



DAMILAST 250

Viên nén bao phim Roflumilast 250 mcg

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Đề xa tầm tay trẻ em
Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Hoạt chất:

Roflumilast250 mcg.

Tá dược vừa đủ: Lactose monohydrat 200, tinh bột ngô, povidon K30, magnesi stearat, Vivacoat PA-1P-000 (thành phần: talc, titan dioxit, hypromellose 6, polydextrose, polyethylen glycol 3350), Food yellow 13.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim màu vàng, bóng láng, không bong hay dính chữ, hình tròn, hai mặt khum, một mặt được dập chìm chữ “HBP”, một mặt trơn láng, cạnh và thành viên lành lặn.

CHỈ ĐỊNH

Roflumilast được chỉ định để điều trị duy trì bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nghiêm trọng (COPD) (FEV₁ sau khi dùng thuốc giãn phế quản thấp hơn 50% giá trị dự đoán) liên quan đến viêm phế quản mạn tính ở người lớn với tiền sử thường có những đợt cấp khi điều trị bằng thuốc giãn phế quản.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng:

Liều khởi đầu

Liều khởi đầu khuyến cáo là 1 viên 250 mcg roflumilast x 1 lần/ngày, trong 28 ngày.

Dùng liều khởi đầu để giảm các phản ứng không mong muốn và bệnh nhân ngừng thuốc khi bắt đầu điều trị, nhưng đây là liều thấp hơn liều điều trị. Do đó, chỉ nên sử dụng liều 250 mcg làm liều khởi đầu.

Liều duy trì

Sau 28 ngày điều trị với liều khởi đầu 250 mcg, bệnh nhân phải được tăng lên 1 viên roflumilast 500 mcg x 1 lần/ngày.

Cần dùng roflumilast 500 mcg trong vài tuần để đạt hiệu quả đầy đủ. Roflumilast 500 mcg đã được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng lên đến một năm và được dùng để điều trị duy trì.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Không cần điều chỉnh liều.

Suy thận

Không cần điều chỉnh liều.

Suy gan

Không đủ dữ liệu lâm sàng với roflumilast ở bệnh nhân suy gan nhẹ nhóm A theo phân loại Child-Pugh để khuyến cáo điều chỉnh liều, do đó nên sử dụng roflumilast một cách thận trọng cho những bệnh nhân này.

Bệnh nhân suy gan vừa hoặc nặng nhóm B hoặc C theo phân loại Child-Pugh không được dùng roflumilast.

Trẻ em

Không sử dụng roflumilast ở trẻ em (dưới 18 tuổi) trong chỉ định COPD.

Cách dùng:

Dùng đường uống.

Nên uống thuốc với nước vào cùng một thời điểm mỗi ngày. Có thể uống cùng hoặc không cùng với thức ăn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.

Suy gan trung bình hoặc nặng (nhóm B hoặc C theo phân loại Child-Pugh).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Nên thông báo với tất cả bệnh nhân về các rủi ro của roflumilast và các lưu ý để sử dụng an toàn trước khi bắt đầu điều trị.

Thuốc cấp cứu

Roflumilast không được chỉ định như thuốc cấp cứu để giảm co thắt phế quản cấp tính.

Giảm cân

Trong các nghiên cứu kéo dài 1 năm (M2-124, M2-125), giảm cân thường xuyên xảy ra ở những bệnh nhân được điều trị bằng roflumilast hơn so với những bệnh nhân được điều trị bằng giả dược. Sau khi ngừng sử dụng roflumilast, phần lớn bệnh nhân đã tăng cân trở lại sau 3 tháng.

Nên kiểm tra cân nặng của bệnh nhân thiếu cân mỗi lần khám. Khuyến bệnh nhân nên kiểm tra cân nặng của họ thường xuyên. Trong trường hợp giảm cân không rõ nguyên nhân và có liên quan đến lâm sàng, nên ngừng sử dụng roflumilast và theo dõi cân nặng thêm.

Điều kiện lâm sàng đặc biệt

Do thiếu kinh nghiệm liên quan, không nên bắt đầu điều trị bằng roflumilast hoặc ngừng điều trị bằng roflumilast ở những bệnh nhân mắc các bệnh miễn dịch nghiêm trọng (như nhiễm HIV, đa xơ cứng, lupus ban đỏ, bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển), các bệnh truyền nhiễm cấp tính nghiêm trọng, ung thư (ngoại trừ ung thư biểu mô tế bào đáy), hoặc bệnh nhân đang được điều trị bằng các thuốc ức chế miễn dịch (như methotrexate, azathioprine, infliximab, etanercept hoặc corticosteroid đường uống dùng lâu dài, ngoại trừ corticosteroid toàn thân ngắn hạn). Kinh nghiệm ở những bệnh nhân bị nhiễm trùng tiềm ẩn như bệnh lao, viêm gan virus, nhiễm virus herpes và *Herpes zoster* còn hạn chế.

Bệnh nhân suy tim sung huyết (NYHA độ 3 và 4) chưa được nghiên cứu, do đó không khuyến cáo điều trị cho những bệnh nhân này.

Rối loạn tâm thần

Roflumilast có liên quan đến tăng nguy cơ rối loạn tâm thần như mất ngủ, lo lắng, căng thẳng và trầm cảm. Các trường hợp hiếm hoi về ý tưởng và hành vi tự tử, bao gồm tự tử, đã quan sát thấy ở những bệnh nhân có hoặc không có tiền sử trầm cảm, thường gặp trong những tuần đầu điều trị. Nên đánh giá cẩn thận rủi ro và lợi ích của việc bắt đầu hoặc tiếp tục điều trị bằng roflumilast nếu bệnh nhân báo cáo các triệu chứng tâm thần trước đó hoặc hiện có hoặc nếu điều trị đồng thời với các thuốc khác có khả năng gây ra các biến cố tâm thần.

Roflumilast không được khuyến cáo cho những bệnh nhân có tiền sử trầm cảm liên quan đến ý định hoặc hành vi tự tử. Nên hướng dẫn bệnh nhân và người chăm sóc thông báo cho bác sĩ về bất kỳ thay đổi nào trong hành vi hoặc tâm trạng và bất kỳ ý định tự tử nào. Nếu bệnh nhân bị các triệu chứng tâm thần mới hoặc ngày càng trầm trọng hơn, hoặc đã nhận thấy ý định tự tử hoặc cố gắng tự tử, khuyến cáo ngừng điều trị bằng roflumilast.

Không dung nạp thuốc kéo dài

Trong khi các phản ứng có hại như tiêu chảy, buồn nôn, đau bụng và nhức đầu chủ yếu xảy ra trong những tuần đầu điều trị và hầu hết sẽ khỏi khi tiếp tục điều trị, điều trị bằng roflumilast nên được đánh giá lại trong trường hợp không dung nạp thuốc kéo dài. Điều này có thể xảy ra ở những đối tượng đặc biệt có thể có mức phơi nhiễm cao hơn như ở phụ nữ da đen, không hút thuốc hoặc ở những bệnh nhân được điều trị đồng thời với các chất ức chế CYP1A2/2C19/3A4 (như fluvoxamine và cimetidine) hoặc thuốc ức chế CYP1A2/3A4 enoxacin.

Cân nặng dưới 60 kg

Điều trị bằng roflumilast có thể dẫn đến tăng nguy cơ rối loạn giấc ngủ (chủ yếu là mất ngủ) ở những bệnh nhân có cân nặng dưới 60 kg, do hoạt tính ức chế PDE4 toàn phần cao hơn ở những bệnh nhân này.

Theophylline

Không có dữ liệu lâm sàng ủng hộ việc điều trị đồng thời với theophylline để điều trị duy trì. Do đó, điều trị đồng thời với theophylline không được khuyến cáo.

Lactose

Sản phẩm có chứa lactose. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase toàn phần hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng sản phẩm này.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có khả năng sinh sản

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản nên sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị. Roflumilast không được khuyến cáo ở phụ nữ có khả năng sinh sản không sử dụng biện pháp tránh thai.

Phụ nữ mang thai

Có rất ít dữ liệu về việc sử dụng roflumilast ở phụ nữ có thai.

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính sinh sản. Roflumilast không được khuyến cáo trong thời kỳ mang thai.

Roflumilast đã được chứng minh có thể đi qua nhau thai ở chuột mang thai.

Phụ nữ cho con bú

Dữ liệu dược động học hiện có ở động vật cho thấy có sự bài tiết của roflumilast hoặc các chất chuyển hóa của thuốc trong sữa. Không thể loại trừ rủi ro đối với trẻ sơ sinh bú sữa mẹ. Không nên sử dụng roflumilast trong thời kỳ cho con bú.

Tránh thai

Trong một nghiên cứu về quá trình sinh tinh ở người, roflumilast 500 mcg không có ảnh hưởng đến các thông số tinh dịch hoặc các hormon sinh sản trong thời gian 3 tháng điều trị và thời gian 3 tháng không điều trị sau đó.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Roflumilast không ảnh hưởng đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác thuốc

Nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn.

Một bước quan trọng trong quá trình chuyển hóa roflumilast là quá trình oxy hóa N của roflumilast thành roflumilast N-oxid bởi CYP3A4 và CYP1A2. Roflumilast và roflumilast N-oxid đều có hoạt tính ức chế phosphodiesterase-4 (PDE4). Do đó, sau khi dùng roflumilast, sự ức chế PDE4 toàn phần được xem là tác dụng kết hợp của cả roflumilast và roflumilast N-oxid.

Các nghiên cứu tương tác với chất ức chế CYP1A2/3A4 enoxacin, chất ức chế CYP1A2/2C19/3A4 cimetidine và fluvoxamine cho kết quả tăng hoạt tính ức chế PDE4 toàn phần tương ứng là 25%, 47% và 59%. Liều thử nghiệm của fluvoxamine là 50 mg. Sự kết hợp giữa roflumilast với các hoạt chất này có thể dẫn đến tăng khả năng phơi nhiễm và không dung nạp kéo dài. Trong trường hợp này, điều trị bằng roflumilast nên được đánh giá lại.

Sử dụng chất cảm ứng enzym cytochrom P450 rifampicin làm giảm hoạt tính ức chế PDE4 toàn phần khoảng 60%. Do đó, sử dụng các chất cảm ứng enzym cytochrom P450 mạnh (như phenobarbital, carbamazepine, phenytoin) có thể làm giảm hiệu quả điều trị của roflumilast. Do đó, điều trị bằng roflumilast không được khuyến cáo ở những bệnh nhân dùng các chất cảm ứng enzym cytochrom P450 mạnh.

Các nghiên cứu tương tác lâm sàng với các chất ức chế CYP3A4 như erythromycin và ketoconazole cho thấy tăng 9% hoạt tính ức chế PDE4 toàn phần. Sử dụng đồng thời với theophylline làm tăng 8% hoạt tính ức chế PDE4 toàn phần. Trong một nghiên cứu tương tác với thuốc tránh thai đường uống có chứa gestodene và ethinyl oestradiol, hoạt tính ức chế PDE4 toàn phần đã tăng lên 17%. Không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân đang dùng các hoạt chất này.

Không có tương tác nào được ghi nhận với salbutamol, formoterol, budesonide dạng hít và montelukast, digoxin, warfarin, sildenafil và midazolam dạng uống.

Dùng đồng thời với một thuốc kháng acid (kết hợp nhôm hydroxid và magie hydroxid) không làm thay đổi sự hấp thu hoặc dược động học của roflumilast hoặc roflumilast N-oxid.

Tương kỵ

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Các phản ứng có hại được báo cáo thường gặp nhất là tiêu chảy (5,9%), giảm cân (3,4%), buồn nôn (2,9%), đau bụng (1,9%) và nhức đầu (1,7%). Những phản ứng có hại này chủ yếu xảy ra trong những tuần đầu điều trị và hầu hết được giải quyết khi tiếp tục điều trị.

Thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$)

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Giảm cân, giảm ngon miệng.

Tâm thần: Mất ngủ.

Thần kinh: Đau đầu.

Tiêu hóa: Tiêu chảy, buồn nôn, đau bụng.

Ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$)

Hệ miễn dịch: Quá mẫn cảm.

Tâm thần: Lo lắng.

Thần kinh: Run rẩy, choáng váng, chóng mặt.

Tim: Tim đập nhanh.

Tiêu hóa: Viêm dạ dày, nôn, trào ngược dạ dày – thực quản, khó tiêu.

Da và mô dưới da: Phát ban.

Cơ xương khớp và mô liên kết: Co thắt và nhược cơ, đau cơ, đau lưng.

Toàn thân và tại chỗ: Khó chịu, suy nhược, mệt mỏi.

Hiếm gặp ($1/10000 \leq ADR < 1/1000$)

Hệ miễn dịch: Phù mạch.

Nội tiết: Vú to ở nam giới.

Tâm thần: Ý định và hành vi tự tử*, trầm cảm, lo lắng, cơn hoảng loạn.

Thần kinh: Loạn vị giác.

Hô hấp, lồng ngực và trung thất: Nhiễm trùng đường hô hấp (trừ viêm phổi).

Tiêu hóa: Xuất huyết trực tràng, táo bón.

Gan: Gamma GT tăng, aspartate aminotransferase (AST) tăng.

Da và mô dưới da: Mày đay.

Cơ xương khớp và mô liên kết: Creatine phosphokinase trong máu (CPK) tăng.

* Trong các nghiên cứu lâm sàng và kinh nghiệm sau khi thuốc lưu hành, các trường hợp hiếm gặp của ý định và hành vi tự tử, bao gồm cả tự tử đã được báo cáo. Bệnh nhân và người chăm sóc phải được hướng dẫn để thông báo cho bác sĩ về bất kỳ ý định tự tử nào.

Các đối tượng đặc biệt khác

Người cao tuổi

Tỷ lệ rối loạn giấc ngủ (chủ yếu là mất ngủ) cao hơn ở những bệnh nhân ≥ 75 tuổi đã quan sát thấy trong nghiên cứu RO-2455-404-RD trên những bệnh nhân được điều trị bằng roflumilast so với những người được điều trị bằng giả dược (3,9% so với 2,3%). Tỷ lệ này cũng cao hơn ở những bệnh nhân dưới 75 tuổi, được điều trị bằng roflumilast so với những người được điều trị bằng giả dược (3,1% so với 2,0%).

Trọng lượng cơ thể < 60 kg

Tỷ lệ rối loạn giấc ngủ (chủ yếu là mất ngủ) cao hơn ở những bệnh nhân có trọng lượng cơ thể ban đầu < 60 kg đã được quan sát thấy trong nghiên cứu RO-2455-404-RD trên những

bệnh nhân được điều trị bằng roflumilast so với những người được điều trị bằng giả dược (6,0% so với 1,7%). Tỷ lệ này là 2,5% so với 2,2% ở những bệnh nhân có trọng lượng cơ thể ban đầu ≥ 60 kg, được điều trị bằng roflumilast so với những người được điều trị bằng giả dược.

Điều trị đồng thời với thuốc kháng muscarinic kéo dài (LAMA)

Tỷ lệ giảm cân, giảm cảm giác thèm ăn, đau đầu và trầm cảm quan sát thấy trong nghiên cứu RO 2455-404-RD ở những bệnh nhân dùng đồng thời roflumilast và thuốc kháng muscarinic tác dụng kéo dài (LAMA) cùng với corticosteroid dạng hít (ICS) và thuốc chủ vận B2 tác dụng kéo dài (LABA) cao hơn so với những người chỉ được điều trị đồng thời roflumilast, ICS và LABA.

Sự chênh lệch về tỷ lệ mắc bệnh giữa roflumilast và giả dược lớn hơn về lượng khi dùng đồng thời với LAMA đối với giảm cân (7,2% so với 4,2%), giảm cảm giác thèm ăn (3,7% so với 2,0%), đau đầu (2,4% so với 1,1%) và trầm cảm (1,4% so với -0,3%).

Tùy theo mức độ nghiêm trọng của tác dụng không mong muốn trên lâm sàng ở từng bệnh nhân, bác sĩ xem xét đưa ra quyết định ngừng thuốc và xây dựng phác đồ điều trị phù hợp.

Bệnh nhân thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng

Trong các nghiên cứu ở giai đoạn I, ghi nhận các triệu chứng sau tăng lên khi uống liều duy nhất 2500 mcg và liều duy nhất 5000 mcg (gấp mười lần liều khuyến cáo): nhức đầu, rối loạn tiêu hóa, chóng mặt, đánh trống ngực, mê sảng, lạnh và hạ huyết áp động mạch.

Xử trí

Trong trường hợp quá liều, khuyến cáo hỗ trợ chăm sóc y tế thích hợp. Vì roflumilast liên kết chặt chẽ với protein, thẩm phân máu không phải là một phương pháp hiệu quả để loại bỏ thuốc. Không biết liệu roflumilast có thể được thẩm tách bằng thẩm phân phúc mạc hay không.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc điều trị các bệnh tắc nghẽn đường thở, thuốc điều trị toàn thân cho các bệnh tắc nghẽn đường thở khác.

Mã ATC: R03DX07

Cơ chế hoạt động

Roflumilast là một chất ức chế PDE4, một hoạt chất chống viêm không steroid nhắm mục tiêu đến cả tình trạng viêm phổi và toàn thân liên quan đến COPD. Cơ chế hoạt động là ức chế PDE4, một enzym chuyển hóa cyclicadenosine monophosphat (cAMP) chính được tìm thấy trong các tế bào cấu trúc và tế bào viêm quan trọng đối với quá trình hình thành bệnh COPD. Roflumilast nhắm mục tiêu vào các biến thể ghép nối PDE4A, 4B và 4D với hiệu lực tương đương trong phạm vi nanomol. Ái lực với các biến thể ghép nối PDE4C

thấp hơn từ 5 đến 10 lần. Cơ chế hoạt động và sự chọn lọc này cũng áp dụng với roflumilast N-oxid, là chất chuyển hóa có hoạt tính chính của roflumilast.

Tác dụng dược lực học

Sự ức chế PDE4 dẫn đến tăng nồng độ cAMP nội bào và giảm thiểu các sự cố liên quan đến COPD của bạch cầu, tế bào cơ trơn đường thở và mạch máu phổi, tế bào nội mô và tế bào biểu mô đường thở cũng như nguyên bào sợi trong các mô hình thực nghiệm. Sự kích thích *in vitro* trên bạch cầu trung tính, bạch cầu đơn nhân, đại thực bào hoặc tế bào lympho của người, roflumilast và roflumilast N-oxid ngăn chặn giải phóng các chất trung gian gây viêm, như leukotrien B₄, các gốc oxy hóa hoạt động, yếu tố hoại tử khối u α , interferon γ và granzym B.

Ở bệnh nhân COPD, roflumilast làm giảm bạch cầu trung tính trong đờm. Hơn nữa, roflumilast làm suy giảm dòng chảy của bạch cầu trung tính và bạch cầu ái toan vào đường thở của người khỏe mạnh sử dụng nội độc tố.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Roflumilast được chuyển hóa rộng rãi ở người, với sự hình thành chất chuyển hóa chính có hoạt tính dược lực học roflumilast N-oxid. Vì cả roflumilast và roflumilast N-oxid đều góp phần vào hoạt động ức chế PDE4 *in vivo*, nên các xem xét về dược động học được dựa trên hoạt tính ức chế PDE4 toàn phần (tức là tổng phơi nhiễm với roflumilast và roflumilast N-oxid).

Hấp thu:

Sinh khả dụng tuyệt đối của roflumilast sau khi uống 500 mcg là khoảng 80%. Nồng độ huyết tương tối đa của roflumilast thường đạt được khoảng một giờ sau khi dùng thuốc (dao động từ 0,5 đến 2 giờ) ở trạng thái đói. Nồng độ tối đa của chất chuyển hóa N-oxid đạt được sau khoảng tám giờ (dao động từ 4 đến 13 giờ). Thức ăn không ảnh hưởng đến hoạt tính ức chế PDE4 toàn phần, nhưng làm thời gian đạt nồng độ tối đa (t_{max}) của roflumilast chậm một giờ và làm C_{max} giảm khoảng 40%. Tuy nhiên, C_{max} và t_{max} của roflumilast N-oxid không bị ảnh hưởng.

Phân bố:

Tỷ lệ liên kết protein huyết tương của roflumilast và chất chuyển hóa N-oxid tương ứng khoảng 99% và 97%. Thể tích phân bố cho liều đơn 500 mcg roflumilast là khoảng 2,9 L/kg.

Do các đặc tính hóa lý, roflumilast dễ dàng phân bố đến các cơ quan và mô bao gồm mô mỡ của chuột nhắt, chuột lang và chuột cống. Giai đoạn phân bố sớm với sự thâm nhập rõ rệt vào các mô, sau đó là giai đoạn dấu hiệu thải trừ ra khỏi mô mỡ, có thể do sự phân hủy rõ ràng của hợp chất ban đầu thành roflumilast N-oxid. Những nghiên cứu này trên chuột với roflumilast được gắn phóng xạ cũng cho thấy khả năng thâm nhập qua hàng rào máu não thấp.

Không có bằng chứng cụ thể về sự tích tụ hoặc lưu giữ roflumilast hoặc các chất chuyển hóa trong các cơ quan và mô mỡ.

Chuyển hóa

Roflumilast được chuyển hóa rộng rãi thông qua các phản ứng giai đoạn I (cytochrom P450) và giai đoạn II (liên hợp). Chất chuyển hóa N-oxid là chất chuyển hóa chính được

quan sát thấy trong huyết tương của con người. AUC trong huyết tương của chất chuyển hóa N-oxid trung bình cao hơn khoảng 10 lần so với AUC trong huyết tương của roflumilast. Do đó, chất chuyển hóa N-oxid được xem là đóng góp chính vào hoạt tính ức chế PDE4 toàn phần *in vivo*.

Các nghiên cứu *in vitro* và nghiên cứu tương tác lâm sàng cho thấy rằng sự chuyển hóa roflumilast thành chất chuyển hóa N-oxid của nó được thực hiện bởi CYP1A2 và 3A4. Hơn nữa, dựa trên kết quả *in vitro* trên các microsom gan người, nồng độ điều trị trong huyết tương của roflumilast và roflumilast N-oxid không ức chế CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, hoặc 4A9/11. Do đó, xác suất xảy ra các tương tác liên quan đến các chất được chuyển hóa bởi những enzym P450 này thấp. Thêm vào đó, các nghiên cứu *in vitro* đã chứng minh roflumilast không cảm ứng CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, hoặc 3A4/5 và chỉ cảm ứng yếu CYP2B6.

Thải trừ:

Độ thanh thải trong huyết tương sau khi truyền tĩnh mạch nhanh roflumilast là khoảng 9,6 L/h. Sau khi dùng một liều uống, thời gian bán thải trung bình của roflumilast và chất chuyển hóa N-oxid trong huyết tương tương ứng khoảng 17 và 30 giờ. Nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được sau khoảng 4 ngày đối với roflumilast và 6 ngày đối với roflumilast N-oxid sau khi dùng liều một lần/ngày. Sau khi dùng roflumilast được đánh dấu phóng xạ bằng đường tĩnh mạch hoặc đường uống, khoảng 20% hoạt tính phóng xạ được thu hồi trong phân và 70% trong nước tiểu dưới dạng các chất chuyển hóa không hoạt tính.

Tuyến tính/không tuyến tính

Dược động học của roflumilast và chất chuyển hóa N-oxid tỷ lệ với liều lượng trong phạm vi liều từ 250 mcg đến 1000 mcg.

Đối tượng đặc biệt

Ở người cao tuổi, phụ nữ và những người không phải da trắng, hoạt tính ức chế PDE4 toàn phần tăng lên. Hoạt tính ức chế PDE4 toàn phần giảm nhẹ ở những người hút thuốc. Không có thay đổi nào trong số những thay đổi này được xem là có ý nghĩa về mặt lâm sàng. Không nên điều chỉnh liều lượng ở những bệnh nhân này. Sự kết hợp của các yếu tố, chẳng hạn như ở phụ nữ da đen, không hút thuốc, có thể dẫn đến việc tăng mức độ phơi nhiễm và khả năng không dung nạp kéo dài. Trong trường hợp này, nên đánh giá lại việc điều trị bằng roflumilast.

Trong nghiên cứu RO-2455-404-RD khi so sánh với tổng thể, hoạt tính ức chế PDE4 toàn phần được xác định từ các phân đoạn rời rạc *ex vivo* cao hơn 15% ở bệnh nhân ≥ 75 tuổi, và cao hơn 11% ở bệnh nhân có trọng lượng cơ thể ban đầu < 60 kg.

Suy thận

Hoạt tính ức chế PDE4 toàn phần giảm 9% ở bệnh nhân suy thận nặng (độ thanh thải creatinin 10-30 mL/phút). Không cần điều chỉnh liều.

Suy gan

Dược động học của roflumilast 250 mcg x 1 lần/ngày đã được thử nghiệm trên 16 bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình nhóm A và B theo phân loại Child-Pugh. Ở những bệnh nhân này, hoạt tính ức chế PDE4 toàn phần đã tăng khoảng 20% ở bệnh nhân nhóm A

theo phân loại Child-Pugh và khoảng 90% ở bệnh nhân nhóm B theo phân loại Child-Pugh. Các mô phỏng cho thấy sự tương ứng với liều giữa roflumilast 250 và 500 microgam ở bệnh nhân suy gan nhẹ và trung bình. Cần thận trọng ở bệnh nhân nhóm A theo phân loại Child-Pugh. Bệnh nhân suy gan vừa hoặc nặng nhóm B hoặc C theo phân loại Child-Pugh không nên dùng roflumilast.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

BẢO QUẢN

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Nhà sản xuất.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn bao bì.

Sản xuất tại:

Công ty TNHH Sinh Dược phẩm Hera

Lô A17 Khu công nghiệp Tứ Hạ, thị xã Hương Trà, tỉnh Thừa Thiên Huế, Việt Nam.

