

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 **DAXAS[®]**

Comprimés pelliculés de roflumilast 500 mcg

Inhibiteur de la phosphodiesterase 4 (PDE4)

AstraZeneca Canada Inc.
1004 Middlegate Road
Mississauga (Ontario)
L4Y 1M4
www.astrazeneca.ca

Date de révision : 19 janvier 2017

Numéro de contrôle de la soumission : 200054

DAXAS[®] est une marque déposée de Takeda GmbH, utilisée sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

Le logo d'AstraZeneca est une marque déposée d'AstraZeneca AB, utilisée sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	10
SURDOSAGE	12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	13
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	16
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	16
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	17
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	17
ESSAIS CLINIQUES.....	17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	24
TOXICOLOGIE	26
RÉFÉRENCES	32
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	33

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	Comprimé pelliculé, 500 mcg	Amidon de maïs, dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, macrogol 4000, oxyde de fer jaune, povidone et stéarate de magnésium

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

DAXAS (roflumilast) administré une fois par jour (comprimé de 500 mcg une fois par jour) est indiqué à titre de traitement d'appoint aux bronchodilatateurs pour le traitement d'entretien de la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) sévère associée à la bronchite chronique (c.-à-d., patients qui ont des antécédents de toux et d'expectorations chroniques) chez des adultes ayant des antécédents d'exacerbations fréquentes.

DAXAS ne doit pas être utilisé comme médicament de secours.

Gériatrie (≥ 65 ans) :

Lors des études cliniques sur DAXAS, on n'a noté aucune différence globale sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité de DAXAS chez les patients âgés comparativement aux patients plus jeunes atteints de la MPOC. Par conséquent, aucun ajustement de dose n'est nécessaire (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE, Populations particulières et états pathologiques, Gériatrie](#)).

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de DAXAS chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. DAXAS n'est pas recommandé chez cette population.

CONTRE-INDICATIONS

DAXAS (roflumilast) est contre-indiqué chez :

- Les patients hypersensibles au roflumilast ou à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation ou éléments de son contenant. Pour une liste complète, voir [FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Les patients atteints d'une atteinte hépatique de modérée à sévère (classes B ou C Child-Pugh).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Le roflumilast, un inhibiteur de la phosphodiesterase 4 (PDE4), n'est pas indiqué pour le soulagement des bronchospasmes aigus.

DAXAS (roflumilast) ne doit pas être utilisé plus fréquemment qu'une fois par jour.

DAXAS ne doit pas être utilisé seul mais en traitement d'appoint aux bronchodilatateurs.

Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir après l'administration de DAXAS. DAXAS n'est pas recommandé chez les patients hypersensibles au roflumilast ou à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Les comprimés DAXAS contiennent du lactose. Les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre DAXAS.

Carcinogénèse et mutagénèse

Le roflumilast a provoqué un carcinome de l'épithélium olfactif chez des hamsters, dont la carcinogénèse a été reliée à un métabolite toxique spécifique aux rongeurs. La pertinence clinique de ce résultat chez l'être humain n'est pas connue (voir [TOXICOLOGIE, Carcinogénicité](#)).

Compte tenu de l'absence d'expérience pertinente, le traitement par DAXAS ne doit pas être instauré ou un traitement en cours par DAXAS doit être cessé chez les patients atteints d'un cancer (hormis le carcinome basocellulaire).

Cardiovasculaire

Les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (classes 3 et 4 selon la NYHA) n'ont fait l'objet d'aucune étude clinique. Par conséquent, le traitement n'est pas recommandé chez ces patients.

L'arythmie supraventriculaire, y compris la fibrillation auriculaire, est un effet indésirable fréquent (> 1 %) qui a été signalé lors des essais cliniques (voir [EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques](#)). Si les patients présentent une arythmie supraventriculaire, les risques et avantages du maintien du traitement par DAXAS doivent être évalués avec soin.

Infections

Compte tenu de l'absence d'expérience pertinente, le traitement par DAXAS ne doit pas être instauré ou un traitement en cours par DAXAS doit être cessé chez les patients atteints de maladies infectieuses aiguës sévères. L'expérience chez des patients atteints d'infection latente, comme la tuberculose, l'hépatite virale, l'herpès et le zona est limitée et DAXAS doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Neuropsychiatrique

Un nombre accru d'incidents neuropsychiatriques tels qu'anxiété, dépression, insomnie/troubles du sommeil, étourdissements, céphalées et tremblements ont été signalés chez des patients traités par DAXAS comparativement aux sujets sous placebo (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). De rares cas de comportements/idées suicidaires et de suicides aboutis ont été signalés chez des patients traités par DAXAS avec ou sans antécédents de dépression; il n'a pas été possible d'éliminer le lien de cause à effet avec le traitement par roflumilast.

Les médecins doivent discuter des réactions indésirables neuropsychiatriques avec leurs patients et/ou leurs aidants. Il faut aviser les patients et/ou leurs aidants qu'ils doivent informer leur médecin si de tels incidents surviennent. Les médecins doivent évaluer avec soin les risques et avantages du maintien du traitement par DAXAS si de tels événements se produisent.

DAXAS n'est pas recommandé chez les patients qui ont des antécédents de dépression associée à des comportements ou des idées suicidaires.

Gastro-intestinal

Les données regroupées sur l'innocuité dans la MPOC font état de cas de diarrhée chez 11,6 % des patients du groupe sous DAXAS (500 mcg une fois par jour) et chez 3,2 % des patients sous placebo. Dix patients (0,2 %) du groupe sous DAXAS ont fait état de diarrhée comme EI grave comparativement à un patient (0,02 %) dans le groupe sous placebo. Environ 2,5 % des patients du groupe sous DAXAS et 0,1 % des patients du groupe sous placebo se sont retirés prématurément des études en raison de la diarrhée.

De plus, une « perte de poids » a été signalée chez 6,8 % des patients traités par DAXAS et 1,8 % des patients sous placebo. Un plus grand nombre de patients ont abandonné prématurément les études en raison d'une perte de poids dans le groupe sous DAXAS (0,5 %) comparativement au groupe sous placebo (< 0,1 %). Dans les études pivots, les patients traités par DAXAS ont perdu en moyenne 2 kg de poids, tandis que le poids des patients du groupe sous placebo est demeuré stable (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Après l'arrêt de DAXAS, la majorité des patients ont repris leur poids corporel en l'espace de trois mois.

Les médecins doivent aborder les réactions indésirables gastro-intestinales liées à l'emploi de DAXAS (p. ex., diarrhée et perte de poids) avec leurs patients et/ou leurs aidants. Il faut aviser les patients et/ou leurs aidants de surveiller régulièrement leur poids. Les médecins doivent évaluer avec soins les risques et avantages du maintien d'un traitement par DAXAS en cas de perte de poids. Le traitement par DAXAS ne doit pas être instauré et le traitement en cours par

DAXAS doit être cessé chez les patients qui manifestent une perte de poids inexpliquée et prononcée.

Hépatique/biliaire

Les données cliniques sur le roflumilast à raison de 250 mcg chez des patients présentant une atteinte hépatique de légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh) ont fait état d'une augmentation de l'ASC et de la C_{max} chez les patients insuffisants hépatiques comparativement aux sujets en bonne santé (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Aucune étude pharmacocinétique n'a porté sur le roflumilast à 500 mcg chez les insuffisants hépatiques.

Les médecins doivent tenir compte du rapport risque:avantage lié à l'administration de DAXAS à des patients présentant une légère atteinte hépatique (Child-Pugh A). DAXAS n'est pas recommandé chez les patients qui présentent une atteinte hépatique de modérée à sévère (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Immunitaire

En raison de l'expérience insuffisante, le traitement par DAXAS ne doit pas être instauré ou un traitement en cours par DAXAS doit être cessé chez les patients atteints de maladies immunologiques sévères (p. ex., infection au VIH, sclérose en plaques, lupus érythémateux, leucoencéphalopathie multifocale évolutive) ou chez les patients traités au moyen d'immunosuppresseurs (p. ex., méthotrexate, azathioprine, infliximab, étanercept ou corticothérapie orale à long terme; cela n'inclut pas les corticothérapies systémiques brèves, par exemple lors d'un traitement pour exacerbation de la MPOC).

Populations particulières

Femmes enceintes : Les études réalisées chez l'animal ont montré une toxicité reproductive aux doses supérieures à la dose recommandée chez l'être humain (voir [TOXICOLOGIE, Toxicité pour la reproduction](#)).

On ne dispose d'aucune étude adéquate et bien contrôlée chez les femmes enceintes. Le risque potentiel pour l'être humain est inconnu. DAXAS ne doit pas être utilisé durant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthodes contraceptives adéquates.

Femmes qui allaitent : Le roflumilast et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait de rates allaitantes. L'excrétion du roflumilast et/ou de ses métabolites dans le lait maternel est probable. DAXAS ne doit pas être utilisé durant l'allaitement.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de DAXAS chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. DAXAS n'est pas recommandé chez cette population.

Gériatrie (≥ 65 ans) : Lors des études cliniques sur DAXAS, on n'a noté aucune différence globale sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité de DAXAS chez les patients âgés comparativement aux patients plus jeunes atteints de la MPOC. Par conséquent, aucun ajustement de dose n'est nécessaire (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Gériatrie](#)).

Intolérance persistante : Bien que des réactions indésirables comme la diarrhée, les nausées, la douleur abdominale et les céphalées surviennent principalement durant les premières semaines du traitement et rentrent dans l'ordre à mesure que le traitement se poursuit, il convient de réévaluer l'emploi de DAXAS en cas d'intolérance persistante. Cela pourrait être le cas avec les populations particulières présentant une exposition plus élevée, notamment les Afro-Américains, les femmes non fumeuses ou les patients traités en concomitance avec la fluvoxamine, un inhibiteur du CYP 1A2, ou avec l'énoxacine, un inhibiteur double des CYP 3A4/1A2, et la cimétidine, un inhibiteur triple des CYP 1A2/2C19/3A4 (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [Interactions médicament-médicament](#)).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

Des effets indésirables (de l'avis des investigateurs) sont survenus chez environ 17,4 % des patients traités par roflumilast à 500 mcg contre 5,4 % des patients sous placebo. Les effets indésirables les plus fréquents en lien avec le roflumilast à 500 mcg ont été : diarrhée (11,6 %), perte de poids (6,8 %), nausées (5,2 %), céphalées (4,6 %) et douleurs abdominales (4,2 %) (Tableau 1). Les effets de type diarrhée, nausée et céphalée ont habituellement débuté au cours des quatre premières semaines du traitement et sont habituellement rentrés dans l'ordre en l'espace de quatre semaines alors que le traitement se poursuivait. Dans près de 70 % des cas, la « perte de poids » est survenue au cours des six premiers mois de traitement (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). En général, environ 80 % des effets indésirables associés au roflumilast ont été de légers à modérés et sont rentrés dans l'ordre alors que le traitement était maintenu.

D'autres effets indésirables rarement observés lors des études cliniques sur DAXAS (roflumilast) ont inclus le suicide abouti et/ou les idées ou un comportement suicidaire, l'hypersensibilité et l'augmentation des taux d'aspartate aminotransférase (AST) (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Selon des études cliniques de phase II/III sur des patients atteints de la MPOC (données d'innocuité regroupées sur la MPOC), l'exposition à DAXAS (500 mcg une fois par jour) chez 5 766 patients atteints de la MPOC comprenait 3 453 patients exposés pendant une période allant jusqu'à six mois, 1 081 pendant une période allant jusqu'à un an et 1 232 pendant une période d'au moins un an. Cette population était âgée de 25 à 93 ans (âge médian de 64 ans), 72 % étaient de sexe masculin et 89 % de race caucasienne.

Le Tableau 1 dresse la liste des effets indésirables signalés chez 1 % ou plus des patients traités par DAXAS lors d'études de phase II/III avec témoins sous placebo à qui on a administré 500 mcg de roflumilast une fois par jour pendant une période allant jusqu'à 12 mois.

L'incidence globale des effets indésirables graves (EIG) et des effets indésirables (EI) en général a été similaire selon que les groupes prenaient DAXAS ou un placebo. Pour les données d'innocuité regroupées sur la MPOC, les taux respectifs d'EIG ont été de 13,5 % dans le groupe sous DAXAS et de 14,2 % dans le groupe sous placebo. Le nombre de décès a été similaire dans les groupes sous DAXAS (n = 84) et sous placebo (n = 86).

De manière générale, les patients plus âgés (> 65 ans) et les femmes ont présenté plus d'EI liés au médicament expérimental et plus de retraits prématurés en raison des EI.

Tableau 1 Effets indésirables liés au traitement signalés par ≥ 1 % des patients atteints de la MPOC traités par DAXAS lors d'études de phase II/III avec témoins sous placebo

Terme préféré (MedDRA) ^a	% d'incidence			
	DAXAS n = 5766		Placebo n = 5491	
	n	%	n	%
Troubles cardiaques				
Arythmie supraventriculaire	71	(1,2)	40	(0,7)
Troubles gastro-intestinaux				
Douleur abdominale	240	(4,2)	107	(1,9)
Diarrhée	668	(11,6)	176	(3,2)
Gastrite	65	(1,1)	21	(0,4)
Nausées	297	(5,2)	79	(1,4)
Vomissements	76	(1,3)	32	(0,6)
Troubles généraux				
Fatigue	66	(1,1)	31	(0,6)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Baisse de l'appétit	165	(2,9)	29	(0,5)
Perte de poids	394	(6,8)	101	(1,8)
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs				
Dorsalgie	189	(3,3)	122	(2,2)
Spasmes musculaires	112	(1,9)	52	(0,9)

Tableau 1 Effets indésirables liés au traitement signalés par ≥ 1 % des patients atteints de la MPOC traités par DAXAS lors d'études de phase II/III avec témoins sous placebo

Terme préféré (MedDRA) ^a	% d'incidence			
	DAXAS n = 5766		Placebo n = 5491	
	n	%	n	%
Troubles du système nerveux				
Étourdissements	177	(3,1)	89	(1,6)
Céphalées	266	(4,6)	110	(2,0)
Tremblements	98	(1,7)	15	(0,3)
Troubles psychiatriques				
Anxiété	80	(1,4)	43	(0,8)
Dépression	73	(1,3)	46	(0,8)
Insomnie	168	(2,9)	60	(1,1)

^aMedDRA = « Dictionnaire Médical des Activités de Réglementation », n = nombre de patients, DAXAS = roflumilast à 500 mcg une fois par jour.

Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques peu courants (< 1 %)

Les autres effets indésirables liés au traitement survenus lors de ces essais cliniques sur DAXAS selon une incidence inférieure à 1 %, mais supérieure avec DAXAS comparé au placebo incluent :

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : anémie.

Troubles endocriniens : gynécomastie.

Troubles gastro-intestinaux : constipation, dyspepsie, reflux gastro-œsophagien, selles sanglantes.

Troubles généraux et problèmes au point d'administration : arthralgie, asthénie, malaise, myalgie, douleur aux extrémités.

Troubles hépatobiliaires : augmentation de la gamma-GT, augmentation des transaminases (AST).

Troubles immunologiques : hypersensibilité.

Analyses de laboratoire : augmentation de la LDH sanguine.

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : arthrite, faiblesse musculaire.

Troubles du système nerveux : dysgueusie, paresthésie, vertiges.

Troubles psychiatriques : nervosité.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : épistaxis, infections respiratoires (à l'exclusion de la pneumonie).

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : érythème, urticaire.

Effets indésirables observés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été identifiés pendant l'utilisation de DAXAS après l'approbation. Parce que ces réactions sont déclarées volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence de façon fiable. Il n'a pas été possible d'éliminer le lien de cause à effet avec le traitement par roflumilast.

Troubles du système immunitaire : œdème de Quincke.

Troubles psychiatriques : idées et comportements suicidaires, y compris suicides aboutis.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'une des étapes majeures du métabolisme du roflumilast est la N-oxydation du roflumilast en N-oxyde de roflumilast par le CYP 3A4 et le CYP 1A2. Le roflumilast et le N-oxyde de roflumilast sont tous deux dotés d'une activité intrinsèque inhibitrice à l'endroit de la PDE4. Par conséquent, après l'administration de DAXAS (roflumilast), l'inhibition totale de la PDE4 (itPDE4) est jugée être l'effet combiné du roflumilast et du N-oxyde de roflumilast (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Interactions médicament-médicament

Aucune interaction cliniquement pertinente n'a été observée avec les médicaments suivants : salbutamol, formotérol, budésonide, montélu kast, digoxine, warfarine, sildénafil, midazolam.

L'administration du produit en concomitance avec un antiacide n'a pas modifié l'absorption ou la pharmacocinétique du roflumilast ou de son métabolite N-oxyde.

Sa coadministration avec la théophylline a donné lieu à une augmentation de 8 % de l'itPDE4.

Dans une étude sur les interactions avec un contraceptif oral renfermant du gestodène et de l'éthinyl œstradiol, l'itPDE4 a augmenté de 17 %. Il convient de prendre des précautions lors de l'emploi concomitant.

Médicaments qui inhibent les enzymes du cytochrome P450 (CYP) :

Selon les études cliniques sur les interactions médicament-médicament, l'érythromycine et le kétoconazole, des inhibiteurs du CYP 3A4, ont fait augmenter l'itPDE4 (c.-à-d., exposition totale

au roflumilast et au N-oxyde de roflumilast) de 9 %, tandis que l'énoxacine, un inhibiteur des CYP 1A2/3A4, la cimétidine, un inhibiteur des CYP 1A2/2C19/3A4, et la fluvoxamine, un inhibiteur du CYP 1A2, ont fait augmenter l'itPDE4 respectivement de 25 %, de 47 % et de 59 %. L'administration concomitante de DAXAS (500 mcg) avec ces inhibiteurs peut occasionner une exposition accrue et une intolérance persistante pouvant entraîner une augmentation des réactions indésirables (Tableau 2). Dans ce cas, il convient de réévaluer l'emploi de DAXAS.

Médicaments qui induisent les enzymes du cytochrome P450 (CYP) :

L'administration de rifampicine, un inducteur des enzymes du cytochrome P450, a fait diminuer de 58 % l'itPDE4. Cela donne à penser que les puissants inducteurs du cytochrome P450 peuvent atténuer l'effet thérapeutique du roflumilast. L'emploi de puissants inducteurs du cytochrome P450 (p. ex., rifampicine, phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne) avec DAXAS n'est pas recommandé (Tableau 2).

Tableau 2 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom proper	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Érythromycine	P/EC	↑ tPDE4i de 9 %	Administrer avec prudence
Kétoconazole	P/EC	↑ tPDE4i de 9 %	Administrer avec prudence
Fluvoxamine	P/EC	↑ tPDE4i de 59 %	Administrer avec prudence
Énoxacine	P/EC	↑ tPDE4i de 25 %	Administrer avec prudence
Cimétidine	P/EC	↑ tPDE4i de 47 %	Administrer avec prudence
Rifampicine	P/EC	↓ tPDE4i de 58 %	L'emploi concomitant n'est pas recommandé. La rifampicine et d'autres puissants inducteurs du cytochrome P450 (p. ex., phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne) peuvent atténuer l'effet thérapeutique de DAXAS.

Légende : EC = essai clinique; itPDE4 = inhibition totale de la PDE4; P = possible

Interactions médicament-aliment

La prise d'aliments n'affecte pas l'itPDE4, mais retarde le temps d'atteinte de la concentration maximum (t_{max}) du roflumilast d'une heure et réduit la C_{max} d'environ 40 %. Toutefois, la C_{max} et le t_{max} du N-oxyde de roflumilast ne sont pas affectées (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Absorption](#)).

Effets du médicament sur le style de vie

Chez les fumeurs, l'itPDE4 a légèrement diminué. Toutefois, l'efficacité clinique s'est révélée comparable indépendamment du statut à l'égard du tabagisme actif.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

La posologie recommandée pour les patients atteints de la MPOC est un comprimé de 500 mcg une fois par jour avec ou sans aliments.

Lors des études pharmacocinétiques, on a observé une exposition accrue au roflumilast et au N-oxyde de roflumilast chez les patients âgés de > 65 ans, chez les femmes et les patients présentant une légère atteinte hépatique (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés, les patients atteints d'insuffisance rénale ou les patients présentant une légère atteinte hépatique. DAXAS (roflumilast) n'est pas recommandé chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée à sévère (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Dose oubliée

Il faut aviser les patients que s'ils oublient de prendre un comprimé à l'heure habituelle, ils doivent prendre ce comprimé dès qu'ils se rendent compte de leur oubli ou continuer leur traitement le lendemain avec le prochain comprimé à l'heure habituelle. Les patients ne doivent pas doubler la dose pour compenser une dose omise.

SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été signalé lors des études cliniques sur DAXAS (roflumilast). Durant les études de phase I sur DAXAS, les symptômes suivants ont été observés plus souvent après une seule dose orale de 2 500 mcg et une seule dose de 5 000 mcg (dix fois la dose recommandée) : céphalées, troubles gastro-intestinaux, vertiges, palpitations, étourdissements, moiteur et hypotension artérielle.

Dans les cas de surdosage, les patients doivent consulter immédiatement un médecin. Il faut fournir les soins médicaux de soutien appropriés. Étant donné que le roflumilast se lie fortement aux protéines, l'hémodialyse ne serait pas une méthode efficace d'élimination du médicament. On ignore si le roflumilast est dialysable par dialyse péritonéale.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec les centre antipoison de votre région.
--

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le roflumilast est un inhibiteur sélectif de la PDE4. Il s'agit d'un anti-inflammatoire non stéroïdien conçu pour cibler l'inflammation systémique et pulmonaire associée à la MPOC. Le mode d'action anti-inflammatoire du roflumilast est l'inhibition de la PDE4, une importante enzyme qui métabolise la cAMP (pour *cyclic adenosine monophosphate*) que l'on retrouve dans les cellules structurales et inflammatoires importantes dans la pathogenèse de la MPOC. Le roflumilast cible les variantes d'épissage PDE4A, 4B et 4D avec la même puissance dans l'éventail des valeurs nanomolaires. L'affinité à l'endroit de la variante d'épissage PDE4C est 5 à 10 fois moindre. Ce mode d'action et la sélectivité s'appliquent aussi au N-oxyde de roflumilast qui est le principal métabolite actif du roflumilast.

Pharmacodynamique

L'inhibition de la PDE4 entraîne une augmentation des taux intracellulaires cAMP et atténue le dysfonctionnement lié à la MPOC des leucocytes, des cellules musculaires lisses vasculaires des voies respiratoires et des poumons, des cellules endothéliales et épithéliales des voies respiratoires et des fibroblastes. Compte tenu de ce mécanisme, le roflumilast a supprimé la libération des médiateurs de l'inflammation chez l'animal, c'est-à-dire les cytokines et les espèces réactives de l'oxygène des cellules et tissus pulmonaires *in vitro* et *in vivo*. De plus, le roflumilast a inhibé l'infiltration des leucocytes, en particulier des neutrophiles, dans les poumons des animaux. Le roflumilast a aussi réduit la destruction du parenchyme pulmonaire provoquée par la fumée et empêché le remodelage pulmonaire fibrotique et vasculaire dans des modèles animaux *in vivo*. Il a stimulé l'activité ciliaire bronchique *in vitro* et inhibé la formation de MUC5AC, une mucine formant un gel dérivé des cellules caliciformes, dans les cellules épithéliales des voies respiratoires humaines et lors d'expériences chez l'animal. Ces effets s'appliquent aussi au N-oxyde de roflumilast et des données *in vitro* et *in vivo* concordent respectivement avec sa puissance inhibitrice à l'endroit de la PDE4.

Le roflumilast a atténué l'influx de neutrophiles et d'éosinophiles dans les voies respiratoires de volontaires en bonne santé soumis à un test de provocation aux endotoxines (lipopolysaccharides) (voir [PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE](#)).

Électrophysiologie cardiaque : Dans une étude avec groupe parallèle et témoins sous placebo, des sujets en bonne santé (n = 40/groupe traité) ayant une fréquence cardiaque moyenne d'environ 60 bpm au départ ont été assignés aléatoirement à cinq semaines de traitement par placebo ou par roflumilast. Le roflumilast une fois par jour a été administré conformément au schéma progressif suivant : 500 mcg pendant 14 jours, 750 mcg pendant 7 jours et 1 000 mcg pendant 14 jours. Le roflumilast a exercé un effet à la hausse sur la fréquence cardiaque. À la dose thérapeutique de 500 mcg, la fréquence cardiaque a augmenté de l'heure 1 à l'heure 24 suivant l'administration à raison d'une augmentation maximum de 5,7 bpm (IC à 90 % : 2,7; 8,8) une heure après l'administration. À la dose suprathérapeutique de 1 000 mcg, la fréquence cardiaque a significativement augmenté de l'heure 1 à l'heure 12 suivant l'administration à raison d'une augmentation maximum de 6,2 bpm (IC à 90 % : 3,3; 9,2) deux heures après l'administration. Lors de la même étude, le roflumilast jusqu'à 1 000 mcg une fois par jour

pendant 14 jours n'a pas affecté l'intervalle QT/QTc ni aucune autre variable électrophysiologique.

Pharmacocinétique

Le roflumilast est largement métabolisé chez l'être humain avec la formation d'un important métabolite pharmacodynamiquement actif, le N-oxyde de roflumilast. Puisque son ASC plasmatique est en moyenne près de dix fois supérieure à l'ASC plasmatique du roflumilast, le métabolite N-oxyde est jugé être le principal contributeur de l'itPDE4 *in vivo* chez l'être humain (voir Tableau 3). Par conséquent, les enjeux pharmacocinétiques se fondent sur l'itPDE4 (c.-à-d., exposition totale au roflumilast et au N-oxyde de roflumilast).

La pharmacocinétique du roflumilast et de son métabolite N-oxyde sont proportionnelles à la dose dans un éventail de doses allant de 250 mcg à 1 000 mcg.

Tableau 3 **Sommaire des paramètres pharmacocinétiques du roflumilast et du N-oxyde de roflumilast après une dose simple de 500 mcg de roflumilast (le matin ou le soir) chez de jeunes sujets des deux sexes, en bonne santé et à jeun**

Étude	ASC_{inf} [mcg x h/L]	C_{max} [mcg/L]
Roflumilast		
Médiane	40,5	7,04
Valeurs min, max	(26,6; 61,0)	(3,06; 9,56)
N-oxyde de roflumilast		
Médiane*	415	9,49
Valeurs min, max	(154, 780)	(6,61; 13,1)

* Médiane des moyennes géométriques de 15 études de phase I sur une dose simple

Absorption : La biodisponibilité absolue du roflumilast après une dose orale de 500 mcg est d'environ 80 %. Les concentrations plasmatiques maximales du roflumilast sont atteintes après environ une heure suivant l'administration (allant de 0,5 à 2 heures) chez les sujets à jeun tandis que les concentrations maximales de type plateau du métabolite N-oxyde sont atteintes après environ huit heures (allant de 4 à 13 heures). La prise d'aliments n'affecte pas l'itPDE4, mais retarde le temps d'atteinte de la concentration maximum (t_{max}) du roflumilast d'une heure et réduit la C_{max} d'environ 40 %. Toutefois, la C_{max} et le t_{max} du N-oxyde de roflumilast ne sont pas affectés.

Distribution : La fixation du roflumilast et de son métabolite N-oxyde aux protéines du plasma est d'environ 99 % et 97 %, respectivement. Le volume de distribution pour une dose simple de 500 mcg de roflumilast est d'environ 2,9 L/kg. Des études sur des rats avec du roflumilast radiomarqué indiquent une faible pénétration de la barrière hématoencéphalique. Le roflumilast franchit la barrière placentaire chez les rates gravides. De plus, il est sécrété dans le lait des femelles reproductrices.

Métabolisme : Le roflumilast est largement métabolisé par des réactions de phase I (cytochrome P450) et de phase II (conjugaison). Le métabolite N-oxyde est le principal métabolite observé dans le plasma chez l'être humain. Des études *in vitro* et des études cliniques sur les interactions médicamenteuses donnent à penser que le métabolisme du roflumilast en son métabolite N-oxyde est modulé par les CYP 1A2 et 3A4. Selon d'autres résultats *in vitro* sur les microsomes hépatiques humains, les concentrations plasmatiques thérapeutiques de roflumilast et de N-oxyde de roflumilast n'inhibent pas les CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 ou 4A9/11. Par conséquent, la probabilité d'interaction importante avec des substances métabolisées par ces enzymes du cytochrome P450 est faible. De plus, des études *in vitro* ont montré l'absence d'induction des CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2C19 ou 3A4/5 et seulement une faible induction du CYP 2B6 par le roflumilast.

Lors d'études sur les interactions médicamenteuses chez l'être humain, l'érythromycine, inhibiteur modéré du CYP 3A4, a fait augmenter l'ASC du roflumilast de 70 % et celle du N-oxyde de roflumilast de 4 %. L'itPDE4 a augmenté de 9 %. Le kétoconazole, important inhibiteur du CYP 3A4, a fait augmenter l'ASC du roflumilast de 99 % et celle du N-oxyde de roflumilast de 3 %. L'itPDE4 a augmenté de 9 %. La fluvoxamine, puissant inhibiteur du CYP 1A2, a fait augmenter l'ASC du roflumilast de 156 % et celle du N-oxyde de roflumilast de 52 %. L'itPDE4 a augmenté de 59 %. L'énoxacine, inhibiteur double des CYP 1A2/3A4, a fait augmenter l'ASC du roflumilast de 57 % et celle du N-oxyde de roflumilast de 19 %. L'itPDE4 a augmenté de 25 %. La cimétidine, inhibiteur triple des CYP 1A2/3A4/2C19, a fait augmenter l'ASC du roflumilast de 84 % et celle du N-oxyde de roflumilast de 27 %. L'itPDE4 a augmenté de 47 %. La rifampicine, inducteur du CYP 3A4, a fait diminuer l'ASC du roflumilast de 80 % et celle du N-oxyde de roflumilast de 56 %. L'itPDE4 a diminué de 58 %.

Excrétion : La clairance plasmatique après une brève perfusion intraveineuse de roflumilast est en moyenne d'environ 9,6 L/h. À l'état d'équilibre, la demi-vie plasmatique médiane efficace du roflumilast et de son métabolite N-oxyde est d'environ 17 et 30 heures, respectivement. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre du roflumilast et de son métabolite N-oxyde s'obtiennent après environ quatre jours dans le cas du roflumilast et six jours dans le cas du N-oxyde de roflumilast après une administration quotidienne. On a récupéré 70 % de la radioactivité dans l'urine suivant l'administration intraveineuse ou orale de roflumilast radiomarqué.

Populations particulières et états pathologiques

Gériatrie : Chez les personnes âgées, l'itPDE4 a augmenté d'environ 20 %. On n'a noté aucune différence globale quant à l'innocuité et l'efficacité du roflumilast entre les patients âgés et les patients plus jeunes atteints de la MPOC. Aucune modification posologique n'est requise.

Sexe : Chez les femmes, l'itPDE4 a augmenté comparativement aux hommes. Aucun rajustement posologique n'est requis en fonction du sexe du patient.

Race : Chez les sujets d'origine afro-américaine et ceux d'origine hispanique, les simulations donnent à penser que l'itPDE4 est plus élevée que chez les sujets de race caucasienne. Aucun rajustement posologique n'est requis en fonction de la race du patient.

Insuffisance hépatique : On a évalué les propriétés pharmacocinétiques de DAXAS (roflumilast) à raison de 250 mcg une fois par jour chez les patients atteints d'insuffisance hépatique de légère à modérée de classe A ou B selon la classification Child-Pugh. Chez ces patients, l'itPDE4 a augmenté d'environ 20 % chez les patients présentant la classe A de Child-Pugh et d'environ 90 % chez les patients présentant la classification B de Child-Pugh. Le roflumilast est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique de modérée à sévère soit de classe B ou C de Child-Pugh (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

Insuffisance rénale : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 10-30 mL/min), l'itPDE4 a diminué de 9 %. Cette différence n'a pas été jugée cliniquement pertinente. Aucune modification posologique n'est requise.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver DAXAS (roflumilast) en comprimés pelliculés de 500 mcg à une température de 15 à 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

DAXAS (roflumilast) est présenté sous forme de comprimés pelliculés jaunes, ayant la forme de la lettre D, la lettre « D » étant gravée d'un côté. Chaque comprimé renferme 500 mcg de roflumilast. Chaque comprimé pelliculé DAXAS pour administration orale renferme les ingrédients inertes suivants : amidon de maïs, lactose monohydraté, povidone et stéarate de magnésium. De plus, l'enrobage contient du dioxyde de titane, de l'hypromellose, du macrogol 4000 et de l'oxyde de fer jaune.

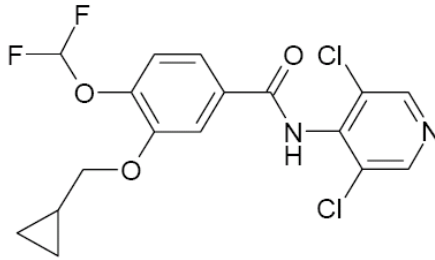
Les comprimés DAXAS sont offerts en plaquettes alvéolées de PVC/PVDC et aluminium de 7, 10, 30 ou 90 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom commun :	roflumilast
Nom chimique :	N-(3,5-dichloropyridin-4-yl)-3-cyclopropylméthoxy-4-difluorométhoxy-benzamide
Formule moléculaire :	C ₁₇ H ₁₄ Cl ₂ F ₂ N ₂ O ₃
Masse moléculaire :	403.22
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :	le roflumilast est peu soluble dans l'eau.
pH :	d'une solution saturée à 21-22 °C, 6,35
pKa :	8,74
Point de fusion :	environ 159,7 °C
Constante de distribution :	La constante de distribution du roflumilast entre le 1-octanol et le tampon de phosphate aqueux à un pH de 7,4 est logP = 3,99.

ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité et l'innocuité de DAXAS (roflumilast) ont été évaluées dans le cadre de deux essais de confirmation-réplication d'une durée d'un an (M2-124, M2-125) et quatre essais complémentaires/à l'appui [c.-à-d. deux essais d'un an (M2-111 et M2-112) et deux essais de six mois (M2-127 et M2-128)]. En tout, 7 453 patients ont été assignés aléatoirement et traités; parmi eux, 3 701 ont reçu DAXAS. Tous les essais étaient à répartition aléatoire à double insu avec témoins sous placebo et groupe parallèle. Dans toutes les études, on a administré DAXAS une fois par jour (comprimé de 500 mcg), mais les critères d'inclusion et d'exclusion, de même que les médicaments concomitants n'étaient pas identiques (voir Tableau 4).

Tableau 4 Sommaire des caractéristiques démographiques des patients des essais cliniques pivots (M2-124 et M2-125) et essais à l'appui (M2-127, M2-128, M2-111 et M2-112) chez des patients atteints de la MPOC.

N° de l'étude	Plan et durée de l'étude	Voie d'administration et posologie	Sujets de l'étude (n = nombre de sujets randomisés et traités)	Âge médian (éventail)	Sexe (%)	Principaux critères d'inclusion / exclusion	Médicaments concomitants autorisés	Paramètre primaire d'efficacité																	
M2-124	Cinquante-deux semaines, randomisée, à double insu, groupe parallèle, témoins sous placebo	DAXAS orale, 500 mcg une fois par jour	765	63 (40-89)	H : 71; F : 29	Âge \geq 40; post-VEMS \leq 50 % des valeurs prévues; bronchite chronique ^b ; antécédents d'exacerbations ^a	Salbutamol au besoin, BALA AMAB (pour les patients qui ne prennent pas des BALA)	Pré-VEMS; taux d'exacerbations (modérées ou sévères)																	
		Placebo	758	63 (40-92)	H : 71; F : 29				M2-125	Cinquante-deux semaines, randomisée, à double insu, groupe parallèle, témoins sous placebo	DAXAS orale, 500 mcg une fois par jour	772	64 (40-90)	H : 79; F : 21	Âge \geq 40; post-VEMS \leq 50 % des valeurs prévues; bronchite chronique ^b ; antécédents d'exacerbations ^a	Salbutamol au besoin, BALA AMAB (pour les patients qui ne prennent pas des BALA)	Pré-VEMS; taux d'exacerbations (modérées ou sévères)	Placebo	796	65 (40-90)	H : 81; F : 19	M2-127	Vingt-quatre semaines, randomisée, à double insu, groupe parallèle, témoins sous placebo	DAXAS orale, une fois par jour; 500 mcg (traitement concomitant : salmétérol 50 mcg deux fois par jour, inhalation)	466
M2-125	Cinquante-deux semaines, randomisée, à double insu, groupe parallèle, témoins sous placebo	DAXAS orale, 500 mcg une fois par jour	772	64 (40-90)	H : 79; F : 21	Âge \geq 40; post-VEMS \leq 50 % des valeurs prévues; bronchite chronique ^b ; antécédents d'exacerbations ^a	Salbutamol au besoin, BALA AMAB (pour les patients qui ne prennent pas des BALA)	Pré-VEMS; taux d'exacerbations (modérées ou sévères)																	
		Placebo	796	65 (40-90)	H : 81; F : 19				M2-127	Vingt-quatre semaines, randomisée, à double insu, groupe parallèle, témoins sous placebo	DAXAS orale, une fois par jour; 500 mcg (traitement concomitant : salmétérol 50 mcg deux fois par jour, inhalation)	466	65 (42-87)	H : 68; F : 32	Âge \geq 40; post-VEMS 40-70 % des valeurs prévues; réversibilité du VEMS \leq 12 % ou \leq 200 mL	Salbutamol au besoin, tous les patients prenaient concomitamment du salmétérol	Pré-VEMS								
M2-127	Vingt-quatre semaines, randomisée, à double insu, groupe parallèle, témoins sous placebo	DAXAS orale, une fois par jour; 500 mcg (traitement concomitant : salmétérol 50 mcg deux fois par jour, inhalation)	466	65 (42-87)	H : 68; F : 32	Âge \geq 40; post-VEMS 40-70 % des valeurs prévues; réversibilité du VEMS \leq 12 % ou \leq 200 mL	Salbutamol au besoin, tous les patients prenaient concomitamment du salmétérol	Pré-VEMS																	

N° de l'étude	Plan et durée de l'étude	Voie d'administration et posologie	Sujets de l'étude (n = nombre de sujets randomisés et traités)	Âge médian (éventail)	Sexe (%)	Principaux critères d'inclusion / exclusion	Médicaments concomitants autorisés	Paramètre primaire d'efficacité
		Placebo (traitement concomitant : salmétérol 50 mcg deux fois par jour, inhalation)	467	65 (40-89)	H : 64; F : 36			
M2-128	Vingt-quatre semaines, randomisée, à double insu, groupe parallèle, témoins sous placebo	DAXAS orale, une fois par jour; 500 mcg (traitement concomitant : tiotropium 18 mcg une fois par jour, inhalation)	371	65 (40-91)	H : 71; F : 29	Âge ≥ 40; post-VEMS 40-70 % des valeurs prévues; réversibilité du VEMS ≤ 12 % ou ≤ 200 mL; bronchite chronique ^b ; prétraitement par tiotropium	Salbutamol au besoin, tous les patients prenaient concomitamment du tiotropium	Pré-VEMS
		Placebo (traitement concomitant : tiotropium 18 mcg une fois par jour, inhalation)	372	65 (41-87)	H : 72; F : 28			
M2-111	Cinquante-deux semaines, randomisée, à double insu, groupe parallèle, témoins sous placebo	DAXAS orale, 500 mcg une fois par jour	567	65 (40-87)	H : 68; F : 32	Âge ≥ 40; post-VEMS ≤ 50 % des valeurs prévues	Salbutamol au besoin, CSI jusqu'à 2 000 µg de BDP ou équivalent AMAB	Pré-VEMS; taux d'exacerbations (modérées ou sévères)
		Placebo	606	64 (41-86)	H : 66; F : 34			
M2-112	Cinquante-deux semaines, randomisée, à double	DAXAS orale, 500 mcg une fois par jour	760	66 (40-88)	H : 75; F : 25	Âge ≥ 40; post-VEMS ≤ 50 % des valeurs	Salbutamol au besoin, CSI jusqu'à 2 000 µg de BDP ou	Post-VEMS; taux d'exacerbations (modérées ou

N° de l'étude	Plan et durée de l'étude	Voie d'administration et posologie	Sujets de l'étude (n = nombre de sujets randomisés et traités)	Âge médian (éventail)	Sexe (%)	Principaux critères d'inclusion / exclusion	Médicaments concomitants autorisés	Paramètre primaire d'efficacité
	insu, groupe parallèle, témoins sous placebo	Placebo	753	65 (40-89)	H : 76; F : 24	prévues; réversibilité du VEMS \leq 15 % et/ou \leq 200 mL	équivalent AMAB	sévères)

^aAu moins une exacerbation définie par la prise de glucocorticoïde systémique et/ou l'hospitalisation dans l'année précédant le début de l'étude.

^bToux productive chronique pendant trois mois au cours de chacune des deux années précédant l'inscription à l'étude. Post-VEMS = post-VEMS avec bronchodilatateur. Pré-VEMS = pré-VEMS avec bronchodilatateur. BALA = bêta₂-agonistes à longue durée d'action. CSI = corticostéroïdes par inhalation. AMAB = antagonistes muscariniques à action brève.

Essais pivots

Les études M2-124 et M2-125 ont regroupé des patients qui avaient des antécédents de MPOC associée à de la bronchite chronique depuis au moins 12 mois avant le début de l'étude et des symptômes au moment du début de l'étude déterminés par un score d'évaluation de la toux et des expectorations, une obstruction non réversible des voies respiratoires et un VEMS ≤ 50 % des valeurs prévues et au moins une exacerbation de MPOC documentée au cours de l'année écoulée.

Lors de ces études d'une durée d'un an, les bêta₂-agonistes à longue durée d'action (BALA) ont été autorisés et utilisés chez environ 50 % de la population des études. L'utilisation de la corticothérapie par inhalation a été suspendue au moment de l'assignation aléatoire. La fonction pulmonaire (volume expiratoire maximal en une seconde [VEMS] pré-bronchodilatateur) de même que le taux d'exacerbations modérées (nécessitant une intervention par corticothérapie systémique) ou d'exacerbations sévères (entraînant une hospitalisation et/ou le décès) étaient les coparamètres principaux. Les paramètres secondaires des deux études incluaient d'autres évaluations des exacerbations et paramètres de fonction pulmonaire de même que la dyspnée.

Lors des études M2-124 et M2-125, DAXAS à raison de 500 mcg par jour a significativement amélioré la fonction pulmonaire comparativement au placebo soit de 39 mL ($p = 0,0003$) et de 58 mL ($p < 0,0001$), respectivement (paramètre primaire VEMS pré-bronchodilatateur) (Tableau 5). Dans l'analyse des données regroupées, DAXAS a significativement amélioré le VEMS pré-bronchodilatateur de 48 mL ($p < 0,0001$) et le VEMS post-bronchodilatateur de 55 mL ($p < 0,0001$). La capacité vitale forcée (CVF) pré-bronchodilatateur a significativement augmenté avec DAXAS comparativement au placebo dans les deux études de 89 mL ($p < 0,0001$) dans l'étude M2-124 et de 108 mL ($p < 0,0001$) dans l'étude M2-125. Des améliorations significatives similaires ont été observées pour ce qui est de la CVF post-bronchodilatateur et du débit du milieu de l'expiration pré-bronchodilatateur. DAXAS à raison de 500 mcg a augmenté le VEMS pré-bronchodilatateur moyen de 46 mL ($p < 0,0001$), comparativement au placebo, chez les patients traités concomitamment par BALA.

Tableau 5 Paramètre primaire : VEMS pré-bronchodilatateur [L] – Études M2-124 et M2-125 et études regroupées M2-124 et M2-125 (IdT, mesures rép.)

Étude ou analyses regroupées	Roflumilast à 500 mcg		Placebo		Roflumilast à 500 mcg vs Placebo	
	n	Changement vs départ [L]	n	Changement vs départ [L]	Différences absolues (IC à 95 %)	Valeur p^a
M2-124	745	0,046	745	0,008	0,039 (0,018; 0,060)	0,0003
M2-125	730	0,033	766	-0,025	0,058 (0,041; 0,075)	< 0,0001

Étude ou analyses regroupées	Roflumilast à 500 mcg		Placebo		Roflumilast à 500 mcg vs Placebo		
	n	Taux	n	Taux	% de changement	Taux de risqué	IC à 95 %
124+125 pooled	1475	0,040	1511	-0,009	0,048	(0,035; 0,062)	< 0,0001

^a Bilatérale

IC = intervalle de confiance, VEMS = volume expiratoire maximal en une seconde, IdT = intention de traiter, n = nombre de patients inclus dans l'analyse, rép. = répétées, vs = *versus*.

Le paramètre d'exacerbations modérées ou sévères (paramètre primaire) a diminué de 15 % dans l'étude M2-124 ($p = 0,0278$), de 19 % dans l'étude M2-125 ($p = 0,0035$) et de 17 % ($p = 0,0003$) dans l'analyse regroupée (Tableau 6). DAXAS à 500 mcg a fait diminuer davantage la fréquence d'exacerbations de 21 % ($p < 0,0011$), comparativement au placebo chez les patients sous traitement concomitant par BALA. Le nombre de patients ayant présenté une exacerbation modérée dans le groupe sous DAXAS a été de 624 contre 723 dans le groupe sous placebo (taux de risque : 0,88; $p = 0,0011$). Le nombre de patients ayant manifesté une exacerbation sévère dans le groupe sous DAXAS a été de 157 contre 198 dans le groupe sous placebo (taux de risque : 0,84; $p = 0,0715$).

La qualité de vie associée à la maladie, mesurée au moyen du Questionnaire respiratoire St. George (QRSG) n'a pas été analysée lors des deux études pivots. L'indice de dyspnée transitionnelle (IDT) s'est légèrement amélioré avec DAXAS à 500 mcg en moyenne de 0,25 ($p < 0,0009$) comparativement au placebo.

Tableau 6 Paramètre primaire : Taux d'exacerbations modérées ou sévères – Études M2-124 et M2-125 et études regroupées M2-124 et M2-125 (IdT, analyse de régression de Poisson)

Étude ou analyses regroupées	Roflumilast à 500 mcg		Placebo		Roflumilast à 500 mcg vs Placebo			
	n	Taux	n	Taux	% de changement	Taux de risqué	IC à 95 %	Valeur p^a
M2-124	765	1,077	758	1,266	-14,9	0,851	0,737; 0,982	0,0278
M2-125	772	1,210	796	1,485	-18,5	0,815	0,710; 0,935	0,0035
124+125 pooled	1537	1,142	1554	1,374	-16,9	0,831	0,752; 0,918	0,0003

^a Bilatérale.

IC = intervalle de confiance, IdT = intention de traiter, n = nombre de patients inclus dans l'analyse, vs = *versus*.

Essais à l'appui

Deux études d'une durée d'un an à l'appui des études pivots (M2-111 et M2-112) ont évalué une vaste population de patients atteints de MPOC sévère. Contrairement aux deux études confirmatoires, des antécédents de bronchite chronique et d'exacerbations de la MPOC n'étaient pas requis pour l'inclusion des patients. La corticothérapie par inhalation a été utilisée chez 809 (61 %) des patients sous roflumilast, tandis que l'utilisation des BALA était interdite (Tableau 4).

Dans les deux études individuelles et dans l'analyse de leurs données regroupées, DAXAS à raison de 500 mcg une fois par jour a amélioré de façon statistiquement significative la fonction pulmonaire comparativement au placebo; en moyenne de 51 mL (VEMS pré-bronchodilatateur, $p < 0,0001$) et de 53 mL (VEMS post-bronchodilatateur, $p < 0,0001$) pour l'analyse regroupée. La réduction du taux de poussées d'exacerbations de modérées à sévères (définies dans les protocoles) entre les groupes sous roflumilast et sous placebo n'a pas atteint une portée statistique lors des études individuelles (réduction du risque relatif : 13,5 % dans l'étude M2-111 [$p = 0,14$] et 6,6 % dans l'étude M2-112 [$p = 0,45$]). Dans l'étude M2-111, les patients sous DAXAS ont manifesté une amélioration de leur score focal IDT de 0,4 ($p = 0,0020$) et une amélioration de leur score total QRSg de -1,5 ($p = 0,0162$) comparativement au placebo. Dans l'étude M2-112, on n'a noté aucune différence statistiquement significative entre les traitements pour ce qui est du score focal IDT et du score QRSg total.

Les études d'une durée de six mois M2-127 et M2-128 ont regroupé des patients qui avaient des antécédents de MPOC depuis au moins 12 mois avant le départ. En outre, dans l'étude M2-128, les patients devaient présenter un problème de bronchite chronique et faire l'utilisation documentée d'un ou de médicaments procurant un degré important de soulagement. Les deux études ont regroupé des patients qui présentaient une obstruction non réversible des voies respiratoires et un VEMS de 40 % à 70 % des valeurs prévues. Le traitement par DAXAS ou placebo était ajouté au traitement continu par bronchodilatateurs à longue durée d'action : le salmétérol dans l'étude M2-127 ou le tiotropium dans l'étude M2-128 (Tableau 4).

Dans ces deux études, la VEMS pré-bronchodilatateur s'est significativement amélioré de 49 mL (paramètre primaire, $p < 0,0001$) au-delà de l'effet bronchodilatateur du traitement concomitant par salmétérol dans l'étude M2-127 et de 80 mL (paramètre primaire, $p < 0,0001$) en plus de l'effet du traitement concomitant par tiotropium dans l'étude M2-128. Les valeurs post-bronchodilatateur correspondantes étaient de 60 mL ($p < 0,0001$) et de 81 mL ($p < 0,0001$) dans l'étude M2-127 et l'étude M2-128, respectivement.

Les deux études ont montré que les patients traités par roflumilast à 500 mcg présentaient des taux d'exacerbations inférieurs à ceux des patients sous placebo, mais les résultats ne se sont pas avérés statistiquement significatifs au niveau 0,05. Ces études d'une durée de six mois n'étaient ni conçues ni dotées de la puissance statistique pour montrer un effet statistiquement significatif sur les exacerbations. Dans l'étude M2-128, le score focal IDT s'est amélioré chez les patients sous DAXAS de 0,4 ($p = 0,0032$) au-delà de l'effet

bronchodilatateur du tiotropium. Dans l'étude M2-127 toutefois, on n'a observé aucun effet du traitement par roflumilast à 500 mcg sur le score focal IDT.

Dans les études d'une durée d'un an et de six mois, l'amélioration de la fonction pulmonaire s'est maintenue tout au long de la période de traitement. Le statut à l'égard du tabagisme n'a pas influé sur l'amélioration de la fonction pulmonaire ni sur la réduction des exacerbations. Les effets ont été similaires, indépendamment des antécédents de traitement par corticostéroïdes par inhalation.

Dans toutes les études sur la MPOC, on a vérifié l'innocuité et la tolérabilité du traitement par roflumilast au moyen de paramètres comme : effets indésirables, examens physiques, signes vitaux, paramètres d'analyses de laboratoire cliniques et électrocardiogramme (ÉCG).

L'incidence globale des effets indésirables a été légèrement plus élevée dans le groupe traité par roflumilast à raison de 500 mcg une fois par jour que dans le groupe placebo. Les effets indésirables liés au traitement et les effets indésirables ayant forcé l'abandon de l'étude ont été plus fréquents avec le roflumilast à 500 mcg une fois par jour qu'avec le placebo. Les effets indésirables ayant entraîné la mort n'étaient pas fréquents, sans différences pertinentes observées entre les groupes traités (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Le roflumilast et son métabolite actif (N-oxyde de roflumilast) sont de puissants inhibiteurs sélectifs de la PDE4. L'inhibition de l'activité de la PDE4 entraîne l'accumulation d'AMP cyclique intracellulaire, connu pour inhiber la production de multiples facteurs pro-inflammatoires susceptibles de contribuer à la pathogenèse de la MPOC.

Des études *in vitro* sur des neutrophiles, des monocytes/macrophages, des lymphocytes, des cellules des muscles lisses des voies respiratoires, des fibroblastes pulmonaires, des cellules endothéliales et épithéliales alvéolaires humains montrent que le roflumilast et le N-oxyde de roflumilast inhibent différentes fonctions cellulaires qui contribuent à l'inflammation et au remodelage pulmonaires ainsi qu'au dysfonctionnement mucociliaire.

Dans des modèles animaux expérimentaux de MPOC, le roflumilast a bloqué l'infiltration des neutrophiles et autres leucocytes dans les poumons et a réduit la destruction du parenchyme pulmonaire provoquée par la fumée, la fibrose pulmonaire induite par la bléomycine et le remodelage vasculaire induit par la monocrotaline et l'hypoxie.

Les études sur les paramètres pharmacodynamiques secondaires se sont penchées sur les interactions avec les récepteurs dans des systèmes d'organes isolés et sur les effets du roflumilast dans des modèles animaux d'autres maladies inflammatoires. Dans des études fonctionnelles utilisant des organes isolés et des agonistes des récepteurs appropriés,

aucun antagonisme compétitif n'a été exercé par le roflumilast ou son métabolite N-oxyde sur les récepteurs muscariniques, adrénergiques, dopaminergiques, histaminergiques et purinergiques.

Les études pharmacologiques d'innocuité se sont penchées sur les effets du roflumilast et de son métabolite N-oxyde sur le système nerveux central et autonome, de même que sur les appareils cardiovasculaire, respiratoire, rénal et gastro-intestinal. Le roflumilast et le N-oxyde de roflumilast ont provoqué des effets sur le système nerveux central et autonome des souris qui sont caractéristiques des inhibiteurs PDE4, tels que l'hypoactivité et l'hypothermie. Après de fortes doses ayant entraîné une exposition systémique au médicament correspondant à environ 40 fois l'exposition à une dose de 500 mcg chez l'être humain, la potentialisation des convulsions dues au pentétrizol ou à la stimulation électrique ou leurs séquelles a été observée.

Le roflumilast et son métabolite N-oxyde ont provoqué des effets inotropes cardiaques et une vasodilatation chez les chats et les chiens et des effets chronotropes chez les porcs miniatures. *In vitro*, le roflumilast et son métabolite N-oxyde n'ont pas influé sur le canal hERG (pour *human ether-a-go-go related gene*) à des concentrations allant jusqu'à 100 fois la concentration plasmatique maximum du médicament libre (C_{max}) chez l'être humain à raison de 500 mcg/jour. On n'a observé aucun changement quant au potentiel d'action dans le muscle papillaire isolé de cœurs de cobayes.

L'électrocardiogramme (ÉCG) chez les chats et les chiens et les porcs miniatures est demeuré inchangé après de fortes doses de roflumilast et de son métabolite N-oxyde.

Chez les animaux, ni l'un ni l'autre des médicaments n'a induit d'effet dépresseur sur le système respiratoire. Le roflumilast a augmenté la sécrétion d'acide gastrique chez le rat, a retardé la vidange gastrique chez la souris et induit les vomissements chez le chien. Le volume urinaire a diminué parallèlement aux baisses de tension artérielle et l'excrétion du potassium urinaire a augmenté après de fortes doses de roflumilast et de son métabolite N-oxyde chez des rats.

Pharmacologie clinique

Pharmacodynamie

L'effet anti-inflammatoire du roflumilast a été démontré dans deux études de pharmacodynamie. Une étude comparative à double insu, à répartition aléatoire avec témoins sous placebo et deux groupes parallèles a mesuré l'effet du roflumilast sur les cellules et médiateurs de l'inflammation dans du liquide de lavage broncho-alvéolaire (LLBA) sur une période de 28 jours chez 43 sujets en bonne santé après un test de provocation pulmonaire segmentaire au lipopolysaccharide (LPS). Dans une seconde étude, l'effet sur des cellules d'expectorations et des marqueurs biochimiques a été mesuré chez 41 patients atteints de la MPOC sur une période de 28 jours dans le cadre d'une étude à double insu à répartition aléatoire avec témoins sous placebo, comportant une permutation des groupes en deux périodes.

Le roflumilast a significativement réduit l'influx du nombre absolu de neutrophiles, d'éosinophiles et de cellules totales dans les voies respiratoires comme en a témoigné l'analyse du LLBA des sujets sains après un test de provocation pulmonaire segmentaire

au LPS. Ces observations concordent avec les propriétés anti-inflammatoires du roflumilast démontrées lors de modèles de MPOC non cliniques. Chez les patients atteints de la MPOC, on a noté une baisse de la formation du TNF-alpha (dans le sang entier *ex vivo* après stimulation *in vitro* par LPS) mise en parallèle avec une amélioration de la fonction pulmonaire évaluée par le VEMS.

Fertilité chez les sujets mâles

Une étude de fertilité chez des rats a montré que le roflumilast réduisait le taux de fertilité chez les rats mâles à la dose élevée (voir [TOXICOLOGIE, Toxicité chronique](#)). Une étude de spermatogenèse chez l'être humain a évalué l'innocuité reproductive de 500 mcg de roflumilast chez des volontaires de sexe masculin en bonne santé. Aucun effet indésirable du traitement n'a affecté les paramètres du système reproducteur masculin, y compris les hormones reproductrices.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La toxicité d'une simple dose de roflumilast et de N-oxyde de roflumilast a fait l'objet d'analyses chez la souris, le rat et le chien. Les résultats (Tableau 7 et Tableau 8) montrent un éventail de doses non létales d'au moins 100 mg/kg chez les rongeurs (15 000 fois la dose de 500 mcg chez un être humain de 75 kg) après l'administration orale du médicament et d'au moins 20 mg/kg après l'administration intraveineuse.

Les organes cibles à l'autopsie ont été l'estomac antérieur (hyperplasie), l'estomac glandulaire (ulcère, hémorragie), l'intestin grêle (épaississement, infiltration cellulaire sous-muqueuse, sérosité), les testicules (atrophie) et l'épithélium olfactif (inflammation).

Tableau 7 Toxicité aiguë du roflumilast selon les espèces

Espèces	Souris	Souris	Rat	Rat	Chien
Voie d'administration	<i>p.o.</i>	<i>i.v.</i>	<i>p.o.</i>	<i>i.v.</i>	<i>p.o.</i>
DMT ^a (mg/kg)	600	20	100-400	n.a ^b	18
DL ₅₀ (mg/kg)	1100-1600	> 20	400-700	12-16	> 18

^a dose maximale tolérée (non létale)

^b non vérifié en raison du taux de mortalité élevé chez les témoins dû au milieu émulsif

Tableau 8 Toxicité aiguë du N-oxyde de roflumilast selon les espèces

Espèces	Souris	Souris	Rat	Rat	Chien
Voie d'administration	<i>p.o.</i>	<i>i.v.</i>	<i>p.o.</i>	<i>i.v.</i>	<i>p.o.</i>
MTD (mg/kg)	200	40	< 200	40	18
ALR ^a (mg/kg)	500-2000	40-100	< 200	40-100	> 18

^a éventail léthal approximatif selon la méthode « classe de toxicité aiguë »

Chez le chien, la dose la plus forte de 18 mg/kg de roflumilast ou de son métabolite N-oxyde ont provoqué des vomissements et des tremblements, sans entraîner la mort.

Toxicité chronique

La toxicité chronique du roflumilast (et dans certains cas du N-oxyde de roflumilast) a fait l'objet d'étude sur cinq espèces animales (durée maximale entre parenthèses) : souris (6 mois), rat (6 mois), hamster (3 mois), chien (12 mois) et singes (42 semaines). On trouve les détails expérimentaux de ces études au [Tableau 1](#).

Tableau 1 Études de toxicité chronique lors de l'administration orale de roflumilast ou de N-oxyde de roflumilast

Espèces, souche	N ^{bre} /sexe/ groupe (+ rétablissement)	Durée (+ rétablissement)	Doses ^a (mg/kg/jour)	Principaux organes cibles selon l'histopathologie ^b
Souris, B6C3F1	10	3 mois	0, 6, 12, 18 Rof	Épithélium olfactif, zones x surrénaliennes
Souris, B6C3F1	20 (+ 8)	6 (+ 1) mois	0, 4, 12, 36 Rof	Épithélium olfactif, surrénales
Souris, B6C3F1	20 (+ 8)	6 (+ 1) mois	0, 4, 10, 25 R-NO	Épithélium olfactif, glande lacrymale exorbitale, surrénales
Rat, Wistar	10 (+ 8)	1 (+ 1) mois	0; 0,5; 2; 8 Rof	Testicules, épидидymes, estomac, intestins, péritoine
Rat, Wistar	10 (+ 8)	1 (+ 1) mois	0; 0,4; 1,2; 3,6 R-NO	Testicules, épидидymes, intestins, pancréas
Rat, Wistar	8 (+ 8)	1 + 3 (+ 2) mois	0; 0,02; 0,2; 2 Rof	Épithélium olfactif, testicules, épидидymes
Rat, Wistar, juvénile	10 (+ 8)	3 (+ 1) mois	0; 0,2; 0,5; 0,8 Rof	---
Rat, Wistar	20 (+ 8)	6 (+ 1) mois	0; 0,5; 1,5; 2,5 Rof	Épithélium olfactif, épидидymes
Rat, Wistar	20 (+ 8)	6 (+ 1) mois	0, 0,8 Rof	---
Hamster, syrien doré	10	3 mois	0, 4, 8, 16 Rof	Épithélium olfactif, glande de Harder
Chien, Beagle	3 (+ 2)	1 (+ 1) mois	0, 2, 6, 18 Rof	Cœur (auricule et oreillette droites)
Chien, Beagle	3 (+ 2)	1 (+ 1) mois	0; 0,6; 1,2; 2,4 R-NO	Cœur (auricule et oreillette droites)
Chien, Beagle	5 (+ 2)	6 (+ 1) mois	0; 0,2; 1; 4 Rof	Cœur (auricule et oreillette droites)
Chien, Beagle	5 (+ 2)	12 (+ 1) mois	0; 0,2; 0,6; 2,0 Rof	Cœur (auricule droite)
Chien, Beagle	5 (+ 2)	12 (+ 1) mois	0; 0,1; 0,4; 0,8; 1,2 R-NO	---
Singe, cynomolgus	3	1 mois	0; 0,1; 0,25; 0,5 Rof	Estomac
	4 (+ 2)	9 (+ 2) mois	0; 0,1; 0,25; 0,5 Rof	---

Rof = roflumilast

R-NO = N-oxyde de roflumilast

^a Le roflumilast et le N-oxyde de roflumilast ont été administrés par voie orale.

^b Les organes manifestant des changements atrophiques attribués selon toute probabilité à l'inanition ne figurent pas dans cette liste.

Tableau 9 Études de toxicité chronique lors de l'administration orale de roflumilast ou de N-oxyde de roflumilast

Espèces, souche	N^{bre}/sexe/ groupe (+ rétablissement)	Durée (+ rétablissement)	Doses^a (mg/kg/jour)	Principaux organes cibles selon l'histopathologie^b
Souris, B6C3F1	10	3 mois	0, 6, 12, 18 Rof	Épithélium olfactif, zones x surrenaliennes
Souris, B6C3F1	20 (+ 8)	6 (+1) mois	0, 4, 12, 36 Rof	Épithélium olfactif, surrénales
Souris, B6C3F1	20 (+ 8)	6 (+1) mois	0, 4, 10, 25 R-NO	Épithélium olfactif, glande lacrymale exorbitale, surrénales
Rat, Wistar	10 (+ 8)	1 (+1) mois	0, 0.5; 2, 8 Rof	Testicules, épидидymes, estomac, intestins, péritoine
Rat, Wistar	10 (+ 8)	1 (+1) mois	0, 0.4; 1.2, 3.6 R-NO	Testicules, épидидymes, intestins, pancréas
Rat, Wistar	8 (+ 8)	1+3 (+2) mois	0, 0.02; 0.2, 2 Rof	Épithélium olfactif, testicules, épидидymes
Rat, Wistar, juvénile	10 (+ 8)	3 (+1) mois	0, 0.2; 0.5; 0.8 Rof	---
Rat, Wistar	20 (+ 8)	6 (+1) mois	0, 0.5; 1.5; 2.5 Rof	Épithélium olfactif, épидидymes
Rat, Wistar	20 (+ 8)	6 (+1) mois	0, 0.8 Rof	---
Hamster, syrien doré	10	3 mois	0, 4, 8, 16 Rof	Épithélium olfactif, glande de Harder
Chien, Beagle	3 (+ 2)	1 (+ 1) mois	0, 2, 6, 18 Rof	Cœur (auricule et oreillette droites)
Chien, Beagle	3 (+ 2)	1 (+ 1) mois	0, 0.6; 1.2; 2.4 R-NO	Cœur (auricule et oreillette droites)
Chien, Beagle	5 (+ 2)	6 (+ 1) mois	0, 0.2; 1, 4 Rof	Cœur (auricule et oreillette droites)
Chien, Beagle	5 (+ 2)	12 (+ 1) mois	0, 0.2; 0.6; 2.0 Rof	Cœur (auricule droite)
Chien, Beagle	5 (+ 2)	12 (+ 1) mois	0, 0.1; 0.4; 0.8; 1.2 R-NO	---
Singe, cynomolgus	3	1 mois	0, 0.1; 0.25; 0.5 Rof	Estomac
	4 (+ 2)	9 (+ 2) mois	0, 0.1; 0.25; 0.5 Rof	---

Rof = roflumilast; R-NO = N-oxyde de roflumilast

^a Le roflumilast et le N-oxyde de roflumilast ont été administrés par voie orale.

^b Les organes manifestant des changements atrophiques attribués selon toute probabilité à l'inanition ne figurent pas dans cette liste.

Les changements dose-dépendants observés sur la muqueuse olfactive des rongeurs se caractérisaient par une désorganisation et dégénérescence/nécrose accompagnées d'hyperplasie des cellules basales et des signes d'inflammation de la glande de Bowman et de la sous-muqueuse. Le rat a été l'espèce la plus sensible (DSENO 0,8 mg/kg/jour), tandis que les souris et les hamsters se sont révélés moins sensibles (DSENO 4 mg/kg/jour). On n'a observé aucun changement équivalent de la muqueuse olfactive chez les chiens et les singes malgré des expositions systémiques élevées au roflumilast et au N-oxyde de roflumilast. Les lésions de la muqueuse nasale à la région olfactive sont attribuées à un métabolite spécifique aux rongeurs. Les êtres humains ne possèdent pas l'enzyme correspondante spécifique au système olfactif.

Des effets GI chez les rats (érosion, ulcération et/ou inflammation) sont apparus principalement lors des études d'une durée de quatre semaines sur le roflumilast et le N-oxyde de roflumilast aux doses les plus fortes. Les effets GI observés chez les singes (inflammation de la région pylorique) ont été minimes et transitoires puisqu'ils sont survenus après quatre semaines mais étaient absents après 42 semaines de traitement. Les marges de sécurité (ASC plasmatique de la fraction libre du médicament) pour n'importe lequel des effets GI potentiels sont de 3,7 et 7,4 fois pour le rat et de 15 et 9,3 fois pour le singe, dans le cas du roflumilast et du métabolite N-oxyde de roflumilast, respectivement. Chez les souris, les hamsters et les chiens, les marges de sécurité à la dose la plus élevée testée sont de 628, 22 et 47 fois pour le roflumilast et de 249, 56 et 3,8 fois pour le N-oxyde de roflumilast, respectivement.

On a observé la présence de granulomes spermogènes épидидymaires de même qu'une dilatation tubulaire et une dégénérescence testiculaire chez les rats traités par roflumilast ou N-oxyde de roflumilast à des doses > 0,8 mg/kg/jour ou > 1,2 mg/kg/jour, respectivement. Aucun changement lié au médicament n'a été noté au niveau des testicules ou des épидидymes dans les autres espèces.

On a observé des lésions cardiaques comme des hémorragies en foyer, des dépôts d'hémosidérine et une infiltration cellulaire lympho-histiocytaire au niveau de l'oreillette/auricule droites lors des études de toxicité sur des doses répétées de roflumilast et de N-oxyde de roflumilast chez des chiens. Les lésions cardiaques chez les chiens sont considérées comme un phénomène spécifique à l'espèce, puisqu'aucune lésion semblable ne s'est manifestée dans les autres espèces, y compris souris, rats, hamsters et singes.

Une réduction de la consommation alimentaire, du gain pondéral et une hypertrophie surrénalienne (chez les souris, celles-ci étaient accompagnées d'une involution prématurée de la zone x juxtamédullaire) se sont manifestées chez les souris, les rats et les hamsters avec les doses élevées de roflumilast (taux d'exposition excédant 9 à 650 fois les taux plasmatiques humains du roflumilast ou du N-oxyde de roflumilast non liés).

Carcinogénicité

Dans une étude de carcinogénicité d'une durée de deux ans chez la souris, le roflumilast a été administré par gavage à des doses pouvant atteindre 18 mg/kg/jour chez les mâles et 12 mg/kg/jour chez les femelles. Aucune tumeur liée à la molécule n'a été notée. Durant les deux études de carcinogénicité d'une durée de deux ans chez les cobayes, le roflumilast a été administré par gavage à des doses pouvant atteindre 16 mg/kg/jour. On a observé des cas de

néoplasies nasales (carcinomes indifférenciés de l'épithélium olfactif et adénocarcinome de la glande de Bowman) avec les doses élevées de roflumilast. Aucune autre néoplasie liée au traitement n'a été observée. Dans l'ensemble, le taux sans tumeur chez les animaux a été de 4 mg/kg/jour. La portée de cette observation pour l'être humain est inconnue.

Génotoxicité

Le roflumilast n'a révélé aucun risque génotoxique lors d'une batterie de tests standard de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* (test de Ames, test de mutation du gène de la bactérie *E. coli*, test de mutation génétique dans des cellules de hamsters chinois V79, test de synthèse non programmée de l'ADN, étude cytogénétique sur le test de micronoyau de lymphocytes humains) évaluant différents paramètres génétiques.

Toxicité pour la reproduction

Le roflumilast ne s'est pas révélé tératogène chez les rats et les lapins après une administration orale jusqu'aux doses les plus élevées de 1,8 mg/kg/jour chez le rat et 0,8 mg/kg/jour chez le lapin. Administré aux mêmes doses, le roflumilast s'est révélé apte à induire un léger retard du développement embryo-fœtal (ossification incomplète) chez le rat mais non chez le lapin. L'exposition de rates gravides au roflumilast et au N-oxyde de roflumilast non liés a été 1,7 et 10,8 fois plus élevée, respectivement, que l'exposition des femmes qui reçoivent une dose de 500 mcg de roflumilast. Dans une étude sur trois qui ont porté sur la fertilité et le développement embryo-fœtal chez le rat, les pertes post-implantation ont été observées aux doses orales de 0,6 mg/kg/jour et 1,8 mg/kg/jour. Les pertes post-implantation n'ont pas été observées chez le lapin à des doses allant jusqu'à 0,8 mg/kg/jour. Les fœtus de rats et de lapins ont été exposés au roflumilast et la perméabilité de la barrière placentaire pour ce qui est des substances médicamenteuses a augmenté à mesure que la gestation progressait. La prolongation de la gestation a été observée chez les souris en raison d'un effet tocolytique potentiel.

On n'a noté aucun effet sur la fertilité des femelles aux doses de roflumilast les plus élevées soit 1,5 mg/kg/jour chez le rat. Une légère réduction de la fertilité des mâles a été observée en association avec une toxicité pour l'épididyme chez le rat ayant reçu 1,8 mg/kg/jour (environ 2,2 et 8,8 fois l'exposition chez l'être humain au roflumilast et au N-oxyde de roflumilast non liés, respectivement). Cette observation n'a pas été jugée pertinente chez l'être humain (voir [TOXICOLOGIE, Toxicité chronique](#)).

RÉFÉRENCES

- Bundschuh DS, Eltze M, Barsig J, Wollin L, Hatzelmann A et al. In Vivo Efficacy in Airway Disease Models of Roflumilast, a Novel Orally Active PDE4 Inhibitor. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2001; 297: 280-290.
- Calverley PMA, Sanchez-Toril F, McIvor A, Teichmann P, Bredenbroeker D et al. Effect of 1-Year Treatment with Roflumilast in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Critical Care Medicine* 2007; 176: 154-161.
- Calverley PMA, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomized clinical trials. *Lancet* 2009;374:685-94.
- Fabbri LM, Calverley PMA, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with long acting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009;374:695-703.
- Grootendorst DC, Gauw SA, Verhoosel RM, Sterk PJ, Hespers JJ et al. Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD. *Thorax* 2007; 62: 1081-1087.
- Hatzelmann A, Schudt C. Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Potential of the Novel PDE4 Inhibitor Roflumilast in Vitro. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2001; 297: 267-279.
- Hohlfeld JM, Schoenfeld K, Lavae-Mokhtari M, Schaumann F, Jueller Meike et al. Roflumilast attenuates pulmonary inflammation upon segmental endotoxin challenge in healthy subjects. A randomized placebo-controlled trial. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2008; 21: 616-623.
- Martorana P, Beume R, Lucattelli M, Wollin L, Lungarella G. Roflumilast Fully Prevents Emphysema in Mice Chronically Exposed to Cigarette Smoke. *American Journal of Critical Care Medicine* 2005; 172: 848-853.

IMPORTANT : À LIRE

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOUMMATEUR

 **DAXAS**[®]

Comprimés pelliculés de roflumilast

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de DAXAS et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de DAXAS. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

DAXAS est un anti-inflammatoire administré par la bouche pour traiter la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) chez des adultes qui ont des antécédents de toux chronique avec expectorations et d'exacerbations fréquentes. On utilise DAXAS uniquement en traitement d'appoint au bronchodilatateur. La MPOC est une maladie évolutive qui entraîne un resserrement (rétrécissement) des voies respiratoires et l'enflure et l'irritation (inflammation) des parois des voies respiratoires de petit calibre à l'intérieur des poumons. L'obstruction et l'inflammation constantes des voies respiratoires provoquent des symptômes comme la toux, respiration sifflante, les serremments à la poitrine ou des difficultés à respirer qui s'aggravent avec le temps. Les patients atteints de la MPOC présentent aussi des exacerbations au cours desquelles les symptômes s'aggravent subitement. Il faut parfois d'autres médicaments, des consultations aux urgences ou une hospitalisation pour le traitement des épisodes d'exacerbations.

Les effets de ce médicament :

DAXAS renferme le principe actif roflumilast, qui est un médicament anti-inflammatoire appelé inhibiteur de la phosphodiesterase 4. DAXAS ralentit l'activité de la phosphodiesterase 4, ce qui réduit l'inflammation dans les poumons et contribue

à enrayer le rétrécissement des voies respiratoires qui accompagne la MPOC.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas DAXAS dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique (hypersensible) au roflumilast ou à l'un ou l'autre des ingrédients de DAXAS (voir ci-dessous [Les ingrédients non médicinaux importants](#) sont).
- Si vous êtes atteint d'une maladie hépatique modérée ou sévère.

L'ingrédient médicamenteux est :

Roflumilast

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Hypromellose, oxyde de fer jaune, lactose monohydraté, macrogol, amidon de maïs, stéarate de magnésium, povidone et dioxyde de titane

Les formes posologiques sont :

Comprimés pelliculés de 500 mcg

Les comprimés sont de couleur jaune et ont la forme d'un D. Ils portent la marque « D » d'un côté.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser DAXAS parlez à votre médecin ou à votre pharmacien si :

- vous êtes enceinte ou prévoyez tomber enceinte. Les patientes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace lorsqu'elles sont traitées par DAXAS;
- vous allaitez;
- vous êtes atteint d'une maladie hépatique;
- vous avez des antécédents de dépression avec idées ou comportement suicidaires;
- vous prenez d'autres médicaments simultanément;
- vous avez moins de 18 ans;
- votre pouls ou vos battements cardiaques sont rapides ou irréguliers.

Prenez DAXAS seulement une fois par jour, mais assurez-vous de le prendre tous les jours.

Vous devez immédiatement informer votre médecin si vous commencez à avoir des idées suicidaires.

Vous devez vérifier votre poids corporel régulièrement. Parlez à votre médecin si vous observez une perte de poids involontaire (non liée à

un régime alimentaire ou à un programme d'exercice).

DAXAS n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans.

DAXAS n'est pas destiné au traitement d'une crise subite d'essoufflement. Pour soulager une crise subite d'essoufflement, il est très important que votre médecin vous prescrive un autre médicament accessible en tout temps pour contrôler ce type d'épisode. DAXAS ne vous sera d'aucune aide dans une telle situation.

Vous devez prendre DAXAS comme traitement d'appoint au bronchodilatateur quotidien. Suivez toujours les directives de votre médecin.

DAXAS n'est pas recommandé chez les patients atteints de maladies immunologiques sévères (par exemple, une infection au VIH, la sclérose en plaques, le lupus érythémateux, la leucoencéphalopathie multifocale et autres), des maladies infectieuses aiguës sévères (comme la tuberculose ou l'hépatite aiguë), le cancer (à l'exception du carcinome basocellulaire, un type de cancer de la peau qui évolue lentement) ou une grave dysfonction cardiaque. Vous devez parler à votre médecin si vous présentez n'importe laquelle de ces maladies.

De sévères réactions allergiques peuvent survenir lorsque vous utilisez DAXAS. Dans la rare éventualité d'une réaction allergique sévère, cessez de prendre DAXAS et communiquez immédiatement avec votre médecin ou rendez-vous immédiatement au service des urgences de l'hôpital le plus proche. Prenez votre médicament et ce feuillet avec vous pour pouvoir fournir des renseignements complets qui aideront votre traitement.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

DAXAS peut être pris simultanément avec d'autres médicaments pour le traitement de la MPOC comme les bronchodilatateurs par inhalation, les bronchodilatateurs/corticostéroïdes en association par inhalation et les corticostéroïdes oraux de courte durée. DAXAS agit en plus de vos bronchodilatateurs. Son mode d'action est différent pour offrir une amélioration plus marquée de votre capacité respiratoire et pour une protection accrue contre les exacerbations. Ne cessez pas de prendre vos médicaments pour la respiration et n'en réduisez pas la dose, sauf sur l'avis de votre médecin.

Avant de commencer à prendre DAXAS, avertissez votre médecin si vous prenez déjà un médicament contenant de l'érythromycine, du kétoconazole, de la fluvoxamine, de l'énoxacine ou de la cimétidine ou si vous prenez un médicament pour le traitement de maladies immunologiques comme le méthotrexate, l'azathioprine, l'infliximab, l'étanercept ou des corticostéroïdes oraux en traitement de longue durée.

L'effet de DAXAS peut être atténué si on le prend avec de la rifampicine (un antibiotique) ou avec du phénobarbital, de la carbamazépine ou de la phénytoïne (médicaments habituellement prescrits pour le traitement de l'épilepsie). Demandez conseil à votre médecin avant de commencer à prendre DAXAS.

Votre médecin doit être au courant de tous les médicaments que vous prenez, y compris ceux contre la MPOC, pour pouvoir vous soigner adéquatement. Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, y compris des médicaments vendus sur ordonnance, des médicaments en vente libre et des produits de santé naturels.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Prenez toujours DAXAS exactement comme votre médecin vous l'a prescrit. Vous devez vérifier auprès de votre médecin ou de votre pharmacien si vous avez des questions sur la façon de prendre DAXAS.

- La dose habituelle est d'un comprimé de 500 microgrammes par voie orale, une fois par jour. Ne prenez pas plus de comprimés que la dose recommandée par votre médecin. Avalez le comprimé avec un peu d'eau. Vous pouvez prendre ce médicament avec ou sans aliments.
- Prenez le comprimé à la même heure tous les jours.

Vous ne pouvez pas voir ni sentir l'inflammation qui se produit au fond de vos poumons et que DAXAS contribue à atténuer. C'est pourquoi il est important de continuer de prendre DAXAS pendant la durée entière du traitement prescrit par votre médecin, même si vous ne présentez pas de symptômes ou que vous ne sentez pas de bienfaits immédiats associés à la prise de DAXAS. Cela aidera à maintenir le

contrôle de votre fonction pulmonaire et contribuera à vous protéger des exacerbations.

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre un comprimé à l'heure habituelle, prenez-le dès que vous vous en souvenez. Si vous oubliez un jour de prendre un comprimé DAXAS, attendez au jour suivant pour prendre votre comprimé à l'heure habituelle. Continuez de prendre vos médicaments à l'heure habituelle. Ne doublez pas la dose pour compenser un comprimé oublié.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce produit, informez-vous auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme la plupart des médicaments vendus sur ordonnance, DAXAS peut provoquer des effets indésirables dont la nausée, des étourdissements, des tremblements et des douleurs abdominales. Les patients qui manifestent de tels effets secondaires ont observé qu'ils survenaient au cours des premières semaines du traitement et qu'ils retraits dans l'ordre à mesure que le traitement continuait. Informez votre médecin ou votre pharmacien si l'un de ces effets secondaires devient incommodant ou persistant (ne vous éloignez pas après les premières semaines de traitement).

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et demandez des soins médicaux de secours
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Très fréquent	Diarrhée	√		

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et demandez des soins médicaux de secours
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Anxiété		√	
	Humeur dépressive		√	
	Maux de tête	√		
	Fréquence cardiaque irrégulière		√	
	Insomnie	√		
	Perte de poids	√		
Peu fréquent	Réactions allergiques, les symptômes incluent : difficulté à avaler ou à respirer, éruptions cutanées, urticaire, enflure du visage, des lèvres ou de la gorge.			√
Rare	Nervosité	√		
	Idées et comportements suicidaires		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de DAXAS, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez DAXAS entre 15° et 30 °C.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

N'utilisez pas DAXAS après la date de péremption inscrite sur le carton et l'emballage (EXP). La date de péremption fait référence au dernier jour du mois inscrit.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 1908C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

REMARQUE : La notice RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR contient l'information la plus récente au moment de l'impression.

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse :

www.astrazeneca.ca

ou en communiquant avec AstraZeneca Canada Inc. au :
Des questions ou préoccupations? 1-800-461-3787

Cette notice a été préparée par :
AstraZeneca Canada Inc., Mississauga (Ontario)
L4Y 1M4

DAXAS[®] est une marque déposée de Takeda GmbH, utilisée sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

Le logo d'AstraZeneca est une marque déposée d'AstraZeneca AB, utilisée sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

© AstraZeneca 2010 – 2017

Dernière révision : 19 janvier 2017