

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Daliresp 500 microgrammi compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 500 microgrammi di roflumilast.

Eccipiente(i) con effetti noti:

ogni compressa rivestita con film contiene 188,72 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa rivestita con film, di 9 mm, gialla, a forma di D, con "D" stampata in rilievo su di un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Daliresp è indicato come terapia di mantenimento nella broncopneumopatia cronica ostruttiva grave (BPCO) (FEV₁ post-broncodilatatore meno del 50% del teorico) associata a bronchite cronica nei pazienti adulti con una storia di esacerbazioni frequenti come aggiunta al trattamento broncodilatatore.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è da 500 microgrammi di roflumilast (una compressa) una volta al giorno.

Daliresp potrebbe richiedere di essere assunto per diverse settimane per raggiungere il suo effetto (vedere paragrafo 5.1). Daliresp è stato utilizzato in studi clinici fino ad un anno.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario un aggiustamento della dose.

Compromissione renale

Non è necessario un aggiustamento della dose.

Compromissione epatica

I dati clinici con Daliresp nei pazienti con moderata compromissione epatica classificata come classe A Child-Pugh sono insufficienti per raccomandare un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2) e conseguentemente in questi pazienti Daliresp deve essere utilizzato con cautela.

Pazienti con compromissione epatica moderata o grave classificata come classe B o C Child-Pugh non devono assumere Daliresp (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Daliresp nella popolazione pediatrica (sotto i 18 anni) nell'indicazione BPCO.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

La compressa deve essere deglutita con acqua e presa ogni giorno alla stessa ora. La compressa può essere assunta con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Compromissione epatica moderata o grave (classe B o C Child-Pugh).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tutti i pazienti devono essere informati riguardo i rischi di Daliresp e le precauzioni per l'uso sicuro e deve essere consegnata una scheda per il paziente prima di iniziare il trattamento con Daliresp.

Medicinali di soccorso

Daliresp non è indicato come medicinale di soccorso per risolvere broncospasmi acuti.

Perdita di peso

In studi ad 1 anno (M2-124, M2-125), una diminuzione di peso corporeo si è più frequentemente verificata nei pazienti trattati con roflumilast rispetto ai pazienti trattati con placebo. Dopo l'interruzione di roflumilast, la maggior parte dei pazienti ha recuperato il peso corporeo dopo 3 mesi. Il peso corporeo dei pazienti sottopeso deve essere controllato ad ogni visita. I pazienti devono essere avvertiti di controllare il proprio peso corporeo regolarmente. Nel caso di una perdita di peso inspiegata e clinicamente rilevante, l'assunzione di roflumilast deve essere sospesa e il peso corporeo deve essere ulteriormente controllato nel tempo.

Situazioni cliniche particolari

Data la mancanza d'esperienza relativa, il trattamento con roflumilast non deve essere iniziato o il trattamento esistente con roflumilast deve essere interrotto in pazienti con gravi malattie immunologiche (es. infezione da HIV, sclerosi multipla, lupus eritematoso, leucoencefalopatia multifocale progressiva), malattie infettive acute gravi, cancro (eccetto il carcinoma delle cellule basali), o in pazienti che sono in trattamento con medicinali immunosoppressori (es.: metotrexato, azatioprina, infliximab, etanercept, o corticosteroidi orali per trattamento a lungo termine; eccetto i corticosteroidi sistemici usati a breve termine). L'esperienza in pazienti con infezioni latenti come tubercolosi, epatite virale, infezioni virali da herpes ed herpes zoster è limitata.

I pazienti con scompenso cardiaco congestizio (NYHA grado 3 e 4) non sono stati studiati e quindi il trattamento di questi pazienti non è raccomandato.

Disturbi psichiatrici

Roflumilast è associato con un aumentato rischio di disturbi psichiatrici quali insonnia, ansietà, nervosismo e depressione. Rari casi di idea e comportamento suicida, incluso il suicidio, sono stati osservati in pazienti con o senza una storia evidente di depressione, di solito entro le prime settimane di trattamento (vedere paragrafo 4.8). I rischi e i benefici di iniziare o continuare il trattamento con roflumilast devono essere attentamente valutati se i pazienti riferiscono precedenti o esistenti sintomi psichiatrici o se viene proposto il trattamento concomitante con altri medicinali che possono causare effetti psichiatrici. L'uso di roflumilast non è raccomandato in pazienti con storia di depressione associata a idea o comportamento suicida. I pazienti e gli assistenti sanitari devono essere istruiti ad informare il medico prescrittore di qualsiasi cambiamento del comportamento o dell'umore e di ogni proposito suicida. Qualora i pazienti abbiano manifestato sintomi psichiatrici nuovi o in peggioramento, o vengano rilevati ideazione o tentativo di suicidio, è raccomandata l'interruzione del trattamento con roflumilast.

Intollerabilità persistente

Mentre reazioni avverse come diarrea, nausea, dolore addominale e mal di testa si presentano principalmente entro le prime settimane di terapia e per la maggior parte si risolvono continuando il trattamento, il trattamento con roflumilast deve essere riconsiderato nel caso di intollerabilità persistente. Questo potrebbe essere il caso in popolazioni speciali che potrebbero avere una esposizione maggiore, come nelle femmine di razza nera, non fumatrici (vedere paragrafo 5.2) o nei pazienti trattati contemporaneamente con inibitori del CYP1A2/2C19/3A4 (come fluvoxamina e cimetidina) o l'inibitore del CYP1A2/3A4 enoxacina (vedere paragrafo 4.5).

Peso corporeo <60 kg

Il trattamento con roflumilast potrebbe comportare un maggior rischio di disturbi del sonno (principalmente insonnia) nei pazienti con peso corporeo iniziale <60 kg, dato l'incremento dell'attività inibitoria totale sulla PDE4 riscontrato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.8).

Teofillina

Non ci sono dati clinici a sostegno del trattamento concomitante con teofillina per la terapia di mantenimento. Di conseguenza, il trattamento concomitante con teofillina non è raccomandato.

Lattosio

Daliresp compresse contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di lattasi Lapp o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

Uno dei principali passaggi nel metabolismo di roflumilast è la N-ossidazione di roflumilast a roflumilast N-ossido da parte di CYP3A4 e CYP1A2. Sia roflumilast che roflumilast N-ossido hanno un'attività intrinseca di inibizione sulla fosfodiesterasi 4 (PDE4). Pertanto, in seguito alla somministrazione di roflumilast, l'inibizione totale sulla PDE4 è considerata essere l'effetto combinato di roflumilast e di roflumilast N-ossido. Studi di interazione con l'inibitore del CYP1A2/3A4 enoxacina e con gli inibitori del CYP1A2/2C19/3A4 cimetidina e fluvoxamina hanno evidenziato un aumento dell'attività inibitoria totale sulla PDE4 rispettivamente del 25%, 47% e 59%. La dose testata di fluvoxamina è stata di 50 mg. Una combinazione di roflumilast con queste sostanze attive potrebbe portare ad un aumento dell'esposizione e ad una persistente intollerabilità. In questo caso, il trattamento con roflumilast deve essere riconsiderato (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione di rifampicina quale induttore enzimatico del citocromo P450 ha comportato una riduzione dell'attività inibitoria totale sulla PDE4 di circa il 60%. Quindi, l'utilizzo di forti induttori enzimatici del citocromo P450 (es. fenobarbital, carbamazepina, fenitoina) può ridurre l'efficacia terapeutica di roflumilast. Quindi, il trattamento con roflumilast non è raccomandato in pazienti che assumono forti induttori enzimatici del citocromo P450.

Gli studi di interazione clinica con inibitori del CYP3A4 eritromicina e ketoconazolo hanno mostrato incrementi del 9% dell'attività inibitoria totale del PDE4. La co-somministrazione di teofillina ha comportato un aumento dell'8% dell'attività inibitoria totale sulla PDE4 (vedere paragrafo 4.4). In uno studio di interazione con un contraccettivo orale contenente gestodene e etinilestradiolo, l'attività inibitoria totale sulla PDE4 era aumentata del 17%. Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti che ricevono questi principi attivi.

Non sono state osservate interazioni con salbutamolo, formoterolo, budesonide per via inalatoria e montelukast, digossina, warfarin, sildenafil e midazolam per via orale.

La co-somministrazione di un antiacido (combinazione di idrossido di alluminio e idrossido di magnesio) non ha alterato l'assorbimento o la farmacocinetica di roflumilast o del suo N-ossido.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Alle donne in età fertile si deve raccomandare l'uso di un metodo efficace di contraccezione durante il trattamento. Roflumilast non è raccomandato in donne in età fertile che non usino misure contraccettive.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di roflumilast in donne in gravidanza sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Roflumilast non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Dati disponibili di farmacocinetica negli animali hanno dimostrato l'escrezione di roflumilast o dei suoi metaboliti nel latte. Non si può escludere un rischio per il lattante. Roflumilast non deve essere usato durante l'allattamento con latte materno.

Fertilità

In uno studio di spermatogenesi umana, roflumilast 500 microgrammi non ha avuto effetti sui parametri seminali o sugli ormoni riproduttivi durante il periodo di trattamento di 3 mesi e nei 3 successivi mesi dopo la fine del trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Daliresp non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici sulla BPCO, circa il 16% dei pazienti ha manifestato reazioni avverse con roflumilast (paragonato al 5% del placebo). Le reazioni avverse più comunemente riportate erano diarrea (5,9%), perdita di peso (3,4%), nausea (2,9%), dolore addominale (1,9%) e cefalea (1,7%). La maggior parte di queste reazioni avverse sono state lievi o moderate. Queste reazioni avverse si sono maggiormente manifestate durante le prime settimane di terapia e nella maggior parte dei casi si sono risolte con la prosecuzione del trattamento.

Tabella delle reazioni avverse

All'interno della tabella seguente, le reazioni avverse sono state catalogate con la classificazione di frequenza secondo MedDRA:

Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1. Reazioni avverse con roflumilast in studi clinici sulla BPCO e nell'esperienza post-marketing

Frequenza Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità	Angioedema
Patologie endocrine			Ginecomastia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Perdita di peso Diminuzione dell'appetito		
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Ansietà	Idea e comportamento suicida* Depressione Nervosismo Attacco di panico
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa	Tremore Vertigini Capogiro	Disgeusia
Patologie cardiache		Palpitazioni	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Infezioni del tratto respiratorio (escluso Polmonite)
Patologie gastrointestinali	Diarrea Nausea Dolore addominale	Gastrite Vomito Malattia da reflusso gastroesofageo Dispepsia	Ematochezia Costipazione
Patologie epatobiliari			Aumento delle gamma-GT Aumento delle aspartato aminotransferasi (AST)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash	Orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Spasmi muscolari e debolezza Mialgia Dolore alla schiena	Aumento della creatinin fosfochinasi (CPK) nel sangue
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Malessere Astenia Stanchezza	

Descrizione di reazioni avverse selezionate

*Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing sono stati riportati rari casi di ideazione e comportamento suicidari, incluso il suicidio. I pazienti e gli assistenti sanitari devono essere istruiti ad informare il medico prescrittore di ogni ideazione suicidaria (vedere anche paragrafo 4.4).

Altre popolazioni speciali

Nello studio RO-2455-404-RD è stata osservata una maggiore incidenza di disturbi del sonno (principalmente insonnia) tra i pazienti di età ≥ 75 anni trattati con roflumilast rispetto a coloro che ricevevano placebo (3,9% vs 2,3%). L'incidenza osservata era maggiore anche nei pazienti di età inferiore a 75 anni trattati con roflumilast rispetto a coloro che ricevevano placebo (3,1% vs 2,0%).

Nello studio RO-2455-404-RD è stata osservata una maggiore incidenza di disturbi del sonno (principalmente insonnia) tra i pazienti con peso corporeo al basale < 60 kg trattati con roflumilast rispetto a coloro che ricevevano placebo (6,0% vs 1,7%). L'incidenza nei pazienti con peso corporeo al basale ≥ 60 kg trattati con roflumilast è stata del 2,5% rispetto al 2,2% di quelli trattati con placebo.

Trattamento concomitante con antagonisti muscarinici a lunga durata d'azione (LAMA)

Una maggiore incidenza di perdita di peso, ridotto appetito, cefalea e depressione è stata osservata durante lo studio RO-2455-404-RD nei pazienti che assumevano roflumilast in concomitanza con antagonisti muscarinici a lunga durata d'azione (LAMA) e in co-somministrazione con corticosteroidi inalatori (ICS) e beta₂-agonisti a lunga durata d'azione (LABA) rispetto a coloro che sono stati trattati soltanto con roflumilast in concomitanza con ICS e LABA.

La differenza di incidenza tra roflumilast e placebo è stata quantitativamente maggiore con il trattamento concomitante con LAMA per perdita di peso (7,2% vs 4,2%), diminuzione dell'appetito (3,7% vs 2,0%), cefalea (2,4% vs 1,1%) e depressione (1,4% vs -0,3%).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Negli studi di Fase I, i seguenti sintomi sono stati osservati in proporzione crescente dopo singole dosi orali di 2.500 microgrammi ed una singola dose orale di 5.000 microgrammi (dieci volte la dose raccomandata): mal di testa, disturbi gastrointestinali, capogiro, palpitazioni, leggera confusione, leggera sudorazione ed ipotensione arteriosa.

Gestione

In caso di sovradosaggio, si raccomanda di adottare l'appropriato trattamento medico di supporto. Dato che roflumilast è altamente legato alle proteine, l'emodialisi non è da considerarsi un metodo efficace per la sua rimozione. Non è noto se roflumilast sia dializzabile tramite dialisi peritoneale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per i disturbi ostruttivi delle vie respiratorie, altri farmaci sistemici per i disturbi ostruttivi delle vie respiratorie, codice ATC: R03DX07

Meccanismo d'azione

Roflumilast è un inibitore della PDE4, un principio attivo antinfiammatorio, non-steroidale, studiato per attaccare sia l'infiammazione sistemica sia quella polmonare associate alla BPCO. Il meccanismo d'azione è l'inibizione della PDE4, il principale enzima responsabile del metabolismo dell'adenosin

monofosfato ciclico (cAMP) situato nelle cellule strutturali ed infiammatorie importanti per la patogenesi della BPCO. Roflumilast agisce sulle varianti strutturali 4B e 4D della PDE4A con una potenza simile in un range nanomolare. L'affinità alle varianti strutturali PDE4C è più bassa di 5-10 volte. Questo meccanismo d'azione e la selettività si applicano anche a roflumilast N-ossido, che è il principale metabolita attivo di roflumilast.

Effetti farmacodinamici

L'inibizione della PDE4 porta all'aumento dei livelli intracellulari di cAMP e mitiga, nei modelli sperimentali, la disfunzione correlata alla BPCO dei leucociti, delle cellule muscolari lisce delle vie respiratorie e dei vasi polmonari, delle cellule endoteliali ed epiteliali delle vie respiratorie e dei fibroblasti. Dopo stimolazione *in vitro* di neutrofili, monociti, macrofagi o linfociti umani, roflumilast e roflumilast N-ossido sopprimono il rilascio di mediatori infiammatori es. leucotriene B₄, radicali liberi, fattore α di necrosi tumorale, interferone γ e granzima B.

Nei pazienti con BPCO, roflumilast ha ridotto i neutrofili nell'espettorato. Inoltre, roflumilast ha attenuato l'afflusso dei neutrofili e degli eosinofili nelle vie respiratorie di volontari sani dopo stimolazione con endotossina.

Efficacia e sicurezza clinica

In due studi confermativi a un anno (M2-124 e M2-125) e in due studi supplementari a 6 mesi (M2-127 e M2-128), sono stati randomizzati e trattati un totale di 4.768 pazienti di cui 2.374 sono stati trattati con roflumilast. Il disegno degli studi era a gruppi paralleli, doppio-cieco e controllato verso placebo.

Gli studi a un anno includevano pazienti con una storia di BPCO da grave a molto grave [FEV₁ (volume espiratorio forzato in un secondo) \leq 50% del teorico] associata a bronchite cronica, con almeno una esacerbazione documentata nell'anno precedente e con sintomi alla visita iniziale documentati da un punteggio di tosse ed espettorato. I beta-agonisti a lunga durata d'azione (LABA) erano permessi negli studi e sono stati usati in circa il 50% della popolazione studiata. Gli anticolinergici ad azione rapida (SAMA) erano permessi per quei pazienti che non assumevano LABA. Farmaci di soccorso (salbutamolo o albuterolo) erano permessi al bisogno. Durante gli studi fu proibito l'uso di corticosteroidi inalatori e teofillina. I pazienti senza storia di esacerbazione sono stati esclusi.

In una analisi cumulativa degli studi a un anno M2-124 e M2-125, roflumilast 500 microgrammi una volta al giorno migliorava significativamente la funzionalità polmonare rispetto al placebo, in media di 48 ml (endpoint primario, FEV₁ pre-broncodilatatore, $p < 0,0001$), e di 55 ml (FEV₁ post-broncodilatatore, $p < 0,0001$). Il miglioramento della funzione polmonare era evidente alla prima visita dopo 4 settimane e si è mantenuto fino ad un anno (fine del periodo di trattamento). Il tasso (per paziente per anno) delle esacerbazioni moderate (richiedenti un intervento con glucocorticosteroidi sistemici) o delle esacerbazioni gravi (risultanti in ospedalizzazione e/o morte) dopo 1 anno fu 1.142 con roflumilast e 1.374 con placebo il che corrisponde ad una riduzione del rischio relativo del 16,9% (95% CI: da 8,2% a 24,8%) (endpoint primario, $p = 0,0003$). Gli effetti erano simili, indipendentemente dal precedente trattamento con corticosteroidi inalatori o dal trattamento di base con LABA. Nel sottogruppo di pazienti con storia di esacerbazioni frequenti (almeno 2 esacerbazioni durante l'ultimo anno), il tasso di esacerbazioni fu 1.526 con roflumilast e 1.941 con placebo corrispondente ad una riduzione del rischio relativo del 21,3% (95% CI: da 7,5% a 33,1%). Roflumilast non ha significativamente ridotto il tasso di esacerbazioni se comparato con il placebo nel sottogruppo di pazienti con BPCO moderata.

La riduzione delle esacerbazioni moderate o gravi con roflumilast e LABA comparate a placebo e LABA fu in media del 21% ($p = 0,0011$). La rispettiva riduzione nelle esacerbazioni osservata nei pazienti senza LABA concomitante fu in media del 15% ($p = 0,0387$). Il numero di decessi dovuti a qualsiasi causa fu uguale tra placebo o roflumilast (42 decessi per ciascun gruppo; 2,7% per ciascun gruppo, analisi cumulativa).

Nei due studi di supporto a 1 anno (M2-111 e M2-112) sono stati inclusi e randomizzati un totale di 2.690 pazienti. In contrasto con i due studi confermativi, non era richiesta per l'inclusione dei pazienti una storia di bronchiti croniche e di esacerbazioni di BPCO. Corticosteroidi inalatori furono utilizzati

in 809 (61%) dei pazienti trattati con roflumilast, mentre era proibito l'uso di LABA e teofillina. Roflumilast 500 microgrammi una volta al giorno migliorava significativamente rispetto al placebo la funzione polmonare, in media di 51 ml (FEV₁ pre-broncodilatatore, p<0,0001), e di 53 ml (FEV₁ post-broncodilatatore, p<0,0001). Il tasso di esacerbazioni (come definito nei protocolli) non è stato significativamente ridotto da roflumilast negli studi individuali (riduzione del rischio relativo: 13,5% nello studio M2-111 e 6,6% nello studio M2-112; p=non significativo). I tassi di eventi avversi erano indipendenti dal trattamento concomitante con corticosteroidi inalatori.

Due studi di supporto a sei mesi (M2-127 e M2-128) inclusero pazienti con una storia di BPCO da almeno 12 mesi prima della visita iniziale. Entrambi gli studi includevano pazienti da moderati a gravi con una ostruzione delle vie aeree irreversibile e FEV₁ dal 40% al 70% del teorico. Il trattamento con Roflumilast o con il placebo fu aggiunto al trattamento continuativo con un broncodilatatore a lunga durata d'azione, in particolare con salmeterolo nello studio M2-127 o tiotropio nello studio M2-128. Nei due studi a sei mesi, il FEV₁ pre-broncodilatatore era significativamente migliorato di 49 ml (endpoint primario, p<0,0001) in aggiunta all'effetto broncodilatatore del trattamento concomitante con salmeterolo nello studio M2-127 e di 80 ml (endpoint primario, p<0,0001) in aggiunta al concomitante trattamento con tiotropio nello studio M2-128.

Lo studio RO-2455-404-RD è stato condotto per un anno su pazienti affetti da BPCO con FEV₁ basale (pre-broncodilatatore) <50% del valore normale teorico e con una storia di esacerbazioni frequenti. Lo studio ha valutato gli effetti di roflumilast sul tasso di esacerbazioni di BPCO in pazienti trattati con combinazioni fisse di LABA e corticosteroidi inalatori rispetto al placebo. In totale, 1.935 pazienti sono stati randomizzati al trattamento in doppio-cieco e circa il 70% ha utilizzato anche un antagonista muscarinico a lunga durata d'azione (LAMA) per l'intera durata dello studio. L'endpoint primario è stato rappresentato dalla riduzione del tasso di esacerbazioni moderate o gravi di BPCO per paziente per anno. Il tasso di esacerbazioni gravi di BPCO e le variazioni del FEV₁ sono stati valutati come endpoint secondari principali.

Tabella 2. Riepilogo degli endpoint di esacerbazione di BPCO nello studio RO-2455-404-RD

Grado di esacerbazione	Modello di analisi	Roflumilast (N=969) Tasso (n)	Placebo (N=966) Tasso (n)	Rapporto roflumilast/placebo			Valore p 2 code
				Rapporto tra tassi	Variazione (%)	95% CI	
Moderata o grave	Regressione di Poisson	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753, 1,002	0,0529
Moderata	Regressione di Poisson	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775, 1,078	0,2875
Grave	Regressione binomiale negativa	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601, 0,952	0,0175

Nell'arco delle 52 settimane è stata osservata una tendenza alla riduzione dei casi di esacerbazione moderata o grave nei soggetti trattati con roflumilast rispetto al placebo, riduzione che non ha raggiunto la significatività statistica (Tabella 2). Un'analisi di sensibilità pre-specificata con un modello di regressione binomiale negativa del trattamento ha indicato una differenza statisticamente significativa del -14,2% (rapporto tra tassi: 0,86; 95% CI: da 0,74 a 0,99).

I rapporti tra tassi nelle analisi di regressione di Poisson per-protocol ed intention-to-treat di sensibilità non significativa al drop-out sono stati 0,81 (95% CI: da 0,69 a 0,94) e 0,89 (95% CI: da 0,77 a 1,02) rispettivamente.

Si sono ottenute riduzioni nel sottogruppo di pazienti trattati in concomitanza con LAMA (rapporto tra tassi: 0,88; 95% CI: da 0,75 a 1,04) e nel sottogruppo non trattato con LAMA (rapporto tra tassi: 0,83; 95% CI: da 0,62 a 1,12).

Il tasso di esacerbazioni gravi si è ridotto nel gruppo complessivo di pazienti (rapporto tra tassi: 0,76; 95% CI: da 0,60 a 0,95) con un tasso dello 0,24 per anno/paziente rispetto a un tasso dello 0,32 per

anno-paziente tra i pazienti trattati con placebo. Un'analoga riduzione si è avuta nel sottogruppo di pazienti trattati in concomitanza con LAMA (rapporto tra tassi: 0,77; 95% CI: da 0,60 a 0,99) e nel sottogruppo non trattato con LAMA (rapporto tra tassi: 0,71; 95% CI: da 0,42 a 1,20).

Roflumilast ha migliorato la funzionalità polmonare dopo 4 settimane (sostenendola per 52 settimane). Il FEV₁ post-broncodilatatore è aumentato di 52 ml nel gruppo roflumilast (95% CI: da 40 a 65 ml) ed è diminuito di 4 ml nel gruppo placebo (95% CI: da -16 a 9 ml). Il FEV₁ post-broncodilatatore ha mostrato un miglioramento clinicamente significativo in favore di roflumilast di 56 ml rispetto al placebo (95% CI: da 38 a 73 ml) .

Diciassette pazienti (1,8%) nel gruppo roflumilast e 18 pazienti (1,9%) nel gruppo placebo sono deceduti durante il trattamento in doppio-cieco per qualsiasi causa e 7 pazienti (0,7%) in ciascun gruppo sono deceduti per un'esacerbazione di BPCO. La proporzione di pazienti che ha presentato almeno 1 evento avverso durante il periodo di trattamento in doppio-cieco è stata di 648 (66,9%) pazienti e di 572 (59,2%) pazienti nei gruppi roflumilast e placebo, rispettivamente. Le reazioni avverse osservate per roflumilast nello studio RO-2455-404-RD rispecchiano quelle già incluse nel paragrafo 4.8.

Un maggior numero di pazienti nel gruppo roflumilast (27,6%) rispetto al gruppo placebo (19,8%) ha interrotto l'assunzione del farmaco in studio per qualsiasi causa (rapporto di rischio: 1,40; 95% CI: da 1,19 a 1,65). I motivi principali del ritiro dalla sperimentazione sono stati la revoca del consenso e la manifestazione di eventi avversi.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con roflumilast in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la broncopneumopatia cronica ostruttiva (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Roflumilast è estensivamente metabolizzato nell'uomo, con la formazione di un metabolita principale farmacodinamicamente attivo, roflumilast N-ossido. Poiché sia roflumilast che roflumilast N-ossido contribuiscono entrambi alla attività inibitoria sulla PDE4 *in vivo*, le considerazioni farmacocinetiche sono basate sull'attività inibitoria totale sulla PDE4 (cioè sulla esposizione totale a roflumilast e a roflumilast N-ossido).

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di roflumilast dopo una dose orale di 500 microgrammi è circa l'80%. A digiuno le concentrazioni plasmatiche massime di roflumilast si ottengono normalmente circa un'ora dopo la dose (da 0,5 a 2 ore). Le concentrazioni massime del metabolita N-ossido si raggiungono dopo circa otto ore (da 4 a 13 ore). L'assunzione di cibo non influenza l'attività inibitoria totale sulla PDE4, ma ritarda il tempo di concentrazione massima (t_{max}) di roflumilast di un'ora e riduce il C_{max} di circa il 40%. Tuttavia, C_{max} e t_{max} di roflumilast N-ossido non sono influenzati.

Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche di roflumilast e del suo metabolita N-ossido è circa 99% e 97%, rispettivamente. Il volume di distribuzione per una singola dose di 500 microgrammi di roflumilast è di circa 2,9 l/kg. A causa delle proprietà chimico-fisiche, roflumilast è prontamente distribuito agli organi e ai tessuti fra cui il tessuto adiposo di topo, criceto e ratto. Una prima fase di distribuzione con una penetrazione marcata nei tessuti è seguita da una fase marcata di eliminazione dal tessuto adiposo molto probabilmente dovuta ad una pronunciata scissione del composto precursore a roflumilast N-ossido. Questi studi nei ratti con roflumilast radiomarcato indicano anche una bassa penetrazione attraverso la barriera emato-encefalica. Non ci sono prove di un accumulo specifico o ritenzione di roflumilast o dei suoi metaboliti negli organi e nel tessuto adiposo.

Biotrasformazione

Roflumilast è estensivamente metabolizzato attraverso reazioni di Fase I (citocromo P450) e di Fase II (coniugazione). Il metabolita N-ossido è il principale metabolita osservato nel plasma umano. L'AUC plasmatica del metabolita N-ossido è in media circa 10 volte maggiore rispetto all'AUC plasmatica di roflumilast. Pertanto, il metabolita N-ossido è considerato essere il principale responsabile dell'attività inibitoria totale sulla PDE4 *in vivo*.

Studi *in vitro* e studi clinici d'interazione suggeriscono che il metabolismo di roflumilast verso il suo metabolita N-ossido è mediato dal CYP1A2 e 3A4. Sulla base di ulteriori risultati *in vitro* su microsomi epatici umani, le concentrazioni plasmatiche terapeutiche di roflumilast e di roflumilast N-ossido non inibiscono CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, o 4A9/11. Pertanto, esiste una bassa probabilità di interazioni significative con sostanze metabolizzate da questi enzimi P450. Inoltre, studi *in vitro* hanno dimostrato l'assenza di induzione di CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, o 3A4/5 e solo una leggera induzione di CYP2B6 da parte di roflumilast.

Eliminazione

La clearance plasmatica dopo infusione endovenosa a breve termine di roflumilast è di circa 9,6 l/h. Dopo una dose orale, l'emivita mediana plasmatica effettiva di roflumilast e del suo metabolita N-ossido è di circa 17 e 30 ore, rispettivamente. Le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario di roflumilast e del suo metabolita N-ossido vengono raggiunte dopo circa 4 giorni per roflumilast e 6 giorni per roflumilast N-ossido dopo monosomministrazione giornaliera. Dopo somministrazione endovenosa o orale di roflumilast radiomarcato, circa il 20% della radioattività è stata ritrovata nelle feci e il 70% nelle urine come metaboliti inattivi.

Linearità/Non-linearità

Le farmacocinetiche di roflumilast e del suo metabolita N-ossido sono proporzionali alla dose in un range di dosi da 250 microgrammi a 1.000 microgrammi.

Popolazioni speciali

Negli anziani, nelle donne e negli individui di razza non caucasica, l'attività inibitoria totale sulla PDE4 era aumentata. L'attività inibitoria totale sulla PDE4 era leggermente diminuita nei fumatori. Nessuno di questi cambiamenti è stato considerato clinicamente significativo. Nessun aggiustamento del dosaggio è raccomandato in questi pazienti. Una combinazione di fattori, come nelle femmine di razza nera, non fumatrici, potrebbe portare ad un aumento dell'esposizione ed intollerabilità persistente. In questi casi, il trattamento con roflumilast deve essere riconsiderato (vedere paragrafo 4.4).

Nello studio RO-2455-404-RD, rispetto alla popolazione complessiva, l'attività inibitoria totale sulla PDE4 determinata dalle frazioni *ex vivo* non legate è stata superiore del 15% tra i pazienti di età ≥ 75 anni e superiore dell'11% tra i pazienti con peso corporeo al basale < 60 kg (fare riferimento al paragrafo 4.4).

Compromissione renale

L'attività inibitoria totale sulla PDE4 diminuiva del 9% nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina 10-30 ml/min). Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Compromissione epatica

La farmacocinetica di roflumilast 250 microgrammi una volta al giorno è stata testata in 16 pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata classificata come classe A e B Child-Pugh. In questi pazienti, l'attività inibitoria totale sulla PDE4 era aumentata di circa il 20% nei pazienti classe A Child-Pugh e di circa il 90% nei pazienti classe B Child-Pugh. Simulazioni suggeriscono una proporzionalità di dose tra roflumilast 250 e 500 microgrammi in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. E' necessaria cautela in pazienti classe A Child-Pugh (vedere paragrafo 4.2). I pazienti con compromissione epatica da moderata a grave classificata come classe B o C Child-Pugh non devono assumere roflumilast (vedere paragrafo 4.3).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non ci sono evidenze di immunotossicità, sensibilizzazione cutanea o potenziale fototossico.

Una lieve riduzione della fertilità maschile è stata osservata congiuntamente alla tossicità epididimale nei ratti. Nonostante maggiori esposizioni al farmaco nessuna tossicità epididimale o variazioni nei parametri seminali era presente in alcun altro roditore o non roditore compreso le scimmie.

In uno dei due studi sullo sviluppo embriofetale del ratto, si è notata una maggiore incidenza di ossificazione incompleta delle ossa del cranio alla dose che produceva tossicità materna. In uno dei tre studi sulla fertilità e lo sviluppo embriofetale del ratto, sono state osservate perdite post-impianto. Le perdite post-impianto non sono state osservate nei conigli. Un prolungamento della gestazione è stato osservato nel topo.

La rilevanza di questi dati nell'uomo non è nota.

I risultati più rilevanti negli studi sulla farmacologia di sicurezza e sulla tossicologia si sono avuti a dosi ed esposizioni più alte rispetto a quelle intese per uso clinico. Questi risultati consistevano principalmente in problemi gastrointestinali (es. vomito, aumento della secrezione gastrica, erosioni gastriche, infiammazione intestinale) e problemi cardiaci (es. emorragie focali, depositi di emosiderina e infiltrazione delle cellule linfo-istiocitarie nell'atrio destro dei cani, e diminuzione della pressione arteriosa e aumento del battito cardiaco nei ratti, cavie e cani).

In studi di tossicità a dosi ripetute e di carcinogenesi è stata osservata una tossicità specifica nella mucosa nasale dei roditori. Questo effetto sembra essere dovuto ad un intermedio ADCP (4-Amino-3,5-dicloro-piridina) N-ossido che si forma specificatamente nella mucosa olfattiva dei roditori, con una affinità di legame specifica in queste specie (es. topo, ratto e criceto).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo

Lattosio monoidrato

Amido di mais

Povidone (K90)

Magnesio stearato

Rivestimento

Ipromellosa

Macrogol 4000

Titanio diossido (E171)

Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters in PVC/PVDC alluminio in confezioni da 10, 30 o 90 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje 41
Svezia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/668/001-003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 febbraio 2011
Data del rinnovo più recente: 24 Aprile 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Takeda GmbH
Officina di Oranienburg
Lehnitzstrasse 70-98
D-16515 Oranienburg
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Rapporti Periodici di Aggiornamento sulla Sicurezza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire i Rapporti Periodici di Aggiornamento sulla Sicurezza per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'art. 107 quater, par. 7 della Direttiva 2010/84/CE e pubblicato sul portale web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- Su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- Ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto ed il formato del materiale educativo aggiornato.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà assicurarsi che tutti gli operatori sanitari che si prevede prescriveranno Daliresp siano forniti di un kit Educazionale aggiornato.

Il kit educativo dovrà contenere quanto segue:

- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglio Illustrativo relativi a Daliresp
- Materiale educativo per il medico.
- Copie della Scheda per il Paziente da consegnare ai pazienti o agli assistenti sanitari prima che ricevano Daliresp.

Il materiale educativo per il medico prescrittore deve contenere le informazioni sui seguenti elementi chiave:

- L'indicazione specifica approvata.
- Il fatto che Daliresp non sia indicato per il trattamento dei pazienti con BPCO al di fuori dell'indicazione approvata, nè per l'uso in pazienti con asma o deficit di alfa-1 antitripsina.
- La necessità di informare i pazienti circa i rischi di Daliresp e le precauzioni per un impiego sicuro incluso:
 - Il rischio di una perdita di peso in pazienti sottopeso e la necessità di controllare il peso corporeo ad ogni visita e di interrompere il trattamento nel caso di un'inspiegabile diminuzione di peso clinicamente rilevante. I pazienti devono essere avvisati di pesarsi ad intervalli regolari e di registrare il peso nella scheda per il paziente.
 - Il rischio di disturbi psichiatrici come insonnia, ansietà, depressione nei pazienti che assumono Daliresp e il potenziale rischio di suicidio. Rari casi di idea e comportamento suicida, incluso il suicidio portato a termine, sono stati osservati in pazienti con e senza una storia evidente di depressione, di solito nelle prime settimane di trattamento. I medici dovranno valutare attentamente il rapporto rischio-beneficio di questo trattamento nei pazienti con sintomi psichiatrici pre-esistenti o con una storia di depressione. Daliresp non è raccomandato in pazienti con una storia di depressione associata a idea o comportamento suicida. Qualora i pazienti manifestino sintomi psichiatrici nuovi o in peggioramento, o ideazione suicidaria o tentativo di suicidio, è raccomandata l'interruzione del trattamento con Daliresp.
- Dovrà essere richiesto ai pazienti e agli assistenti sanitari di riportare qualsiasi cambiamento nel comportamento o nell'umore o idea suicida del paziente.
- Il potenziale rischio di tumori maligni e la mancanza di esperienza in pazienti con una storia pregressa di cancro. Il trattamento con Daliresp non deve essere iniziato o deve essere interrotto nei pazienti affetti da cancro (eccetto il carcinoma delle cellule basali).
- Che in determinate popolazioni potrebbe esserci un'augmentata esposizione ed aumentare il rischio di intollerabilità persistente:
 - Popolazioni particolari che hanno un'augmentata inibizione della PDE4 come nelle femmine di razza nera non fumatrici;
 - Pazienti trattati contemporaneamente con inibitori del CYP1A2/2C19/3A4 (come fluvoxamina e cimetidina) o inibitori del CYP1A2/3A4 (come enoxacina).
- Il potenziale rischio di infezioni: il trattamento con Daliresp non deve essere iniziato, o deve essere interrotto, nei pazienti con problemi di infezioni acute gravi. L'esperienza limitata in pazienti con infezioni latenti come la tubercolosi, l'epatite virale o le infezioni da herpes.
- La mancanza di esperienza in pazienti con infezione da HIV o epatite attiva, con problemi immunologici gravi (es. sclerosi multipla, lupus eritematoso, leucoencefalopatia multifocale) o trattati con una terapia immunosoppressiva (ad eccezione dei corticosteroidi sistemici usati a breve termine) e che il trattamento con Daliresp non deve essere iniziato o deve essere interrotto in questi pazienti.

- Il potenziale rischio cardiaco: Daliresp non è stato studiato nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio (NYHA grado 3 e 4); quindi, esso non è raccomandato in questa popolazione.
- Le informazioni limitate o mancanti nei pazienti con compromissione epatica. Daliresp è controindicato nei pazienti con compromissione epatica moderata o grave (Child-Pugh B o C). I dati clinici sono considerati insufficienti per consigliare un aggiustamento della dose e quindi bisogna osservare cautela nei pazienti con moderata compromissione epatica (Child-Pugh A).
- La mancanza di dati clinici a supporto dell'utilizzo in combinazione con teofillina e che tale combinazione non è raccomandata.

Scheda per il Paziente

La scheda per il paziente deve contenere i seguenti elementi chiave:

Che devono riferire al medico se hanno una storia relativa ad una qualsiasi di queste condizioni

- cancro
- insonnia, ansietà, depressione, idea o comportamento suicida
- sclerosi multipla o Lupus Eritematoso Sistemico (LES)
- infezioni con tubercolosi, herpes, epatite, HIV

Che i pazienti o i loro assistenti sanitari devono riferire al medico se il paziente sviluppa sintomi indicativi di:

- insonnia, ansietà, depressione, cambiamenti del comportamento o dell'umore, idea o comportamento suicida
- grave infezione

Che i pazienti devono riferire al proprio medico se stanno assumendo qualsiasi altro medicinale.

Che Daliresp potrebbe causare perdita di peso e che i pazienti devono pesarsi regolarmente e registrare il proprio peso sulla scheda per il paziente.

La scheda per il paziente deve includere uno spazio dove i pazienti possono registrare il proprio peso e la data in cui si sono pesati e devono essere avvisati di portare la scheda per il paziente con sé ad ogni visita.

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
ALL. 2.1 – Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio si impegna a condurre uno studio osservazionale comparativo a lungo termine di sicurezza. Questo studio deve essere appropriato per confrontare l'incidenza della mortalità per tutte le cause, dei maggiori eventi cardiovascolari, delle nuove diagnosi di cancro, delle ospedalizzazioni per tutte le cause, delle ospedalizzazioni correlate alla malattia respiratoria, al suicidio o all'ospedalizzazione per tentativo di suicidio, e delle nuove diagnosi di depressione, tubercolosi o epatite virale B o C nei pazienti con BPCO trattati con roflumilast in confronto a pazienti con BPCO non trattati con roflumilast.	Report ad interim dello studio – con ogni PSUR Report finale dello studio entro il 31/03/2021

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco