

DAXAS[®]
roflumilaste

AstraZeneca do Brasil Ltda.

Comprimidos revestidos

500 mcg

DAXAS[®]
roflumilaste

I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DAXAS[®]
roflumilaste

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos de 500 mcg de roflumilaste em embalagem com 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 500 mcg de roflumilaste.

Excipientes: lactose monoidratada, amido, povidona e estearato de magnésio. O revestimento contém hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo.

II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

DAXAS[®] é indicado para o tratamento de manutenção de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) grave (VEF1 pós-broncodilatador < 50% do predito) associada com bronquite crônica (tosse e expectoração crônicas) que apresentem histórico de exacerbações (crises) frequentes, em complementação ao tratamento com broncodilatadores.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

DAXAS[®] – roflumilaste – é um medicamento com um novo mecanismo de ação para a terapêutica da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) que, diferentemente dos broncodilatadores, atua nas

condições básicas da doença em vez de nos sintomas primários. Os estudos clínicos demonstram que DAXAS[®] proporciona uma redução significativa e clinicamente relevante das exacerbações moderadas ou graves da DPOC (entre 15% a 37% em comparação com placebo) e produz melhora clínica importante e estatisticamente significativa na função pulmonar.¹ A eficácia terapêutica de DAXAS[®] foi avaliada em estudos clínicos randomizados, multicêntricos, duplo-cegos, de grupos paralelos, comparativos com placebo, em população adulta com história de 12 meses de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) associada com bronquite crônica, com sintomas basais determinados por escores de tosse e de escarro, obstrução não-reversível das vias aéreas, volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) \leq 50% do previsto e pelo menos uma exacerbação documentada no último ano. Os resultados desses estudos indicam que o roflumilaste exerce efeitos anti-inflamatórios de amplo espectro na DPOC, melhorando de forma relevante o VEF1 e reduzindo as exacerbações, com boa tolerabilidade e baixa taxa de eventos adversos gastrointestinais, que decaí com a continuidade do tratamento.

Em dois estudos de um ano (M2-124 e M2-125) e em dois estudos de seis meses (M2-127 e M2-128) duplo-cegos, de grupos paralelos, controlados com placebo, foram randomizados 4.768 pacientes, dos quais 2.374 foram tratados com roflumilaste – DAXAS[®]. Nos estudos de um ano – M2-124 e M2-125 – permitiram-se beta-agonistas, usados por cerca de 50% dos pacientes, mas requereu-se a suspensão de corticosteroides inalatórios apor ocasião da randomização. Segundo a análise conjunta destes dois estudos de um ano, 1.537 pacientes receberam DAXAS[®] 500 mcg uma vez ao dia e 1.554 receberam placebo. DAXAS[®] melhorou de forma significativa a função pulmonar, tendo o VEF1 pré-broncodilatador aumentado em 48 mL ($p < 0,0001$) e o VEF1 pós-broncodilatador em 55 mL ($p < 0,0001$) em comparação com placebo. A taxa de exacerbações moderadas (que necessitavam de intervenção com glicocorticóides) ou graves (resultando em hospitalização e/ou levando a óbito) foi reduzida em média em 17% (IC 95%, 8-25; $p < 0,0003$). Os números de pacientes com necessidade de tratamento (NNT) para evitar uma exacerbação moderada ou grave por paciente por ano foram 5,3 (M2-124) e 3,6 (M2-125). Os efeitos foram semelhantes independentemente de tratamentos prévios com corticosteroides inalatórios¹.

Os estudos de seis meses M2-127 e M2-128 incluíram pacientes com obstrução não-reversível das vias respiratórias e um VEF1 de 40% a 70% do previsto. O estudo M2-128 requereu em complemento a comprovação de bronquite crônica e de uso de altas doses de medicação para melhora. DAXAS[®] (roflumilaste) ou placebo foram acrescentados ao tratamento contínuo com um broncodilatador de ação prolongada, em particular salmeterol no estudo M2-127 (466 pacientes com roflumilaste e 467 com placebo) ou tiotrópio no estudo M2-128 (371 com roflumilaste e 372 com placebo). Em comparação com placebo, DAXAS[®] aumentou o VEF1 médio pré-broncodilatador em 49 mL ($p < 0,0001$) em pacientes tratados com salmeterol e em 80 mL ($p < 0,0001$) em pacientes tratados com tiotrópio. Os valores pós-broncodilatador correspondentes foram 60 mL ($p < 0,0001$) e 81 mL ($p < 0,0001$) nos estudos M2-127 e M2-128, respectivamente. Embora estes estudos não tenham sido desenhados nem tivessem potencial para revelar diferenças estatísticas significativas com relação às exacerbações, a análise dos dados indicou redução na taxa de exacerbações moderadas ou graves com

roflumilaste em nível de significância estatística no estudo M2-127 (redução de 37%; $p=0,0315$, análise *post-hoc*).²

Nos quatro estudos, a melhora da função pulmonar se manteve durante o período de tratamento e foi independente do tratamento prévio com corticosteróide inalatório.

A melhora da função pulmonar e a redução das taxas de exacerbação foram independentes do tratamento de base com broncodilatadores de ação prolongada.²

Outro estudo com 581 pacientes com DPOC tratados com roflumilaste (500 mcg) ou placebo por 24 semanas ou roflumilaste por 12 semanas seguidas de placebo pelas outras 12 semanas ($p=0,0003$) resultou em melhoras significativas do VEF1 pós-broncodilatador por todo o período do estudo (24 semanas). Nos pacientes em que o roflumilaste foi descontinuado após 12 semanas houve um lento declínio no VEF1, que, porém, permaneceu acima dos níveis observados com placebo ao final do estudo.³

A eficácia e a segurança de duas dosagens de roflumilaste – 250 mcg ou 500 mcg uma vez ao dia – foram avaliadas em um amplo estudo de 24 semanas, em comparação com placebo em 1.141 pacientes (idade ≥ 40 anos) com DPOC por 12 ou mais meses (VEF1/CVF até um máximo de 70% pós-broncodilatador e VEF1 30-80% do previsto), sem alterações de terapia nas últimas 4 semanas.⁴ Observou-se aumento significativo do VEF1 pós-broncodilatador em relação à avaliação basal em todas as visitas nas primeiras 4 semanas com ambas as dosagens de roflumilaste ($p<0,05$), significativamente diferente do observado com placebo ($p<0,03$), que apresentou deterioração dentro das 8 semanas. Ao final das 24 semanas, as melhoras no VEF1 com roflumilaste 250 mcg e 500 mcg foram respectivamente de 74 mL e 97 mL. Não houve diferenças nos resultados de roflumilaste entre fumantes e ex-fumantes. A qualidade de vida avaliada pelo questionário SGRQ (*St George's Respiratory Questionnaire*) revelou melhoras tanto com roflumilaste como com placebo, mas a variação dos escores SGRQ em relação à avaliação basal dos pacientes foi de -3,4 unidades com roflumilaste 250 mcg ($p<0,0001$) e de -3,5 unidades com roflumilaste 500 mcg ($p<0,0001$), enquanto com placebo foi de -1,8 unidades ($p=0,0271$). Não houve diferenças significativas entre as administrações de roflumilaste e placebo. A taxa de exacerbações agudas de DPOC reduziu-se de forma significativa com roflumilaste, sendo 34% mais baixa com roflumilaste (500 mcg) do que com placebo; os índices médios de exacerbação foram respectivamente de 1,13, 1,03 e 0,75 nos pacientes tratados com placebo e roflumilaste 250 mcg e 500 mcg ($p=0,0029$).⁴

Os efeitos anti-inflamatórios de roflumilaste (500 mcg por 4 semanas) foram avaliados em 38 pacientes com DPOC (média de VEF1 pós-broncodilatador: 61% do previsto) dos quais foram coletadas amostras de escarro antes do tratamento e também duas e quatro semanas após para análise dos níveis de leucócitos, IL-8 e elastase de neutrófilos. Roflumilaste reduziu de forma significativa o número de neutrófilos (38%) e de eosinófilos (50%) presentes no escarro, além de reduzir concomitantemente os níveis de elastase de

neutrófilos (30,6%) e de IL-8. Estes dados confirmam que roflumilaste exerce um efeito anti-inflamatório importante, que contribuiu para a sua eficácia em pacientes com DPOC.^{5,6}

O esquema posológico de uma administração diária favoreceu uma excelente taxa de adesão ao tratamento nos estudos clínicos, superior a 93% tanto com roflumilaste como com placebo.^{1,2}

Referências bibliográficas:

1. Calverley PMA, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised trials. *Lancet* 2009;374(9691):685-94.
2. Fabbri LM, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with long acting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374(9691):695-703.
3. Boszormenyi-Nagy G, et al. The effect of roflumilast treatment and subsequent withdrawal in patients with COPD. *Proc Am Thorac Soc*, (2005) 2:A544.
4. Rabe KF, et al. Roflumilast – an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9485):563–71.
5. Boswell-Smith V, Page CP. Roflumilast: a phosphodiesterase-4 inhibitor for the treatment of respiratory disease. *Expert Opin. Investig. Drugs* (2006) 15(9):1105-13.
6. Grootendorst DC, et al. Treatment with PDE4 inhibitor roflumilast reduces sputum neutrophil and eosinophil numbers in patients with COPD. *Proc. Am. Thorac. Soc.*(2005) 2:A543.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: inibidor da fosfodiesterase-4 (PDE4).

Código ATC: R03DX07

Propriedades farmacodinâmicas

DAXAS[®] – roflumilaste – é um anti-inflamatório não esteroide, inibidor altamente seletivo da fosfodiesterase-4 (PDE4), que atua na inflamação pulmonar e sistêmica ocorrente nos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), melhorando a função pulmonar e reduzindo as exacerbações da DPOC. O mecanismo de ação é a inibição da PDE4, uma enzima primordial metabolizadora de AMPc (monofosfato de adenosina cíclico) encontrada em células estruturais e inflamatórias importantes para a patogênese da DPOC. O roflumilaste tem como alvo as variantes PDE4A, 4B e 4D, com potência similar em ordem nanomolar. A afinidade para a variante PDE4C é 5 a 10 vezes mais baixa. Apresenta, ainda, preferência pela PDE4L e mínima atividade inibitória da PDE4H, o que se traduz em minimizar os efeitos adversos gastrintestinais. [Giembycz, 2002]

Este mecanismo de ação e a seletividade também se aplicam ao N-óxido de roflumilaste, que é o principal metabólito ativo do roflumilaste.

Efeitos farmacodinâmicos

A inibição da PDE4 conduz a elevados níveis intracelulares de AMPc e melhora as disfunções dos leucócitos, das células musculares lisas vasculares das vias aéreas e pulmonares, das células epiteliais endoteliais e das vias respiratórias, bem como dos fibroblastos relacionadas à DPOC. Após a estimulação *in vitro* de neutrófilos, monócitos, macrófagos ou linfócitos humanos, o roflumilaste e o N-óxido de roflumilaste suprimem a liberação de mediadores inflamatórios (por exemplo, leucotrieno B4, espécies reativas ao oxigênio, fator de necrose tumoral alfa, gamainterferona e granzima B). Com base neste mecanismo, roflumilaste suprimiu em estudos com animais a liberação de mediadores inflamatórios (citocinas e espécies reativas de oxigênio) das células e tecidos pulmonares *in vitro* e *in vivo*. Em complemento, roflumilaste inibiu a infiltração de leucócitos (particularmente de neutrófilos) nos pulmões dos animais do estudo. Roflumilaste também reduziu a destruição do parênquima pulmonar induzida pelo fumo e preveniu o remodelamento fibrótico e vascular do pulmão em modelos animais *in vivo*. Estimulou a atividade ciliar brônquica *in vitro* e inibiu a formação de MUC5AC, uma mucina formadora de gel derivada das células caliciformes, em células epiteliais das vias respiratórias em humanos e em experimentos animais. Estes efeitos se aplicam, ainda, ao N-óxido de roflumilaste. Os respectivos dados *in vitro* e *in vivo* dão suporte à sua potência inibitória de PDE4. Em pacientes com DPOC, roflumilaste reduziu os neutrófilos do escarro e atenuou o influxo de neutrófilos e eosinófilos nas vias aéreas de voluntários saudáveis com provocação por endotoxinas. Em resumo, DAXAS[®] – roflumilaste – apresenta propriedades anti-inflamatórias, imunomodulatórias e broncodilatadoras.

Propriedades farmacocinéticas

DAXAS[®] – roflumilaste – é extensamente metabolizado em humanos, com formação de um metabólito principal farmacodinamicamente ativo, o N-óxido de roflumilaste. Considerando-se que tanto o roflumilaste como o N-óxido de roflumilaste contribuem para a atividade inibitória do PDE4 (anti-inflamatória) *in vivo*, as considerações farmacocinéticas são baseadas na atividade inibitória total da PDE4 (o total de exposição a ambas as substâncias). Os parâmetros farmacocinéticos de roflumilaste e do seu metabólito N-óxido na faixa de 250 mcg a 1000 mcg são proporcionais às doses.

Absorção: A biodisponibilidade absoluta de roflumilaste após administração oral de uma dose de 500 mcg é de aproximadamente 80%. As concentrações plasmáticas máximas de roflumilaste ocorrem tipicamente em cerca de uma hora após a administração (variando de 0,5 a 2 horas) em jejum, enquanto as concentrações máximas do metabólito N-óxido de roflumilaste são alcançadas após cerca de oito horas (variando de 4 a 13 horas). A ingestão de alimentos não afeta a atividade inibitória total do PDE4, mas retarda em uma hora o

tempo até a concentração máxima (t_{max}) de roflumilaste e reduz a C_{max} em cerca de 40%. Entretanto, a C_{max} e a t_{max} do N-óxido de roflumilaste não são afetadas.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas de roflumilaste e de seu metabólito N-óxido é de aproximadamente 99% e 97%, respectivamente. O volume de distribuição para uma dose única de 500 mcg de roflumilaste é de cerca de 2,9 L/kg. Devido a suas propriedades físico-químicas, o roflumilaste é prontamente distribuído para órgãos e tecidos, incluindo o tecido gorduroso de camundongo, hamster e rato. Uma fase inicial de distribuição com penetração acentuada nos tecidos é seguida por uma fase de eliminação acentuada para fora do tecido gorduroso devido, provavelmente, da quebra pronunciada do composto precursor para N-óxido de roflumilaste. Estes estudos em ratos com roflumilaste radiomarcado indicaram, também, baixa penetração através da barreira hematoencefálica. Não há evidência de acúmulo específico ou retenção do roflumilaste ou de seus metabólitos em órgãos e tecido gorduroso.

Metabolismo

O roflumilaste é extensamente metabolizado por meio de reações de fase I (citocromo P450) e de fase II (conjugação). O metabólito N-óxido é o principal metabólito observado no plasma de humanos. A área sob a curva (AUC) plasmática do N-óxido de roflumilaste é, em média, cerca de 10 vezes maior do que a AUC plasmática do roflumilaste. Assim, o N-óxido de roflumilaste é considerado o principal contribuinte para o total da atividade inibitória de PDE4 *in vivo*.

Estudos *in vitro* e estudos clínicos de interação medicamentosa sugerem que a metabolização de roflumilaste em N-óxido roflumilaste é mediada por CYP1A2 e CYP3A4. Com base em outros resultados *in vitro* em microsomas hepáticos humanos, as concentrações plasmáticas terapêuticas de roflumilaste e de N-óxido de roflumilaste não inibem os CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 ou 4A9/11. Desta forma, existe uma baixa probabilidade de interações relevantes com substâncias metabolizadas por essas enzimas P450. Em complemento, estudos *in vitro* não demonstraram indução do CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 ou 3A4/5 e somente uma fraca indução do CYP2B6 pelo roflumilaste.

Excreção e eliminação

O *clearance* plasmático após infusão intravenosa de roflumilaste em curto prazo é de cerca de 9,6 L/h. Depois de uma dose oral, as medianas das meias-vidas plasmáticas efetivas de roflumilaste e do metabólito N-óxido são de aproximadamente 17 e 30 horas, respectivamente. As concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio (*steady state*) após administração oral diária são alcançadas aproximadamente após quatro dias para o roflumilaste e seis dias para o N-óxido de roflumilaste. Cerca de

70% da radioatividade foi recuperada na urina e 20% da radioatividade foi recuperada nas fezes na forma de metabólitos inativos após administração intravenosa ou oral de roflumilaste radiomarcado.

Em populações especiais

Constatou-se atividade inibitória total de PDE4 aumentada em idosos, mulheres e não-caucasianos e discretamente reduzida em fumantes. Nenhuma dessas alterações foi considerada clinicamente relevante. Não se recomenda nenhum ajuste posológico para estes pacientes.

Insuficiência renal

A atividade inibitória total de PDE4 estava reduzida em 9% em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina 10-30 mL/min). Não há necessidade de nenhum ajuste posológico para estes pacientes.

Pacientes com insuficiência hepática

A farmacocinética de 250 mcg de roflumilaste uma vez ao dia foi testada em 16 pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (classe A e B de Child-Pugh). Nestes pacientes, a atividade inibitória total de PDE4 aumento cerca de 20% em pacientes com Child-Pugh 'A' e cerca de 90% em pacientes com Child-Pugh 'B'. As simulações sugerem proporcionalidade à dose entre DAXAS[®] 250 mcg e 500 mcg em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave, classificadas como Child-Pugh B ou C não devem tomar roflumilaste.

Dados de segurança pré-clínica

Roflumilaste é um inibidor altamente seletivo da PDE4. Em concentrações até dez mil vezes superiores às que são capazes de inibir o PDE4, ele não afetou outras isoenzimas PDE, incluindo PDE1, PDE2, PDE3 e PDE5. Resultados de estudos bioquímicos demonstraram que roflumilaste é um bloqueador substancialmente mais potente de PDE4 do que outros agentes de sua classe. [Hatzelmann A. 2001]

Os dados não-clínicos não indicaram nenhum risco particular para humanos considerando-se os estudos convencionais de segurança farmacológica, de toxicidade repetida, de genotoxicidade e de potencial carcinogênico. O tratamento com roflumilaste não induziu efeitos teratogênicos em ratos e coelhos. Não há nenhuma evidência de potencial imunotóxico, de sensibilização cutânea ou de fototoxicidade.

Em um de dois estudos de desenvolvimento embriofetal em ratos observou-se maior incidência de ossificação incompleta dos ossos do crânio com doses que produziram toxicidade materna. Em um de três

estudos de fertilidade e de desenvolvimento embriofetal em ratos observaram-se perdas pós-implante, as quais não foram verificadas em coelhos. Observou-se prolongamento da gestação em camundongos. Não se conhece a relevância desses achados para humanos.

Em ratos verificou-se discreta redução na fertilidade de machos, associada com toxicidade epididimal. Nenhuma toxicidade epididimal ou alterações nos parâmetros do sêmen estavam presentes em qualquer outra espécie de roedor ou de não-roedor, incluindo macacos, apesar da elevada exposição ao fármaco.

Os achados mais relevantes em estudos de farmacologia de segurança e toxicologia, ocorreram em doses e exposição maiores que a pretendida para uso clínico. Estes achados consistiram principalmente de achados gastrointestinais (isto é, vômito, secreção gástrica aumentada, erosões gástricas, inflamação do intestino) e achados cardíacos (isto é, hemorragias focais, depósitos de hemossiderina e infiltração de células linfocíticas no átrio direito em cães, e redução da pressão arterial e aumento da frequência cardíaca em ratos, cobaias e cães). Toxicidade na mucosa nasal específica de roedores foi observada em estudos de dose repetida e de carcinogenicidade. Este efeito parece ser devido a um metabólito reativo ADCP (4-amino-3,5-dicloropiridina) N-óxido formado especificamente na mucosa olfativa de roedores.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento não deve ser usado por pacientes com hipersensibilidade ao roflumilaste ou a qualquer dos componentes da formulação.

Este medicamento é contraindicado para pacientes com insuficiência hepática moderada e grave (classes 'B' e 'C' de Child-Pugh), pois não existem estudos sobre o uso do roflumilaste nestes pacientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

DAXAS[®] deve ser administrado exclusivamente pela via oral.

Medicamento de resgate:

DAXAS[®] não é indicado para melhora de broncoespasmos agudos.

Lactose

Cada comprimido de DAXAS[®] contém 199 mg de lactose. Os pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou mal-absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

Perda de peso

Nos estudos de um ano (M-124, M-125), uma diminuição no peso corporal ocorreu mais frequentemente em pacientes tratados com DAXAS[®] do que nos pacientes que receberam placebo. Depois da descontinuação de DAXAS[®], a maioria dos pacientes recuperou o peso corporal após três meses. Os pacientes devem ser aconselhados para monitorarem seu peso corporal regularmente. Na ocorrência de uma perda de peso sem explicação e clinicamente importante, a administração de DAXAS[®] deve ser descontinuada, e o peso corporal deve ser monitorado.

Intolerância persistente:

Apesar das reações adversas como diarreia, náusea, dor abdominal e cefaleia ocorrerem principalmente nas primeiras semanas do tratamento e a maior parte se resolver com a continuação do tratamento, o tratamento com DAXAS[®] deve ser revisto em caso de intolerância persistente. Este pode ser o caso com subpopulações especiais que podem estar sob maior risco (ver o item 3 e o item 6).

Teofilina

Não há dados clínicos para suportar o tratamento concomitante com teofilina para a terapia de manutenção. Portanto, o tratamento concomitante com teofilina não é recomendado.

Gravidez e lactação

As informações disponíveis sobre o uso de DAXAS[®] em gestantes são limitadas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva. DAXAS[®] não deve ser administrado durante o período gestacional e em mulheres em idade fértil que não estejam utilizando contraceptivos.

Os dados de farmacocinética disponíveis em animais mostraram excreção do roflumilaste ou de seus metabólitos no leite. O risco para o lactente não pode ser excluído. O roflumilaste não deve ser usado durante o período de amamentação.

Em um estudo da espermatogênese em seres humanos, 500 mcg de roflumilaste não teve efeito nos parâmetros do sêmen ou nos hormônios reprodutivos durante o período de tratamento de três meses e nos 3 meses após o tratamento.

Categoria de risco na gravidez: B

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Pacientes idosos

Os cuidados de uso de DAXAS[®] por pacientes idosos devem ser os mesmos para os demais pacientes; não se recomendam ajustes na dosagem da medicação.

Pacientes pediátricos (crianças e adolescentes menores de 18 anos de idade)

O produto não é recomendado para uso neste grupo de pacientes, pois não há dados disponíveis sobre a eficácia e a segurança da administração oral de DAXAS[®] nesta faixa etária.

Pacientes com insuficiência hepática

Não há necessidade de ajuste da dosagem em pacientes com insuficiência hepática leve (classe 'A' de Child-Pugh). No entanto, para pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (classes 'B' e 'C' de Child-Pugh), o uso deste medicamento não é recomendado.

Pacientes com insuficiência renal

Não há necessidade de ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal crônica.

Pacientes fumantes com DPOC

Não há necessidade de ajuste da dose.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas: Este medicamento não tem qualquer efeito na capacidade de dirigir veículos ou de usar máquinas.

Pacientes portadores de doenças imunológicas graves, doenças infecciosas agudas graves, câncer (exceto carcinoma basocelular) ou tratados com imunossupressores

O tratamento com DAXAS[®] não deve ser iniciado nestes casos.

Pacientes portadores de insuficiência cardíaca classes III e IV (NYHA)

Não existem estudos nesta população de pacientes, portanto o uso neste grupo não é recomendado.

Pacientes portadores de doenças psiquiátricas

Raros casos de ideação e comportamento suicida, incluindo suicídio consumado, foram observados, em pacientes com ou sem histórico de depressão, geralmente nas primeiras semanas de tratamento (ver item 9). Portanto, não se recomenda DAXAS[®] em pacientes com histórico de depressão associada com ideação ou comportamento suicida. Caso os pacientes apresentem novos sintomas psiquiátricos ou agravamento dos mesmos, bem como ideação suicida ou quando a tentativa de suicídio é constatada, recomenda-se interromper o tratamento com roflumilaste. Os pacientes devem ser orientados a avisar seu médico caso apresentem alguma ideação suicida.

Abuso de drogas e dependência

Não foram conduzidos estudos clínicos para avaliar o potencial de abuso de roflumilaste, uma vez que não se espera que sua classe medicamentosa esteja associada com abuso.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Uma etapa principal no metabolismo do roflumilaste é a N-oxidação para roflumilaste N-óxido pela CYP3A4 e CYP1A2, e tanto o roflumilaste como o N-óxido de roflumilaste têm atividade inibitória intrínseca sobre a fosfodiesterase 4 (PDE4). Portanto, após a administração do roflumilaste, a inibição total da PDE4 é considerada como resultado do efeito combinado dos dois compostos. Estudos clínicos de interações medicamentosas com o inibidor do CYP1A2/3A4 enoxacina e os inibidores de CYP1A2/2C19/3A4 cimetidina e fluvoxamina resultaram em aumentos na atividade inibitória total de PDE4 de 25%, 47% e 59%, respectivamente. A dose de fluvoxamina testada foi de 50 mg. Uma

combinação de roflumilaste com estes inibidores de CYP1A2/2C19/3A4 poderia levar ao aumento da exposição e intolerância permanente. Neste caso, o tratamento com roflumilaste deve ser reavaliado.

A administração de rifampicina (um indutor enzimático de CYP450) resultou em redução da atividade inibitória total de PDE4 de cerca de 60%, e o uso de indutores potentes do citocromo P450 (como fenobarbital, carbamazepina, fenitoína) pode reduzir a eficácia terapêutica de roflumilaste. Portanto, o tratamento com roflumilaste não é recomendado em pacientes que estão recebendo indutores potentes de enzimas do citocromo P450.

Não se observaram interações clinicamente relevantes com os seguintes fármacos: salbutamol inalado, formoterol, budesonida, e montelucaste oral, digoxina, varfarina, sildenafil, midazolam.

A coadministração com antiácido não altera a absorção ou a farmacocinética do roflumilaste ou as características farmacológicas do produto.

Estudos clínicos de interação com os inibidores de CYP3A eritromicina e cetoconazol mostraram aumentos de 9% na atividade inibitória total da PDE4. A coadministração com teofilina aumentou em 8% a atividade inibitória sobre a fosfodiesterase-4.

Em um estudo de interação com um contraceptivo oral contendo gestodeno e etinilestradiol, a atividade inibitória total sobre a fosfodiesterase-4 aumentou em 17%. Não é necessário ajustar a dose em pacientes que estejam recebendo estas substâncias ativas.

Não existem estudos clínicos que avaliassem o tratamento concomitante com xantinas, portanto não se recomenda seu uso em associação com estas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser conservado à temperatura ambiente (15°C a 30°C).

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Os comprimidos revestidos de DAXAS[®] apresentam formato da letra “D”, são amarelos e têm a letra “D” gravada em um dos lados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada de DAXAS[®] é de um comprimido uma vez ao dia.

Não há necessidade de ajuste posológico para pacientes idosos, com insuficiência renal ou com insuficiência hepática leve (classe ‘A’ de Child-Pugh). DAXAS[®] não deve ser administrado a pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (classe ‘B’ ou ‘C’ de Child-Pugh).

Não há uso relevante do roflumilaste em DPOC na população pediátrica (idade inferior a 18 anos).

Os comprimidos de DAXAS[®] devem ser administrados com água suficiente para facilitar a deglutição. Podem ser administrados antes, durante ou após as refeições. Recomenda-se que o medicamento seja administrado sempre no mesmo horário do dia, durante todo o tratamento.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em estudos clínicos em DPOC cerca de 16% dos pacientes apresentaram reações adversas com roflumilaste, comparado a 5% com placebo. As reações adversas relatadas com mais frequência foram diarreia (5,9%), perda de peso (3,4%), náusea (2,9%), dor abdominal (1,9%) e cefaleia (1,7%). A maior parte destas reações foi leve ou moderada, ocorreu nas primeiras semanas do tratamento e em sua maioria desapareceu com a continuidade do tratamento.

Os eventos adversos classificados por frequência foram:

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): perda de peso, redução do apetite, insônia, cefaleia, diarreia, náusea, dor abdominal.

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): hipersensibilidade, ansiedade, tremor, vertigem, tontura, palpitações, gastrite, vômitos, refluxo gastroesofágico, dispepsia, erupção cutânea (rash), espasmos musculares, fraqueza muscular, dor muscular, lombalgia, mal-estar, astenia, fadiga.

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): angioedema*, ideação e comportamento suicida*, depressão, nervosismo, ginecomastia, disgeusia, hematoquesia, constipação intestinal, aumento de Gama-GT, aumento da aspartato aminotransferase, urticária, infecções respiratórias (exceto pneumonia), aumento de CPK (* Relatos pós-comercialização).

Em estudos clínicos e na experiência pós-comercialização, raros casos de pensamento e comportamento suicida (incluindo suicídio completo) foram reportados. Pacientes e cuidadores devem ser instruídos a informar o prescritor sobre qualquer ideação suicida.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Em estudos de fase I, os seguintes sintomas foram observados com frequência aumentada após uma dose oral única de 2.500 mcg em sete indivíduos sadios e de 5.000 mcg (dez vezes as doses terapêuticas recomendadas) em um indivíduo sadio: cefaleia, transtornos gastrointestinais, tontura, palpitação, lipotímia, sudorese viscosa e hipotensão arterial. Em relatos de superdose recebidos após o início da comercialização, os pacientes apresentaram eventos consistentes com aqueles observados em estudo clínicos.

Em caso de superdose recomenda-se instituir tratamento médico adequado de suporte. Uma vez que roflumilaste tem ligação proteica elevada, a hemodiálise pode não ser um método eficiente para a remoção do fármaco. Não se sabe se roflumilaste é dialisável por diálise peritoneal.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

III. DIZERES LEGAIS

MS – 1.1618.0263

Farm. Resp.: Mauricio Rivas Marante - CRF-SP nº 28.847

Fabricado por: Takeda GmbH - Oranienburg – Alemanha

Importado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

OU

Fabricado por: Corden Pharma GmbH - Plankstadt - Alemanha

Importado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

DAX003

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 23/08/2021.



SAC
@ASTRAZENECA.COM
0800 014 5578

AstraZeneca 

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/09/2017	2016539171	10458-MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	19/01/2017	0106602172	11200 - MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	26/06/2017	Alteração de Dizeres Legais (transferência da titularidade de registro da Takeda Pharma Ltda. para AstraZeneca do Brasil Ltda.)	VP e VPS	Comprimido revestido com 500mcg
17/07/2020	2323385201	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/07/2020	2323385201	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/07/2020	- Apresentações 9. Reações adversas - Dizeres legais (alteração de responsável técnico)	VP e VPS	Comprimido revestido com 500mcg
27/07/2020	2458988208	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/07/2020	2458988208	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/07/2020	Ressubmissão do expediente 2323385201 devido a erro no bulário	VP e VPS	Comprimido revestido com 500mcg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/02/2021	0622875215	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/02/2021	0622875215	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/02/2021	9. Reações adversas (frase Vigimed conforme RDC 406/20)	VPS	Comprimido revestido com 500mcg
-----	-----	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/08/2021	3316903219	11023 – RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	23/08/2021	- Dizeres legais (inclusão de fabricante Corden) - 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento (Alteração do prazo de validade)	VP e VPS	Comprimido revestido com 500mcg
			25/08/2021	3345308210	11017 - RDC 73/2016 NOVO - Inclusão de local de embalagem primária do medicamento	25/08/2021			
			25/08/2021	3345455218	11104 – RDC 73/2016 - NOVO - Redução do prazo de validade do medicamento	25/08/2021			