adulţii care în trecut au avut înrăutăţiri frecvente ale semnelor de boală BPOC (aşa numite exacerbări) şi care au bronşită cronică. BPOC este o afecţiune cronică a plămânilor care determină îngustarea căilor respiratorii (obstrucţie) şi dilatarea şi iritaţia pereţilor căilor respiratorii mici (inflamaţie). Aceasta are ca efect apariţia unor semne de boală cum sunt tuse, respiraţie şuierătoare, senzaţie de greutate în piept sau dificultăţi la respiraţie. Daxas este destinat utilizării în completare la tratamentul bronhodilatator.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Daxas**

**Nu luaţi Daxas**

- dacă sunteţi alergic la roflumilast sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct.6)

- dacă aveţi probleme ale ficatului, moderate sau severe.

**Atenţionări şi precauţii**

Înainte să luaţi Daxas**,** adresaţi-vămedicului dumneavoastră sau farmacistului.

Episod de lipsă de aer apărut brusc

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

Greutate corporală

Trebuie să vă verificaţi periodic greutatea corporală. Spuneţi medicului dumneavoastră dacă, în timpul administrării acestui medicament, observaţi o scădere în greutate neintenţionată (care nu este determinată de o dietă sau un program de exerciţii fizice).

Alte afecţiuni

Daxas nu este recomandat dacă aveţi una sau mai multe din următoarele afecţiuni:

1. afecţiuni severe ale sistemului imunitar, cum sunt infecţia cu HIV, scleroză multiplă (SM), lupus eritematos (LE) sau leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)
2. boli infecţioase acute severe, precum hepatita acută
3. cancer (cu excepţia carcinomului bazocelular, un tip de cancer de piele cu evoluţie lentă)
4. sau insuficienţă cardiacă severă.

Nu există o experienţă relevantă privind utilizarea Daxas în aceste afecţiuni. Dacă sunteţi diagnosticat cu oricare dintre aceste afecţiuni, trebuie să spuneţi medicului dumneavoastră despre aceasta.

De asemenea, experienţa este limitată la pacienţii care au fost diagnosticaţi în trecut cu tuberculoză, hepatită virală, infecţii cu virusuri herpetice sau zona zoster. Vă rugăm să vă adresaţi medicului dumneavoastră dacă aveţi vreuna dintre aceste afecţiuni.

Simptome care pot să apară

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

Daxas nu este recomandat la pacienţii cu antecedente de depresie asociată cu ideaţie suicidară sau comportament suicidar. De asemenea, pot să apară insomnie, anxietate, nervozitate şi stări depresive. Înainte de începerea tratamentului cu Daxas, spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi astfel de simptome şi dacă luaţi orice alte medicamente, deoarece unele dintre ele pot creşte probabilitatea apariţiei acestor reacţii adverse. De asemenea, dumneavoastră sau persoanele care au grijă de dumneavoastră trebuie să vă adresaţi imediat medicului dumneavoastră dacă aveţi orice schimbare a comportamentului sau a dispoziţiei sau orice gânduri de sinucidere.

**Copii şi adolescenţi**

Acest medicament nu trebuie administrat la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani.

**Daxas împreună cu alte medicamente**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente, în special următoarele:

- un medicament care conţine teofilină (un medicament pentru tratamentul afecţiunilor respiratorii), sau

- un medicament utilizat pentru tratamentul bolilor sistemului imunitar, cum sunt metotrexat, azatioprină, infliximab, etanercept sau corticosteroizi administraţi pe cale orală pe o perioadă lungă de timp.

- un medicament care conţine fluvoxamină (un medicament pentru tratamentul bolilor care includ anxietate şi depresiei), enoxacină (un medicament pentru tratamentul infecţiilor bacteriene) sau cimetidină (un medicament pentru tratamentul ulcerelor gastrice sau arsurii în capul pieptului).

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

Daxas poate fi utilizat în acelaşi timp cu alte medicamente folosite în tratamentul BPOC, cum sunt corticosteroizi administraţi pe cale orală sau bronhodilatatoare. Nu întrerupeţi administrarea şi nu scădeţi dozele acestor medicamente, decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru.

**Sarcina şi alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu trebuie să rămâneţi gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament şi trebuie să folosiţi o metodă eficientă de contracepţie în timpul tratamentului, deoarece Daxas poate fi nociv pentru copilul nenăscut.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Daxas nu influenţează capacitatea de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

**Daxas conţine lactoză**.

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenţionat că aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebaţi înainte de a lua acest medicament.

**3. Cum să luaţi Daxas**

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

* **Pentru primele 28 de zile** – doza inițială recomandată este de un comprimat de 250 micrograme o dată pe zi.

1. Doza inițială este o doză mică utilizată pentru a ajuta corpul dumneavoastră să se obișnuiască cu medicamentul înainte ca dumneavoastră să începeți să luați doza completă. La această doză mică nu veți obține efectul complet al medicamentului - prin urmare este important să treceți la doza completă (numită ‘doză de întreținere’) după 28 de zile.

* **După 28 de zile** – doza de întreținere recomandată este de un comprimat de 500 micrograme o dată pe zi.

Înghiţiţi comprimatul cu o cantitate suficientă de apă. Puteţi lua acest medicament cu sau fără alimente. Luaţi comprimatul la aceeaşi oră, în fiecare zi.

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

**Dacă luaţi mai mult decât trebuie din Daxas**

Dacă aţi luat mai multe comprimate decât trebuie, puteţi avea următoarele simptome: durere de cap, greaţă, diaree, ameţeli, palpitaţii, stare de confuzie, senzaţie de piele umedă şi lipicioasă şi tensiune arterială mică. Spuneţi imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului. Dacă este posibil, luaţi cu dumneavoastră medicamentul şi acest prospect.

**Dacă uitaţi să luaţi Daxas**

Dacă uitaţi să luaţi un comprimat de Daxas la ora obişnuită, luaţi comprimatul imediat ce vă amintiţi în aceeaşi zi. Dacă aţi uitat să administraţi într-o zi comprimatul de Daxas, continuaţi să luaţi medicamentul în ziua următoare, conform indicaţiilor. Continuaţi să luaţi medicamentul la ora stabilită. Nu luaţi o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

**Dacă încetaţi să luaţi Daxas**

Este important să continuaţi să luaţi Daxas atât timp cât v-a recomandat medicul dumneavoastră, chiar dacă nu mai prezentaţi simptome, pentru a menţine controlul asupra funcţiei plămânilor.

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

**4. Reacţii adverse posibile**

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

În primele săptămâni de tratament cu Daxas puteţi avea diaree, greaţă, durere de cap sau de stomac. Adresaţi-vă medicului dumneavoastră dacă aceste reacţii adverse nu se rezolvă în primele săptămâni de tratament.

Unele reacţii adverse pot fi grave. În cadrul studiilor clinice şi după punerea pe piaţă a medicamentului au fost raportate cazuri rare de gânduri de sinucidere şi comportament suicidar (incluzând sinucidere). Vă rugăm să vă adresaţi imediat medicului dumneavoastră dacă aveţi gânduri de sinucidere. Mai puteţi prezenta insomnie (frecvent), teamă fără motiv (mai puţin frecvent), nervozitate (rar), atac de panică (rar) sau stări depresive (rar).

În cazuri mai puţin frecvente pot să apară reacţii alergice. Reacţiile alergice pot afecta pielea şi, în cazuri rare, pot cauza umflarea pleoapelor, feţei, buzelor şi limbii, putând duce la dificultăţi la respiraţie şi/sau scădere a tensiunii arteriale şi bătăi rapide ale inimii. În cazul unei reacţii alergice, întrerupeţi administrarea Daxas şi adresaţi-vă imediat unui medic sau mergeţi imediat la departamentul de primiri urgenţe al celui mai apropiat spital. Luaţi cu dumneavoastră toate medicamentele şi acest prospect pentru a furniza informaţii complete referitoare la tratamentele pe care le urmaţi.

Alte reacţii adverse includ următoarele:

**Reacţii adverse frecvente** (pot afecta mai puţin de 1 persoană din 10)

- diaree, greaţă, durere de stomac

- scădere în greutate, scădere a poftei de mâncare

- durere de cap

**Reacţii adverse mai puţin frecvente** (pot afecta mai puţin de 1 persoană din 100)

- tremurături, senzaţie de învârtire (vertij), ameţeli

- bătăi rapide sau neregulate ale inimii (palpitaţii)

- gastrită, vărsături

- reflux gastro-esofagian (regurgitare acidă), indigestie

- erupţie trecătoare pe piele

- dureri şi crampe ale muşchilor, slăbiciune musculară

- dureri de spate

- senzaţie de slăbiciune sau oboseală; stare de rău.

**Reacţii adverse rare** (pot afecta mai puţin de 1 persoană din 1000)

- creştere a sânilor la bărbaţi

- reducere a simţului gustativ

- infecţii ale tractului respirator (cu excepţia pneumoniei)

- sânge în materiile fecale, constipaţie

- creştere a concentraţiilor enzimelor hepatice şi musculare (detectate la testele de sânge)

- urticarie.

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Daxas**

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie şi blister după “EXP:”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

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

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Daxas**

Substanţa activă este roflumilast.

Fiecare comprimat filmat (comprimat) conţine roflumilast 500 micrograme.

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

**Cum arată Daxas şi conţinutul ambalajului**

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

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

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

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Suedia

**Fabricant**

Corden Pharma GmbH

Otto-Hahn-Strasse 1

68723 Plankstadt

Germania

Pentru orice informaţii despre acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

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

**Acest prospect a fost aprobat în**

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