

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Daxas 250 mikrogramov tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 250 mikrogramov roflumilastu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 49,7 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biela až sivobiela okrúhla tableta s priemerom 5 mm s vyrazeným „D“ na jednej strane a „250“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Daxas je indikovaný na udržiavaciu liečbu závažnej chronickej obštrukčnej choroby pľúc (CHOCHP) (FEV_1 po podaní bronchodilatátora menej ako 50% predpokladanej hodnoty) spojenej s chronickou bronchitídou u dospelých pacientov s častými exacerbáciami v anamnéze ako prídavný liek k bronchodilatačnej liečbe.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Úvodná dávka

Odporúčaná úvodná dávka je jedna tableta 250 mikrogramov roflumilastu podávaná raz denne počas 28 dní.

Táto úvodná dávka má znížiť výskyt nežiaducich reakcií a vysadenia lieku u pacienta na začiatku liečby, avšak je to subterapeutická dávka. Dávka 250 mikrogramov sa má preto používať len ako úvodná dávka (pozri časti 5.1 a 5.2).

Udržiavacia dávka

Po 28 dňoch liečby úvodnou dávkou 250 mikrogramov sa musí dávka u pacienta titrovať až na jednu tabletu 500 mikrogramov roflumilastu podávanú raz denne.

Úplný účinok roflumilastu 500 mikrogramov sa môže prejaviť až po niekoľkých týždňoch užívania (pozri časti 5.1 a 5.2). Roflumilast 500 mikrogramov sa hodnotil v klinických skúšaníach trvajúcich až 1 rok a je určený na udržiavaciu liečbu.

Osobitné populácie

Starší pacienti

Nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

Nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie pečene

Klinické údaje o podávaní roflumilastu pacientom s miernou poruchou funkcie pečene klasifikovanou ako Child-Pugh A sú nedostatočné na odporúčenie úpravy dávkovania (pozri časť 5.2), preto sa má Daxas u týchto pacientov používať s opatnosťou.

Pacienti so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene klasifikovanou ako Child-Pugh B alebo C nesmú užívať Daxas (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Použitie Daxasu sa netýka pediatrickej populácie (vo veku do 18 rokov) pre indikáciu CHOCHP.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tableta sa má prehltnúť s vodou a užívať v rovnakom dennom čase. Tableta sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Stredne ťažká až ťažká porucha funkcie pečene (Child-Pugh B alebo C).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pred začiatkom liečby majú byť všetci pacienti informovaní o rizikách Daxasu a o opatreniach pre jeho bezpečné užívanie.

Záchranné lieky

Daxas nie je indikovaný ako záchranný liek na úľavu akútnych bronchospazmov.

Zníženie hmotnosti

V štúdiách trvajúcich 1 rok (M2-124, M2-125) sa častejšie znížila telesná hmotnosť u pacientov liečených roflumilastom v porovnaní s pacientmi, ktorí užívali placebo. Po prerušení liečby roflumilastom sa u väčšiny pacientov obnovila pôvodná hmotnosť po 3 mesiacoch.

Pacientom so zníženou hmotnosťou sa má telesná hmotnosť kontrolovať pri každej návšteve.

Pacientov treba poučiť, aby si svoju hmotnosť pravidelne kontrolovali. V prípade nevysvetleného a klinicky významného zníženia hmotnosti sa má liečba roflumilastom zastaviť a naďalej sledovať telesná hmotnosť.

Osobitné klinické podmienky

Vzhľadom na chýbajúce relevantné skúsenosti sa liečba roflumilastom nemá začínať alebo už začatá liečba roflumilastom sa má zastaviť u pacientov so závažnými imunologickými ochoreniami (napr. infekcia HIV, skleróza multiplex, lupus erythematosus, progresívna multifokálna leukoencefalopatia), so závažnými akútными infekčnými ochoreniami, nádorovými ochoreniami (okrem bazálneho bunkového karcinómu) alebo u pacientov liečených imunosupresívnymi liekmi (napr. metotrexát, azatioprin, infliximab, etanercept, alebo dlhodobo liečených perorálnymi kortikosteroidmi; okrem

krátko účinkujúcich systémových kortikosteroidov). Skúsenosti s pacientmi s latentnými infekciami ako tuberkulóza, vírusová hepatitída, herpesové vírusové infekcie a herpes zoster sú obmedzené. Pacientom s kongestívnym srdcovým zlyhaním (NYHA stupeň 3 a 4) sa táto liečba neodporúča, pretože neboli sledovaní.

Psychické poruchy

Roflumilast je spojený so zvýšeným rizikom psychických porúch ako je nespavosť, úzkosť, nervozita a depresie. Zriedkavo boli pozorované prípady samovražedných úvah a správania vrátane samovraždy u pacientov s depresiou v anamnéze alebo bez nej, najčastejšie v prvých týždňoch liečby (pozri časť 4.8). Riziko a prínos začatia alebo pokračovania liečby roflumilastom sa má dôkladne zvážiť u pacientov, ktorí mali v minulosti alebo majú v súčasnosti psychické príznaky alebo ak sa uvažuje o súbežnej liečbe inými liekmi, ktoré by mohli vyvolať psychické problémy. Roflumilast sa neodporúča u pacientov s depresiou v anamnéze spojenou so samovražednými myšlienkami alebo správaním. Pacientov a ich opatrovateľov treba poučiť, aby oznámili lekárovi, ktorý predpísal liek zmeny v správaní alebo nálade alebo rozmýšľanie o samovražde. Ak pacienti trpia novými alebo zhoršujúcimi sa psychiatrickými príznakmi, alebo sa vyskytnú samovražedné myšlienky alebo pokus o samovraždu, odporúča sa liečbu roflumilastom prerušiť.

Pretrvávajúca intolerancia

Nežiaduce účinky ako hnačka, nauzea, bolesť brucha a bolesť hlavy sa vyskytujú hlavne v prvých týždňoch liečby, s postupujúcou liečbou väčšinou vymiznú. Liečbu roflumilastom však treba prehodnotiť pri pretrvávajúcej intolerancii. Výskyt je možný u osobitnej populácie s možnou vyššou expozíciou, ako sú ženy nefajčiarky čiernej pleti (pozri časť 5.2) alebo u pacientov súbežne liečených inhibítormi CYP1A2/2C19/3A4 (ako je fluvoxamín alebo cimetidín) alebo inhibítormi CYP1A2/3A4 enoxacínom (pozri časť 4.5).

Telesná hmotnosť < 60 kg

Liečba roflumilastom môže viesť k vyššiemu riziku výskytu porúch spánku (hlavne nespavosti) u pacientov so východiskovou telesnou hmotnosťou < 60 kg, kvôli celkovej vyššej inhibičnej aktivite PDE4 u týchto pacientov (pozri časť 4.8).

Teofylín

Nie sú žiadne klinické údaje, ktoré podporujú súbežnú liečbu s teofylínom ako udržiavaciu liečbu. Súbežná liečba s teofylínom sa preto neodporúča.

Obsah laktózy

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Hlavným stupňom metabolizmu roflumilastu je jeho N-oxidácia na roflumilast N-oxid prostredníctvom CYP3A4 a CYP1A2. Roflumilast aj roflumilast N-oxid majú vlastnú inhibičnú aktivitu fosfodiesterázy 4 (PDE4). Predpokladá sa, že celková inhibícia PDE4 po aplikácii roflumilastu je kombinovaný účinok oboch zložiek, roflumilastu aj roflumilast N-oxidu. Štúdie interakcií s inhibítormi CYP1A2/3A4 enoxacínom a inhibítormi CYP1A2/2C19/3A4 fluvoxamínom a cimetidínom preukázali zvýšenú celkovú PDE4 inhibičnú aktivitu o 25%, 47% a 59%. Testovaná dávka fluvoxamínu bola 50 mg. Kombinácia roflumilastu s týmito liečivami môže viesť k zvýšenej

expozícii a pretrvávajúcej intolerancii. V takomto prípade sa má liečba roflumilastom prehodnotiť (pozri časť 4.4).

Pri aplikácii rifampicínu, ktorý indukuje cytochrómový enzým P450, sa znížila celková PDE4 inhibičná aktivita približne o 60%. Použitie silných induktorov cytochrómu P450 (napr. fenobarbital, karbamazepín, fenytoín) môže preto znižovať terapeutickú účinnosť roflumilastu. Z tohto dôvodu sa pacientom užívajúcim silné inhibítory cytochrómu P450 liečba roflumilastom neodporúča.

Klinické interakčné štúdie s inhibítormi CYP3A4 erytromycínom a ketokonazolom preukázali zvýšenie celkovej inhibičnej aktivity PDE4 o 9%. Súbežná aplikácia s teofylínom spôsobila zvýšenie celkovej inhibičnej aktivity PDE4 o 8% (pozri časť 4.4). V štúdiu interakcie s perorálnymi kontraceptívami, ktoré obsahovali gestodén a etinylestradiol, sa celková PDE4 inhibičná aktivita zvýšila o 17%. Z tohto dôvodu, u pacientov, ktorí užívajú uvedené liečivá, nie je nutná úprava dávkovania.

Nezistili sa žiadne klinicky významné interakcie s inhalovaným salbutamolom, formoterolom, budezonidom a perorálne aplikovaným montelukastom, digoxínom, warfarínom, sildenafilom a midazolamom.

Súbežná aplikácia s antacidom (kombinácia hydroxidu hlinitého a hydroxidu horečnatého) nezmenila absorpciu ani farmakokinetiku roflumilastu alebo jeho N-oxidu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby. Roflumilast sa neodporúča u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Gravidita

Údaje o podávaní roflumilastu gravidným ženám sú obmedzené.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Roflumilast sa neodporúča počas gravidity.

U gravidných samíc potkanov sa preukázalo, že roflumilast prechádza placentou.

Dojčenie

Dostupné farmakokinetické údaje na zvieratách preukázali vylučovanie roflumilastu alebo jeho metabolitov do materského mlieka. Nie je možné vylúčiť riziko pre dojčené dieťa. Roflumilast sa nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

V štúdiu spermatogenézy u ľudí nemala dávka 500 mikrogramov roflumilastu žiaden účinok na parametre semena alebo reprodukčné hormóny počas 3-mesačnej liečby ani nasledujúce 3 mesiace po jej ukončení.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Daxas nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú hnačka (5,9%), pokles hmotnosti (3,4%), nauzea (2,9%), bolesť brucha (1,9%) a bolesť hlavy (1,7%). Tieto nežiaduce reakcie sa vyskytli hlavne v prvých týždňoch liečby a pokračovaním liečby väčšinou vymizli.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií v nasledujúcej tabuľke je uvedená podľa klasifikácie MedDRA:

veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

V každej skupine frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie roflumilastu v klinických štúdiách CHOCHP a postmarketingové údaje

Frekvencia	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Trieda orgánových systémov			
Poruchy imunitného systému		Precitlivenosť	Angioedém
Poruchy endokrinného systému			Gynekomastia
Poruchy metabolizmu a výživy	Zníženie hmotnosti Zníženie chuti do jedla		
Psychické poruchy	Nespavosť	Úzkosť	Samovražedné myšlienky a správanie Depresia Nervozita Záchvat paniky
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Tras Vertigo Závraty	Poruchy chuti
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Palpitácie	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Infekcie dýchacej sústavy (mimo zápalu pľúc)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka Nauzea Bolesť brucha	Gastritída Vracanie Gastroezofageálna refluxná choroba Dyspepsia	Krv v stolici Obstipácia
Poruchy pečene a žlčových ciest			Zvýšenie gamma-glutamyl transpeptidázy Zvýšenie aspartátaminotransferázy (AST)
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka	Žihľavka

Frekvencia	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Trieda orgánových systémov			
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Svalové kŕče a slabosť Bolesť svalov Bolesť chrbta	Zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy (CPK) v krvi
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Malátnosť Slabosť Únava	

Popis zvolených nežiaducich reakcií

V klinických štúdiách a po zavedení lieku na trh boli pozorované zriedkavé prípady samovražedných myšlienok a správania, vrátane samovraždy. Pacientov a opatrovateľov treba poučiť, aby oznámili predpisujúcemu lekárovi akékoľvek samovražedné myšlienky (pozri časť 4.4).

Iné osobitné populácie

Starší pacienti

Vyšší výskyt porúch spánku (hlavne nespavosti) u pacientov vo veku ≥ 75 rokov alebo starších sa pozoroval v štúdií RO-2455-404-RD u pacientov liečených roflumilastom v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (3,9% oproti 2,3%). Pozorovaný výskyt bol tiež vyšší u pacientov mladších ako 75 rokov, ktorí boli liečení roflumilastom, v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (3,1% oproti 2,0%).

Telesná hmotnosť <60 kg

Vyšší výskyt porúch spánku (hlavne nespavosti) u pacientov so východiskovou telesnou hmotnosťou < 60 kg sa pozoroval v štúdií RO-2455-404-RD u pacientov liečených roflumilastom v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (6,0% oproti 1,7%). U pacientov so východiskovou telesnou hmotnosťou ≥ 60 kg liečených roflumilastom bol výskyt 2,5% oproti 2,2% pacientov užívajúcich placebo.

Súbežná liečba s dlhodobými pôsobiacimi antagonistami muskarínových receptorov (LAMA)

Vyšší výskyt poklesu telesnej hmotnosti, zníženej chuti do jedla, bolesti hlavy a depresie sa pozoroval počas štúdie RO-2455-404-RD u pacientov súbežne užívajúcich roflumilast a dlhodobé pôsobiace antagonisy muskarínových receptorov (LAMA) spolu so súbežne inhalovanými kortikosteroidmi (ICS) a dlhodobými pôsobiacimi agonistami B₂ receptorov (LABA) v porovnaní s pacientmi, ktorí sa súbežne liečili len roflumilastom, ICS a LABA. Rozdiel výskytu medzi roflumilastom a placebom bol kvantitatívne vyšší so súbežne užívaným LAMA pre pokles hmotnosti (7,2% oproti 4,2%), zníženú chuť do jedla (3,7% oproti 2,0%), bolesť hlavy (2,4% oproti 1,1%) a depresiu (1,4% oproti -0,3%).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky

V štúdiách vo fáze I sa po jednorazových perorálnych dávkach 2 500 mikrogramov a jednej dávke 5 000 mikrogramov (desaťnásobok odporúčenej dávky) pozoroval zvýšený výskyt nasledujúcich

príznakov: bolesť hlavy, gastrointestinálne poruchy, závraty, palpitácie, mierne vertigo, zvýšené potenie a arteriálna hypotenzia.

Liečba

Pokiaľ dôjde k predávkovaniu, odporúča sa poskytnúť vhodnú podpornú medicínsku starostlivosť. Vzhľadom na to, že sa roflumilast výrazne viaže na bielkoviny, hemodialýza pravdepodobne nie je účinný spôsob na odstránenie liečiva. Nie je známe, či je roflumilast dialyzovateľný peritoneálnou dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Lieky na obštrukčné ochorenia dýchacích ciest, iné systémové liečivá ochorenia spojených s obštrukciou dýchacích ciest, ATC kód: R03DX07

Mechanizmus účinku

Roflumilast je inhibítor PDE4, nesteroidové protizápalové liečivo s cieľným účinkom na systémové a pľúcne zápalové spojené s CHOCHP. Mechanizmom účinku je inhibícia PDE 4, hlavného enzýmu, ktorý metabolizuje cyklický adenosín monofosfát (cAMP) a zistilo sa, že je dôležitý pre patogenézu CHOCHP v štruktúrnych a zápalových bunkách. Roflumilast pôsobí na spojené varianty reťazca PDE4A, 4B a 4D s podobnou potenciou na nanomolárnej úrovni. Afinita k spojenému variantu PDE4C je 5 až 10 násobne nižšia. Tento mechanizmus účinku a selektívnosť platí aj pre roflumilast N-oxid, čo je hlavný aktívny metabolit roflumilastu.

Farmakodynamické účinky

Inhibícia PDE4 vedie k zvýšeniu hladiny vnútrobunkového cAMP a v experimentálnych modeloch zmiernuje porušené funkcie leukocytov, hladkých svalov buniek dýchacích ciest a v pľúcnych cievach, endoteliálnych bunkách a epiteliálnych bunkách dýchacích ciest a fibroblastov, ktoré boli porušené dôsledkom CHOCHP. Po *in vitro* stimulácii ľudských neutrofilov, monocytov, makrofágov alebo lymfocytov roflumilast a roflumilast N-oxid potláčal uvoľňovanie mediátorov zápalu, napr. leukotriénu B₄, reaktívnych foriem kyslíka, tumor nekrotizujúceho faktoru α , interferónu γ a granzymu B.

U pacientov s CHOCHP roflumilast znižoval počet neutrofilov v spúte. Okrem toho roflumilast zoslaboval prienik neutrofilov a eozinofilov do dýchacích ciest u zdravých dobrovoľníkov, ktorým sa aplikoval endotoxín.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V dvoch konfirmačných opakovaných jednoročných štúdiách (M-124 a M-125) a v dvoch doplnujúcich šesťmesačných štúdiách (M2-127 a M2-128) bolo randomizovaných celkovo 4 768 pacientov, z toho bolo 2 374 liečených roflumilastom. Štúdie mali paralelné skupiny, boli dvojito zaslepené a kontrolované placebom.

V jednoročných štúdiách sledovali pacientov s anamnézou závažnej alebo veľmi závažnej CHOCHP [FEV₁ (úsilný expiračný objem za sekundu) \leq 50% predpokladanej hodnoty] spojenej s chronickou bronchitídou, aspoň s jednou dokumentovanou exacerbáciou v predchádzajúcom roku a s príznakmi určenými vstupnými údajmi podľa skóre kašľa a spúta. Používanie dlhodobou účinkujúcich beta-agonistov (LABA) bolo počas štúdie povolené, použilo ich približne 50% pacientov. Krátko účinkujúce anticholinergiká (SAMA) boli povolené pre pacientov, ktorí neužívali LABA. Záchranná medikácia (salbutamol alebo albuterol) bola povolená podľa potreby. Používanie inhalačných

kortikosteroidov a teofylínu bolo počas štúdie zakázané. Pacienti bez exacerbácií v anamnéze boli vylúčení.

V súhrnnej analýze jednoročných štúdií M2-124 a M2-125 roflumilast v dávke 500 mikrogramov jedenkrát denne signifikantne zlepšoval funkciu pľúc v porovnaní s placebom, priemerne o 48 ml (FEV₁ pred podaním bronchodilatátora, primárny cieľ, p<0,0001) a o 55 ml (FEV₁ po podaní bronchodilatátora, p<0,0001). Zlepšenie funkcie pľúc bolo zreteľné pri prvej návšteve po 4 týždňoch a pretrvávalo 1 rok (ukončenie liečby). Pomer (pacient/rok) stredných exacerbácií (vyžadujúcich podávanie systémových glukokortikosteroidov) alebo závažných exacerbácií (vyžadujúcich hospitalizáciu a/alebo vedúcich k úmrtiu) po jednom roku bol 1,142 u roflumilastu a 1,374 u placeba, čo zodpovedá zníženiu relatívneho rizika o 16,9% (95% IS: 8,2% až 24,8%) (primárny cieľ, p=0,0003). Účinky boli podobné, nezávislé od predchádzajúcej liečby inhalačnými kortikosteroidmi alebo liečbou LABA. V podskupine pacientov s anamnézou častých exacerbácií (aspoň 2 exacerbácie počas posledného roka), bol pomer exacerbácií 1,526 u roflumilastu a 1,941 u placeba, čo zodpovedá zníženiu relatívneho rizika o 21,3% (95% IS: 7,5% až 33,1%). Roflumilast signifikantne neznižoval výskyt exacerbácií v porovnaní s placebom v podskupine pacientov so strednou CHOCHP.

Počet stredne závažných alebo závažných exacerbácií u pacientov s roflumilastom a LABA v porovnaní s placebom a LABA sa znížil priemerne 21% (p=0,0011). Pokles exacerbácií u pacientov bez súbežnej liečby s LABA bol v priemere 15% (p=0,0387). Počet pacientov, ktorí zomreli z akýchkoľvek dôvodov, bol rovnaký v skupine pacientov, ktorí boli liečení roflumilastom alebo dostávali placebo (42 úmrtí v každej skupine; 2,7% v každej skupine; súhrnná analýza).

Do dvoch podporných randomizovaných 1 ročných štúdií (M2-111 a M2-112) bolo zaradených a randomizovaných celkovo 2 690 pacientov. Na rozdiel od dvoch konfirmatívnych štúdií sa na zaradenie do štúdie nevyžadovala anamnéza chronickej bronchitídy a CHOCHP exacerbácií. Inhalačné kortikosteroidy použilo 809 pacientov (61%), ktorí boli liečení roflumilastom, zatiaľ čo používanie LABA a teofylínu bolo zakázané. Roflumilast 500 mikrogramov jedenkrát denne signifikantne zlepšil funkciu pľúc v porovnaní s placebom, v priemere o 51 ml (FEV₁ pred podaním bronchodilatátora, p<0,0001) a o 53 ml (FEV₁ po podaní bronchodilatátora, p<0,0001). Výskyt exacerbácií (tak ako boli definované v protokoloch) v jednotlivých štúdiách roflumilast signifikantne neznižoval (zníženie relatívneho rizika: 13,5% v štúdií M2-111 a 6,6% v štúdií M2-112; p=nesignifikantné). Výskyt nežiaducich účinkov nezávisel od súbežnej liečby inhalačnými kortikosteroidmi.

Do dvoch podporných klinických štúdií (M2-127 a M2-128) boli zaradení pacienti s anamnézou CHOCHP diagnostikovanou najmenej 12 mesiacov pred zaradením do štúdie. Do oboch štúdií sa zaradili pacienti so strednou až ťažkou nereverzibilnou obštrukciou dýchacích ciest a FEV₁ 40% až 70% predpokladanej hodnoty. Roflumilast alebo placebo sa pridali k pokračujúcej liečbe dlhodobo účinkujúcim bronchodilatátorom, hlavne k salmeterolu v štúdií M2-127 alebo k tiotropiu v štúdií M2-128. V dvoch 6-mesačných štúdiách sa FEV₁ pred podaním bronchodilatátora signifikantne zlepšilo o 49 ml (primárny cieľ, p<0,0001) v súbežnej liečbe salmeterolom v štúdií M2-127 a o 80 ml (primárny cieľ, p<0,0001) v súbežnej liečbe tiotropiom v štúdií M2-128.

Štúdia RO-2455-404-RD bola jednoročná štúdia u pacientov s CHOCHP s počiatočnou hodnotou (pred podaním bronchodilatátora) FEV₁ < 50% predpokladaných normálnych a minulých častých exacerbácií. Štúdia vyhodnocovala účinok roflumilastu na mieru exacerbácií CHOCHP u pacientov liečených pevnou kombináciou LABA a inhalovaných kortikosteroidov, v porovnaní s placebom. Celkom 1 935 pacientov bolo randomizovaných do dvojito zaslepenej liečby a približne 70% tiež používalo v priebehu štúdie dlhodobo pôsobiace antagonisy muskarínových receptorov (LAMA). Primárnym cieľom bolo zníženie miery stredných alebo závažných exacerbácií CHOCHP na pacienta na rok. Miera závažných exacerbácií CHOCHP a zmeny hodnôt FEV₁ sa vyhodnocovali ako kľúčové sekundárne ciele.

Tabuľka 2. Súhrn cieľov týkajúcich sa exacerbácií CHOCHP v štúdií RO-2455-404-RD

Kategória exacerbácie	Model analýzy	Roflumilast (N=969) Miera (n)	Placebo (N=966) Miera (n)	Pomer Roflumilast/Placebo			2-stranná hodnota p
				Pomer mier	Zmena (%)	95% IS	
Stredná alebo závažná	Poissonová regresia	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753; 1,002	0,0529
Stredná	Poissonová regresia	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775; 1,078	0,2875
Závažná	negatívna binominálna regresia	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601; 0,952	0,0175

Vyskytol sa trend smerom k zníženiu stredných a závažných exacerbácií u pacientov liečených roflumilastom v porovnaní s placebom po dobu 52 týždňov, ktorý však nedosiahol štatistický význam (tabuľka 2). Predurčená analýza citlivosti s použitím modelu binominálnej regresie preukázala štatistický významný rozdiel -14,2% (pomer mier: 0,86; 95% IS: 0,74 až 0,99).

Pomery mier analýzy s Poissonovou regresiou podľa protokolu a analýzy pôvodného zámeru liečby vylučujúcej nevýznamnú citlivosť s Poissonovou regresiou boli 0,81 (95% IS: 0,69 až 0,94) a 0,89 (95% IS: 0,77 až 1,02), v uvedenom poradí.

Zníženia sa dosiahli v podskupine pacientov súbežne liečených LAMA (pomer mier: 0,88; 95% IS: 0,75 až 1,04) a v podskupine súbežne neliečenej LAMA (pomer mier: 0,83; 95% IS: 0,62 až 1,12).

Miera závažných exacerbácií sa znížila v celkovej skupine pacientov (pomer mier: 0,76; 95% IS: 0,60 až 0,95) s mierou 0,24 na pacienta/rok v porovnaní s mierou 0,32 na pacienta/rok u pacientov užívajúcich placebo. Podobné zníženie sa dosiahlo v podskupine pacientov súbežne liečenej LAMA (pomer mier: 0,77; 95% IS: 0,60 až 0,99) a v podskupine súbežne neliečenej LAMA (pomer mier: 0,71; 95% IS: 0,42 až 1,20).

Roflumilast zlepšil funkciu pľúc po 4 týždňoch (ktorá sa zachovala po dobu 52 týždňov). Hodnoty FEV₁ po podaní bronchodilatátora sa zvýšili v skupine s roflumilastom o 52 ml (95% IS: 40, 65 ml) a znížili v skupine s placebom o 4 ml (95% IS: -16, 9 ml). Hodnoty FEV₁ po podaní bronchodilatátora ukázali klinicky významné zlepšenie v prospech roflumilastu o 56 ml nad placebom (95% IS: 38, 73 ml).

Sedemnást' (1,8%) pacientov v skupine s roflumilastom a 18 (1,9%) pacientov v skupine s placebom zomrelo počas dvojito zaslepenej fázy z akýchkoľvek dôvodov a 7 (0,7%) pacientov v každej skupine zomrelo z dôvodu exacerbácie CHOCHP. Pomer pacientov, u ktorých sa vyskytol aspoň 1 nežiaduci účinok počas dvojito zaslepenej fázy bol 648 (66,9%) pacientov a 572 (59,2%) pacientov v skupinách s roflumilastom a placebom, v uvedenom poradí. Pozorované nežiaduce účinky pre roflumilast v štúdií RO-2455-404-RD boli v súlade s nežiaducimi účinkami už zahrnutými v časti 4.8.

Viac pacientov v skupine s roflumilastom (27,6%) v porovnaní s placebom (19,8%) ukončilo užívanie skúmaného lieku z akéhokoľvek dôvodu (pomer rizika: 1,40; 95% IS: 1,19 až 1,65). Najhlavnejšími dôvodmi ukončenia účasti na štúdiu boli stiahnutie súhlasu a hlásenie nežiaducich účinkov.

Skúšanie titrácie úvodnej dávky

Znášanlivosť roflumilastu bola hodnotená v 12-týždňovom randomizovanom, dvojito zaslepenom skúšaní s paralelnými skupinami (RO-2455-302-RD) u pacientov so závažnou CHOCHP súvisiacou s chronickou bronchitídou. Počas skríningu museli mať pacienti aspoň jednu exacerbáciu v predchádzajúcom roku a museli dostávať štandardnú udržiavaciu liečbu CHOCHP počas minimálne 12 týždňov. Celkovo 1 323 pacientov bolo randomizovaných, aby dostávali 500 mikrogramov roflumilastu raz denne počas 12 týždňov (n=443), 500 mikrogramov roflumilastu každý druhý deň počas 4 týždňov a potom 500 mikrogramov roflumilastu raz denne počas 8 týždňov (n=439) alebo

250 mikrogramov roflumilastu raz denne počas 4 týždňov a potom 500 mikrogramov roflumilastu raz denne počas 8 týždňov (n=441).

Počas celého obdobia štúdie 12 týždňov bolo percento pacientov, ktorí vysadili liečbu z akéhokoľvek dôvodu, štatisticky významne nižšie u pacientov, ktorí na začiatku užívali 250 mikrogramov roflumilastu raz denne počas 4 týždňov a potom 500 mikrogramov roflumilastu raz denne počas 8 týždňov (18,4%) v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali 500 mikrogramov roflumilastu raz denne počas 12 týždňov (24,6%; pomer pravdepodobnosti 0,66, 95% IS [0,47; 0,93], $p=0,017$). Miera vysadenia u pacientov, ktorí užívali 500 mikrogramov každý druhý deň počas 4 týždňov a potom 500 mikrogramov raz denne počas 8 týždňov, nebola štatisticky významne odlišná ako u pacientov, ktorí užívali 500 mikrogramov raz denne počas 12 týždňov. Percento pacientov, u ktorých sa vyskytovali sledované nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou (Treatment Emergent Adverse Event, TEAE), definované ako hnačka, nauzea, bolesť hlavy, znížená chuť do jedla, nespavosť a bolesť brucha (sekundárny cieľ), bolo štatisticky významne nižšie u pacientov, ktorí na začiatku užívali 250 mikrogramov roflumilastu raz denne počas 4 týždňov a potom 500 mikrogramov roflumilastu raz denne počas 8 týždňov (45,4%) v porovnaní s pacientmi, ktorí užívali 500 mikrogramov roflumilastu raz denne počas 12 týždňov (54,2%, pomer pravdepodobnosti 0,63, 95% IS [0,47; 0,83], $p=0,001$). Miera výskytu sledovaných TEAE u pacientov užívajúcich 500 mikrogramov každý druhý deň počas 4 týždňov a potom 500 mikrogramov raz denne počas 8 týždňov nebola štatisticky významne odlišná ako u pacientov užívajúcich 500 mikrogramov raz denne počas 12 týždňov.

Pacienti užívajúci 500 mikrogramov raz denne mali medián inhibičnej aktivity PDE4 1,2 (0,35; 2,03) a pacienti užívajúci 250 mikrogramov raz denne mali medián inhibičnej aktivity PDE4 0,6 (0,20; 1,24). Dlhodobé podávanie v dávke 250 mikrogramov nemusí indukovať dostatočnú inhibíciu PDE4 potrebnú na vyvolanie klinickej účinnosti. 250 mikrogramov raz denne je subterapeutická dávka a má sa používať len ako úvodná dávka počas prvých 28 dní (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s roflumilastom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s chronickým obštrukčným ochorením pľúc (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Roflumilast sa u ľudí extenzívne metabolizuje a tvorí sa hlavný farmakodynamicky aktívny metabolit roflumilast N-oxid. Vzhľadom na to, že roflumilast aj roflumilast N-oxid sa podieľajú na PDE4 inhibičnej aktivite in vivo, farmakokinetické pozorovania sú založené na celkovej PDE4 inhibičnej aktivite (teda celkovej expozícii roflumilastu aj roflumilast N-oxidu).

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť roflumilastu po perorálnej dávke 500 mikrogramov je približne 80%. Maximálne plazmatické koncentrácie roflumilastu sa dosahujú približne 1 hodinu po užití dávky (od 0,5 h po 2 h) nalačno. Maximálne koncentrácie metabolitu N-oxidu sa dosiahnu približne po 8 hodinách (od 4 h po 13 h). Príjem potravy neovplyvňuje PDE4 inhibičnú aktivitu, ale spomaľuje čas na dosiahnutie maximálnej koncentrácie (t_{max}) roflumilastu o 1 hodinu a znižuje C_{max} približne o 40%. C_{max} a t_{max} roflumilast N-oxidu však nie sú ovplyvnené.

Distribúcia

Na bielkoviny sa viaže približne 99% roflumilastu a 97% roflumilast N-oxidu. Distribučný objem pre jednorazovú dávku 500 mikrogramov roflumilastu je okolo 2,9 l/kg. Vzhľadom na fyzikálno-chemické vlastnosti sa roflumilast rýchlo distribuuje do orgánov a tkanív včítane tukových tkanív myší, škrečkov a potkanov. Po skorej distribučnej fáze so zjavnou penetráciou do tkanív dochádza k zjavnej eliminačnej fáze z tukových tkanív, najpravdepodobnejšie ako dôsledok rozkladu pôvodnej zlúčeniny na roflumilast N-oxid. Tieto štúdie na potkanoch s rádioaktívne značeným roflumilastom indikujú aj

nízku penetráciu cez krvno-mozgovú bariéru. Nie je žiaden dôkaz špecifickej akumulácie alebo zadržiavania roflumilastu alebo jeho metabolitov v orgánoch a tukových tkanivách.

Biotransformácia

Roflumilast sa extenzívne metabolizuje reakciami fázy I (cytochróm P450) a fázy II (konjugácia). N-oxid je hlavným metabolitom zisteným v ľudskej plazme. Plazmatické AUC metabolitu N-oxidu je priemerne 10-násobne vyššie ako plazmatické AUC roflumilastu. Preto sa predpokladá, že N-oxid sa významne podieľa na celkovej PDE4 inhibičnej aktivite *in vivo*.

Štúdie *in vitro* a štúdie klinických interakcií naznačujú, že k metabolizovaniu roflumilastu na jeho N-oxid dochádza prostredníctvom CYP1A2 a 3A4. Z ďalších výsledkov *in vitro* v mikrozómoch ľudskej pečene vyplýva, že terapeutické plazmatické koncentrácie roflumilastu a roflumilast N-oxidu neinhibujú CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 alebo 4A9/11. Z toho vyplýva, že je malá pravdepodobnosť relevantných interakcií so zlúčeninami metabolizovanými týmito P450 enzýmami. Okrem toho sa v *in vitro* štúdiách neprekázala žiadna indukcia CYP1A2, 2A6, 2a9, 2C19 alebo 3A4/5 a len slabá indukcia CYP2B6 roflumilastom.

Eliminácia

Plazmatický klírens po krátkodobej intravenóznei infúzii roflumilastu je približne 9,6 l/h. Po perorálnej dávke je stredný účinný plazmatický polčas roflumilastu a jeho metabolitu N-oxidu približne 17 a 30 hodín. Rovnovážne plazmatické koncentrácie roflumilastu a jeho metabolitu N-oxidu sa dosiahnu približne po 4 dňoch u roflumilastu a po 6 dňoch u jeho metabolitu N-oxidu po podaní jednej dávky denne. Po intravenóznom alebo perorálnom podaní rádioaktívne značeného roflumilastu sa vylúči stolicou okolo 20% rádioaktivity a 70% močom ako neaktívne metabolity.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika roflumilastu a jeho metabolitu N-oxidu sú úmerné dávke v rozsahu dávok od 250 mikrogramov po 1 000 mikrogramov.

Osobitné populácie

U starších ľudí, žien a osôb inej ako bielej pleti bola celková inhibičná aktivita PDE4 zvýšená. Celková inhibičná aktivita PDE4 bola mierne znížená u fajčiarov. Žiadna z týchto zmien sa nepovažovala za klinicky významnú. U týchto pacientov nie je potrebné upravovať dávku. Kombinácia faktorov ako nefajčiarka čiernej pleti môže viesť k zvýšenej expozícii a pretrvávajúcej netolerovateľnosti. V takomto prípade je potrebné liečbu roflumilastom prehodnotiť (pozri časť 4.4).

V štúdií RO-2455-404-RD, pri porovnaní s celkovou populáciou bola zistená celková inhibičná aktivita PDE4 určená z *ex vivo* neviazaných frakcií, o 15% vyššia u pacientov vo veku ≥ 75 rokov a o 11% vyššia u pacientov so východiskovou telesnou hmotnosťou < 60 kg (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 10-30 ml/min) bola celková inhibičná aktivita PDE4 znížená o 9%. Nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika roflumilastu v dávke 250 mikrogramov jedenkrát denne sa hodnotila u 16 pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene klasifikovanou ako Child-Pugh A a B. U týchto pacientov sa celková inhibičná aktivita PDE4 zvýšila približne o 20% u pacientov s Child-Pugh A a približne o 90% u pacientov s Child-Pugh B. Simulácie podporujú proporcionalitu dávok medzi roflumilastom 250 mikrogramov a 500 mikrogramov u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. U pacientov s Child-Pugh A je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.2). Pacienti so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene klasifikovanou ako Child-Pugh B alebo C nemajú užívať roflumilast (pozri časť 4.3).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nie je žiaden dôkaz pre imunotoxický, kožu senzibilizujúci alebo fototoxický potenciál.

V spojení epididymálnou toxicitou u potkanov bolo popísané mierne zníženie fertility samcov. Epididymálna toxicita alebo zmeny parametrov semena sa nezistili u hlodavcov alebo iných druhov včítane opíc ani pri vysokej expozícii.

V jednej z dvoch štúdií embryofetálneho vývoja u potkanov je popísaná vyššia incidencia nekompletnej osifikácie kostí lebky pri dávkach, ktoré spôsobili toxicitu u matky. V jednej z troch štúdií fertility a embryofetálneho vývoja u potkanov sa pozorovali poimplantačné straty. Poimplantačné straty sa nepozorovali u králikov. Predĺžená gestácia sa pozorovala u myší.

Závažnosť týchto pozorovaní pre človeka nie je známa.

Najzávažnejšie zistenia v štúdiách bezpečnej farmakológie a toxikológie sa pozorovali pri vysokých dávkach a expozícii dlhších ako bola predpokladaná dávka pre klinické použitie. Tieto zistenia sa týkali gastrointestinálnych nálezov (napr. vracanie, zvýšená žalúdočná sekrécia, erózie žalúdka, zápal čriev) a kardiálnych nálezov (napr. fokálnych krvácaní, hemosiderického depozitu a infiltrácie lymfo-histiocytárnych buniek do pravého atria psov, zníženie krvného tlaku a zvýšenie frekvencie srdca u potkanov, morčiat a psov).

Toxicita špecifická pre hlodavce sa pozorovala na sliznici nosa v štúdiách toxicity po opakovaných dávkach a v štúdiách karcinogenity. Predpokladá sa, že tento efekt je dôsledkom ADCP (4-amino-3,5-dichloropyridín) N-oxidu, medzi produktu, ktorý sa tvorí na očnej sliznici hlodavcov a má špecifickú väzbovú afinitu u týchto druhov (napr. myš, potkan a škrečok).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
kukuričný škrob
povidón
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC hliníkové blistre v balení po 28 tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/636/008 28 tabliet

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 5. júl 2010
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. máj 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Daxas 500 mikrogramov filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 500 mikrogramov roflumilastu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 198,64 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Žltá filmom obalená 9 mm tableta tvaru D s vyrazeným "D" na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Daxas je indikovaný na udržiavaciu liečbu závažnej chronickej obštrukčnej choroby pľúc (CHOCHP) (FEV_1 po podaní bronchodilatátora menej ako 50% predpokladanej hodnoty) spojenej s chronickou bronchitídou u dospelých pacientov s častými exacerbáciami v anamnéze ako prídavný liek k bronchodilatačnej liečbe.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Úvodná dávka

Odporúčaná úvodná dávka je jedna tableta 250 mikrogramov roflumilastu podávaná raz denne počas 28 dní.

Táto úvodná dávka má znížiť výskyt nežiaducich reakcií a vysadenia lieku u pacienta na začiatku liečby, avšak je to subterapeutická dávka. Dávka 250 mikrogramov sa má preto používať len ako úvodná dávka (pozri časti 5.1 a 5.2).

Udržiavacia dávka

Po 28 dňoch liečby úvodnou dávkou 250 mikrogramov sa musí dávka u pacienta titrovať na jednu tabletu 500 mikrogramov roflumilastu podávanú raz denne.

Maximálny účinok roflumilastu 500 mikrogramov sa môže prejaviť až po niekoľkých týždňoch užívania (pozri časti 5.1 a 5.2). Roflumilast 500 mikrogramov sa hodnotil v klinických štúdiách trvajúcich až 1 rok a je určený na udržiavaciu liečbu.

Osobitné populácie

Starší pacienti

Nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

Nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie pečene

Klinické údaje o podávaní roflumilastu pacientom s miernou poruchou funkcie pečene klasifikovanou ako Child-Pugh A sú nedostatočné na odporúčenie úpravy dávkovania (pozri časť 5.2), preto sa má Daxas u týchto pacientov používať s opatrnosťou.

Pacienti so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene klasifikovanou ako Child-Pugh B alebo C nesmú užívať Daxas (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Použitie Daxasu sa netýka pediatrickej populácie (vo veku do 18 rokov) pre indikáciu CHOCHP.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tableta sa má prehltnúť s vodou a užívať v rovnakom dennom čase. Tableta sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Stredne ťažká až ťažká porucha funkcie pečene (Child-Pugh B alebo C).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pred začiatkom liečby majú byť všetci pacienti informovaní o rizikách Daxasu a o opatreniach pre jeho bezpečné užívanie.

Záchranné lieky

Daxas nie je indikovaný ako záchranný liek na úľavu akútnych bronchospazmov.

Zníženie hmotnosti

V štúdiách trvajúcich 1 rok (M2-124, M2-125) sa častejšie znížila telesná hmotnosť u pacientov liečených roflumilastom v porovnaní s pacientmi, ktorí užívali placebo. Po prerušení liečby roflumilastom sa u väčšiny pacientov obnovila pôvodná hmotnosť po 3 mesiacoch.

Pacientom so zníženou hmotnosťou sa má telesná hmotnosť kontrolovať pri každej návšteve.

Pacientov treba poučiť, aby si svoju hmotnosť pravidelne kontrolovali. V prípade nevysvetleného a klinicky významného zníženia hmotnosti sa má liečba roflumilastom zastaviť a naďalej sledovať telesná hmotnosť.

Osobitné klinické podmienky

Vzhľadom na chýbajúce relevantné skúsenosti sa liečba roflumilastom nemá začínať alebo už začatá liečba roflumilastom sa má zastaviť u pacientov so závažnými imunologickými ochoreniami (napr. infekcia HIV, skleróza multiplex, lupus erythematosus, progresívna multifokálna leukoencefalopatia), so závažnými akútnymi infekčnými ochoreniami, nádorovými ochoreniami (okrem bazálneho bunkového karcinómu) alebo u pacientov liečených imunosupresívnymi liekmi (napr. metotrexát, azatioprin, infliximab, etanercept, alebo dlhodobo liečených perorálnymi kortikosteroidmi; okrem krátko účinkujúcich systémových kortikosteroidov). Skúsenosti s pacientmi s latentnými infekciami ako tuberkulóza, vírusová hepatitída, herpesové vírusové infekcie a herpes zoster sú obmedzené.

Pacientom s kongestívnym srdcovým zlyhaním (NYHA stupeň 3 a 4) sa táto liečba neodporúča, pretože neboli sledovaní.

Psychické poruchy

Roflumilast je spojený so zvýšeným rizikom psychických porúch ako je nespavosť, úzkosť, nervozita a depresie. Zriedkavo boli pozorované prípady samovražedných úvah a správania vrátane samovraždy u pacientov s depresiou v anamnéze alebo bez nej, najčastejšie v prvých týždňoch liečby (pozri časť 4.8). Riziko a prínos začatia alebo pokračovania liečby roflumilastom sa má dôkladne zvážiť u pacientov, ktorí mali v minulosti alebo majú v súčasnosti psychické príznaky alebo ak sa uvažuje o súbežnej liečbe inými liekmi, ktoré by mohli vyvolať psychické problémy. Roflumilast sa neodporúča u pacientov s depresiou v anamnéze spojenou so samovražednými myšlienkami alebo správaním. Pacientov a ich opatrovateľov treba poučiť, aby oznámili lekárovi, ktorý predpísal liek zmeny v správaní alebo nálade alebo rozmýšľanie o samovražde. Ak pacienti trpia novými alebo zhoršujúcimi sa psychiatrickými príznakmi, alebo sa vyskytnú myšlienky alebo pokus o samovraždu, odporúča sa liečbu roflumilastom prerušiť.

Pretrvávajúca intolerancia

Nežiaduce účinky ako hnačka, nauzea, bolesť brucha a bolesť hlavy sa vyskytujú hlavne v prvých týždňoch liečby, s postupujúcou liečbou väčšinou vymiznú. Liečbu roflumilastom však treba prehodnotiť pri pretrvávajúcej intolerancii. Výskyt je možný u osobitnej populácie s možnou vyššou expozíciou, ako sú ženy nefajčiarky čiernej pleti (pozri časť 5.2) alebo u pacientov súbežne liečených inhibítormi CYP1A2/2C19/3A4 (ako je fluvoxamín alebo cimetidín) alebo inhibítormi CYP1A2/3A4 enoxacínom (pozri časť 4.5).

Telesná hmotnosť < 60 kg

Liečba roflumilastom môže viesť k vyššiemu riziku výskytu porúch spánku (hlavne nespavosti) u pacientov s východiskovou telesnou hmotnosťou < 60 kg, kvôli celkovej vyššej inhibičnej aktivite PDE4 u týchto pacientov (pozri časť 4.8).

Teofylín

Nie sú žiadne klinické údaje, ktoré podporujú súbežnú liečbu s teofylínom ako udržiavaciu liečbu. Súbežná liečba s teofylínom sa preto neodporúča.

Obsah laktózy

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Hlavným stupňom metabolizmu roflumilastu je jeho N-oxidácia na roflumilast N-oxid prostredníctvom CYP3A4 a CYP1A2. Roflumilast aj roflumilast N-oxid majú vlastnú inhibičnú aktivitu fosfodiesterázy 4 (PDE4). Predpokladá sa, že celková inhibícia PDE4 po aplikácii roflumilastu je kombinovaný účinok oboch zložiek, roflumilastu aj roflumilast N-oxidu. Štúdie interakcií s inhibítormi CYP1A2/3A4 enoxacínom a inhibítormi CYP1A2/2C19/3A4 fluvoxamínom a cimetidínom preukázali zvýšenú celkovú PDE4 inhibičnú aktivitu o 25%, 47% a 59%. Testovaná dávka fluvoxamínu bola 50 mg. Kombinácia roflumilastu s týmito liečivami môže viesť k zvýšenej expozícii a pretrvávajúcej intolerancii. V takomto prípade sa má liečba roflumilastom prehodnotiť (pozri časť 4.4).

Pri aplikácii rifampicínu, ktorý indukuje cytochrómový enzým P450, sa znížila celková PDE4 inhibičná aktivita približne o 60%. Použitie silných induktorov cytochrómu P450 (napr. fenobarbital, karbamazepín, fenytoín) môže preto znižovať terapeutickú účinnosť roflumilastu. Z tohto dôvodu sa pacientom užívajúcim silné inhibítory cytochrómu P450 liečba roflumilastom neodporúča.

Klinické interakčné štúdie s inhibítormi CYP3A4 erytromycínom a ketokonazolom preukázali zvýšenie celkovej inhibičnej aktivity PDE4 o 9%. Súbežná aplikácia s teofylínom spôsobila zvýšenie celkovej inhibičnej aktivity PDE4 o 8% (pozri časť 4.4). V štúdiu interakcie s perorálnymi kontraceptívami, ktoré obsahovali gestodén a etinylestradiol, sa celková PDE4 inhibičná aktivita zvýšila o 17%. Z tohto dôvodu, u pacientov, ktorí užívajú uvedené liečivá, nie je nutná úprava dávkovania.

Nezistili sa žiadne klinicky významné interakcie s inhalovaným salbutamolom, formoterolom, budezonidom a perorálne aplikovaným montelukastom, digoxínom, warfarínom, sildenafilom a midazolamom.

Súbežná aplikácia s antacidom (kombinácia hydroxidu hlinitého a hydroxidu horečnatého) nezmenila absorpciu ani farmakokinetiku roflumilastu alebo jeho N-oxidu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby. Roflumilast sa neodporúča u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Gravidita

Údaje o podávaní roflumilastu gravidným ženám sú obmedzené.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Roflumilast sa neodporúča počas gravidity.

U gravidných samíc potkanov sa preukázalo, že roflumilast prechádza placentou.

Dojčenie

Dostupné farmakokinetické údaje na zvieratách preukázali vylučovanie roflumilastu alebo jeho metabolitov do materského mlieka. Nie je možné vylúčiť riziko pre dojčené dieťa. Roflumilast sa nemá používať počas laktácie.

Fertilita

V štúdiu spermatogenézy u ľudí nemala dávka 500 mikrogramov roflumilastu žiaden účinok na parametre semena alebo reprodukčné hormóny počas 3-mesačnej liečby ani nasledujúce 3 mesiace po jej ukončení.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Daxas nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú hnačka (5,9%), pokles hmotnosti (3,4%), nauzea (2,9%), bolesť brucha (1,9%) a bolesť hlavy (1,7%). Tieto nežiaduce reakcie sa vyskytli hlavne

v prvých týždňoch liečby a pokračovaním liečby väčšinou vymizli.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií v nasledujúcej tabuľke je uvedená podľa klasifikácie MedDRA:

veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

V každej skupine frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie roflumilastu v klinických štúdiách CHOCHP a postmarketingové údaje

Frekvencia	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Trieda orgánových systémov			
Poruchy imunitného systému		Precitlivenosť	Angioedém
Poruchy endokrinného systému			Gynekomastia
Poruchy metabolizmu a výživy	Zníženie hmotnosti Zníženie chuti do jedla		
Psychické poruchy	Nespavosť	Úzkosť	Samovražedné myšlienky a správanie Depresia Nervozita Záchvat paniky
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Tras Vertigo Závraty	Poruchy chuti
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Palpitácie	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Infekcie dýchacej sústavy (mimo zápalu pľúc)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka Nauzea Bolesť brucha	Gastritída Vracanie Gastroezofageálna refluxná choroba Dyspepsia	Krv v stolici Obstipácia
Poruchy pečene a žlčových ciest			Zvýšenie gamma-glutamyl transpeptidázy Zvýšenie aspartátaminotransferázy (AST)
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka	Žihľavka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Svalové kŕče a slabosť Bolesť svalov Bolesť chrbta	Zvýšenie hladiny kreatíninfosfokinázy (CPK) v krvi

Frekvencia	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Trieda orgánových systémov			
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Malátnosť Slabosť Únava	

Popis zvolených nežiaducich reakcií

V klinických štúdiách a po zavedení lieku na trh boli pozorované zriedkavé prípady samovražedných myšlienok a správania, vrátane samovraždy. Pacientov a opatrovateľov treba poučiť, aby oznámili predpisujúcemu lekárovi akékoľvek suicidálne myšlienky (pozri časť 4.4).

Iné osobitné populácie

Starší pacienti

Vyšší výskyt porúch spánku (hlavne nespavosti) u pacientov vo veku ≥ 75 rokov alebo starších sa pozoroval v štúdiu RO-2455-404-RD u pacientov liečených roflumilastom v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (3,9% oproti 2,3%). Pozorovaný výskyt bol tiež vyšší u pacientov mladších ako 75 rokov, ktorí boli liečení roflumilastom, v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (3,1% oproti 2,0%).

Telesná hmotnosť < 60 kg

Vyšší výskyt porúch spánku (hlavne nespavosti) u pacientov so východiskovou telesnou hmotnosťou < 60 kg sa pozoroval v štúdiu RO-2455-404-RD u pacientov liečených roflumilastom v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (6,0% oproti 1,7%). U pacientov so východiskovou telesnou hmotnosťou ≥ 60 kg liečených roflumilastom bol výskyt 2,5% oproti 2,2% pacientov užívajúcich placebo.

Súbežná liečba s dlhodobými pôsobiacimi antagonistami muskarínových receptorov (LAMA)

Vyšší výskyt poklesu telesnej hmotnosti, zníženej chuti do jedla, bolesti hlavy a depresie sa pozoroval počas štúdie RO-2455-404-RD u pacientov súbežne užívajúcich roflumilast a dlhodobé pôsobiace antagonisy muskarínových receptorov (LAMA) spolu so súbežne inhalovanými kortikosteroidmi (ICS) a dlhodobými pôsobiacimi agonistami B₂ receptorov (LABA) v porovnaní s pacientmi, ktorí sa súbežne liečili len roflumilastom, ICS a LABA. Rozdiel výskytu medzi roflumilastom a placebom bol kvantitatívne vyšší so súbežne užívaným LAMA pre pokles hmotnosti (7,2% oproti 4,2%), zníženú chuť do jedla (3,7% oproti 2,0%), bolesť hlavy (2,4% oproti 1,1%) a depresiu (1,4% oproti -0,3%).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

V štúdiách vo fáze I sa po jednorazových perorálnych dávkach 2 500 mikrogramov a jednej dávke 5 000 mikrogramov (desaťnásobok odporúčenej dávky) pozoroval zvýšený výskyt nasledujúcich príznakov: bolesť hlavy, gastrointestinálne poruchy, závraty, palpitácie, mierne vertigo, zvýšené potenie a arteriálna hypotenzia.

Liečba

Pokiaľ dôjde k predávkovaniu, odporúča sa poskytnúť vhodnú podpornú medicínsku starostlivosť. Vzhľadom na to, že sa roflumilast výrazne viaže na bielkoviny, hemodialýza pravdepodobne nie je účinný spôsob na odstránenie liečiva. Nie je známe, či je roflumilast dialyzovateľný peritoneálnou dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Lieky na obštrukčné ochorenia dýchacích ciest, iné systémové liečivá ochorení spojených s obštrukciou dýchacích ciest, ATC kód: R03DX07

Mechanizmus účinku

Roflumilast je inhibítor PDE4, nesteroidové protizápalové liečivo s cieľným účinkom na systémové a pľúcne zápalové spojené s CHOCHP. Mechanizmom účinku je inhibícia PDE 4, hlavného enzýmu, ktorý metabolizuje cyklický adenosín monofosfát (cAMP) a zistilo sa, že je dôležitý pre patogenézu CHOCHP v štruktúrnych a zápalových bunkách. Roflumilast pôsobí na spojené varianty reťazca PDE4A, 4B a 4D s podobnou potenciou na nanomolárnej úrovni. Afinita k spojenému variantu PDE4C je 5 až 10 násobne nižšia. Tento mechanizmus účinku a selektívnosť platí aj pre roflumilast N-oxid, čo je hlavný aktívny metabolit roflumilastu.

Farmakodynamické účinky

Inhibícia PDE4 vedie k zvýšeniu hladiny vnútrobunkového cAMP a v experimentálnych modeloch znižuje porušené funkcie leukocytov, hladkých svalov buniek dýchacích ciest a v pľúcnych cievach, endoteliálnych bunkách a epiteliálnych bunkách dýchacích ciest a fibroblastov, ktoré boli porušené dôsledkom CHOCHP. Po *in vitro* stimulácii ľudských neutrofilov, monocytov, makrofágov alebo lymfocytov roflumilast a roflumilast N-oxid potláčal uvoľňovanie mediátorov zápalu, napr. leukotriénu B₄, reaktívnych foriem kyslíka, tumor nekrotizujúceho faktoru α , interferónu γ a granzymu B.

U pacientov s CHOCHP roflumilast znižoval počet neutrofilov v spúte. Okrem toho roflumilast zoslaboval prienik neutrofilov a eozinofilov do dýchacích ciest u zdravých dobrovoľníkov, ktorým sa aplikoval endotoxín.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V dvoch konfirmačných opakovaných jednoročných štúdiách (M-124 a M-125) a v dvoch doplnujúcich šesťmesačných štúdiách (M2-127 a M2-128) bolo randomizovaných celkovo 4 768 pacientov, z toho bolo 2 374 liečených roflumilastom. Štúdie mali paralelné skupiny, boli dvojito zaslepené a kontrolované placebom.

V jednoročných štúdiách sledovali pacientov s anamnézou závažnej alebo veľmi závažnej CHOCHP [FEV₁ (úsilný expiračný objem za sekundu) \leq 50% predpokladanej hodnoty] spojenej s chronickou bronchitídou, aspoň s jednou dokumentovanou exacerbáciou v predchádzajúcom roku a s príznakmi určenými vstupnými údajmi podľa skóre kašľa a spúta. Používanie dlhodobou účinkujúcich beta-agonistov (LABA) bolo počas štúdie povolené, použilo ich približne 50% pacientov. Krátko účinkujúce anticholinergiká (SAMA) boli povolené pre pacientov, ktorí neužívali LABA. Záchraná medikácia (salbutamol alebo albuterol) bola povolená podľa potreby. Používanie inhalačných kortikosteroidov a teofylínu bolo počas štúdie zakázané. Pacienti bez exacerbácií v anamnéze boli vylúčení.

V súhrnnej analýze jednoročných štúdií M2-124 a M2-125 roflumilast v dávke 500 mikrogramov jedenkrát denne signifikantne zlepšoval funkciu pľúc v porovnaní s placebom, priemerne o 48 ml (FEV₁ pred podaním bronchodilatátora, primárny cieľ, $p < 0,0001$) a o 55 ml (FEV₁ po podaní

bronchodilatátora, $p < 0,0001$). Zlepšenie funkcie pľúc bolo zreteľné pri prvej návšteve po 4 týždňoch a pretrvávalo 1 rok (ukončenie liečby). Pomer (pacient/rok) stredných exacerbácií (vyžadujúcich podávanie systémových glukokortikosteroidov) alebo závažných exacerbácií (vyžadujúcich hospitalizáciu a/alebo vedúcich k úmrtiu) po jednom roku bol 1,142 u roflumilastu a 1,374 u placeba, čo zodpovedá zníženiu relatívneho rizika o 16,9% (95% IS: 8,2% až 24,8%) (primárny cieľ, $p = 0,0003$). Účinky boli podobné, nezávislé od predchádzajúcej liečby inhalačnými kortikosteroidmi alebo liečbou LABA. V podskupine pacientov s anamnézou častých exacerbácií (aspoň 2 exacerbácie počas posledného roka), bol pomer exacerbácií 1,526 u roflumilastu a 1,941 u placeba, čo zodpovedá zníženiu relatívneho rizika o 21,3% (95% IS: 7,5% až 33,1%). Roflumilast signifikantne neznižoval výskyt exacerbácií v porovnaní s placebom v podskupine pacientov so strednou CHOCHP. Počet stredných alebo závažných exacerbácií u pacientov s roflumilastom a LABA v porovnaní s placebom a LABA sa znížil priemerne 21% ($p = 0,0011$). Pokles exacerbácií u pacientov bez súbežnej liečby s LABA bol v priemere 15% ($p = 0,0387$). Počet pacientov, ktorí zomreli z akýchkoľvek dôvodov, bol rovnaký v skupine pacientov, ktorí boli liečení roflumilastom alebo dostávali placebo (42 úmrtí v každej skupine; 2,7% v každej skupine; súhrnná analýza).

Do dvoch podporných randomizovaných 1 ročných štúdií (M2-111 a M2-112) bolo zaradených a randomizovaných celkovo 2 690 pacientov. Na rozdiel od dvoch konfirmatívnych štúdií sa na zaradenie do štúdie nevyžadovala anamnéza chronickej bronchitídy a CHOCHP exacerbácií. Inhalačné kortikosteroidy použilo 809 pacientov (61%), ktorí boli liečení roflumilastom, zatiaľ čo používanie LABA a teofylínu bolo zakázané. Roflumilast 500 mikrogramov jedenkrát denne signifikantne zlepšil funkciu pľúc v porovnaní s placebom, v priemere o 51 ml (FEV_1 pred podaním bronchodilatátora, $p < 0,0001$) a o 53 ml (FEV_1 po podaní bronchodilatátora, $p < 0,0001$). Výskyt exacerbácií (tak ako boli definované v protokoloch) v jednotlivých štúdiách roflumilast signifikantne neznižoval (zníženie relatívneho rizika: 13,5% v štúdiu M2-111 a 6,6% v štúdiu M2-112; $p =$ nesignifikantné). Výskyt nežiaducich účinkov nezávisel od súbežnej liečby inhalačnými kortikosteroidmi.

Do dvoch podporných klinických štúdií (M2-127 a M2-128) boli zaradení pacienti s anamnézou CHOCHP diagnostikovanou najmenej 12 mesiacov pred zaradením do štúdie. Do oboch štúdií sa zaradili pacienti so strednou až ťažkou nereverzibilnou obštrukciou dýchacích ciest a FEV_1 40% až 70% predpokladanej hodnoty. Roflumilast alebo placebo sa pridali k pokračujúcej liečbe dlhodobo účinkujúcim bronchodilatátorom, hlavne k salmeterolu v štúdiu M2-127 alebo k tiotropiu v štúdiu M2-128. V dvoch 6-mesačných štúdiách sa FEV_1 pred podaním bronchodilatátora signifikantne zlepšilo o 49 ml (primárny cieľ, $p < 0,0001$) v súbežnej liečbe salmeterolom v štúdiu M2-127 a o 80 ml (primárny cieľ, $p < 0,0001$) v súbežnej liečbe tiotropiom v štúdiu M2-128.

Štúdia RO-2455-404-RD bola jednoročná štúdia u pacientov s CHOCHP s počiatočnou hodnotou (pred podaním bronchodilatátora) $FEV_1 < 50\%$ predpokladaných normálnych a minulých častých exacerbácií. Štúdia vyhodnocovala účinok roflumilastu na mieru exacerbácií CHOCHP u pacientov liečených pevnou kombináciou LABA a inhalovaných kortikosteroidov, v porovnaní s placebom. Celkom 1 935 pacientov bolo randomizovaných do dvojito zaslepenej liečby a približne 70% tiež používalo v priebehu štúdie dlhodobo pôsobiace antagonisty muskarínových receptorov (LAMA). Primárnym cieľom bolo zníženie miery stredných alebo závažných exacerbácií CHOCHP na pacienta na rok. Miera závažných exacerbácií CHOCHP a zmeny hodnôt FEV_1 sa vyhodnocovali ako kľúčové sekundárne ciele.

Tabuľka 2. Súhrn cieľov týkajúcich sa exacerbácií CHOCHP v štúdiu RO-2455-404-RD

Kategória exacerbácie	Model analýzy	Roflumilast (N=969) Miera (n)	Placebo (N=966) Miera (n)	Pomer Roflumilast/Placebo			2-stranná hodnota p
				Pomer mier	Zmena (%)	95% IS	
Stredná alebo závažná	Poissonová regresia	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753; 1,002	0,0529
Stredná	Poissonová regresia	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775; 1,078	0,2875
Závažná	negatívna binominálna regresia	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601; 0,952	0,0175

Vyskytol sa trend smerom k zníženiu stredných a závažných exacerbácií u pacientov liečených roflumilastom v porovnaní s placebom po dobu 52 týždňov, ktorý však nedosiahol štatistický význam (tabuľka 2). Predurčená analýza citlivosti s použitím modelu binominálnej regresie preukázala štatisticky významný rozdiel -14,2% (pomer mier: 0,86; 95% IS: 0,74 až 0,99).

Pomery mier analýzy s Poissonovou regresiou podľa protokolu a analýzy pôvodného zámeru liečby vylučujúcej nevýznamnú citlivosť s Poissonovou regresiou boli 0,81 (95% IS: 0,69 až 0,94) a 0,89 (95% IS: 0,77 až 1,02), v uvedenom poradí.

Zníženia sa dosiahli v podskupine pacientov súbežne liečených LAMA (pomer mier: 0,88; 95% IS: 0,75 až 1,04) a v podskupine súbežne neliečenej LAMA (pomer mier: 0,83; 95% IS: 0,62 až 1,12).

Miera závažných exacerbácií sa znížila v celkovej skupine pacientov (pomer mier: 0,76; 95% IS: 0,60 až 0,95) s mierou 0,24 na pacienta/rok v porovnaní s mierou 0,32 na pacienta/rok u pacientov užívajúcich placebo. Podobné zníženie sa dosiahlo v podskupine pacientov súbežne liečenej LAMA (pomer mier: 0,77; 95% IS: 0,60 až 0,99) a v podskupine súbežne neliečenej LAMA (pomer mier: 0,71; 95% IS: 0,42 až 1,20).

Roflumilast zlepšil funkciu pľúc po 4 týždňoch (ktorá sa zachovala po dobu 52 týždňov). Hodnoty FEV₁ po podaní bronchodilatátora sa zvýšili v skupine s roflumilastom o 52 ml (95% IS: 40, 65 ml) a znížili v skupine s placebom o 4 ml (95% IS: -16, 9 ml). Hodnoty FEV₁ po podaní bronchodilatátora ukázali klinicky významné zlepšenie v prospech roflumilastu o 56 ml nad placebom (95% IS: 38, 73 ml).

Sedemnaásť (1,8%) pacientov v skupine s roflumilastom a 18 (1,9%) pacientov v skupine s placebom zomrelo počas dvojito zaslepenej fázy z akýchkoľvek dôvodov a 7 (0,7%) pacientov v každej skupine zomrelo z dôvodu exacerbácie CHOCHP. Pomer pacientov, u ktorých sa vyskytol aspoň 1 nežiaduci účinok počas dvojito zaslepenej fázy bol 648 (66,9%) pacientov a 572 (59,2%) pacientov v skupinách s roflumilastom a placebom, v uvedenom poradí. Pozorované nežiaduce účinky pre roflumilast v štúdiu RO-2455-404-RD boli v súlade s nežiaducimi účinkami už zahrnutými v časti 4.8.

Viac pacientov v skupine s roflumilastom (27,6%) v porovnaní s placebom (19,8%) ukončilo užívanie skúmaného lieku z akéhokoľvek dôvodu (pomer rizika: 1,40; 95% IS: 1,19 až 1,65). Najhlavnejšími dôvodmi ukončenia účasti na štúdiu boli stiahnutie súhlasu a hlásenie nežiaducich účinkov.

Štúdia titrácie úvodnej dávky

Znášanlivosť roflumilastu bola hodnotená v 12-týždňovej randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdiu s paralelnými skupinami (RO-2455-302-RD) u pacientov so závažnou CHOCHP súvisiacou s chronickou bronchitídou. Počas skríningu museli mať pacienti aspoň jednu exacerbáciu v predchádzajúcom roku a museli dostávať štandardnú udržiavaciu liečbu CHOCHP počas minimálne 12 týždňov. Celkovo 1 323 pacientov bolo randomizovaných, aby dostávali 500 mikrogramov roflumilastu raz denne počas 12 týždňov (n=443), 500 mikrogramov roflumilastu každý druhý deň počas 4 týždňov a potom 500 mikrogramov roflumilastu raz denne počas 8 týždňov (n=439) alebo

250 mikrogramov roflumilastu raz denne počas 4 týždňov a potom 500 mikrogramov roflumilastu raz denne počas 8 týždňov (n=441).

Počas celého obdobia štúdie 12 týždňov bolo percento pacientov, ktorí vysadili liečbu z akéhokoľvek dôvodu, štatisticky významne nižšie u pacientov, ktorí na začiatku užívali 250 mikrogramov roflumilastu raz denne počas 4 týždňov a potom 500 mikrogramov roflumilastu raz denne počas 8 týždňov (18,4%) v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali 500 mikrogramov roflumilastu raz denne počas 12 týždňov (24,6%; pomer pravdepodobnosti 0,66, 95% IS [0,47; 0,93], $p=0,017$). Miera vysadenia u pacientov, ktorí užívali 500 mikrogramov každý druhý deň počas 4 týždňov a potom 500 mikrogramov raz denne počas 8 týždňov, nebola štatisticky významne odlišná ako u pacientov, ktorí užívali 500 mikrogramov raz denne počas 12 týždňov. Percento pacientov, u ktorých sa vyskytovali sledované nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou (Treatment Emergent Adverse Event, TEAE), definované ako hnačka, nauzea, bolesť hlavy, znížená chuť do jedla, nespavosť a bolesť brucha (sekundárny cieľ), bolo štatisticky významne nižšie u pacientov, ktorí na začiatku užívali 250 mikrogramov roflumilastu raz denne počas 4 týždňov a potom 500 mikrogramov roflumilastu raz denne počas 8 týždňov (45,4%) v porovnaní s pacientmi, ktorí užívali 500 mikrogramov roflumilastu raz denne počas 12 týždňov (54,2%, pomer pravdepodobnosti 0,63, 95% IS [0,47; 0,83], $p=0,001$). Miera výskytu sledovaných TEAE u pacientov užívajúcich 500 mikrogramov každý druhý deň počas 4 týždňov a potom 500 mikrogramov raz denne počas 8 týždňov nebola štatisticky významne odlišná ako u pacientov užívajúcich 500 mikrogramov raz denne počas 12 týždňov.

Pacienti užívajúci 500 mikrogramov jedenkrát denne mali medián inhibičnej aktivity PDE4 1,2 (0,35; 2,03) a pacienti užívajúci 250 mikrogramov jedenkrát denne mali medián inhibičnej aktivity PDE4 0,6 (0,20; 1,24). Dlhodobé podávanie v dávke 250 mikrogramov nemusí indukovať dostatočnú inhibíciu PDE4 potrebnú na vyvolanie klinickej účinnosti. 250 mikrogramov raz denne je subterapeutická dávka a má sa používať len ako úvodná dávka počas prvých 28 dní (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s roflumilastom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s chronickým obštrukčným ochorením pľúc (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Roflumilast sa u ľudí extenzívne metabolizuje a tvorí sa hlavný farmakodynamicky aktívny metabolit roflumilast N-oxid. Vzhľadom na to, že roflumilast aj roflumilast N-oxid sa podieľajú na PDE4 inhibičnej aktivite in vivo, farmakokinetické pozorovania sú založené na celkovej PDE4 inhibičnej aktivite (teda celkovej expozícii roflumilastu aj roflumilast N-oxidu).

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť roflumilastu po perorálnej dávke 500 mikrogramov je približne 80%. Maximálne plazmatické koncentrácie roflumilastu sa dosahujú približne 1 hodinu po užití dávky (od 0,5 h po 2 h) nalačno. Maximálne koncentrácie metabolitu N-oxidu sa dosiahnu približne po 8 hodinách (od 4 h po 13 h). Príjem potravy neovplyvňuje PDE4 inhibičnú aktivitu, ale spomaľuje čas na dosiahnutie maximálnej koncentrácie (t_{max}) roflumilastu o 1 hodinu a znižuje C_{max} približne o 40%. C_{max} a t_{max} roflumilast N-oxidu však nie sú ovplyvnené.

Distribúcia

Na bielkoviny sa viaže približne 99% roflumilastu a 97% roflumilast N-oxidu. Distribučný objem pre jednorazovú dávku 500 mikrogramov roflumilastu je okolo 2,9 l/kg. Vzhľadom na fyzikálno-chemické vlastnosti sa roflumilast rýchlo distribuuje do orgánov a tkanív včítane tukových tkanív myší, škrečkov a potkanov. Po skorej distribučnej fáze so zjavnou penetráciou do tkanív dochádza k zjavnej eliminačnej fáze z tukových tkanív, najpravdepodobnejšie ako dôsledok rozkladu pôvodnej zlúčeniny na roflumilast N-oxid. Tieto štúdie na potkanoch s rádioaktívne značeným roflumilastom indikujú aj

nízku penetráciu cez krvno-mozgovú bariéru. Nie je žiaden dôkaz špecifickej akumulácie alebo zdržiavania roflumilastu alebo jeho metabolitov v orgánoch a tukových tkanivách.

Biotransformácia

Roflumilast sa extenzívne metabolizuje reakciami fázy I (cytochróm P450) a fázy II (konjugácia). N-oxid je hlavným metabolitom zisteným v ľudskej plazme. Plazmatické AUC metabolitu N-oxidu je priemerne 10-násobne vyššie ako plazmatické AUC roflumilastu. Preto sa predpokladá, že N-oxid sa významne podieľa na celkovej PDE4 inhibičnej aktivite *in vivo*.

Štúdie *in vitro* a štúdie klinických interakcií naznačujú, že k metabolizovaniu roflumilastu na jeho N-oxid dochádza prostredníctvom CYP1A2 a 3A4. Z ďalších výsledkov *in vitro* v mikrozómoch ľudskej pečene vyplýva, že terapeutické plazmatické koncentrácie roflumilastu a roflumilast N-oxidu neinhibujú CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 alebo 4A9/11. Z toho vyplýva, že je malá pravdepodobnosť relevantných interakcií so zlúčeninami metabolizovanými týmito P450 enzýmami. Okrem toho sa v *in vitro* štúdiách neprekázala žiadna indukcia CYP1A2, 2A6, 2a9, 2C19 alebo 3A4/5 a len slabá indukcia CYP2B6 roflumilastom.

Eliminácia

Plazmatický klírens po krátkodobej intravenóznei infúzii roflumilastu je približne 9,6 l/h. Po perorálnej dávke je stredný účinný plazmatický polčas roflumilastu a jeho metabolitu N-oxidu približne 17 a 30 hodín. Rovnovážne plazmatické koncentrácie roflumilastu a jeho metabolitu N-oxidu sa dosiahnu približne po 4 dňoch u roflumilastu a po 6 dňoch u jeho metabolitu N-oxidu po podaní jednej dávky denne. Po intravenóznom alebo perorálnom podaní rádioaktívne značeného roflumilastu sa vylúči stolicou okolo 20% rádioaktivity a 70% močom ako neaktívne metabolity.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika roflumilastu a jeho metabolitu N-oxidu sú úmerné dávke v rozsahu dávok od 250 mikrogramov po 1 000 mikrogramov.

Osobitné populácie

U starších ľudí, žien a osôb inej ako bielej pleti bola celková inhibičná aktivita PDE4 zvýšená. Celková inhibičná aktivita PDE4 bola mierne znížená u fajčiarov. Žiadna z týchto zmien sa nepovažovala za klinicky významnú. U týchto pacientov nie je potrebné upravovať dávku. Kombinácia faktorov ako nefajčiarka čiernej pleti môže viesť k zvýšenej expozícii a pretrvávajúcej netolerovateľnosti. V takomto prípade je potrebné liečbu roflumilastom prehodnotiť (pozri časť 4.4).

V štúdií RO-2455-404-RD, pri porovnaní s celkovou populáciou bola zistená celková inhibičná aktivita PDE4 určená z *ex vivo* neviazaných frakcií, o 15% vyššia u pacientov vo veku ≥ 75 rokov a o 11% vyššia u pacientov so východiskovou telesnou hmotnosťou < 60 kg (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 10-30 ml/min) bola celková inhibičná aktivita PDE4 znížená o 9%. Nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika roflumilastu v dávke 250 mikrogramov jedenkrát denne sa hodnotila u 16 pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene klasifikovanou ako Child-Pugh A a B. U týchto pacientov sa celková inhibičná aktivita PDE4 zvýšila približne o 20% u pacientov s Child-Pugh A a približne o 90% u pacientov s Child-Pugh B. Simulácie podporujú proporcionalitu dávok medzi roflumilastom 250 mikrogramov a 500 mikrogramov u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. U pacientov s Child-Pugh A je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.2). Pacienti so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene klasifikovanou ako Child-Pugh B alebo C nemajú užívať roflumilast (pozri časť 4.3).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nie je žiaden dôkaz pre imunotoxický, kožu senzibilizujúci alebo fototoxický potenciál.

V spojení epididymálnou toxicitou u potkanov bolo popísané mierne zníženie fertility samcov. Epididymálna toxicita alebo zmeny parametrov semena sa nezistili u hlodavcov alebo iných druhov včítane opíc ani pri vysokej expozícii.

V jednej z dvoch štúdií embryofetálneho vývoja u potkanov je popísaná vyššia incidencia nekompletnej osifikácie kostí lebky pri dávkach, ktoré spôsobili toxicitu u matky. V jednej z troch štúdií fertility a embryofetálneho vývoja u potkanov sa pozorovali poimplantačné straty. Poimplantačné straty sa nepozorovali u králikov. Predĺžená gestácia sa pozorovala u myší.

Závažnosť týchto pozorovaní pre človeka nie je známa.

Najzávažnejšie zistenia v štúdiách bezpečnej farmakológie a toxikológie sa pozorovali pri vysokých dávkach a expozícii dlhších ako bola predpokladaná dávka pre klinické použitie. Tieto zistenia sa týkali gastrointestinálnych nálezov (napr. vracanie, zvýšená žalúdočná sekrécia, erózie žalúdka, zápal čriev) a kardiálnych nálezov (napr. fokálnych krvácaní, hemosiderického depozitu a infiltrácie lymfo-histiocytárnych buniek do pravého atria psov, zníženie krvného tlaku a zvýšenie frekvencie srdca u potkanov, morčiat a psov).

Toxicita špecifická pre hlodavce sa pozorovala na sliznici nosa v štúdiách toxicity po opakovaných dávkach a v štúdiách karcinogenity. Predpokladá sa, že tento efekt je dôsledkom ADCP (4-amino-3,5-dichloropyridín) N-oxidu, medzi produktu, ktorý sa tvorí na očnej sliznici hlodavcov a má špecifickú väzbovú afinitu u týchto druhov (napr. myš, potkan a škrečok).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro

monohydrát laktózy
kukuričný škrob
povidón
stearát horečnatý

Filmová vrstva

hypromelóza
makrogol (4000)
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC hliníkové blistre v balení po 10, 14, 28, 30, 84, 90 alebo 98 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/636/001	10 filmom obalených tabliet
EU/1/10/636/002	30 filmom obalených tabliet
EU/1/10/636/003	90 filmom obalených tabliet
EU/1/10/636/004	14 filmom obalených tabliet
EU/1/10/636/005	28 filmom obalených tabliet
EU/1/10/636/006	84 filmom obalených tabliet
EU/1/10/636/007	98 filmom obalených tabliet

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 5. júl 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. máj 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného (výrobcov zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Takeda GmbH
Production Site Oranienburg
Lehnitzstrasse 70-98
D-16515 Oranienburg
Nemecko

Corden Pharma GmbH
Otto-Hahn-Str.
68723 Plankstadt
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
<p>ANX 2.1 – Držiteľ rozhodnutia o registrácii za zaväzuje vykonávať dlhodobú porovnávaciu observačnú štúdiu bezpečnosti. Táto štúdia sa má zamerať na sledovanie výskytu všetkých prípadov úmrtia, závažných kardiovaskulárnych príhod, nové diagnózy rakoviny, všetky hospitalizácie, hospitalizácie súvisiace s respiračnými ochoreniami, samovraždy alebo hospitalizácie pre pokusy o samovraždu, výskyt nových diagnóz depresie, tuberkulózy, alebo vírusovej hepatitídy B alebo C u pacientov liečených roflumilastom s CHOCHP v porovnaní s pacientami s CHOCHP, ktorí neboli liečení roflumilastom.</p>	<p>Záverečná správa zo štúdie: 31/12/2022.</p>

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE BLISTER**

1. NÁZOV LIEKU

Daxas 250 mikrogramov tablety
roflumilast

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 250 mikrogramov roflumilastu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 tabliet – 28-dňové štartovacie balenie

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE <UPOZORNENIE> <UPOZORNENIA>, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/636/008 28 tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODEĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

daxas 250 mcg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Daxas 250 mikrogramov tablety
roflumilast

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca (logo AstraZeneca)

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE BLISTER**

1. NÁZOV LIEKU

Daxas 500 mikrogramov filmom obalené tablety
roflumilast

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 500 mikrogramov roflumilastu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

10 filmom obalených tabliet
14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE <UPOZORNENIE> <UPOZORNENIA>, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/636/001	10 filmom obalených tabliet
EU/1/10/636/002	30 filmom obalených tabliet
EU/1/10/636/003	90 filmom obalených tabliet
EU/1/10/636/004	14 filmom obalených tabliet
EU/1/10/636/005	28 filmom obalených tabliet
EU/1/10/636/006	84 filmom obalených tabliet
EU/1/10/636/007	98 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

daxas 500 mcg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Daxas 500 mikrogramov tablety
roflumilast

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca (logo AstraZeneca)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

KALENDÁROVÉ BALENIE, BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Daxas 500 mikrogramov tablety
roflumilast

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Pondelok Utorok Streda Štvrtok Piatok Sobota Nedel'a

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Daxas 250 mikrogramov tablety roflumilast

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Daxas a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Daxas
3. Ako užívať Daxas
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Daxas
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Daxas a na čo sa používa

Daxas obsahuje účinnú látku roflumilast, je to protizápalové liečivo, ktoré sa nazýva inhibítor fosfodiesterázy-4. Roflumilast znižuje aktivitu fosfodiesterázy-4, je to bielkovina, ktorá sa v tele vyskytuje prirodzene. Keď sa aktivita tejto bielkoviny zníži, v pľúcach sa vyskytuje menej zápalov. Pomáha to zastaviť zužovanie dýchacích ciest, ku ktorému dochádza pri **chronickom obštrukčnom ochorení pľúc (CHOCHP)**. Daxas tak zmiernuje dýchacie problémy.

Daxas sa používa na udržiavaciu liečbu závažnej CHOCHP u dospelých, ktorým sa v minulosti zhoršila frekvencia výskytu CHOCHP príznakov (tiež nazývaných exacerbácie) a ktorí majú chronickú bronchitídu. CHOCHP je chronické ochorenie pľúc, ktorého dôsledkom je zužovanie dýchacích ciest (obštrukcia), opuch a dráždenie stien malých priedušiek (zápal). Toto vedie k príznakom ako kašeľ, sipot, tlak v hrudi alebo problémy s dýchaním. Daxas sa používa ako prídavná liečba k liekom, ktoré rozširujú priedušky (bronchodilatátory).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Daxas

Neužívajte Daxas

- ak ste alergický na roflumilast alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak máte stredné alebo závažné problémy s pečeňou.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Daxas, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Náhle záchvaty dýchavičnosti

Daxas nie je určený na liečbu náhlych záchvatov dýchavičnosti (akútne bronchospazmus). Na zvládnutie náhleho ataku dýchavičnosti je veľmi dôležité, aby vám váš lekár predpísal iný liek, ktorý budete mať stále po ruke, aby ste taký náhly atak zvládli. Daxas vám v takejto situácii nepomôže.

Telesná hmotnosť

Je potrebné aby ste si pravidelne kontrovali telesnú hmotnosť. Povedzte vášmu lekárovi, ak počas užívania tohto lieku spozorujete nechcené schudnutie (ktoré nesúvisí s diétou alebo cvičebným programom).

Iné ochorenia

Daxas sa neodporúča, ak máte jedno alebo viac nasledujúcich ochorení:

- závažné imunologické ochorenia ako je infekcia HIV, skleróza multiplex (SM), lupienka alebo progresívna multifokálna leukoencefalopatia
- závažné akútne infekčné ochorenia ako je akútne zápal pečene
- nádorové ochorenie (okrem bazálneho bunkového karcinómu, čo je pomaly rastúci nádor kože) alebo závažne poškodenú funkciu srdca

Nie je dostatok skúseností s liečbou Daxasom u týchto stavov. Povedzte svojmu lekárovi, ak máte diagnostikované takéto ochorenia.

Obmedzené skúsenosti sú aj s pacientmi, ktorým v minulosti diagnostikovali tuberkulózu, vírusový zápal pečene, vírusové herpetické infekcie alebo pásový opar.

Príznaky, ktorých si musíte byť vedomí

V prvých týždňoch liečby Daxasom môžete mať hnačku, pocit na vracanie, bolesť brucha alebo hlavy. Povedzte svojmu lekárovi, ak po prvých týždňoch liečby tieto nežiaduce účinky nevymiznú.

Daxas sa neodporúča u pacientov, ktorí v minulosti prekonali depresiu spojenú so samovraždami či správaním. Vyskytnúť sa môže aj nespavosť, úzkosť, nervozita alebo depresívna nálada. Pred začatím liečby Daxasom informujte svojho lekára, ak máte akékoľvek príznaky tohto druhu a o všetkých liekoch, ktoré užívate, lebo niektoré z nich môžu zvyšovať pravdepodobnosť výskytu uvedených vedľajších účinkov. Ihneď informujte vy alebo váš opatrovateľ svojho lekára, ak budete mať akékoľvek zmeny v správaní a zmeny nálady a akékoľvek myšlienky na samovraždu.

Deti a dospelí

Nepodávajú tento liek deťom ani dospelým mladším ako 18 rokov.

Iné lieky a Daxas

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, predovšetkým nasledovné:

- liek, ktorý obsahuje teofylín (liek na liečbu ochorení spojených s dýchaním), alebo
- liek, ktorý sa používa na liečbu imunologických ochorení ako je metotrexát, azatioprin, infliximab, etanercept alebo dlhodobo užívate kortikosteroidy.
- lieky obsahujúce fluvoxamín (liek na liečbu úzkostných porúch a depresii), enoxacín (liek na liečbu bakteriálnych infekcií) alebo cimetidín (liek na liečbu žalúdočných vredov alebo pálenia záhy).

Účinnosť Daxasu sa môže znížiť, ak sa užíva súčasne s rifampicínom (antibiotikum) alebo s fenobarbitalom, karbamazepínom alebo fenytoínom (lieky, ktoré sa zvyčajne predpisujú na liečbu epilepsie). Poradte sa so svojím lekárom.

Daxas sa môže užívať s inými liekmi počas liečby CHOCHP ako sú inhalačné alebo perorálne kortikosteroidy alebo bronchodilatačné lieky. Neprestaňte užívať tieto lieky ani znižovať dávku, pokiaľ vám tak neodporučí váš lekár.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Nemôžete otehotnieť počas liečby týmto liekom a musíte používať účinnú antikoncepciu počas liečby, pretože Daxas môže poškodiť vaše nenarodené dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Daxas nemá žiaden vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Daxas obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, poraďte sa s ním skôr, ako začnete užívať tento liek.

3. Ako užívať Daxas

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

- **Počas prvých 28 dní** - odporúčaná úvodná dávka je jedna tableta 250 mikrogramov jedenkrát denne.
 - Úvodná dávka je nízka dávka a má pomôcť vášmu telu zvyknúť si na liek ešte predtým, ako začnete užívať celú dávku. Táto nízka dávka nenavodí úplný účinok lieku – preto je dôležité, aby ste po 28 dňoch prešli na celú dávku (nazývanú „udržiavacia dávka“).
- **Po 28 dňoch** - odporúčaná udržiavacia dávka je jedna tableta 500 mikrogramov jedenkrát denne.

Tabletu prehltajte s trochou vody. Tento liek môžete užívať počas jedla ale aj bez jedla. Užite tabletu v rovnakom čase dňa.

Úľavu možno pocítite až po niekoľkých týždňoch užívania Daxasu.

Ak užijete viac Daxasu, ako máte

Ak užijete viac tabliet ako máte, môžu sa u vás objaviť nasledovné príznaky:

bolesť hlavy, nevoľnosť, hnačka, závraty, búšenie srdca, pocit na odpadnutie, vlhká koža a nízky krvný tlak. Povedzte to ihneď svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Ak je to možné, zoberte so sebou váš liek a túto písomnú informáciu.

Ak zabudnete užiť Daxas

Ak zabudnete užiť tabletu vo zvyčajnom čase, užite ju hneď ako si spomeniete ešte v ten istý deň. Ak zabudnete užiť tabletu Daxasu jeden deň, užite ju nasledujúci deň ako zvyčajne. Pokračujte v užívaní vášho lieku vo zvyčajnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Daxas

Na zabezpečenie kontroly funkcie pľúc je dôležité pokračovať v užívaní Daxasu tak dlho, ako vám to predpísal váš lekár aj vtedy, keď nemáte žiadne príznaky.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Počas prvých týždňov liečby Daxasom môžete spozorovať hnačku, nevoľnosť, bolesť žalúdka a hlavy. Ak tieto vedľajšie účinky neustúpia v priebehu prvých týždňov, oznámte to svojmu lekárovi.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné. V klinických štúdiách a skúsenostiach po uvedení lieku na trh sa v niekoľkých prípadoch zaznamenali samovražedné myšlienky a správanie (vrátane samovraždy). Prosím, oznámte ihneď svojmu lekárovi, ak by ste mali samovražedné myšlienky. Taktiež môžete spozorovať nespavosť (časté), úzkosť (menej časté), nervozitu (zriedkavé), záchvat paniky (zriedkavé) alebo depresívnu náladu (zriedkavé).

V menej častých prípadoch sa môžu objaviť alergické reakcie. Alergické reakcie môžu postihnúť kožu a v zriedkavých prípadoch môžu spôsobiť opuch očných viečok, tváre, pier a jazyka, čo môže viesť k ťažkostiam s dýchaním a/alebo poklesu krvného tlaku a zrýchlenému pulzu. V prípade vzniku alergickej reakcie prestaňte užívať Daxas a ihneď kontaktujte svojho lekára alebo choďte na najbližšiu lekársku pohotovosť v najbližšej nemocnici. Zoberte so sebou všetky svoje lieky a túto písomnú informáciu, aby ste poskytli úplnú informáciu pre správnu liečbu.

Iné nežiaduce reakcie sú nasledovné:

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- hnačka, pocit na vracanie, bolesť žalúdka
- pokles telesnej hmotnosti, zníženie chuti do jedla
- bolesť hlavy

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- tras, pocit točenia hlavy (vertigo), závraty
- pocity rýchleho alebo nepravidelného tlkotu srdca (palpitácie)
- zápal žalúdka, vracanie
- reflux žalúdočnej kyseliny do hltana (vracanie sa žalúdočnej kyseliny), zlé trávenie
- vyrážka
- bolesť svalov, slabosť svalov alebo kŕče
- bolesť chrbta
- pocit slabosti alebo únavy, pocit choroby

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 ľudí)

- zväčšenie prsníkov u mužov
- zhoršenie vnímania chute
- infekcie dýchacích ciest (okrem zápalu pľúc)
- krv v stolici, zápcha
- zvýšenie hladiny pečeňových alebo svalových enzýmov (na základe krvných testov)
- vyrážky (žihľavka).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Daxas

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Liek nevyžaduje žiadne osobitné podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Daxas obsahuje

Liečivo je roflumilast.

Každá tableta obsahuje 250 mikrogramov roflumilastu. Ďalšie zložky sú monohydrát laktózy (pozri časť 2 „Daxas obsahuje laktózu“), kukuričný škrob, povidón, stearát horečnatý.

Ako vyzerá Daxas a obsah balenia

Daxas 250 mikrogramov tablety sú biele až takmer biele s vyrazeným „D“ na jednej strane a „250“ na druhej strane.

Každé balenie obsahuje 28 tabliet.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobca

Takeda GmbH
Production site Oranienburg
Lehnitzstraße 70-98
16515 Oranienburg
Nemecko

Corden Pharma GmbH
Otto-Hahn-Str.
68723 Plankstadt
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca

Norge

AstraZeneca AS

Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.

Τηλ: +30 210 6871500

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) DAC

Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Simesa S.p.A.

Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH

Tel: +43 1 711 31 0

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 (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd

Tel: +44 1582 836 836

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

Písomná informácia pre používateľa

Daxas 500 mikrogramov, filmom obalené tablety roflumilast

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Daxas a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Daxas
3. Ako užívať Daxas
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Daxas
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Daxas a na čo sa používa

Daxas obsahuje účinnú látku roflumilast, je to protizápalové liečivo, ktoré sa nazýva inhibítor fosfodiesterázy-4. Roflumilast znižuje aktivitu fosfodiesterázy-4, je to bielkovina, ktorá sa v tele vyskytuje prirodzene. Keď sa aktivita tejto bielkoviny zníži, v pľúcach sa vyskytuje menej zápalov. Pomáha to zastaviť zužovanie dýchacích ciest, ku ktorému dochádza pri **chronickom obštrukčnom ochorení pľúc (CHOCHP)**. Daxas tak zmiernuje dýchacie problémy.

Daxas sa používa na udržiavaciu liečbu závažnej CHOCHP u dospelých, ktorým sa v minulosti zhoršila frekvencia výskytu CHOCHP príznakov (tiež nazývaných exacerbácie) a ktorí majú chronickú bronchitídu. CHOCHP je chronické ochorenie pľúc, ktorého dôsledkom je zužovanie dýchacích ciest (obštrukcia), opuch a dráždenie stien malých priedušiek (zápal). Toto vedie k príznakom ako kašeľ, dýchavičnosť, skracovanie dychu alebo problémy s dýchaním. Daxas sa používa ako prídavná liečba k liekom, ktoré rozširujú priedušky (bronchodilatátory).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Daxas

Neužívajte Daxas

- ak ste alergický na roflumilast alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak máte stredné alebo závažné problémy s pečeňou.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Daxas, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.

Náhle záchvaty dýchavičnosti

Daxas nie je určený na liečbu náhlych záchvatov dýchavičnosti (akútne bronchospazmus). Na zvládnutie náhleho ataku dýchavičnosti je veľmi dôležité, aby vám váš lekár predpísal iný liek, ktorý budete mať stále po ruke, aby ste taký náhly atak zvládli. Daxas vám v takejto situácii nepomôže.

Telesná hmotnosť

Je potrebné aby ste si pravidelne kontrovali telesnú hmotnosť. Povedzte vášmu lekárovi, ak počas užívania tohto lieku spozorujete nechcené schudnutie (ktoré nesúvisí s diétou alebo cvičebným programom).

Iné ochorenia

Daxas sa neodporúča, ak máte jedno alebo viac nasledujúcich ochorení:

- závažné imunologické ochorenia ako je infekcia HIV, skleróza multiplex (SM), lupienka alebo progresívna multifokálna leukoencefalopatia
- závažné akútne infekčné ochorenia ako je akútne zápal pečene
- nádorové ochorenie (okrem bazálneho bunkového karcinómu, čo je pomaly rastúci nádor kože) alebo závažne poškodenú funkciu srdca

Nie je dostatok skúseností s liečbou Daxasom u týchto stavov. Povedzte svojmu lekárovi, ak máte diagnostikované takéto ochorenia.

Obmedzené skúsenosti sú aj s pacientmi, ktorým v minulosti diagnostikovali tuberkulózu, vírusový zápal pečene, vírusové herpetické infekcie alebo pásový opar.

Príznaky, ktorých si musíte byť vedomí

V prvých týždňoch liečby Daxasom môžete mať hnačku, pocit na vracanie, bolesť brucha alebo hlavy. Povedzte svojmu lekárovi, ak po prvých týždňoch liečby tieto nežiaduce účinky nevymiznú.

Daxas sa neodporúča u pacientov, ktorí v minulosti prekonali depresiu spojenú so samovražednými myšlienkami či správaním. Vyskytnúť sa môže aj nespavosť, úzkosť, nervozita alebo depresívna nálada. Pred začatím liečby Daxasom informujte svojho lekára, ak máte akékoľvek príznaky tohto druhu a o všetkých liekoch, ktoré užívate, lebo niektoré z nich môžu zvyšovať pravdepodobnosť výskytu uvedených vedľajších účinkov. Ihneď informujte vy alebo váš opatrovateľ svojho lekára, ak budete mať akékoľvek zmeny v správaní a zmeny nálady a akékoľvek myšlienky na samovraždu.

Deti a dospelí

Nepodávajúte tento liek deťom a dospelým mladším ako 18 rokov.

Iné lieky a Daxas

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, predovšetkým nasledovné:

- liek, ktorý obsahuje teofylín (liek na liečbu ochorení spojených s dýchaním), alebo
- liek, ktorý sa používa na liečbu imunologických ochorení ako je metotrexát, azatioprin, infliximab, etanercept alebo dlhodobo užívate kortikosteroidy.
- lieky obsahujúce fluvoxamín (liek na liečbu úzkostných porúch a depresii), enoxacín (liek na liečbu bakteriálnych infekcií) alebo cimetidín (liek na liečbu žalúdočných vredov alebo pálenia záhy).

Účinnosť Daxasu sa môže znížiť, ak sa užíva súbežne s rifampicínom (antibiotikum) alebo s fenobarbitalom, karbamazepínom alebo fenytoínom (lieky, ktoré sa zvyčajne predpisujú na liečbu epilepsie). Poradte sa so svojím lekárom.

Daxas sa môže užívať s inými liekmi počas liečby CHOCHP ako sú inhalačné alebo perorálne kortikosteroidy alebo bronchodilatačné lieky. Neprestaňte užívať tieto lieky ani znižovať dávku, pokiaľ vám tak neodporučí váš lekár.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Nemôžete otehotnieť počas liečby týmto liekom a musíte používať účinnú antikoncepciu počas liečby, pretože Daxas môže poškodiť vaše nenarodené dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Daxas nemá žiaden vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Daxas obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, poraďte sa s ním skôr, ako začnete užívať tento liek.

3. Ako užívať Daxas

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

- **Počas prvých 28 dní** - odporúčaná úvodná dávka je jedna tableta 250 mikrogramov jedenkrát denne.
 - Úvodná dávka je nízka a má pomôcť vášmu telu zvyknúť si na liek ešte predtým, ako začnete užívať celú dávku. Táto nízka dávka nenavodí úplný účinok lieku – preto je dôležité, aby ste po 28 dňoch prešli na celú dávku (nazývanú „udržiavacia dávka“).
- **Po 28 dňoch** - odporúčaná udržiavacia dávka je jedna tableta 500 mikrogramov jedenkrát denne.

Tabletu prehltajte s trochou vody. Tento liek môžete užívať počas jedla ale aj bez jedla. Užite tabletu v rovnakom čase dňa.

Úľavu možno pocítite až po niekoľkých týždňoch užívania Daxasu.

Ak užijete viac Daxasu, ako máte

Ak užijete viac tabliet ako máte, môžu sa u vás objaviť nasledovné príznaky:

bolesť hlavy, nevoľnosť, hnačka, závraty, búšenie srdca, pocit na odpadnutie, vlhká koža a nízky krvný tlak. Povedzte to ihneď svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Ak je to možné, zoberte so sebou váš liek a túto písomnú informáciu.

Ak zabudnete užiť Daxas

Ak zabudnete užiť tabletu vo zvyčajnom čase, užite ju hneď ako si spomeniete ešte v ten istý deň. Ak zabudnete užiť tabletu Daxasu jeden deň, užite ju nasledujúci deň ako zvyčajne. Pokračujte v užívaní vášho lieku vo zvyčajnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Daxas

Na zabezpečenie kontroly funkcie pľúc je dôležité pokračovať v užívaní Daxasu tak dlho, ako vám to predpísal váš lekár aj vtedy, keď nemáte žiadne príznaky.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Počas prvých týždňov liečby Daxasom môžete spozorovať hnačku, nevoľnosť, bolesť žalúdka a hlavy. Ak tieto vedľajšie účinky neustúpia v priebehu prvých týždňov, oznámte to svojmu lekárovi.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné. V klinických štúdiách a skúsenostiach po uvedení lieku na trh sa v niekoľkých prípadoch zaznamenali samovražedné myšlienky a správanie (vrátane samovraždy). Prosím, oznámte ihneď svojmu lekárovi, ak by ste mali samovražedné myšlienky. Taktiež môžete spozorovať nespavosť (časté), úzkosť (menej časté), nervozita (zriedkavé), záchvat paniky (zriedkavé) alebo depresívna nálada (zriedkavé).

V menej častých prípadoch sa môžu objaviť alergické reakcie. Alergické reakcie môžu postihnúť kožu a v zriedkavých prípadoch môžu spôsobiť opuch očných viečok, tváre, pier a jazyka, čo môže viesť k ťažkostiam s dýchaním a/alebo poklesu krvného tlaku a zrýchlenému pulzu. V prípade vzniku alergickej reakcie prestaňte užívať Daxas a ihneď kontaktujte svojho lekára alebo choďte na najbližšiu lekársku pohotovosť v najbližšej nemocnici. Zoberte so sebou všetky svoje lieky a túto písomnú informáciu, aby ste poskytli úplnú informáciu pre správnu liečbu.

Iné nežiaduce reakcie sú nasledovné:

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- hnačka, pocit na vracanie, bolesť žalúdka
- pokles telesnej hmotnosti, zníženie chuti do jedla
- bolesť hlavy

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- tras, pocit točenia hlavy (vertigo), závraty
- pocity rýchleho alebo nepravidelného tlkotu srdca (palpitácie)
- zápal žalúdka, vracanie
- reflux žalúdočnej kyseliny do hltana (vracanie sa žalúdočnej kyseliny), zlé trávenie
- vyrážka
- bolesť svalov, slabosť svalov alebo kŕče
- bolesť chrbta
- pocit slabosti alebo únavy, pocit choroby

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 ľudí)

- zväčšenie prsníkov u mužov
- zhoršenie vnímania chute
- infekcie dýchacích ciest (okrem zápalu pľúc)
- krv v stolici, zápcha
- zvýšenie hladiny pečeňových alebo svalových enzýmov (na základe krvných testov)
- vyrážky (žihľavka).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Daxas

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Liek nevyžaduje žiadne osobitné podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Daxas obsahuje

Liečivo je roflumilast.

Každá filmom obalená tableta (tableta) obsahuje 500 mikrogramov roflumilastu.

- Ďalšie zložky sú:
 - Jadro: monohydrát laktózy (pozri časť 2 „Daxas obsahuje laktózu“), kukuričný škrob, povidón, stearát horečnatý.
 - Obal: hypromelóza, makrogol (4000), oxid titaničitý (E171), žltý oxid železa (E172).

Ako vyzerá Daxas a obsah balenia

Daxas 500 mikrogramov filmom obalené tablety sú žlté filmom obalené tablety tvaru D s vyrazeným „D“ na jednej strane.

Každé balenie obsahuje 10, 14, 28, 30, 84, 90 alebo 98 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobca

Takeda GmbH
Production site Oranienburg
Lehnitzstraße 70-98
16515 Oranienburg
Nemecko

Corden Pharma GmbH
Otto-Hahn-Str.
68723 Plankstadt
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Nederland

AstraZeneca BV

Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

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) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Simesa S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

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 (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>