

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Daxas 500 mikrogramů, potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje roflumilastum 500 mikrogramů.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 188,72 mg laktózy (jako monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Žlutá potahovaná tableta o velikosti 9 mm ve tvaru D s vyraženým „D“ na jedné straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Daxas je určen k udržovací léčbě těžké chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) ( $FEV_1$  po podání bronchodilatancia méně než 50 % náležité hodnoty), spojené s chronickou bronchitidou u dospělých pacientů s častými exacerbacemi v anamnéze, k rozšíření spektra bronchodilatační léčby.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je 500 mikrogramů (jedna tableta) roflumilastu jednou denně.

K dosažení účinku je třeba užívat Daxas po dobu více týdnů (viz bod 5.1). Daxas byl hodnocen v klinických studiích po dobu až jednoho roku.

Zvláštní populace

*Starší osoby*

Není nutná úprava dávkování.

*Renální poškození*

Není nutná úprava dávkování.

*Jaterní poškození*

Klinické údaje týkající se použití přípravku Daxas u pacientů s mírným poškozením jater stupně A dle Child-Pughovy klasifikace nenaznačují doporučení úpravy dávkování (viz bod 5.2), nicméně by Daxas měl být u těchto pacientů používán s opatrností. Pacienti se středně těžkým a těžkým poškozením jater stupně B či C dle Child-Pughovy klasifikace nesmí Daxas užívat (viz bod 4.3).

### *Pediatrická populace*

Neexistuje žádné odůvodněné použití přípravku Daxas u pediatrické populace (do 18 let) v indikaci CHOPN.

### Způsob podání

Perorální podání.

Tableta se polyká s vodou a užívá se každý den ve stejnou dobu. Tabletu je možno užívat s jídlem nebo bez jídla.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Středně těžké nebo těžké poškození jater (stupeň B či C dle Child-Pughovy klasifikace).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Každého pacienta je třeba informovat o možných rizicích při užívání přípravku Daxas a upozorněních pro bezpečné užívání. Předtím, než pacient začne užívat Daxas, obdrží kartu pacienta.

### Záchranné léčivé přípravky

Daxas není určen jako záchranná medikace k dosažení úlevy při akutním bronchospasmu.

### Snížení hmotnosti

V jednoleté studii (M2-124, M2-125) došlo u pacientů léčených roflumilastem častěji ke snížení hmotnosti ve srovnání s pacienty užívajícími placebo. Po ukončení léčby roflumilastem se u většiny pacientů hmotnost po 3 měsících vrátila na původní hodnotu.

U pacientů s podváhou je třeba při každé návštěvě zkontrolovat tělesnou hmotnost. Pacientům je třeba doporučit, aby si pravidelně kontrolovali tělesnou hmotnost. V případě nevysvětlitelného a klinicky významného snížení hmotnosti je nutno léčbu roflumilastem ukončit a nadále sledovat tělesnou hmotnost.

### Zvláštní klinické stavy

Vzhledem k nedostatku odpovídajících zkušeností by léčba roflumilastem neměla být zahajována, nebo již zahájená léčba by měla být ukončena u pacientů se závažnými imunologickými onemocněními (např. HIV infekce, roztroušená skleróza, lupus erythematodes, progresivní multifokální leukoencefalopatie), s těžkými akutními infekčními onemocněními, rakovinou (kromě bazaliomu), nebo u pacientů léčených imunosupresivou (tj. methotrexat, azathioprin, infliximab, etanercept nebo dlouhodobě užívané perorální kortikosteroidy; kromě krátkodobě působících kortikosteroidů). Zkušenosti u pacientů s latentními infekcemi jako tuberkulóza, virová hepatitida, herpetická virová infekce a herpes zoster jsou omezené.

Pacienti s městnavým srdečním selháním (stupně 3 a 4 dle NYHA) nebyli studováni, proto se léčba u těchto pacientů nedoporučuje.

### Psychiatrické poruchy

Roflumilast je spojen se zvýšeným rizikem psychiatrických poruch, jako je nespavost, úzkost, nervozita a deprese. Byly pozorovány vzácné případy sebevražedných představ a chování včetně sebevraždy u pacientů s anamnézou deprese nebo bez ní, obvykle v prvních týdnech léčby (viz bod 4.8). Je třeba pečlivě zhodnotit riziko a přínos v zahajované nebo pokračující léčbě roflumilastem, jestliže pacient udává dřívější nebo současné psychiatrické příznaky nebo jestliže je plánována souběžná léčba jinými léčivými přípravky, u nichž je vyvolání psychiatrických příhod pravděpodobné. Roflumilast se nedoporučuje pacientům s depresí v anamnéze spojenou se sebevražednými myšlenkami či sebevražedným chováním. Pacienty a ošetřující osoby je třeba poučit, aby předepisujícímu lékaři oznámili jakékoliv změny v chování nebo náladě nebo sebevražedné představy. Pokud pacienti trpí novými nebo zhoršujícími se psychiatrickými příznaky nebo pokud se vyskytnou sebevražedné myšlenky nebo pokus o sebevraždu, doporučuje se léčbu roflumilastem přerušit .

### Přetrvávající nesnášenlivost

Ačkoli se nežádoucí účinky jako průjem, nevolnost, bolest břicha a bolest hlavy vyskytují zejména během prvních týdnů léčby a obvykle s pokračující léčbou vymizí, léčba roflumilastem by měla být přehodnocena v případě přetrvávající nesnášenlivosti. Takový případ by mohl nastat u speciální populace s možným vyšším stupněm rizika jako např. nekuřačky černé pleti (viz bod 5.2) nebo u pacientů léčených souběžně inhibitory CYP1A2/2C19/3A4 (jako fluvoxamin a cimetidin) nebo inhibitorem CYP1A2/3A4 enoxacinem (viz bod 4.5).

### Tělesná hmotnost <60 kg

U pacientů s počáteční tělesnou hmotností <60 kg může vést léčba roflumilastem k vyššímu riziku poruch spánku (zejména nespavosti) z důvodu vyššího celkového inhibičního účinku na PDE 4 zjištěného u těchto pacientů (viz bod 4.8).

### Teofylin

Nejsou k dispozici klinické údaje, které by podporovaly souběžnou léčbu teofylinem v udržovací léčbě. Proto se souběžná léčba teofylinem nedoporučuje.

### Laktóza

Tablety přípravku Daxas obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami jako jsou intolerance galaktózy, vrozený nedostatek laktázy nebo malabsorpce glukózy a galaktózy by neměli tento léčivý přípravek užívat.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Základním krokem metabolizace roflumilastu je jeho N-oxidace na roflumilast N-oxid prostřednictvím CYP3A4 a CYP1A2. Roflumilast i roflumilast N-oxid mají vnitřní (intrinsic) inhibiční účinek na fosfodiesterázu 4 (PDE 4). Proto je celková inhibice PDE4 po podání roflumilastu považována za kombinovaný účinek roflumilastu a N-oxidu roflumilastu. Studie interakcí s inhibitorem CYP1A2/3A4 enoxacinem a inhibitory CYP1A2/2C19/3A4 cimetidinem a fluvoxaminem vedly ke zvýšení celkového inhibičního účinku na PDE4 o 25 %, 47 % a 59 % v daném pořadí. Testovaná dávka fluvoxaminu byla 50 mg. Kombinace roflumilastu s těmito léčivými látkami může vést ke zvýšení expozice a trvalé nesnášenlivosti. V takovém případě je nutno přehodnotit léčbu roflumilastem (viz bod 4.4).

Podání induktoru enzymů cytochromu P450 rifampicinu vedlo ke snížení celkového inhibičního účinku na PDE 4 asi o 60 %. Proto použití silných induktorů enzymů cytochromu P450 (např. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin) může snížit terapeutickou účinnost roflumilastu. Z tohoto důvodu se nedoporučuje podávat roflumilast pacientům užívajícím silné induktory enzymů cytochromu P450.

Klinické studie interakcí s inhibitory CYP3A4 erytromycinem a ketokonazolem ukázaly zvýšení celkového inhibičního účinku na PDE 4 o 9 %. Souběžné podávání s teofylinem vedlo ke zvýšení celkového inhibičního účinku na PDE 4 o 8 % (viz bod 4.4). Ve studii interakcí s jedním perorálním kontraceptivem obsahujícím gestoden a etinylestradiol se celkový inhibiční účinek na PDE 4 zvýšil o 17 %. U pacientů užívajících tyto léčivé látky není potřeba upravovat dávku.

Nebyly pozorovány interakce s inhalačním salbutamolem, formoterolem, budesonidem a perorálním montelukastem, digoxinem, warfarinem, sildenafilem a midazolamem.

Souběžné podávání s jedním antacidem (kombinovaným přípravkem obsahujícím hydroxid hlinitý a hydroxid hořečnatý) nevedlo ke změně absorpce či farmakokinetiky roflumilastu nebo jeho N-oxidu.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku je třeba poučit, aby během léčby používaly účinné antikoncepční prostředky. Roflumilast se nedoporučuje užívat ženám ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepční prostředky.

### Těhotenství

Údaje o podávání roflumilastu těhotným ženám jsou omezené.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Roflumilast se nedoporučuje v těhotenství.

Bylo prokázáno, že u březích potkanů roflumilast prochází placentou.

### Kojení

Dostupné farmakokinetické údaje u zvířat ukazují, že se roflumilast či jeho metabolity vylučují do mateřského mléka. Nelze vyloučit riziko pro kojené dítě. Roflumilast by neměl být užíván při kojení.

### Plodnost

Ve studii lidské spermatogeneze neměl roflumilast v dávce 500 mikrogramů žádné účinky na vlastnosti spermatu či reprodukční hormony v průběhu tříměsíční léčby a během 3 měsíců po ukončení léčby.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Daxas nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích CHOPN zaznamenalo nežádoucí účinky při léčbě roflumilastem přibližně 16 % pacientů (v porovnání s 5 % u placeba). Nejčastějšími nežádoucími účinky byly průjem (5,9 %), snížení hmotnosti (3,4 %), nevolnost (2,9 %), bolest břicha (1,9 %) a bolest hlavy (1,7 %). Většina těchto nežádoucích účinků byla mírná až středně vážná. Nežádoucí účinky se obvykle vyskytly během prvních týdnů léčby a většinou vymizely s pokračující léčbou.

### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V následující tabulce jsou nežádoucí účinky hodnoceny podle frekvence výskytu na základě klasifikace MedDRA:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  to  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  to  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tab. 1. Nežádoucí účinky roflumilastu v klinických studiích CHOPN a ze zkušeností po uvedení na trh

Četnost	Časté	Méně časté	Vzácné
<b>Třída orgánových systémů</b>			
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita	Angioedém
Endokrinní poruchy			Gynekomastie

<b>Četnost</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Vzácné</b>
<b>Třída orgánových systémů</b>			
Poruchy metabolismu a výživy	Snížení hmotnosti Snížení chuti k jídlu		
Psychiatrické poruchy	Nespavost	Úzkost	Sebevražedné představy a chování* Deprese Nervozita Panická ataka
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Třes Vertigo Závrať	Dysgeusie
Srdeční poruchy		Palpitace	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Infekce dýchacích cest (kromě pneumonie)
Gastrointestinální poruchy	Průjem Nauzea Bolest břicha	Gastritida Zvracení Gastroezofageální refluxní nemoc Dyspepsie	Hematochezie Zácpa
Poruchy jater a žlučových cest			Zvýšení gama-GT Zvýšení aspartát aminotransferázy (AST)
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka	Kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Svalové křeče a svalová slabost Myalgie Bolest v zádech	Zvýšení kreatinfosfokinázy (CPK) v krvi
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Malátnost Asténie Únava	

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

\* V klinických studiích a po uvedení přípravku na trh byly hlášeny vzácné případy výskytu sebevražedných představ a chování včetně sebevraždy. Pacienty a ošetřující osoby je třeba instruovat, aby předepisujícímu lékaři oznámili výskyt jakýchkoliv sebevražedných představ (viz též bod 4.4).

#### Další speciální populace

U pacientů  $\geq 75$  let nebo starších léčených roflumilastem byl ve studii RO-2455-404-RD pozorován vyšší výskyt poruch spánku (zejména nespavosti) než u pacientů léčených placebem (3,9 % vs. 2,3 %). Pozorovaný výskyt poruch spánku byl vyšší také u pacientů mladších 75 let léčených roflumilastem než u pacientů léčených placebem (3,1 % vs. 2,0 %).

U pacientů s počáteční tělesnou hmotností  $< 60$  kg léčených roflumilastem byl ve studii RO-2455-404-RD pozorován vyšší výskyt poruch spánku (zejména nespavosti) než u pacientů léčených placebem (6,0 % vs. 1,7 %). Výskyt poruch spánku činil u pacientů s počáteční tělesnou hmotností  $\geq 60$  kg léčených roflumilastem 2,5 % a u pacientů léčených placebem 2,2 %.

#### Souběžná léčba s dlouhodobě působícími antagonisty muskarinových receptorů (LAMA)

V průběhu studie RO-2455-404-RD byl u pacientů, souběžně léčených roflumilastem a dlouhodobě působícími antagonisty muskarinových receptorů (LAMA) plus souběžně léčených inhalačními kortikosteroidy (ICS) a dlouhodobě působícími B<sub>2</sub> agonisty (LABA), pozorován vyšší výskyt snížení tělesné hmotnosti, snížené chuti k jídlu, bolesti hlavy a deprese než u pacientů léčených pouze

souběžným podáváním roflumilastu, ICS a LABA. Rozdíl ve výskytu mezi roflumilastem a placebem byl kvantitativně větší při souběžném podávání LAMA u snížení hmotnosti (7,2 % vs. 4,2 %), snížení chuti k jídlu (3,7 % vs. 2,0 %), bolesti hlavy (2,4 % vs. 1,1 %) a deprese (1,4 % vs. -0,3 %).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

#### Příznaky

Ve studiích fáze I byly po jednorázových perorálních dávkách 2500 mikrogramů a jedné dávce 5000 mikrogramů (desetinásobek doporučené dávky) se zvýšenou četností pozorovány následující symptomy:

bolest hlavy, gastrointestinální poruchy, závratě, palpitace, mírné točení hlavy, lepkavé vlhko po těle a arteriální hypotenze.

#### Léčba

V případě předávkování se doporučuje nasazení vhodné podpůrné péče. Jelikož roflumilast se z velké části váže na proteiny krevní plazmy, není pravděpodobné, že by hemodialýza byla účinnou metodou k jeho eliminaci z těla. Není známo, zda je roflumilast dialyzovatelný peritoneální dialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest, jiná systémová léčiva respiračního systému, s obstrukcí dýchacích cest, ATC kód: R03DX07

#### Mechanismus účinku

Roflumilast, inhibitor PDE 4, je nesteroidní protizánětlivá látka působící na systémový a plicní zánět spojený s CHOPN. Mechanismem účinku je inhibice PDE4, což je hlavní enzym metabolizující cyklický adenosinmonofosfát (cAMP), který se nachází ve strukturálních a zánětlivých buňkách významných pro patogenezi CHOPN. Roflumilast působí na varianty řetězce PDE 4A, 4B a 4D s podobnou potencí na nanomolární úrovni. Afinitita vůči variantě řetězce PDE 4C je 5x až 10x nižší. Tento mechanismus účinku a selektivita platí i pro roflumilast N-oxid, který je hlavním aktivním metabolitem roflumilastu.

#### Farmakodynamické účinky

Inhibice PDE 4 vede ke zvýšení intracelulárních hladin cAMP a v experimentálních modelech, zmírňuje poruchu funkce leukocytů, buněk vaskulárních hladkých svalů v dýchacích cestách a plicích, endoteliálních buněk a epiteliálních buněk v dýchacích cestách a fibroblastů, souvisejících s CHOPN. Po *in vitro* stimulaci lidských neutrofilů, monocytů, makrofágů či lymfocytů, roflumilast a roflumilast N-oxid brání uvolňování zánětlivých mediátorů, např. leukotrienu B<sub>4</sub>, reaktivních druhů kyslíku, tumor nekrotizujícího faktoru  $\alpha$ , interferonu  $\gamma$  a granzymu B.

U pacientů s CHOPN roflumilast snižuje počet neutrofilů ve sputu. Roflumilast zároveň omezuje vnikání neutrofilů a eosinofilů do dýchacích cest u zdravých dobrovolníků vystavených endotoxinům.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Ve dvou konfirmačních replikovaných jednoletých studiích (M2-124 a M2-125) a dvou doplňkových šestiměsíčních studiích (M2-127 a M2-128) bylo randomizováno a léčeno 4768 pacientů, z nichž 2374 užívalo roflumilast. Uspořádání studie bylo dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, s paralelními skupinami.

Jednoleté studie zahrnovaly pacienty s anamnézou těžké až velmi těžké CHOPN [FEV<sub>1</sub> (usilovně vydechnutý objem za jednu vteřinu) ≤50% náležitě hodnoty] spojené s chronickou bronchitidou, s nejméně jednou dokumentovanou exacerbací v předchozím roce a se symptomy na počátku určenými dle skóre kašle a sputa. V těchto studiích bylo povoleno použití dlouhodobě působících beta-agonistů (LABA), které byly použity u přibližně 50% studované populace. Krátkodobě působící anticholinergika (SAMA) byla povolena u pacientů, kteří neužívali LABA. Záchraná medikace (salbutamol nebo albuterol) byla povolena používat dle potřeby. Použití inhalačních kortikosteroidů a teofylinu bylo v těchto studiích zakázáno. Pacienti bez exacerbací v anamnéze byli vyloučeni.

V souhrnné analýze jednoletých studií M2-124 a M2-125 roflumilast 500 mikrogramů podávaný jednou denně signifikantně zlepšil funkci plic ve srovnání s placebem, průměrně o 48 ml (FEV<sub>1</sub> před podáním bronchodilatancia, primární ukazatel, p<0,0001) a o 55 ml (FEV<sub>1</sub> po podání bronchodilatancia, p<0,0001). Zlepšení funkce plic bylo zřejmé při první lékařské prohlídce po 4 týdnech a udrželo se po dobu až jednoho roku (konec období léčby). Četnost výskytu (u 1 pacienta za rok) středně vážných exacerbací (vyžadujících použití systémových glukokortikoidů) či vážných exacerbací (vyžadujících hospitalizaci a/nebo vedoucích k úmrtí) po 1 roce byla 1,142 u roflumilastu a 1,374 u placeba, což odpovídá snížení relativního rizika o 16,9 % (95 % IS: 8,2 % až 24,8 %) (primární ukazatel, p=0,0003). Účinky byly podobné a nezávisely na předchozí léčbě inhalačními kortikosteroidy či základní léčbě LABA. V podskupině pacientů s výskytem četných exacerbací v anamnéze (nejméně 2 exacerbace v posledním roce) byla četnost exacerbací 1,526 u roflumilastu a 1,941 u placeba, což odpovídá snížení relativního rizika o 21,3 % (95 % IS: 7,5 % až 33,1 %). Roflumilast signifikantně snížil procento exacerbací ve srovnání s placebem v podskupině pacientů se středně těžkou CHOPN.

Počet středně vážných nebo vážných exacerbací při léčbě roflumilastem a LABA ve srovnání s placebem a LABA se snížil průměrně o 21 % (p=0,0011). U pacientů bez souběžné léčby LABA bylo zaznamenáno příslušné snížení exacerbací průměrně o 15 % (p=0,0387). Počet pacientů, kteří zemřeli z jakékoli příčiny, byl stejný u pacientů léčených placebem i u pacientů léčených roflumilastem (42 úmrtí v každé skupině; 2,7 % v každé skupině; souhrnná analýza).

Do dvou podpůrných jednoletých studií (M2-111 a M2-112) bylo zařazeno a randomizováno celkem 2690 pacientů. Na rozdíl od dvou ověřovacích studií však nebyla pro zařazení pacientů požadována anamnéza chronické bronchitidy a exacerbací CHOPN. Inhalační kortikosteroidy byly používány u 809 (61 %) pacientů léčených roflumilastem, avšak podávání LABA a teofylinu bylo zakázáno. Roflumilast 500 mikrogramů podávaný jednou denně signifikantně zlepšil funkci plic ve srovnání s placebem, průměrně o 51 ml (FEV<sub>1</sub> před podáním bronchodilatancia, p<0,0001) a o 53 ml (FEV<sub>1</sub> po podání bronchodilatancia, p<0,0001). Četnost exacerbací (dle definice v protokolech) nebyla roflumilastem v jednotlivých studiích signifikantně snížena (relativní snížení rizika 13,5 % ve studii M2-111 a 6,6 % ve studii M2-112; p= nesignifikantní). Četnost nežádoucích účinků byla nezávislá na souběžné léčbě inhalačními kortikosteroidy.

Do dvou šestiměsíčních podpůrných studií (M2-127 a M2-128) byli zařazeni pacienti s anamnézou CHOPN po dobu nejméně 12 měsíců před začátkem studie. Obě studie zařadily středně vážně či vážně nemocné pacienty s nereverzibilní obstrukcí dýchacích cest a FEV<sub>1</sub> 40 % až 70 % náležitě hodnoty. Roflumilast nebo placebo byly přidány ke kontinuální léčbě dlouhodobě působícím bronchodilatanciem, zejména salmeterolem ve studii M2-127 nebo tiotropiem ve studii M2-128. V obou šestiměsíčních studiích se hodnota FEV<sub>1</sub> před podáním bronchodilatancia signifikantně zlepšila o 49 ml (primární ukazatel, p<0,0001) nad rámec bronchodilatačního účinku souběžné léčby salmeterolem ve studii M2-127 a o 80 ml (primární ukazatel, p<0,0001) nad rámec účinku souběžné léčby tiotropiem ve studii M2-128.

Studie RO-2455-404-RD byla jednoletá studie u pacientů s CHOPN a s FEV<sub>1</sub> <50 % před podáním bronchodilatancia na začátku studie s predikcí normálních a s anamnézou častých exacerbací. Studie posuzovala účinnost roflumilastu na četnost exacerbací CHOPN u pacientů léčených fixními kombinacemi LABA a inhalačních kortikosteroidů ve srovnání s placebem. Celkem bylo randomizováno 1935 pacientů k dvojitě zaslepené medikaci a přibližně 70 % z nich užívalo v průběhu studie také dlouhodobě působící antagonisty muskarinových receptorů (LAMA). Primárním cílovým ukazatelem bylo snížení četnosti středně těžkých nebo těžkých exacerbací CHOPN u jednoho pacienta



za rok. Četnost těžkých exacerbací CHOPN a změny FEV<sub>1</sub> byly hodnoceny jako klíčové sekundární cílové ukazatele.

Tabulka 2. Shrnutí cílových ukazatelů exacerbací CHOPN ve studii RO-2455-404-RD

Kategorie exacerbace	Model analýzy	Četnost (n) roflumilast (N=969)	Četnost (n) placebo (N=966)	Poměr roflumilast/placebo			Dvoustanná hodnota p
				Poměr četnosti	Změna (%)	95% IS	
Středně těžká nebo těžká	Poissonova regrese	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753, 1,002	0,0529
Středně těžká	Poissonova regrese	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775, 1,078	0,2875
Těžká	Negativní binomická regrese	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601, 0,952	0,0175

U pacientů léčených roflumilastem byla ve srovnání s pacienty léčenými placebem po dobu 52 týdnů tendence ke snížení středně těžkých nebo těžkých exacerbací, která nedosáhla statistické významnosti (tabulka 2). Předem specifikovaná analýza citlivosti pomocí modelu negativní binomické regrese vykazovala statisticky významný rozdíl -14,2 % (poměr četnosti: 0,86; 95 % IS: 0,74 až 0,99).

Poměry četnosti analýzy podle protokolu pomocí Poissonovy regrese a analýzy nevýznamné citlivosti na předčasné ukončení podle léčebného záměru pomocí Poissonovy regrese činily u první analýzy 0,81 (95 % IS: 0,69 až 0,94) a u druhé 0,89 (95 % IS: 0,77 až 1,02).

Snížení bylo dosaženo v podskupině pacientů souběžně léčených LAMA (poměr četnosti: 0,88; 95 % IS: 0,75 až 1,04) i v podskupině pacientů neléčených LAMA (poměr četnosti: 0,83; 95 % IS: 0,62 až 1,12).

Četnost těžkých exacerbací byla v celkové skupině pacientů (poměr četnosti: 0,76; 95 % IS: 0,60 až 0,95) ve srovnání s pacienty léčenými placebem snížena, a to s četností 0,24 u 1 pacienta za rok v porovnání s četností 0,32 u 1 pacienta za rok ve skupině s placebem. Podobného snížení bylo dosaženo v podskupině pacientů souběžně léčených LAMA (poměr četnosti: 0,77; 95 % IS: 0,60 až 0,99) a v podskupině pacientů neléčených LAMA (poměr četnosti: 0,71; 95 % IS: 0,42 až 1,20).

Roflumilast zlepšil funkci plic po 4 týdnech (byl podáván po dobu 52 týdnů). FEV<sub>1</sub> po podání bronchodilatancia se u skupiny s roflumilastem zvýšil o 52 ml (95 % IS: 40, 65 ml) a u skupiny s placebem snížil o 4 ml (95 % IS: -16, 9 ml). FEV<sub>1</sub> po podání bronchodilatancia vykazoval klinicky významné zlepšení ve prospěch roflumilastu - o 56 ml více než u placeba (95 % IS: 38, 73 ml).

Sedmnáct (1,8 %) pacientů ve skupině s roflumilastem a 18 (1,9 %) pacientů ve skupině s placebem zemřelo v průběhu dvojitě zaslepené léčby z jakékoli příčiny a 7 (0,7 %) pacientů v každé skupině z důvodu exacerbace CHOPN. Podíl pacientů, kteří během období dvojitě zaslepené léčby zaznamenali nejméně 1 nežádoucí příhodu, činil 648 (66,9 %) pacientů ve skupině s roflumilastem a 572 (59,2 %) pacientů ve skupině s placebem. Nežádoucí účinky roflumilastu pozorované ve studii RO-2455-404-RD byly v souladu s účinky, které jsou již zahrnuty do bodu 4.8.

Ve skupině s roflumilastem ukončilo léčbu v rámci studie z jakékoli příčiny více pacientů (27,6 %) než ve skupině s placebem (19,8 %) (poměr četnosti: 1,40; 95 % IS: 1,19 až 1,65). Hlavními důvody pro ukončení léčby byly odvolání souhlasu s léčbou a hlášené nežádoucí příhody.

### Pediatrická populace

Evropská léková agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s roflumilastem ve všech podskupinách pediatrické populace u chronické obstrukční plicní nemoci (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Roflumilast je u člověka rozsáhle metabolizován, přičemž vzniká hlavní farmakodynamicky aktivní metabolit, roflumilast N-oxid. Jelikož roflumilast i roflumilast N-oxid přispívají k inhibičnímu účinku PDE 4 *in vivo*, farmakokinetické úvahy jsou založeny na celkovém inhibičním účinku PDE 4 (tj. celková expozice roflumilastem a roflumilast N-oxidem).

### Absorpce

Absolutní biologická dostupnost roflumilastu po podání perorální dávky 500 mikrogramů činí přibližně 80 %. Maximální plazmatické koncentrace roflumilastu je obvykle dosaženo přibližně za hodinu po podání (rozmezí 0,5 až 2 hodiny) nalačno. Maximální koncentrace metabolitu N-oxidu je dosaženo asi za osm hodin (rozmezí 4 až 13 hodin). Konzumace jídla neovlivňuje celkový inhibiční účinek PDE 4, ale prodlužuje dobu do nástupu maximální koncentrace ( $t_{max}$ ) roflumilastu o jednu hodinu a snižuje  $C_{max}$  přibližně o 40 %.  $C_{max}$  a  $t_{max}$  roflumilast N-oxidu však nejsou ovlivněny.

### Distribuce v organismu

Vazba roflumilastu na proteiny krevní plazmy je přibližně 99 % a roflumilast N-oxidu 97 %. Distribuční objem jedné dávky 500 mikrogramů roflumilastu činí asi 2,9 l/kg. Vzhledem k fyzikálně-chemickým vlastnostem se roflumilast rychle distribuuje do orgánů a tkání včetně tukové tkáně u myši, morčat a potkanů. Časná distribuční fáze s významnou penetrací do tkání je následována významnou fází eliminace z tukové tkáně, nejpravděpodobněji v důsledku významného rozkladu původní látky na roflumilast N-oxid. Tyto studie u potkanů s radioaktivně označeným roflumilastem také naznačují nízkou prostupnost přes hematoencefalickou bariéru. Neexistují důkazy specifické kumulace či retence roflumilastu nebo jeho metabolitů v orgánech a tukové tkáni.

### Biotransformace

Roflumilast je rozsáhle metabolizován reakcemi fáze I (cytochrom P450) a fáze II (konjugace). N-oxid je hlavním metabolitem pozorovaným v plazmě u člověka. Plazmatická AUC metabolitu N-oxidu je průměrně asi 10x vyšší než plazmatická AUC roflumilastu. Proto je N-oxid považován za hlavního účastníka celko-vého inhibičního účinku PDE4 *in vivo*.

*In vitro* studie a klinické studie interakcí nasvědčují tomu, že metabolizace roflumilastu na jeho metabolit N-oxid je zprostředkována CYP1A2 a 3A4. Na základě dalších *in vitro* výsledků získaných na lidských jaterních mikrozomech neinhibují terapeutické plazmatické koncentrace roflumilastu a roflumilast N-oxid CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 či 4A9/11. Proto existuje jen nízká pravděpodobnost relevantních interakcí s látkami metabolizovanými těmito enzymy cytochromu P450. Kromě toho *in vitro* studie neprokázaly indukci CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 nebo 3A4/5 a pouze slabou indukci CYP2B6 roflumilastem.

### Eliminace z organismu

Plazmatická clearance po krátkodobé intravenózní infúzi roflumilastu je asi 9,6 l/hod. Po perorální dávce je střední plazmatický efektivní poločas roflumilastu přibližně 17 hodin a jeho metabolitu N-oxidu přibližně 30 hodin. Rovnovážné plazmatické koncentrace roflumilastu jsou dosaženy přibližně za 4 dny a jeho metabolitu N-oxidu přibližně za 6 dní po dávkování jednou denně. Po intravenózním či perorálním podání radioaktivně označeného roflumilastu bylo asi 20 % radioaktivity zjištěno ve stolici a 70 % v moči ve formě neaktivních metabolitů.

### Linearita/Nelinearita

Farmakokinetika roflumilastu a jeho metabolitu N-oxidu je úměrná dávce v rozmezí dávek 250 až 1000 mikrogramů.

### Speciální populace

U starších osob, žen a osob jiné než bílé barvy pleti byl celkový inhibiční účinek na PDE4 zvýšen. Celkový inhibiční účinek na PDE 4 byl mírně snížen u kuřáků. Žádné z těchto změn nebyly považovány za klinicky významné. U těchto pacientů se nedoporučuje žádná úprava dávky. Kombinace faktorů, např. nekuřačka černé pleti, může vést ke zvýšení expozice a trvalé nesnášenlivosti. V takovém případě je třeba léčbu roflumilastem přehodnotit (viz bod 4.4).

Ve studii RO-2455-404 bylo zjištěno, že ve srovnání s celkovou populací je celkový inhibiční účinek na PDE 4 stanovený z nevázaných frakcí *ex vivo* o 15 % vyšší u pacientů  $\geq 75$  let a o 11 % vyšší u pacientů s počáteční tělesnou hmotností  $< 60$  kg (viz bod 4.4).

### *Renální poškození*

Celkový inhibiční účinek na PDE 4 se snížil o 9 % u pacientů se závažným renálním poškozením (clearance kreatininu 10-30 ml/min). Není nutná úprava dávkování.

### *Jaterní poškození*

Farmakokinetika roflumilastu v dávce 250 mikrogramů jednou denně byla hodnocena u 16 pacientů s mírným až středně vážným jaterním poškozením stupně A a B dle Child-Pughovy klasifikace. U těchto pacientů se celkový inhibiční účinek na PDE 4 snížil asi o 20 % u stupně A dle Child-Pughovy klasifikace a asi o 90 % u stupně B dle Child-Pughovy klasifikace. Simulace nasvědčují úměrnosti dávky 250 a 500 mikrogramů roflumilastu u pacientů s mírným až středně vážným jaterním poškozením. U pacientů s poškozením stupně A dle Child-Pughovy klasifikace je nutná opatrnost (viz bod 4.2). Pacienti se středně vážným až vážným jaterním poškozením stupně B či C dle Child-Pughovy klasifikace nesmí roflumilast užívat (viz bod 4.3).

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neexistují důkazy imunotoxického potenciálu, senzibilizace kůže či fototoxického potenciálu.

Ve spojitosti s toxickým účinkem na nadvarlata u potkanů bylo pozorováno mírné snížení fertility u samců. U jiných hlodavců či jiných zvířecích druhů včetně opic nebyla pozorována toxicita pro varlata či změny ve vlastnostech spermatu, a to ani po vysokých dávkách.

V jedné ze dvou studií embryonálního vývoje u potkanů byl po podání dávky toxické pro matku pozorován vyšší výskyt neúplné osifikace lebky. V jedné ze tří studií fertility a embryonálního vývoje u potkanů byly pozorovány ztráty plodu po implantaci vajíčka. Tyto poimplantační ztráty nebyly pozorovány u králíků.

U myši bylo zaznamenáno prodloužení gestace.

Význam těchto zjištění pro člověka není znám.

Většina příslušných zjištění ve farmakologických studiích bezpečnosti a toxikologických studiích se projevila po vyšších dávkách a expozici, než jaké jsou zamýšleny pro klinické použití. Tato zjištění sestávala zejména z gastrointestinálních nálezů (tj. zvracení, zvýšení žaludeční sekrece, žaludeční eroze, zánět střeva) a srdečních nálezů (tj. fokální hemoragie, depozita hemosiderinu a infiltrace lymfohistiocytárních buněk do pravé síně u psů, snížení krevního tlaku a zrychlení srdečního tepu u potkanů, morčat a psů).

Toxické účinky na nosní sliznici u hlodavců byly pozorovány ve studiích toxicity po opakovaném podávání a studiích kancerogenity. Tyto účinky jsou zřejmě vyvolány ADCP (4-amino-3,5-dichloro-pyridin) N-oxidem tvořeným speciálně v čichové sliznici hlodavců se specifickou vazebnou afinitou u těchto druhů (tj. myš, potkan a křeček).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Monohdrát laktosy

Kukuřičný škrob

Povidon K90

Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva

Hypromelosa

Makrogol 4000

Oxid titaničitý (E171)

Žlutý oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PVDC Al blistry v baleních obsahujících 10, 14, 28, 30, 84, 90 nebo 98 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Švédsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/10/636/001-007

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 5. července 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 24. dubna 2015

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Takeda GmbH  
Výrobní místo Oranienburg  
Lehnitzstrasse 70-98  
D-16515 Oranienburg  
Německo

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci si musí nechat odsouhlasit obsah a formu aktualizovaného vzdělávacího materiálu oprávněnou národní autoritou daného státu.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) musí zajistit, aby všichni odborní pracovníci ve zdravotnictví, u nichž se předpokládá, že budou přípravek Daxas předepisovat, obdrželi aktualizovaný vzdělávací balíček.

Vzdělávací balíček má obsahovat následující položky:

- Souhrn údajů o přípravku a příbalovou informaci k přípravku Daxas.
- Vzdělávací materiál pro lékaře.

- Kopie karet pro pacienta k předání pacientům nebo ošetřujícím osobám před předepsáním přípravku Daxas.

Vzdělávací materiál pro předepisujícího lékaře by měl obsahovat následující důležité informace o:

- Konkrétní schválené indikaci.
- O skutečnosti, že Daxas není určen pro léčbu jiných pacientů s chronickým obstrukčním plicním onemocněním (CHOPN) mimo schválené indikace, ani pro používání u pacientů s astmatem nebo nedostatkem alfa lantitrypsinu.
- Nutnosti informovat pacienty o rizicích při užívání přípravku Daxas a upozorněních pro bezpečné užívání zahrnujících následující rizika:
  - Riziku snížení tělesné hmotnosti u pacientů s podváhou a nutnosti monitorování tělesné hmotnosti při každé kontrole a ukončení léčby v případě nevysvětlitelného a klinicky znepokojujícího úbytku hmotnosti. Pacienti by měli být instruováni, aby se v pravidelných intervalech sami vážili a zaznamenávali svou tělesnou hmotnost do karty pacienta.
  - Riziku psychiatrických poruch jako nespavost, úzkost, deprese u pacientů užívajících přípravek Daxas a potenciálním riziku sebevraždy. Byly pozorovány vzácné případy sebevražedných představ a chování včetně dokonané sebevraždy u pacientů s anamnézou deprese nebo bez ní, obvykle v prvních týdnech léčby. Lékaři musí pečlivě zhodnotit poměr mezi přínosem a rizikem této léčby u pacientů se stávajícími psychiatrickými poruchami nebo depresí v anamnéze. Daxas se nedoporučuje u pacientů s depresí v anamnéze, spojené se sebevražednými představami nebo chováním. Pokud pacienti trpí novými nebo zhoršujícími se psychiatrickými příznaky nebo pokud se vyskytnou sebevražedné představy nebo pokus o sebevraždu, doporučuje se léčbu přípravkem Daxas přerušit .
  - Pacienty a ošetřující osoby je třeba požádat, aby hlásili veškeré změny v chování pacienta, změny nálady nebo sebevražedné představy.
  - Potenciálním riziku maligních nádorů a nedostatečné zkušenosti u pacientů s nádorovým onemocněním v minulosti. Léčba přípravkem Daxas by neměla být zahajována nebo by měla být ukončena u pacientů s nádorovým onemocněním (s výjimkou karcinomu bazálních vrstev buněk pokožky).
  - O tom, že u speciálních populací by mohlo dojít ke zvýšené expozici a zvýšenému riziku přetrvávající nesnášenlivosti:
    - Ve speciálních populacích se zvýšenou inhibicí PDE4, jako u žen černé pleti – nekuřáček;
    - U pacientů, kteří jsou souběžně léčeni inhibitory CYP1A2/2C19/3A4 (jako např. fluvoxaminem a cimetidinem) nebo inhibitory CYP1A2/3A4 (jako např. enoxacin).
  - Potenciálním riziku infekcí: léčba přípravkem Daxas by neměla být zahajována nebo by měla být přerušena u pacientů s latentními infekcemi, jako je tuberkulóza, virová hepatitida nebo infekce virem herpes.
  - Nedostatečných zkušenostech u pacientů s infekcí HIV nebo aktivní hepatitidou, se závažnými imunologickými chorobami (tj. roztroušenou sklerózou, lupus erythematosus, multifokální leukoencefalopatií) nebo pacientů léčených pomocí imunosupresivní terapie (jiné než krátkodobými systémovými kortikosteroidy), a o tom, že u těchto pacientů by léčba přípravkem Daxas neměla být zahájena nebo by měla být ukončena.
  - Potenciálním riziku na srdce: Daxas nebyl hodnocen u pacientů s kongestivním srdečním selháním (stupeň NYHA 3 a 4), a proto se u této populace nedoporučuje.



- Omezené nebo chybějící informací v případě pacientů se zhoršenou funkcí jater. U pacientů se středně závažným až závažným zhoršením funkce jater (klasifikace dle Childa a Puga B nebo C) je Daxas kontraindikován. Klinická data jsou považována za nedostatečná pro doporučení úpravy dávky a u pacientů s mírným zhoršením funkce jater (klasifikace dle Childa a Puga A).
- Nedostatečných klinických údajích pro podporu kombinace s theofylinem a o tom, že se tato kombinace nedoporučuje.

### **Karta pacienta**

Karta pacienta by měla obsahovat následující klíčové části:

Pacienti by měli oznámit svému lékaři, jestli se u nich v minulosti vyskytlo některé z následujících onemocnění nebo některý z následujících stavů:

- nádorové onemocnění,
- nespavost, úzkost, deprese, sebevražedné představy nebo chování,
- roztroušená skleróza nebo systémový lupus erythematosus (SLE),
- infekce tuberkulózou, herpes virem, hepatitida, HIV.

Pacienti nebo jejich ošetřující osoby by měli svému lékaři oznámit, jestliže se u pacienta projeví příznaky svědčící o:

- nespavosti, úzkosti, depresi, změnách v chování nebo nálad, sebevražedných představách nebo chování,
- závažné infekci.

Pacienti by měli svému lékaři sdělit, zda užívají jakékoli jiné léky.

Informaci, že Daxas může vyvolávat úbytek tělesné hmotnosti, a pacienti by se proto měli sami pravidelně vážit a zaznamenávat svou tělesnou hmotnost do karty pacienta.

V kartě pacienta by měl být vymezen oddíl, kam pacienti mohou zaznamenávat svou hmotnost a datum, kdy se sami zvážíli, a měli by být požádáni, aby kartu pacienta přinesli na každou kontrolu u lékaře.

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

<b>Popis</b>	<b>Termín splnění</b>
ANX 2.1 – Držitel rozhodnutí o registraci se zavazuje provést dlouhodobou komparativní observační studii bezpečnosti. Tato studie by měla patřičně porovnat výskyt mortality z různých příčin, výskyt závažných kardiovaskulárních příhod, výskyt nových diagnóz rakoviny, dále hospitalizace z různých příčin, hospitalizace v souvislosti s respiračním onemocněním, sebevraždy nebo hospitalizace z důvodu pokusu o sebevraždu a nové diagnózy deprese, a dále výskyt tuberkulózy nebo virové hepatitidy B nebo C u pacientů s CHOPN užívajících roflumilast ve srovnání s pacienty s CHOPN, kteří neužívají roflumilast.	Průběžné zprávy o studii – s každou zprávou PSUR  Závěrečná zpráva studie do 31. 3. 2021

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU****VNĚJŠÍ KRABÍČKA NA BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Daxas 500 mikrogramů, potahované tablety  
roflumilastum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje roflumilastum 500 mikrogramů

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

Obsahuje laktózu. Další údaje viz příbalová informace.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

10 potahovaných tablet  
14 potahovaných tablet  
28 potahovaných tablet  
30 potahovaných tablet  
84 potahovaných tablet  
90 potahovaných tablet  
98 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

**12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/10/636/001	10 potahovaných tablet
EU/1/10/636/002	30 potahovaných tablet
EU/1/10/636/003	90 potahovaných tablet
EU/1/10/636/004	14 potahovaných tablet
EU/1/10/636/005	28 potahovaných tablet
EU/1/10/636/006	84 potahovaných tablet
EU/1/10/636/007	98 potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Daxas 500 mikrogramů

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Daxas 500 mikrogramů tablety  
roflumilastum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR S OZNAČENÍM DNŮ**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Daxas 500 mikrogramů tablety  
roflumilastum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. JINÉ**

Pondělí Úterý Středa Čtvrtek Pátek Sobota Neděle

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**



## Příbalová informace: Informace pro pacienta

### Daxas 500 mikrogramů potahované tablety (Roflumilastum)

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky, je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

**Co naleznete v této příbalové informaci:**

1. Co je Daxas a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Daxas užívat
3. Jak se Daxas užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Daxas uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je Daxas a k čemu se používá

Daxas obsahuje léčivou látku roflumilast, je to protizánětlivý lék nazývaný inhibitor fosfodiesterázy 4. Roflumilast snižuje aktivitu fosfodiesterázy 4, což je bílkovina, která se přirozeně vyskytuje v buňkách těla.

Když se aktivita této bílkoviny sníží, ubývá i zánět v plicích. To pomáhá zastavit zužování dýchacích cest, ke kterému dochází u **chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN)**. Daxas tedy zmírňuje dýchací obtíže.

Daxas se používá k udržovací léčbě těžké CHOPN u dospělých, kteří v minulosti prodělali časté zhoršení příznaků CHOPN (tzv. exacerbace) a kteří trpí chronickou bronchitidou. CHOPN je chronické onemocnění plic, které vede k zúžení (obstrukci) dýchacích cest a k otoku a podráždění (zánětu) stěn malých dýchacích cest. To se projevuje příznaky jako kašel, sípání, pocit svírání na hrudi či dýchací obtíže. Daxas se má používat k rozšíření léčby současně s bronchodilatancii (léky rozšiřující průdušky).

#### 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Daxas užívat

**Neužívejte Daxas**

- Jestliže jste alergický/á na roflumilast nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- Jestliže máte středně těžké či těžké potíže s játry.

**Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Daxas se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

### Náhlý záchvat dušnosti

Daxas není určen k léčbě náhlého záchvatu dušnosti (akutní bronchospasmus). Pro případ dosažení úlevy při náhlém záchvatu dušnosti je velmi důležité, aby Vám lékař předepsal jiný lék, který budete mít stále u sebe pro případ takového záchvatu. Daxas Vám v této situaci nepomůže.

### Tělesná hmotnost

Měl(a) byste si pravidelně kontrolovat svou tělesnou hmotnost. Pokud během užívání tohoto přípravku zaznamenáte nezamýšlené snížení hmotnosti (které nesouvisí s dietou či cvičením), sdělte to svému lékaři.

### Další onemocnění

Daxas se nedoporučuje pacientům, kteří trpí jedním nebo vícero z následujících onemocnění:

- závažná imunologická onemocnění jako infekce HIV, roztroušená skleróza (RS), lupus erythematodes (LE), progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML);
- těžká akutní infekční onemocnění jako tuberkulóza či akutní hepatitida;
- rakovina (kromě bazaliomu, což je pomalu rostoucí druh rakoviny kůže);
- závažné poškození srdeční funkce.

U těchto stavů nejsou dostatečné zkušenosti s použitím přípravku Daxas. Jestliže Vám bylo zjištěno některé z uvedených onemocnění, měl(a) byste se poradit s lékařem.

Zkušenosti jsou též omezené u pacientů, kteří v minulosti prodělali tuberkulózu, virovou hepatitidu, herpetickou virovou infekci nebo pásový opar. Poradte se prosím se svým lékařem, pokud trpíte některým z těchto onemocnění.

### Příznaky, o kterých byste měla(a) vědět

V průběhu prvních týdnů léčby přípravkem Daxas můžete zaznamenat průjem, nevolnost, bolest břicha nebo bolest hlavy. Pokud tyto nežádoucí účinky nevymizí po prvních týdnech léčby, poradte se s lékařem.

Daxas se nedoporučuje užívat pacientům s předchozí depresí spojenou se sebevražednými představami nebo chováním. Můžete také zaznamenat nespavost, úzkost, nervozitu nebo depresivní náladu.

Informujte lékaře před zahájením léčby přípravkem Daxas, pokud trpíte jakýmkoli příznakem tohoto typu, a o jiných léčivých přípravcích, které užíváte, neboť některé z nich by mohly zvýšit pravděpodobnost výskytu těchto nežádoucích účinků. Vy nebo Váš ošetřovatel by měl také ihned informovat lékaře o jakýchkoliv změnách chování, nálady nebo o sebevražedných myšlenkách.

### **Děti a dospívající**

Daxas není určen pro děti a dospívající do 18 let.

### **Další léčivé přípravky a Daxas**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, zejména o následujících:

- lék obsahující teofylin (lék k léčbě onemocnění dýchacích cest) nebo
- lék používaný k léčbě imunologických onemocnění, např. metotrexát, azathioprin, infliximab, etanercept nebo perorální kortikosteroidy užívané dlouhodobě.
- lék obsahující fluvoxamin (lék k léčbě úzkostných poruch a deprese), enoxacin (lék k léčbě bakteriálních infekcí) nebo cimetidin (lék k léčbě žaludečních vředů nebo pálení žáhy).

Účinek přípravku Daxas může být snížen při současném užívání rifampicinu (antibiotikum) nebo fenobarbitalu, karbamazepinu či fenytoinu (léky, které jsou obvykle předepisovány k léčbě epilepsie). Poradte se s Vaším lékařem.

Daxas může být užíván současně s jinými léky používanými k léčbě CHOPN, jako jsou inhalační nebo perorálně užívané kortikosteroidy nebo bronchodilatancia (léky rozšiřující průdušky). Nepřestávejte tyto léky užívat a nesnižujte jejich dávky, pokud Vám to neporadil lékař.

### **Těhotenství a kojení**

Neužívejte přípravek Daxas, jestliže jste těhotná, plánujete otěhotnět, myslíte si, že byste mohla být těhotná, nebo jestliže kojíte. Během léčby tímto přípravkem byste neměla otěhotnět a měla byste používat účinné antikoncepční prostředky, protože Daxas může být škodlivý pro Vaše nenarozené dítě.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Daxas neovlivňuje schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **Daxas obsahuje laktózu**

Jestliže Vám lékař řekl, že trpíte nesnášenlivostí některých cukrů, před užíváním tohoto přípravku se poraďte s lékařem.

## **3. Jak se Daxas užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka je jedna tableta 500 mikrogramů jednou denně.

Tabletu zapijte trochou vody. Přípravek můžete užívat s jídlem nebo bez jídla. Tabletu užívejte každý den ve stejnou dobu.

K dosažení příznivého účinku je nutno Daxas užívat po dobu více týdnů.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Daxas, než jste měl(a)**

Jestliže jste užil(a) více tablet, než jste měl(a), můžete zaznamenat následující příznaky: bolest hlavy, pocit na zvracení, průjem, závrať, bušení srdce, malátnost, studený pot a nízký krevní tlak. Ihned informujte lékaře nebo lékárníka. Je-li to možné, vezměte si tento lék a příbalovou informaci s sebou.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít Daxas**

Jestliže si zapomenete tabletu vzít v obvyklém čase, vezměte si ji, jakmile si vzpomenete ten samý den. Jestliže jste si jeden den zapomněl(a) vzít tabletu přípravku Daxas, prostě pokračujte další den další tabletou. Nadále užívejte tento lék v obvyklém čase. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat Daxas**

Je důležité, abyste v užívání přípravku Daxas pokračoval(a) tak dlouho, jak určil Váš lékař, a to i v případě, že nemáte žádné příznaky. Jen tak bude funkce Vašich plic kontrolována.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Během prvních týdnů léčby přípravkem Daxas můžete zaznamenat průjem, pocit na zvracení, bolest břicha nebo hlavy. Pokud tyto nežádoucí účinky během prvních týdnů léčby nevymizí, poraďte se se svým lékařem.

Některé nežádoucí účinky mohou být vážné. V klinických studiích a po uvedení přípravku na trh byly hlášeny vzácné případy sebevražedných myšlenek a sebevražedného chování (včetně sebevraždy). Prosím, oznamte ihned svému lékaři, pokud byste u sebe zaznamenal(a) jakékoliv sebevražedné

myšlenky. Můžete také pocítit nespavost (často), úzkost (méně často), nervozitu (vzácně), panická ataka (vzácně) nebo depresivní náladu (vzácně).

V méně častých případech se mohou objevit alergické reakce. Alergické reakce mohou postihnout kůži a ve vzácných případech mohou způsobit otok očních víček, obličeje, rtů a jazyka, což může vést k dýchacím obtížím a/nebo k poklesu krevního tlaku a zrychlenému srdečnímu tepu. V případě alergické reakce přestaňte užívat Daxas a ihned kontaktujte svého lékaře nebo neprodleně navštivte pohotovost v nejbližší nemocnici. Vezměte s sebou veškeré léky a tuto příbalovou informaci a poskytněte kompletní informaci o vašich současných lécích.

Další nežádoucí účinky zahrnují následující:

**Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)**

- průjem, pocit na zvracení, bolest břicha
- snížení tělesné hmotnosti, snížení chuti k jídlu
- bolest hlavy

**Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 100 lidí)**

- třes, pocit točení hlavy (vertigo), závrať
- pocit rychlého nebo nepravidelného tepu srdce (palpitace)
- zánět žaludku, zvracení
- vrácení žaludeční kyseliny do jícnu (pálení žáhy), zažívací obtíže
- vyrážka
- bolest svalů, svalová slabost nebo křeče
- bolest v zádech
- pocit slabosti nebo únavy; pocit nemoci.

**Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1000 lidí)**

- zvětšení prsů u mužů
- zhoršení vnímání chuti
- infekce dýchacích cest (kromě pneumonie)
- krev ve stolici, zácpa
- zvýšení jaterních nebo svalových enzymů (zjištěné krevními testy)
- výsev pupínků (kopřivka).

**Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Daxas uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Neužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a blistru za Použitelné do. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co Daxas obsahuje

- Léčivou látkou je roflumilastum. Jedna potahovaná tableta (tableta) obsahuje 500 mikrogramů roflumilastu.
- Pomocnými látkami jsou:
  - Jádro tablety: monohydrát laktózy, kukuřičný škrob, povidon (K90), magnesium-stearát,
  - Potahová vrstva: hypromelóza, makrogol 4000, oxid titaničitý (E171) a žlutý oxid železitý (E172).

### Jak Daxas vypadá a co obsahuje toto balení

Daxas 500 mikrogramů potahované tablety jsou žluté potahované tablety ve tvaru D s vyraženým „D“ na jedné straně.

Jedno balení obsahuje 10, 14, 28, 30, 84, 90 nebo 98 potahovaných tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení

### Držitel rozhodnutí o registraci

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

### Výrobce

Takeda GmbH  
Výrobní místo Oranienburg  
Lehnitzstraße 70-98  
16515 Oranienburg  
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tel: +32 2 370 48 11

#### Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

#### България

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

#### Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

#### Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 222 807 111

#### Magyarország

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

#### Danmark

AstraZeneca A/S  
Tlf: +45 43 66 64 62

#### Malta

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

#### Deutschland

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

#### Nederland

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

#### Eesti

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

#### Norge

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

#### Ελλάδα

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

#### Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**España**

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.  
Tel: +34 91 301 91 00

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

AstraZeneca d.o.o.  
Tel: +385 1 4628 000

**Ireland**

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd  
Tel: +353 1609 7100

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Simesa S.p.A.  
Tel: +39 02 9801 1

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 245 73 00

**Portugal**

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 434 61 00

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB, o.z.  
Tel: +421 2 5737 7777

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Tato příbalová informace byla naposledy schválena**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>