

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Daxas 250 mikrogramm tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

250 mikrogramm roflumilaszt tablettánként.

Ismert hatású segédanyag:

49,7 mg laktóz-monohidrát tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Fehér-törtfehér, kerek, 5 mm átmérőjű tabletta, egyik oldalán „D”, a másik oldalán „250” jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Daxas a krónikus bronchitisszel járó súlyos krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) (a bronchodilatátor adása után mért FEV₁ a várt érték 50%-ánál kevesebb) fenntartó kezelésére javallott a bronchodilatátor kezelés kiegészítéseként adva olyan felnőtt betegeknél, akiknek a kórtörténetében gyakori exacerbáció szerepel.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Kezdő adag

A javasolt kezdő adag naponta egyszer, egy 250 mikrogrammos roflumilaszt tabletta, 28 napon keresztül alkalmazva.

Ez a kezdő adag a mellékhatások és a terápia megszakítások csökkentésére szolgál a kezelés megkezdésekor. Ez azonban egy szubterápiás dózis, ezért a 250 mikrogrammos dózist csak kezdő adagként szabad alkalmazni (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Fenntartó adag

A 250 mikrogrammos kezdő dózisú 28 napos kezelést követően, a betegeket naponta egyszer, egy 500 mikrogrammos roflumilaszt tablettára kell átállítani.

Lehet, hogy a roflumilaszt 500 mikrogrammos adagját több hétig is kell szedni a teljes hatás elérése érdekében (lásd 5.1 és 5.2 pont). Klinikai vizsgálatokban a roflumilaszt 500 mikrogrammos adagját legfeljebb egy éven át vizsgálták, és fenntartó kezelésre szánták.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az adagolás módosítására nincs szükség.

Vesekárosodás

Az adagolás módosítására nincs szükség.

Májkárosodás

A roflumilasztal enyhe fokú májkárosodásban (Child-Pugh A stádium) szenvedő betegek esetén nyert klinikai adatok nem elegendőek ahhoz, hogy az adagolás módosítására vonatkozó ajánlást lehessen tenni (lásd 5.2 pont), ezért a Daxast ezeknél a betegeknél óvatosan kell alkalmazni.

Közepesen súlyos vagy súlyos fokú májkárosodásban (Child-Pugh B vagy C stádium) szenvedő betegek nem szedhetik a Daxast (lásd 4.3 pont).

Gyermekek és serdülők

A Daxasnak gyermekek esetén (18 évesnél fiatalabb gyermekeknél) COPD javallatára nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A tablettát vízzel kell lenyelni, és minden nap ugyanabban az időben kell bevenni. A tablettát étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is be lehet venni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Közepesen súlyos vagy súlyos fokú májkárosodás (Child-Pugh B vagy C).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Valamennyi beteget tájékoztatni kell a Daxas kockázatairól, illetve a biztonságos használathoz szükséges óvintézkedésekről.

Sürgősségi gyógyszer

A Daxas az akut hörgőgörcs enyhítésére sürgősségi gyógyszerként nem javallt.

Testtömegcsökkenés

Az 1 évig tartó vizsgálatokban (M2-124, M2-125) a testtömegcsökkenés gyakrabban fordult elő a roflumilasztal kezelt betegeknél, mint a placebóval kezeltéknél. A roflumilaszt szedésének abbahagyása után a betegek többsége 3 hónap után visszanyerte a testtömegét.

A túlságosan alacsony testtömegű betegek testtömegét minden kontroll alkalmával ellenőrizni kell. A betegeknél azt kell tanácsolni, hogy rendszeresen ellenőrizzék a testtömegüket. Tisztázatlan eredetű és klinikailag jelentős testtömegcsökkenés esetén a roflumilaszt szedését abba kell hagyni, és a testtömeg alakulását nyomon kell követni.

Speciális klinikai állapotok

Megfelelő tapasztalatok hiányában a roflumilaszt-kezelés nem indítható meg, vagy a folyamatban lévő roflumilaszt-kezelést le kell állítani súlyos immunológiai betegségekből (pl. HIV fertőzés, sclerosis multiplex, lupus erythematosus, progresszív multifocalis leukoencephalopathia), súlyos akut fertőző betegségekből, daganatos megbetegedésben (a bazálsejtes carcinoma kivételével) szenvedő, illetve immunszuppresszív gyógyszerekkel kezelt betegeknél (pl. metotrexát, azatioprin, infliximab, etanercept vagy hosszú ideig alkalmazandó orális kortikoszteroidok; kivéve a rövid ideig alkalmazandó szisztémás kortikoszteroidokat). Látens fertőzésekben (például tuberculosis, vírusos hepatitis, herpes vírusfertőzés és herpes zoster) szenvedő betegekkel kapcsolatosan korlátozottak a tapasztalatok.

Pangásos szívelégtelenségben (NYHA III. és IV. stádium) szenvedő betegeket nem vizsgáltak, ezért az ilyen betegek kezelése nem javasolt.

Pszichiátriai kórképek

A roflumilaszt-kezelés egyes pszichiátriai kórképek (pl. álmatlanság, szorongás, idegesség és depresszió) fokozott kockázatával jár együtt. Ritka esetekben öngyilkossági gondolatot és öngyilkos magatartást, beleértve az öngyilkosságot is, észleltek általában a kezelés első heteiben olyan betegeknél, akiknek a kórtörténetben volt, vagy akiknek nem volt depresszió (lásd 4.8 pont). A roflumilaszt-kezelés elkezdésekor vagy folytatásakor gondosan fel kell mérni a kockázatokat és az előnyöket azoknál a betegeknél, akiknél korábban pszichiátriai tünetek fordultak elő, vagy jelenleg is fennállnak, illetve ha olyan, egyéb gyógyszerrel való együttes kezelést mérlegelnek, amely valószínűsíthetően pszichiátriai mellékhatást okoz. A roflumilaszt nem ajánlott olyan betegeknél, akiknek kórtörténetében öngyilkossági gondolattal vagy öngyilkos magatartással társult depresszió fordult elő. A betegeket és a gondozókat tájékoztatni kell arról, hogy bármilyen viselkedésbeli- vagy hangulatváltozást vagy bármilyen öngyilkossági gondolatot jelezzenek a gyógyszert felíró orvosnak. Ha a betegnél pszichiátriai tünetek jelentkeztek, vagy azok rosszabbodtak, illetve öngyilkossági gondolatot vagy öngyilkossági kísérletet észlelnek, a roflumilaszt-kezelés abbahagyása ajánlott.

Tartós intolerancia

Mivel az olyan mellékhatások, mint például hasmenés, hányinger, hasi fájdalom és fejfájás főként a terápia első heteiben fordulnak elő, és a kezelés folytatásával nagyrészt megszűnnek, tartós intolerancia esetén a roflumilaszt-kezelést felül kell vizsgálni. Ilyen fordulhat elő különleges betegcsoportokban, ahol magasabb lehet az expozíció, pl. feketebőrű, nemdohányzó nőknél (lásd 5.2 pont) vagy a CYP1A2/2C19/3A4-gátlókkal (mint a fluvoxamin és a cimetidin) vagy a CYP1A2/3A4-gátló enoxacinnal egyidejűleg kezelt betegeknél (lásd 4.5 pont).

60 kg alatti testtömeg

Azoknál a betegeknél, akiknek a kiindulási testtömege <60 kg, az ezeknél a betegeknél észlelt nagyobb teljes PDE4-gátló aktivitás miatt a roflumilaszt-kezelés az alvászavarok (főleg álmatlanság) fokozott kockázatához vezethet (lásd 4.8 pont).

Teofillin

Nem állnak rendelkezésre olyan klinikai adatok, amelyek alátámasztanák a teofillinnel való egyidejű alkalmazást a fenntartó terápia során. Ezért a teofillinnel való egyidejű kezelés nem javasolt.

Laktóztartalom

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

A roflumilaszt metabolizmusának fő lépése a roflumilaszt N-oxidációja a CYP3A4 és a CYP1A2 enzimek segítségével roflumilaszt N-oxiddá. A roflumilaszt és a roflumilaszt N-oxid egyaránt intrinszik foszfodiészteráz-4 (PDE4) gátló aktivitással rendelkeznek. Ezért a roflumilaszt alkalmazása után a teljes PDE4-gátlás a roflumilaszt és a roflumilaszt N-oxid kombinált hatásának tulajdonítható. A CYP1A2/3A4-gátló enoxacinnal valamint a CYP1A2/2C19/3A4-gátló cimetidinnel és fluvoxaminnal végzett kölcsönhatás vizsgálat szerint a teljes PDE4-gátló aktivitás sorrendben 25%-kal, 47%-kal és 59%-kal nőtt. A fluvoxamin vizsgált dózisa 50 mg volt. A roflumilaszt kombinációja ezekkel a hatóanyagokkal az expozíció növekedéséhez és tartós intoleranciához vezethet. Ilyen esetben a roflumilaszt-kezelést felül kell vizsgálni (lásd 4.4 pont).

A citokróm P450 enzim induktor rifampicin alkalmazása mintegy 60%-kal csökkentette a teljes PDE4-gátló aktivitást. Ezért az erős citokróm P450 enzim induktorok (pl. fenobarbitál, karbamazepin, fenitoin) csökkenthetik a roflumilaszt terápiás hatásosságát. Így a roflumilaszt-kezelés nem ajánlott erős citokróm P450 enzim induktorokat kapó betegeknél.

A CYP3A4-gátló eritromicinnel és ketokonazzal végzett klinikai kölcsönhatás vizsgálatok a teljes PDE4-gátló aktivitás 9%-os növekedését jelezték. A teofillinnel történő egyidejű alkalmazás a teljes PDE4-gátló aktivitás 8%-os növekedését eredményezte (lásd 4.4 pont). Egy gesztodén és etinil-ösztadiol tartalmú orális fogamzásgátlóval végzett kölcsönhatás vizsgálatban a teljes PDE4-gátló aktivitás 17%-kal nőtt. Az ezeket a hatóanyagokat kapó betegnél dózismódosításra nincs szükség.

Nem figyeltek meg kölcsönhatást inhalációs szalbutamollal, formoterollal, budezoniddal valamint *per os* montelukasztal, digoxinnal, warfarinnal, szildenafilnal és midazolámmal.

Egy antaciddal (alumínium-hidroxid és magnézium-hidroxid kombináció) való egyidejű alkalmazás nem módosította a roflumilaszt vagy a romflumilaszt N-oxid felszívódását, illetve farmakokinetikáját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes korú nőknek hatékony fogamzásgátló módszer használatát kell ajánlani a kezelés idejére. A roflumilaszt nem ajánlott fogamzóképes, de fogamzásgátlót nem használó nőknek.

Terhesség

A roflumilaszt terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A roflumilaszt alkalmazása nem javallt terhesség alatt.

Vemhes patkányoknál igazolták, hogy a roflumilaszt átjut a placentán.

Szoptatás

A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakokinetikai adatok a roflumilaszt, illetve metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe. A szoptatott csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A roflumilaszt alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt.

Termékenység

Egy humán spermatogenezis vizsgálatban a 3 hónapig tartó kezelési időszak alatt, valamint az azt követő 3 hónapos kezelés nélküli időszak alatt az 500 mikrogramm roflumilaszt nem volt hatással az ondó paramétereire, illetve a nemi hormonokra.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Daxas nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelzett mellékhatások a hasmenés (5,9%), a testtömegcsökkenés (3,4%), a hányinger (2,9%), a hasi fájdalom (1,9%) és a fejfájás (1,7%). Ezek a mellékhatások főként a terápia első heteiben fordultak elő, és a kezelés folytatásával nagyrészt elmúltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázatban a mellékhatások MedDRA gyakorisági kategóriák szerint kerültek felsorolásra:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat: A roflumilaszt mellékhatásai a klinikai COPD vizsgálatokban és a forgalomba hozatal követően

Gyakoriság	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Szervrendszerenkénti csoportosítás			
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység	Angiooedema
Endokrin betegségek és tünetek			Gynaecomastia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Testtömegcsökkenés Étvágycsökkenés		
Pszichiátriai kórképek	Álmatlanság	Szorongás	Öngyilkossági gondolat és magatartás Depresszió Idegesség Pánikroham
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Tremor Vertigo Szédülés	Dysgeusia
Szívbetegségek és szívvel kapcsolatos tünetek		Palpitatio	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			Légúti fertőzések (kivéve pneumonia)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés Hányinger Hasi fájdalom	Gastritis Hányás Gastrooesophagealis reflux betegség Dyspepsia	Haematochezia Székrekedés
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			Emelkedett gamma-GT Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT/ASAT)

Gyakoriság	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Szervrend- szerenkénti csoportosítás			
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Bőrkiütés	Csalánkiütés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Izomgörcsök és gyengeség Izomfájdalom Hátfájás	Emelkedett kreatinin- foszfokináz-szint a vérben
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Rossz közérzet Asthenia Fáradtság	

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően ritka esetekben öngyilkossági gondolatot és öngyilkos magatartást, beleértve az öngyilkosságot, jelentettek. A betegeket és a gondozókat tájékoztatni kell arról, hogy bármilyen öngyilkossági gondolat esetén értesítsék a gyógyszert felíró orvost (lásd még 4.4 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az alvászavarok (főleg álmatlanság) nagyobb incidenciáját figyelték meg a roflumilasztal kezelte, 75 éves vagy idősebb betegeknél az RO-2455-404-RD vizsgálatban, a placebóval kezelttekkel összehasonlítva (3,9/ vs. 2,3%). A megfigyelt incidenciát a 75 évesnél fiatalabb, roflumilasztal kezelte betegeknél is nagyobb volt, mint a placebóval kezelttekkel (3,1% vs. 2,0%).

60 kg alatti testtömeg

Az alvászavarok (főleg álmatlanság) nagyobb incidenciáját figyelték meg a roflumilasztal kezelte, 60 kg-nál kisebb kiindulási testtömegű betegeknél az RO-2455-404-RD vizsgálatban, a placebóval kezelttekkel összehasonlítva (6,0 vs. 7,1%). Az incidenciát 2,5% vs. 2,2% volt a roflumilasztal kezelte, legalább 60 kg-os kiindulási testtömegű betegeknél, a placebóval kezelttekkel összehasonlítva.

Egyidejű kezelés hosszú hatású muszkarin antagonistával (LAMA)

A testtömegcsökkenés, a csökkent étvágy, a fejfájás és depresszió nagyobb gyakoriságát figyelték meg az RO-2455-404-RD vizsgálat során egyidejűleg roflumilaszt és tartós hatású muszkarin antagonistát plusz inhalációs kortikoszteroid (ICS) és tartós hatású béta2-agonista (LABA) kezelésben részesülő betegeknél, az egyidejűleg csak roflumilaszt, ICS és LABA kezelésben részesültekkel összevetve. A roflumilaszt és placebo közötti incidenciát különbség számszerűen nagyobb volt egyidejű LAMA-kezelés esetén a testtömegcsökkenés (7,2% vs. 4,2%), a csökkent étvágy (3,7% vs. 2,0%), a fejfájás (2,4% vs. 1,1%) és a depresszió (1,4% vs. -0,3%) tekintetében.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatáság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladoagolás

Tünetek

A fázis I. klinikai vizsgálatokban a következő tüneteket figyelték meg nagyobb gyakorisággal egyszeri 2500 mikrogramm és egyszeri 5000 mikrogramm (a javasolt adag tízszerese) *per os* adagolás után: fejfájás, gastrointestinalis betegségek és tünetek, szédülés, palpítatio, kábultság, hideg veríték és artériás hypotonia.

Kezelés

Túladagolás esetén a megfelelő szupportív kezelés alkalmazása javasolt. Tekintettel arra, hogy roflumilaszt nagymértékben kötődik a fehérjékhez, a hemodialízis valószínűleg nem hatékony módszer az eltávolítására. Nem ismert, hogy a roflumilaszt peritoneális dialízissel dializálható-e.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Obstruktív légúti betegségekre ható szerek, egyéb szisztémás obstruktív légúti betegségekre ható szerek, ATC kód: R03DX07

Hatásmechanizmus

A roflumilaszt egy PDE4-gátló, nem szteroid gyulladáscsökkentő hatóanyag, amely a COPD-vel járó szisztémás és tüdőt érintő gyulladásra egyaránt hat. Hatásmechanizmusa a PDE4 gátlása, a PDE4 az egyik fő ciklikus adenosin-monofoszfát (cAMP) metabolizáló enzim, amely a COPD patogenezisében fontos szerepet játszó strukturális és gyulladásos sejtekben található meg. A roflumilaszt célpontjai a PDE4A, 4B és 4D „splice variánsok”, amelyekre a nanomoláris tartományban hasonló erősséggel hat. A PDE4C „splice variánsok” iránti affinitása 5-10-szer alacsonyabb. Ez a hatásmechanizmus és szelektivitás jellemzi a roflumilaszt N-oxidot is, ami a roflumilaszt fő aktív metabolitja.

Farmakodinámiás hatások

Kísérletes modellekben a PDE4 gátlása következtében a sejten belül megnő a cAMP-szint, és enyhül a leukocyta, a légúti és pulmonális vasculáris simaizom- és endothel-sejtek, a légúti epithel-sejtek, valamint a fibroblasztok COPD-vel összefüggő működési zavara. A humán neutrophilek, monocyták, macrophágok vagy lymphocyta *in vitro* stimulálásával, a roflumilaszt és a roflumilaszt N-oxid elnyomja a gyulladásos mediátorok, pl. leukotrién B₄, reaktív oxigénradikálok, tumor-nekrózis-faktor- α , interferon γ és granzim B felszabadulását.

COPD-s betegeknél a roflumilaszt csökkentette a köpet neutrophil tartalmát. Emellett a roflumilaszt mérsékelte a neutrophilek és az eosinophilek beáramlását a légutakba azoknál az egészséges önkénteseknél, akik endotoxint kaptak.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Két, megerősítő jellegű, megismételt, egy évig tartó vizsgálatban (M2-124 és M2-125) és két kiegészítő, hat hónapig tartó vizsgálatban (M2-127 és M2-128) összesen 4768 beteget randomizáltak és kezeltek, akik közül 2374 beteget kezeltek roflumilaszttal. Ezek párhuzamos csoportos, kettős-vak és placebo-kontrollos vizsgálatok voltak.

Az egy évig tartó vizsgálatokban olyan betegek vettek részt, akiknek a kórtörténetében krónikus bronchitisszel járó súlyos, ill. nagyon súlyos COPD szerepelt [FEV₁ (az egy másodperc alatti forszírozott kilégzési térfogat) az előre jelzett érték $\leq 50\%$ -a], az előző évben legalább egy, dokumentált exacerbációval, és akiknek a vizsgálat megkezdésekor tüneteik voltak, amit a köhögés-köpet-pontszám alapján határoztak meg. A vizsgálatokban a hosszú hatású béta-agonisták (LABA) alkalmazása engedélyezett volt, és a vizsgálati populáció mintegy 50%-a használt ilyen készítményt. A rövid hatású antikolinerg szerek (SAMA) használata azon betegek számára volt

engedélyezett, akik nem szedtek hosszú hatású béta-agonistát. A sürgősségi gyógyszert (szalbutamol vagy albuterol) szükség szerint lehetett alkalmazni. Inhalációs kortikoszteroidok és teofillin alkalmazása tiltott volt a vizsgálatokban. Azokat a betegeket kizárták, akiknek a kórtörténetében nem szerepeltek exacerbációk.

Az egy évig tartó M2-124 és M2-125 vizsgálat összesített elemzése alapján a napi egyszeri roflumilaszt 500 mikrogramm a placebohoz képest szignifikánsan, átlagosan 48 ml-rel (bronchodilátor előtti FEV₁, elsődleges végpont, $p < 0,0001$) és 55 ml-rel (bronchodilátor utáni FEV₁, $p < 0,0001$) javította a légzésfunkciót. A légzésfunkció javulása 4 hét után, az első kontrollvizsgálat alkalmával megmutatkozott, és egészen egy évig (a kezelési időszak végéig) fennmaradt. A közepesen súlyos (szisztémás glükokortikoidok alkalmazását igénylő) exacerbációk vagy a súlyos (kórházi kezeléshez és/vagy halálhoz vezető) exacerbációk aránya (betegenként és évenként) 1 év elteltével 1,142 volt a roflumilaszt, és 1,374 volt a placebo esetén, amely 16,9%-os relatív kockázatsökkenésnek felel meg (95%-os CI: 8,2% - 24,8%) (elsődleges végpont, $p = 0,0003$). A hatások a korábbi inhalációs kortikoszteroid kezeléstől, illetve az egyidejű LABA-kezeléstől függetlenül hasonlóak voltak. A betegeknek abban az alcsoportjában, akiknek a kórtörténetében gyakori exacerbációk szerepeltek (legalább 2 exacerbáció az elmúlt év folyamán), az exacerbációk aránya 1,526 volt a roflumilaszt és 1,941 volt a placebo esetén, amely 21,3%-os relatív kockázatsökkenésnek felel meg (95%-os CI: 7,5% - 33,1%). Közepesen súlyos COPD-s betegek alcsoportjánál a roflumilaszt nem csökkentette szignifikánsan az exacerbációk arányát a placebohoz képest.

A roflumilasztal és LABA-val való kezelés során a közepesen súlyos vagy súlyos exacerbációk a placeboval és LABA-val való kezeléshez képest átlagosan 21%-kal csökkentek ($p = 0,0011$). A betegeknek észlelt exacerbációk viszonylagos csökkenése egyidejű LABA alkalmazás nélkül átlagosan 15% volt ($p = 0,0387$). A bármilyen okból elhalálozott betegek száma azonos volt a placeboval, illetve a roflumilasztal kezelt csoportban (42 halálozás történt mindkét csoportban; 2,7% csoportonként; összesített elemzés).

Összesen 2690 beteget választottak be és randomizáltak két kiegészítő, egy évig tartó vizsgálatba (M2-111 és M2-112). Ellentétben a két, megerősítő jellegű vizsgálatba, a betegek beválasztásának nem volt kritériuma a kórtörténetben szereplő krónikus bronchitis és a COPD exacerbáció. A roflumilasztal kezelt betegek közül 809 (61%) használt inhalációs kortikoszteroidokat, míg a LABA és a teofillin használata tiltott volt. A napi egyszeri roflumilaszt 500 mikrogramm szignifikánsan, átlagosan 51 ml-rel (bronchodilátor előtti FEV₁, $p < 0,0001$) és 53 ml-rel (bronchodilátor utáni FEV₁, $p < 0,0001$) javította a légzésfunkciót a placebohoz képest. A roflumilaszt nem csökkentette szignifikánsan az exacerbációk (protokollban meghatározott) arányát az individuális vizsgálatokban (relatív kockázatsökkenés: 13,5% az M2-111 vizsgálatban és 6,6% az M2-112 vizsgálatban; $p =$ nem szignifikáns). A nemkívánatos események aránya független volt az egyidejű inhalációs kortikoszteroid kezeléstől.

Két, hat hónapig tartó szupportív vizsgálatba (M2-127 és M2-128) olyan betegeket választottak be, akiknek a vizsgálat megkezdését megelőző, minimum 12 hónapos kórtörténetében COPD szerepelt. Mindkét vizsgálatban közepesen súlyos vagy súlyos, nem reverzibilis légúti obstrukcióban szenvedő betegek vettek részt, akiknek a FEV₁-értéke a várható 40% - 70%-a volt. A roflumilaszt- vagy placebo-kezelést kiegészítésként alkalmazták a folyamatos, tartós hatású bronchodilatátor-kezelés mellett, ami az M2-127 vizsgálatban a szalmeterol, az M2-128 vizsgálatban a tiotropium volt. A két, hat hónapig tartó vizsgálatban a bronchodilátor előtti FEV₁ szignifikánsan, 49 ml-rel javult (elsődleges végpont, $p < 0,0001$) az M2-127 vizsgálatban az egyidejűleg alkalmazott szalmeterol-kezelés bronchodilátor hatásán túl, illetve 80 ml-rel javult (elsődleges végpont, $p < 0,0001$) az M2-128 vizsgálatban az egyidejűleg alkalmazott tiotropium-kezelés bronchodilátor hatásán túl.

Az RO-2455-404-RD egy <50%-os kiindulási (bronchodilatátor előtti) FEV₁ értékű, és várhatóan normális és gyakori exacerbációs kórtörténetű COPD-s betegek körében végzett egy évig tartó vizsgálat volt. A vizsgálat placeboval összehasonlítva értékelte a roflumilaszt COPD exacerbáció arányra gyakorolt hatását fix LABA és inhalációs kortikoszteroid kombinációkkal kezelt betegeknek. Összesen 1935 beteget randomizáltak kettős-vak gyógyszeres kezelésre, és körülbelül 70%-uk használt hosszú hatású muszkarin antagonistát (LAMA) is a vizsgálat során. Az elsődleges végpont a

közepesen súlyos vagy súlyos COPD exacerbációk arányának betegenkénti és évenkénti csökkenése volt. A súlyos COPD exacerbációk és a FEV₁ változások arányát kulcsfontosságú másodlagos végpontokként értékelték.

2. táblázat Az RO-2455-404-RD vizsgálat COPD exacerbációs végpontjainak összefoglalása

exacerbációs kategória	analízis modell	roflumilaszt (n=969) arány (n)	placebo (n=966) arány (n)	roflumilaszt/placebo arány			2-oldalas p-érték
				arányszám	változás (%)	95%-os CI	
közepesen súlyos vagy súlyos	Poisson regresszió	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753, 1,002	0,0529
mérsékelt	Poisson regresszió	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775, 1,078	0,2875
súlyos	Negatív binomiális regresszió	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601, 0,952	0,0175

Az exacerbációk placebohoz viszonyított csökkenésének tendenciája volt megfigyelhető a roflumilasztal 52 hétig kezelt betegek között, ami nem érte el a statisztikai szignifikanciát (2. táblázat). Binomiális regressziós modellt alkalmazó, előre meghatározott érzékenységi analízis statisztikailag szignifikáns, -14,2%-os (arányszám: 0,86; 95%-os CI: 0,74–0,99) különbséget mutatott.

A protokoll szerinti Poisson regressziós analízisnek és a kieső Poisson regresszió kezelni szándékozottak analízisére gyakorolt nem szignifikáns érzékenysége arányszámait sorrendben 0,81 (95%-os CI: 0,69-0,94) és 0,89 (95%-os CI: 0,77-1,72) voltak.

Csökkenést értek el az egyidejűleg LAMA-val kezelt alcsoportjában (arányszám 0,88 95%-os CI: 0,75-1,04) és a LAMA-val nem kezelt alcsoportjában (arányszám 0,83 95%-os CI: 0,62-1,12).

A súlyos exacerbációk aránya 0,24 per beteg/év aránnyal csökkent a teljes betegpopulációban (arányszám: 0,76; 95%-os CI 0,60-0,95), szemben a placeboval kezelt betegeknel észlelt 0,32 per beteg/év aránnyal. Hasonló csökkenést értek el a LAMA-val egyidejűleg kezelt betegek alcsoportjában (arányszám: 0,77; 95%-os CI: 0,60–0,99) és a LAMA-val nem kezelt alcsoportjában (arányszám: 0,71; 95%-os CI: 0,42–1,20).

A roflumilaszt 4 hét után javította a légzésfunkciót (fennmaradt 52 hétig). A bronchodilatátor utáni FEV₁ a roflumilaszt csoportnál 52 ml-rel nőtt (95%-os CI: 40, 65 ml) és a placebo csoportnál 4 ml-rel csökkent (95%-os CI: -16,9 ml). A bronchodilatátor utáni FEV₁ statisztikailag szignifikáns, 56 ml-es javulást mutatott a roflumilaszt javára, a placeboval szemben (95%-os CI: 38, 73 ml).

A kettős-vak kezelési periódus során a bármilyen okból elhalálozott betegek száma a roflumilaszt csoportban 17 beteg (1,8%), míg a placebo csoportban 18 beteg (1,9%) volt, illetve a COPD exacerbációja miatt mindkét csoportban 7-7 beteg halt meg (0,7%). A kettős-vak kezelési periódus alatt legalább egy nemkívánatos eseményt tapasztaló betegek aránya a roflumilaszt- és placebo csoportban sorrendben 66,9% (648 beteg), illetve 59,2% (572 beteg) volt. Az RO-2455-404-RD vizsgálatban roflumilasztnál megfigyelt mellékhatások összhangban voltak a 4.8 pontban már feltüntetettekkel.

A roflumilaszt csoportban (27,6%) több beteg hagyta abba valamilyen okból a vizsgálati gyógyszerelést, mint a placebo csoportban (19,8%) (kockázati arány 1,40; 95%-os CI: 1,19–1,65). A vizsgálat megszakításának fontosabb okai a hozzájárulás visszavonása és a jelentett nemkívánatos események voltak.

Kezdő dózis titráló vizsgálat

A roflumilaszt tolerabilitását egy 12 hetes, randomizált, kettős-vak, párhuzamos csoportú vizsgálatban (RO-2455-302-RD), krónikus bronchitisszel társuló, súlyos COPD-ben szenvedő betegeknek értékelték. A szűrőkor követelmény volt, hogy a betegeknek legalább egy exacerbációjuk legyen az előző évben, és a COPD standard fenntartó kezelését kapják legalább 12 hete. Összesen 1323 beteget randomizáltak, hogy naponta egyszer 500 mikrogramm roflumilasztot kapjanak 12 hétig (n = 443), vagy másnaponként 500 mikrogramm roflumilasztot kapjanak 4 hétig, amit naponta egyszer 500 mikrogramm roflumilaszt adása követ 8 hétig (n = 439), vagy naponta egyszer 250 mikrogramm roflumilasztot kapjanak 4 hétig, amit naponta egyszer 500 mikrogramm roflumilaszt adása követ 8 hétig (n = 441).

A 12 hetes teljes vizsgálati időszak alatt a kezelést bármilyen okból abbahagyó betegek százalékos aránya statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt azoknál a betegeknek, akik kezdetben naponta egyszer 250 mikrogramm roflumilasztot kaptak 4 hétig, amit naponta egyszer 500 mikrogramm roflumilaszt adása követett 8 hétig (18,4%), mint azoknál, akik naponta egyszer 500 mikrogramm roflumilasztot kaptak 12 hétig (24,6%; esélyhányados 0,66, 95%-os CI [0,47, 0,93], p = 0,017). A kezelés abbahagyásának aránya a 4 hétig másnaponként 500 mikrogramm roflumilasztal, majd 8 hétig naponta egyszer 500 mikrogramm roflumilasztal kezelt betegeknek nem különbözött statisztikailag szignifikáns mértékben a 12 hétig naponta egyszer 500 mikrogrammot szedő betegeknek észlelttől. A kezelés következtében kialakult, hasmenésként, hányingerként, fejfájásként, csökkent étvágyként, insomniaként és hasi fájdalomként (másodlagos végpont) definiált és vizsgált nemkívánatos eseményt észlelő betegek százalékos aránya nominálisan statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt azoknál a betegeknek, akik kezdetben naponta egyszer 250 mikrogramm roflumilasztot kaptak 4 hétig, amit naponta egyszer 500 mikrogramm roflumilaszt adása követett 8 hétig (45,4%), mint azoknál, akik naponta egyszer 500 mikrogramm roflumilasztot kaptak 12 hétig (54,2%; esélyhányados 0,63, 95%-os CI [0,47, 0,83], p = 0,001). A kezelés következtében kialakult, szóban forgó nemkívánatos események észlelésének aránya a 4 hétig másnaponként 500 mikrogramm roflumilasztal, majd 8 hétig naponta egyszer 500 mikrogramm roflumilasztal kezelt betegeknek nem különbözött statisztikailag szignifikáns mértékben a 12 hétig naponta egyszer 500 mikrogrammot szedő betegeknek észlelttől.

A naponta egyszer 500 mikrogrammos adagot szedő betegeknek a medián PDE4-gátló aktivitás értéke 1,2 (0,35; 2,03) volt, és azoknál a betegeknek, akiket naponta egyszer 250 mikrogrammos adaggal kezeltek a medián PDE4-gátló aktivitás értéke 0,6 volt (0,20; 1,24). Lehet, hogy a 250 mikrogrammos dózisszint hosszan tartó alkalmazása nem indukál a klinikai hatásosság kifejtéséhez elegendő PDE4-gátlást. A napi egyszeri 250 mikrogrammos dózis egy szubterápiás dózis, és csak kezdő adagként szabad alkalmazni a kezelés első 28 napján (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a roflumilaszt vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől krónikus obstruktív tüdőbetegségben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A roflumilaszt az emberi szervezetben jelentős mértékben metabolizálódik, egy fő farmakológiai aktív metabolit, a roflumilaszt N-oxid képződésével. Mivel *in vivo* a PDE4 gátláshoz a roflumilaszt és a roflumilaszt N-oxid egyaránt hozzájárul, a farmakokinetikai értékelések a teljes PDE4-gátló aktivitáson (azaz a teljes roflumilaszt- és roflumilaszt N-oxid-expozíción) alapulnak.

Felszívódás

A roflumilaszt abszolút biohasznosulása 500 mikrogramm *per os* dózist követően körülbelül 80%. A roflumilaszt maximális plazmakoncentrációja éhomi állapotban jellemzően körülbelül egy órával (szélsőértékek: 0,5-2 óra) a bevétel után alakul ki. Az N-oxid metabolit körülbelül nyolc óra (szélsőértékek: 4-13 óra) után éri el a maximális koncentrációt. Az étkezés nem befolyásolja a teljes PDE4-gátló aktivitást, de egy órával meghosszabbítja a roflumilaszt maximális koncentrációjának

kialakulásáig eltelt időt ($t_{\max}$), és körülbelül 40%-kal csökkenti a $C_{\max}$ -értéket. Jóllehet a roflumilaszt N-oxid $C_{\max}$ - és $t_{\max}$ -értékét nem befolyásolja.

Eloszlás

A roflumilaszt és N-oxidjának plazmafehérje kötődése körülbelül 99%, illetve 97%. Az egyszeri 500 mikrogramm roflumilaszt adag megoszlási térfogata kb. 2,9 l/kg. Fizikai-kémiai tulajdonságai miatt a roflumilaszt egérben, hörcsögben és patkányban gyorsan eljut a szervekhez és szövetekhez, beleértve a zsírszöveteket is. A korai eloszlási fázist, amelyet jelentős szöveti penetráció jellemez, egy jelentős eliminációs fázis követi a zsírszövetekből, amely nagy valószínűséggel az anyavegyület roflumilaszt N-oxiddá történő kifejezett lebomlásának köszönhető. Ezek, a radioaktív izotóppal jelzett roflumilasszal kezelt patkányokkal elvégzett vizsgálatok azt is jelzik, hogy a hatóanyag csekély mértékben jut át a vér-agy gáton. Nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a roflumilaszt vagy metabolitjai felhalmozódnak vagy visszamaradnak a szervekben és a zsírszövetekben.

Biotranszformáció

A roflumilaszt az I. fázisú (citokróm P450) és a II. fázisú (konjugáció) reakciók eredményeként nagymértékben metabolizálódik. Az emberi plazmában megfigyelt fő metabolit az N-oxid metabolit. Az N-oxid metabolit plazma AUC értéke átlagosan körülbelül 10-szer nagyobb, mint a roflumilaszt plazma AUC értéke. Így *in vivo* az N-oxid metabolit adja a teljes PDE4-gátló aktivitás legjelentősebb részét.

Az *in vitro* vizsgálatok és a klinikai kölcsönhatás vizsgálatok arra utalnak, hogy a roflumilaszt N-oxid metabolitá váló átalakulását a CYP1A2 és 3A4 izoenzimek katalizálják. A humán máj mikroszómákkal kapott további *in vitro* eredmények alapján a roflumilaszt és a roflumilaszt N-oxid terápiás plazmakoncentrációban nem gátolják a CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, ill. 4A9/11 izoenzimeket. Ezért kicsi a valószínűsége, hogy kölcsönhatásba lépnek a P450 enzimek által metabolizált anyagokkal. Emellett az *in vitro* vizsgálatok nem jelezték a CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, ill. 3A4/5 izoenzimek indukcióját, mindössze azt igazolták, hogy a roflumilaszt a CYP2B6 gyenge induktora.

Elimináció

Rövid intravénás roflumilaszt infúziót követően a plazma-clearance kb. 9,6 l/óra. Egy *per os* adag után a roflumilaszt és N-oxid metabolitjának hatásos plazma felezési ideje sorrendben körülbelül 17 és 30 óra (medián érték). A roflumilaszt és N-oxid metabolitjának egyensúlyi plazmakoncentrációja napi egyszeri adagolás esetén körülbelül 4 nap alatt alakul ki a roflumilaszt, és 6 nap alatt a roflumilaszt N-oxid esetén. Radioaktív izotóppal jelzett roflumilaszt intravénás vagy *per os* alkalmazását követően a radioaktivitásnak kb. 20%-a volt visszanyerhető a székletből, 70%-a pedig a vizeletből, inaktív metabolitok formájában.

Linearitás/nem-linearitás

A roflumilaszt és N-oxid metabolitjának farmakokinetikája a 250 - 1000 mikrogrammos adagok közé eső tartományban dóziszfüggő.

Különleges betegcsoportok

Időseknel, nőknél és nem fehéreknel a teljes PDE4-gátló aktivitás megnövekedett. Dohányosoknál a teljes PDE4-gátló aktivitás kis mértékben lecsökkent. Ezen változások egyike sem volt klinikailag jelentősnek tekinthető. Ezeknél a betegeknél nincs szükség az adag módosítására. Bizonyos faktorok kombinációja (pl. feketebőrű, nemdohányzó nők) az expozíció növekedéséhez és tartós intoleranciához vezethet. Ilyen esetben, a roflumilaszt-kezelést felül kell vizsgálni (lásd 4.4 pont).

Az RO-2455-404-RD vizsgálatban a nem kötött frakcióból *ex vivo* meghatározott teljes PDE4-gátló aktivitást a legalább 75 éves betegeknek 15%-kal nagyobbak, illetve a 60 kg-nál kisebb kezdeti testtömegű betegeknek 11%-kal nagyobbak találták, mint a teljes populációnál (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás

A teljes PDE4-gátló aktivitás súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek 9%-kal csökkent (kreatinin-clearance 10-30 ml/perc). Az adagolás módosítására nincs szükség.

Májkárosodás

A naponta egyszer adott roflumilaszt 250 mikrogramm farmakokinetikáját 16 enyhe, ill. közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh A és B stádium) szenvedő betegeknek vizsgálták. Ezeknél a betegeknek, a teljes PDE4-gátló aktivitás kb. 20%-kal nőtt a Child-Pugh A stádiumú betegek esetében, és kb. 90%-kal Child-Pugh B stádiumú betegek esetében. A szimulációk arra utalnak, hogy dózisarányosság áll fenn a roflumilaszt 250 és 500 mikrogramm között enyhe, ill. közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek. Child-Pugh A stádiumú betegeknek óvatosságra van szükség (lásd 4.2 pont). Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban (Child-Pugh B vagy C stádium) szenvedő betegek nem szedhetik a roflumilasztot (lásd 4.3 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Immunotoxikus, bőr allergizáló, illetve fototoxikus hatásra nincs bizonyíték.

Patkányoknál mellékhere toxicitással összefüggő, enyhe fertilitás-csökkenést figyeltek meg a hímeknél. Más rágcsálóknál, illetve nem rágcsáló fajoknál, például majmoknál az alkalmazott nagy adagok ellenére sem tapasztaltak mellékhere toxicitást, illetve az ondó paramétereinek megváltozását.

Patkányokkal végzett, embrionális-magzati fejlődést értékelő, két vizsgálat közül az egyikben azt figyelték meg, hogy anyai toxicitást okozó adagok esetében nagyobb volt a koponyacsont inkomplett csontosodásának incidenciája. Patkányokkal végzett három, fertilitási és embriofoetális fejlődési vizsgálat közül az egyikben posztimplantációs veszteséget figyeltek meg. Nyulaknál nem észleltek posztimplantációs veszteséget. Egereknek a vemhesség megnyúlását figyelték meg.

Ezeknek az eredményeknek a jelentősége humán alkalmazás esetén nem ismert.

A biztonságossági farmakológiai és toxikológiai vizsgálatokban észlelt leginkább releváns felismerések a klinikai alkalmazásra szántnál magasabb dózisok és expozíció esetén fordultak elő. Ezek a mellékhatások főként gastrointestinalis hatások (pl. hányás, fokozott gyomornedvtermelés, gyomor eróziók, bélgyulladás) és cardialis hatások (vagyis kutyáknál focalis vérzések, hemosziderin lerakódások, valamint a jobb pitvar lympho-histiocytás infiltrációja, és patkányoknál, tengerimalacoknál és kutyáknál csökkent vérnyomás és emelkedett szívfrekvencia).

Ismételt dózistoxicitási és karcinogenitás vizsgálatokban a rágcsálókra jellemző ornyálkahártya toxicitást figyeltek meg. Ez a hatás úgy tűnik, egy ADCP (4-amino-3,5-diklór-piridin) N-oxid intermedierek köszönhető, amely speciálisan rágcsálók olfactoricus nyálkahártyájában képződik, és ezekben a fajokban (pl. egér, patkány és hörcsög) speciális affinitással kötődik.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Laktóz-monohidrát
Kukoricakeményítő
Povidon
Magnézium-sztearát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PVDC alumínium buboréksomagolás, 28 tablettát tartalmazó kiszerelés.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/636/008 28 tabletta

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2010. július 5.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. május 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A készítményről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Daxas 500 mikrogramm filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

500 mikrogramm roflumilaszt tablettánként.

Ismert hatású segédanyag:

198,64 mg laktóz-monohidrát filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Sárga, D alakú, 9 mm-es filmtabletta, egyik oldalon „D” jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Daxas a krónikus bronchitisszel járó súlyos krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) (a bronchodilatátor adása után mért FEV₁ a várt érték 50%-ánál kevesebb) fenntartó kezelésére javallott a bronchodilatátor kezelés kiegészítéseként adva olyan felnőtt betegeknél, akiknek a kórtörténetében gyakori exacerbáció szerepel.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Kezdő adag

A javasolt kezdő adag naponta egyszer, egy 250 mikrogrammos roflumilaszt tablettát, 28 napon keresztül alkalmazva.

Ez a kezdő adag a mellékhatások és a terápia megszakítások csökkentésére szolgál a kezelés megkezdésekor. Ez azonban egy szubterápiás dózis, ezért a 250 mikrogrammos dózist csak kezdő adagként szabad alkalmazni (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Fenntartó adag

A 250 mikrogrammos kezdő dózisu 28 napos kezelést követően, a betegeket naponta egyszer, egy 500 mikrogrammos roflumilaszt tablettára kell átállítani.

Lehet, hogy a roflumilaszt 500 mikrogrammos adagját több hétig is kell szedni a teljes hatás elérése érdekében (lásd 5.1 és 5.2 pont). Klinikai vizsgálatokban a roflumilaszt 500 mikrogrammos adagját legfeljebb egy éven át vizsgálták, és fenntartó kezelésre szánták.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az adagolás módosítására nincs szükség.

Vesekárosodás

Az adagolás módosítására nincs szükség.

Májkárosodás

A roflumilasztal enyhe fokú májkárosodásban (Child-Pugh A stádium) szenvedő betegek esetén nyert klinikai adatok nem elegendőek ahhoz, hogy az adagolás módosítására vonatkozó ajánlást lehessen tenni (lásd 5.2 pont), ezért a Daxast ezeknél a betegeknél óvatosan kell alkalmazni.

Közepesen súlyos vagy súlyos fokú májkárosodásban (Child-Pugh B vagy C stádium) szenvedő betegek nem szedhetik a Daxast (lásd 4.3 pont).

Gyermekek és serdülők

A Daxasnak gyermekek esetén (18 évesnél fiatalabb gyermekeknél) COPD javallatára nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A tablettát vízzel kell lenyelni, és minden nap ugyanabban az időben kell bevenni. A tablettát étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is be lehet venni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Közepesen súlyos vagy súlyos fokú májkárosodás (Child-Pugh B vagy C).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Valamennyi beteget tájékoztatni kell a Daxas kockázatairól, illetve a biztonságos használathoz szükséges óvintézkedésekről.

Sürgősségi gyógyszer

A Daxas az akut hörgőgörcs enyhítésére sürgősségi gyógyszerként nem javallt.

Testtömegcsökkenés

Az 1 évig tartó vizsgálatokban (M2-124, M2-125) a testtömegcsökkenés gyakrabban fordult elő a roflumilasztal kezelt betegeknél, mint a placebóval kezeltéknél. A roflumilaszt szedésének abbahagyása után a betegek többsége 3 hónap után visszanyerte a testtömegét.

A túlságosan alacsony testtömegű betegek testtömegét minden kontroll alkalmával ellenőrizni kell. A betegeknél azt kell tanácsolni, hogy rendszeresen ellenőrizzék a testtömegüket. Tisztázatlan eredetű és klinikailag jelentős testtömegcsökkenés esetén a roflumilaszt szedését abba kell hagyni, és a testtömeg alakulását nyomon kell követni.

Speciális klinikai állapotok

Megfelelő tapasztalatok hiányában a roflumilaszt-kezelés nem indítható meg, vagy a folyamatban lévő roflumilaszt-kezelést le kell állítani súlyos immunológiai betegségekben (pl. HIV fertőzés, sclerosis multiplex, lupus erythematosus, progresszív multifocalis leukoencephalopathia), súlyos akut fertőző betegségekben, daganatos megbetegedésben (a bazálsejtes carcinoma kivételével) szenvedő, illetve immunszuppresszív gyógyszerekkel kezelt betegeknél (pl. metotrexát, azatioprin, infliximab, etanercept vagy hosszú ideig alkalmazandó orális kortikoszteroidok; kivéve a rövid ideig alkalmazandó szisztémás kortikoszteroidokat). Látens fertőzésekben (például tuberculosis, vírusos hepatitis, herpes vírusfertőzés és herpes zoster) szenvedő betegekkel kapcsolatosan korlátozottak a tapasztalatok.

Pangásos szívelégtelenségben (NYHA III. és IV. stádium) szenvedő betegeket nem vizsgáltak, ezért az ilyen betegek kezelése nem javasolt.

Pszichiátriai kórképek

A roflumilaszt-kezelés egyes pszichiátriai kórképek (pl. álmatlanság, szorongás, idegesség és depresszió) fokozott kockázatával jár együtt. Ritka esetekben öngyilkossági gondolatot és öngyilkos magatartást, beleértve az öngyilkosságot is, észleltek általában a kezelés első heteiben olyan betegeknél, akiknek a kórtörténetben volt, vagy akiknek nem volt depresszió (lásd 4.8 pont). A roflumilaszt-kezelés elkezdésekor vagy folytatásakor gondosan fel kell mérni a kockázatokat és az előnyöket azoknál a betegeknél, akiknél korábban pszichiátriai tünetek fordultak elő, vagy jelenleg is fennállnak, illetve ha olyan, egyéb gyógyszerrel való együttes kezelést mérlegelnek, amely valószínűsíthetően pszichiátriai mellékhatást okoz. A roflumilaszt nem ajánlott olyan betegeknél, akiknek kórtörténetében öngyilkossági gondolattal vagy öngyilkos magatartással társult depresszió fordult elő. A betegeket és a gondozókat tájékoztatni kell arról, hogy bármilyen viselkedésbeli- vagy hangulatváltozást vagy bármilyen öngyilkossági gondolatot jelezzenek a gyógyszert felíró orvosnak. Ha a betegnél pszichiátriai tünetek jelentkeztek, vagy azok rosszabbodtak, illetve öngyilkossági gondolatot vagy öngyilkossági kísérletet észlelnek, a roflumilaszt-kezelés abbahagyása ajánlott.

Tartós intolerancia

Mivel az olyan mellékhatások, mint például hasmenés, hányinger, hasi fájdalom és fejfájás főként a terápia első heteiben fordulnak elő, és a kezelés folytatásával nagyrészt megszűnnek, tartós intolerancia esetén a roflumilaszt-kezelést felül kell vizsgálni. Ilyen fordulhat elő különleges betegcsoportokban, ahol magasabb lehet az expozíció, pl. feketebőrű, nemdohányzó nőknél (lásd 5.2 pont) vagy a CYP1A2/2C19/3A4-gátlókkal (mint a fluvoxamin és a cimetidin) vagy a CYP1A2/3A4-gátló enoxacinnal egyidejűleg kezelt betegeknél (lásd 4.5 pont).

60 kg alatti testtömeg

Azoknál a betegeknél, akiknek a kiindulási testtömege <60 kg, az ezeknél a betegeknél észlelt nagyobb teljes PDE4-gátló aktivitás miatt a roflumilaszt-kezelés az alvászavarok (főleg álmatlanság) fokozott kockázatához vezethet (lásd 4.8 pont).

Teofillin

Nem állnak rendelkezésre olyan klinikai adatok, amelyek alátámasztanák a teofillinnel való egyidejű alkalmazást a fenntartó terápia során. Ezért a teofillinnel való egyidejű kezelés nem javasolt.

Laktóztartalom

Ez a gyógyszer laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

A roflumilaszt metabolizmusának fő lépése a roflumilaszt N-oxidációja a CYP3A4 és a CYP1A2 enzimek segítségével roflumilaszt N-oxiddá. A roflumilaszt és a roflumilaszt N-oxid egyaránt intrinszik foszfodiészteráz-4 (PDE4) gátló aktivitással rendelkeznek. Ezért a roflumilaszt alkalmazása után a teljes PDE4-gátlás a roflumilaszt és a roflumilaszt N-oxid kombinált hatásának tulajdonítható. A CYP1A2/3A4-gátló enoxacinnal valamint a CYP1A2/2C19/3A4-gátló cimetidinnel és fluvoxaminnal végzett kölcsönhatás vizsgálat szerint a teljes PDE4-gátló aktivitás sorrendben 25%-kal, 47%-kal és 59%-kal nőtt. A fluvoxamin vizsgált dózisa 50 mg volt. A roflumilaszt kombinációja ezekkel a hatóanyagokkal az expozíció növekedéséhez és tartós intoleranciához vezethet. Ilyen esetben a roflumilaszt-kezelést felül kell vizsgálni (lásd 4.4 pont).

A citokróm P450 enzim induktor rifampicin alkalmazása mintegy 60%-kal csökkentette a teljes PDE4-gátló aktivitást. Ezért az erős citokróm P450 enzim induktorok (pl. fenobarbitál, karbamazepin, fenitoin) csökkenthetik a roflumilaszt terápiás hatásosságát. Így a roflumilaszt-kezelés nem ajánlott erős citokróm P450 enzim induktorokat kapó betegeknél.

A CYP3A4-gátló eritromicinnel és ketokonazzal végzett klinikai kölcsönhatás vizsgálatok a teljes PDE4-gátló aktivitás 9%-os növekedését jelezték. A teofillinnel történő egyidejű alkalmazás a teljes PDE4-gátló aktivitás 8%-os növekedését eredményezte (lásd 4.4 pont). Egy gesztodén és etinil-ösztadiol tartalmú orális fogamzásgátlóval végzett kölcsönhatás vizsgálatban a teljes PDE4-gátló aktivitás 17%-kal nőtt. Az ezeket a hatóanyagokat kapó betegnél dózismódosításra nincs szükség.

Nem figyeltek meg kölcsönhatást inhalációs szalbutamollal, formoterollal, budezoniddal valamint *per os* montelukasztal, digoxinnal, warfarinnal, szildenafilfillal és midazolámmal.

Egy antaciddal (alumínium-hidroxid és magnézium-hidroxid kombináció) való egyidejű alkalmazás nem módosította a roflumilaszt vagy a romflumilaszt N-oxid felszívódását, illetve farmakokinetikáját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes korú nőknek hatékony fogamzásgátló módszer használatát kell ajánlani a kezelés idejére. A roflumilaszt nem ajánlott fogamzóképes, de fogamzásgátlót nem használó nőknek.

Terhesség

A roflumilaszt terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A roflumilaszt alkalmazása nem javallt terhesség alatt.

Vemhes patkányoknál igazolták, hogy a roflumilaszt átjut a placentán.

Szoptatás

A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakokinetikai adatok a roflumilaszt, illetve metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe. A szoptatott csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A roflumilaszt alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt.

Termékenység

Egy humán spermatogenezis vizsgálatban a 3 hónapig tartó kezelési időszak alatt, valamint az azt követő 3 hónapos kezelés nélküli időszak alatt az 500 mikrogramm roflumilaszt nem volt hatással az ondó paramétereire, illetve a nemi hormonokra.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Daxas nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelzett mellékhatások a hasmenés (5,9%), a testtömegcsökkenés (3,4%), a hányinger (2,9%), a hasi fájdalom (1,9%) és a fejfájás (1,7%). Ezek a mellékhatások főként a terápia első heteiben fordultak elő, és a kezelés folytatásával nagyrészt elmúltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázatban a mellékhatások MedDRA gyakorisági kategóriák szerint kerültek felsorolásra:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat: A roflumilaszt mellékhatásai a klinikai COPD vizsgálatokban és a forgalomba hozatal követően

Gyakoriság Szervrend- szerenkénti csoportosítás	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység	Angiooedema
Endokrin betegségek és tünetek			Gynaecomastia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Testtömegcsökkenés Étvágycsökkenés		
Pszichiátriai kórképek	Álmatlanság	Szorongás	Öngyilkossági gondolat és magatartás Depresszió Idegesség Pánikroham
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Tremor Vertigo Szédülés	Dysgeusia
Szívbetegségek és szívvel kapcsolatos tünetek		Palpitatio	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			Légúti fertőzések (kivéve pneumonia)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés Hányinger Hasi fájdalom	Gastritis Hányás Gastrooesophagealis reflux betegség Dyspepsia	Haematochezia Székrekedés
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			Emelkedett gamma-GT Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT/ASAT)

Gyakoriság Szervrend- szerenkénti csoportosítás	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Bőrkiütés	Csalánkiütés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Izomgörcsök és gyengeség Izomfájdalom Hátfájás	Emelkedett kreatinin- foszfokináz-szint a vérben
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Rossz közérzet Asthenia Fáradtság	

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően ritka esetekben öngyilkossági gondolatot és öngyilkos magatartást, beleértve az öngyilkosságot, jelentettek. A betegeket és a gondozókat tájékoztatni kell arról, hogy bármilyen öngyilkossági gondolat esetén értesítsék a gyógyszert felíró orvost (lásd még 4.4 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az alvászavarok (főleg álmatlanság) nagyobb incidenciáját figyelték meg a roflumilasztal kezelte, 75 éves vagy idősebb betegeknél az RO-2455-404-RD vizsgálatban, a placebóval kezelttel összehasonlítva (3,9/ vs. 2,3%). A megfigyelt incidencia a 75 évesnél fiatalabb, roflumilasztal kezelte betegeknél is nagyobb volt, mint a placebóval kezelttel (3,1% vs. 2,0%).

60 kg alatti testtömeg

Az alvászavarok (főleg álmatlanság) nagyobb incidenciáját figyelték meg a a roflumilasztal kezelte, 60 kg-nál kisebb kiindulási testtömegű betegeknél az RO-2455-404-RD vizsgálatban, a placebóval kezelttel összehasonlítva (6,0 vs. 7,1%). Az incidencia 2,5% vs. 2,2% volt a roflumilasztal kezelte, legalább 60 kg-os kiindulási testtömegű betegeknél, a placebóval kezelttel összehasonlítva.

Egyidejű kezelés hosszú hatású muszkarin antagonistával (LAMA)

A testtömegcsökkenés, a csökkent étvágy, a fejfájás és depresszió nagyobb gyakoriságát figyelték meg az RO-2455-404-RD vizsgálat során egyidejűleg roflumilaszt és hosszú hatású muszkarin antagonist plusz inhalációs kortikoszteroid (ICS) és tartós hatású béta2-agonista (LABA) kezelésben részesülő betegeknél, az egyidejűleg csak roflumilaszt, ICS és LABA kezelésben részesültekkel összevetve. A roflumilaszt és placebo közötti incidencia különbség számszerűen nagyobb volt egyidejű LAMA-kezelés esetén a testtömegcsökkenés (7,2% vs. 4,2%), a csökkent étvágy (3,7% vs. 2,0%), a fejfájás (2,4% vs. 1,1%) és a depresszió (1,4% vs. -0,3%) tekintetében.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Tünetek

A fázis I. klinikai vizsgálatokban a következő tüneteket figyelték meg nagyobb gyakorisággal egyszeri 2500 mikrogramm és egyszeri 5000 mikrogramm (a javasolt adag tízszerese) *per os* adagolás után: fejfájás, gastrointestinalis betegségek és tünetek, szédülés, palpítatio, kábultság, hideg veríték és artériás hypotonia.

Kezelés

Túladagolás esetén a megfelelő szupportív kezelés alkalmazása javasolt. Tekintettel arra, hogy roflumilaszt nagymértékben kötődik a fehérjékhez, a hemodialízis valószínűleg nem hatékony módszer az eltávolítására. Nem ismert, hogy a roflumilaszt peritoneális dialízissel dializálható-e.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Obstruktív légúti betegségekre ható szerek, egyéb szisztémás obstruktív légúti betegségekre ható szerek, ATC kód: R03DX07

Hatásmechanizmus

A roflumilaszt egy PDE4-gátló, nem szteroid gyulladáscsökkentő hatóanyag, amely a COPD-vel járó szisztémás és tüdőt érintő gyulladásra egyaránt hat. Hatásmechanizmusa a PDE4 gátlása, a PDE4 az egyik fő ciklikus adenosin-monofoszfát (cAMP) metabolizáló enzim, amely a COPD patogenezisében fontos szerepet játszó strukturális és gyulladásos sejtekben található meg. A roflumilaszt célpontjai a PDE4A, 4B és 4D „splice variánsok”, amelyekre a nanomoláris tartományban hasonló erősséggel hat. A PDE4C „splice variánsok” iránti affinitása 5-10-szer alacsonyabb. Ez a hatásmechanizmus és szelektivitás jellemzi a roflumilaszt N-oxidot is, ami a roflumilaszt fő aktív metabolitja.

Farmakodinámiás hatások

Kísérletes modellekben a PDE4 gátlása következtében a sejten belül megnő a cAMP-szint, és enyhül a leukocyta, a légúti és pulmonális vasculáris simaizom- és endothel-sejtek, a légúti epithel-sejtek, valamint a fibroblasztok COPD-vel összefüggő működési zavara. A humán neutrophilek, monocyták, macrophágok vagy lymphocyta *in vitro* stimulálásával, a roflumilaszt és a roflumilaszt N-oxid elnyomja a gyulladásos mediátorok, pl. leukotrién B₄, reaktív oxigénradikálok, tumor-nekrózis-faktor- α , interferon γ és granzim B felszabadulását.

COPD-s betegeknél a roflumilaszt csökkentette a köpet neutrophil tartalmát. Emellett a roflumilaszt mérsékelte a neutrophilek és az eosinophilek beáramlását a légutakba azoknál az egészséges önkénteseknél, akik endotoxint kaptak.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Két, megerősítő jellegű, megismételt, egy évig tartó vizsgálatban (M2-124 és M2-125) és két kiegészítő, hat hónapig tartó vizsgálatban (M2-127 és M2-128) összesen 4768 beteget randomizáltak és kezeltek, akik közül 2374 beteget kezeltek roflumilasztal. Ezek párhuzamos csoportos, kettős-vak és placebo-kontrollos vizsgálatok voltak.

Az egy évig tartó vizsgálatokban olyan betegek vettek részt, akiknek a kórtörténetében krónikus bronchitisszel járó súlyos, ill. nagyon súlyos COPD szerepelt [FEV₁ (az egy másodperc alatti forszírozott kilégzési térfogat) az előre jelzett érték $\leq 50\%$ -a], az előző évben legalább egy, dokumentált exacerbációval, és akiknek a vizsgálat megkezdésekor tüneteik voltak, amit a köhögés-köpet-pontszám alapján határoztak meg. A vizsgálatokban a hosszú hatású béta-agonisták (LABA) alkalmazása engedélyezett volt, és a vizsgálati populáció mintegy 50%-a használt ilyen készítményt. A rövid hatású antikolinerg szerek (SAMA) használata azon betegek számára volt

engedélyezett, akik nem szedtek hosszú hatású béta-agonistát. A sürgősségi gyógyszert (szalbutamol vagy albuterol) szükség szerint lehetett alkalmazni. Inhalációs kortikoszteroidok és teofillin alkalmazása tiltott volt a vizsgálatokban. Azokat a betegeket kizárták, akiknek a kórtörténetében nem szerepeltek exacerbációk.

Az egy évig tartó M2-124 és M2-125 vizsgálat összesített elemzése alapján a napi egyszeri roflumilaszt 500 mikrogramm a placebohoz képest szignifikánsan, átlagosan 48 ml-rel (bronchodilátor előtti FEV₁, elsődleges végpont, $p < 0,0001$) és 55 ml-rel (bronchodilátor utáni FEV₁, $p < 0,0001$) javította a légzésfunkciót. A légzésfunkció javulása 4 hét után, az első kontrollvizsgálat alkalmával megmutatkozott, és egészen egy évig (a kezelési időszak végéig) fennmaradt. A közepesen súlyos (szisztémás glükokortikoidok alkalmazását igénylő) exacerbációk vagy a súlyos (kórházi kezeléshez és/vagy halálhoz vezető) exacerbációk aránya (betegenként és évenként) 1 év elteltével 1,142 volt a roflumilaszt és 1,374 volt a placebo esetén, amely 16,9%-os relatív kockázatsökkenésnek felel meg (95%-os CI: 8,2% - 24,8%) (elsődleges végpont, $p = 0,0003$). A hatások a korábbi inhalációs kortikoszteroid kezeléstől, illetve az egyidejű LABA-kezeléstől függetlenül hasonlóak voltak. A betegeknek abban az alcsoportjában, akiknek a kórtörténetében gyakori exacerbációk szerepeltek (legalább 2 exacerbáció az elmúlt év folyamán), az exacerbációk aránya 1,526 volt a roflumilaszt és 1,941 volt a placebo esetén, amely 21,3%-os relatív kockázatsökkenésnek felel meg (95%-os CI: 7,5% - 33,1%). Közepesen súlyos COPD-s betegek alcsoportjánál a roflumilaszt nem csökkentette szignifikánsan az exacerbációk arányát a placebohoz képest.

A roflumilasztal és LABA-val való kezelés során a közepesen súlyos vagy súlyos exacerbációk a placeboval és LABA-val való kezeléshez képest átlagosan 21%-kal csökkentek ($p = 0,0011$). A betegeknél észlelt exacerbációk viszonylagos csökkenése egyidejű LABA alkalmazás nélkül átlagosan 15% volt ($p = 0,0387$). A bármilyen okból elhalálozott betegek száma azonos volt a placeboval, illetve a roflumilasztal kezelt csoportban (42 halálozás történt mindkét csoportban; 2,7% csoportonként; összesített elemzés).

Összesen 2690 beteget választottak be és randomizáltak két kiegészítő, egy évig tartó vizsgálatba (M2-111 és M2-112). Ellentétben a két, megerősítő jellegű vizsgálatba, a betegek beválasztásának nem volt kritériuma a kórtörténetben szereplő krónikus bronchitis és a COPD exacerbáció. A roflumilasztal kezelt betegek közül 809 (61%) használt inhalációs kortikoszteroidokat, míg a LABA és a teofillin használata tiltott volt. A napi egyszeri roflumilaszt 500 mikrogramm szignifikánsan, átlagosan 51 ml-rel (bronchodilátor előtti FEV₁, $p < 0,0001$) és 53 ml-rel (bronchodilátor utáni FEV₁, $p < 0,0001$) javította a légzésfunkciót a placebohoz képest. A roflumilaszt nem csökkentette szignifikánsan az exacerbációk (protokollban meghatározott) arányát az individuális vizsgálatokban (relatív kockázatsökkenés: 13,5% az M2-111 vizsgálatban és 6,6% az M2-112 vizsgálatban; $p =$ nem szignifikáns). A nemkívánatos események aránya független volt az egyidejű inhalációs kortikoszteroid kezeléstől.

Két, hat hónapig tartó szupportív vizsgálatba (M2-127 és M2-128) olyan betegeket választottak be, akiknek a vizsgálat megkezdését megelőző, minimum 12 hónapos kórtörténetében COPD szerepelt. Mindkét vizsgálatban közepesen súlyos vagy súlyos, nem reverzibilis légúti obstrukcióban szenvedő betegek vettek részt, akiknek a FEV₁-értéke a várható 40% - 70%-a volt. A roflumilaszt- vagy placebo-kezelést kiegészítésként alkalmazták a folyamatos, tartós hatású bronchodilatátor-kezelés mellett, ami az M2-127 vizsgálatban a szalmeterol, az M2-128 vizsgálatban a tiotropium volt. A két, hat hónapig tartó vizsgálatban a bronchodilátor előtti FEV₁ szignifikánsan, 49 ml-rel javult (elsődleges végpont, $p < 0,0001$) az M2-127 vizsgálatban az egyidejűleg alkalmazott szalmeterol-kezelés bronchodilátor hatásán túl, illetve 80 ml-rel javult (elsődleges végpont, $p < 0,0001$) az M2-128 vizsgálatban az egyidejűleg alkalmazott tiotropium-kezelés bronchodilátor hatásán túl.

Az RO-2455-404-RD egy <50%-os kiindulási (bronchodilatátor előtti) FEV₁ értékű, és várhatóan normális és gyakori exacerbációs kórtörténetű COPD-s betegek körében végzett egy évig tartó vizsgálat volt. A vizsgálat placeboval összehasonlítva értékelte a roflumilaszt COPD exacerbáció arányra gyakorolt hatását fix LABA és inhalációs kortikoszteroid kombinációkkal kezelt betegeknél. Összesen 1935 beteget randomizáltak kettős-vak gyógyszeres kezelésre, és körülbelül 70%-uk használt hosszú hatású muszkarin antagonistát (LAMA) is a vizsgálat során. Az elsődleges végpont a közepesen súlyos vagy súlyos COPD exacerbációk arányának betegenkénti és évenkénti csökkenése

volt. A súlyos COPD exacerbációk és a FEV₁ változások arányát kulcsfontosságú másodlagos végpontokként értékelték.

2. táblázat Az RO-2455-404-RD vizsgálat COPD exacerbációs végpontjainak összefoglalása

exacerbációs kategória	analízis modell	roflumilaszt (n=969) arány (n)	placebo (n=966) arány (n)	roflumilaszt/placebo arány			2-oldalas p-érték
				arányszám	változás (%)	95%-os CI	
közepesen súlyos vagy súlyos	Poisson regresszió	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753, 1,002	0,0529
mérsékelt	Poisson regresszió	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775, 1,078	0,2875
súlyos	Negatív binomiális regresszió	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601, 0,952	0,0175

Az exacerbációk placebohoz viszonyított csökkenésének tendenciája volt megfigyelhető a roflumilasztal 52 hétig kezelt betegek között, ami nem érte el a statisztikai szignifikanciát (2. táblázat). Binomiális regressziós modellt alkalmazó, előre meghatározott érzékenységi analízis statisztikailag szignifikáns, -14,2%-os (arányszám: 0,86; 95%-os CI: 0,74–0,99) különbséget mutatott.

A protokoll szerinti Poisson regressziós analízisnek és a kieső Poisson regresszió kezelni szándékozottak analízisére gyakorolt nem szignifikáns érzékenysége arányszámait sorrendben 0,81 (95%-os CI: 0,69-0,94) és 0,89 (95%-os CI: 0,77-1,72) voltak.

Csökkenést értek el az egyidejűleg LAMA-val kezelt alcsoportjában (arányszám 0,88 95%-os CI: 0,75-1,04) és a LAMA-val nem kezelt alcsoportjában (arányszám 0,83 95%-os CI: 0,62-1,12).

A súlyos exacerbációk aránya 0,24 per beteg/év aránnyal csökkent a teljes betegpopulációban (arányszám: 0,76; 95%-os CI 0,60-0,95), szemben a placeboval kezelt betegekénél észlelt 0,32 per beteg/év aránnyal. Hasonló csökkenést értek el a LAMA-val egyidejűleg kezelt betegek alcsoportjában (arányszám: 0,77; 95%-os CI: 0,60–0,99) és a LAMA-val nem kezelt alcsoportjában (arányszám: 0,71; 95%-os CI: 0,42–1,20).

A roflumilaszt 4 hét után javította a légzésfunkciót (fennmaradt 52 hétig). A bronchodilatátor utáni FEV₁ a roflumilaszt csoportnál 52 ml-rel nőtt (95%-os CI: 40, 65 ml) és a placebo csoportnál 4 ml-rel csökkent (95%-os CI: -16,9 ml). A bronchodilatátor utáni FEV₁ statisztikailag szignifikáns, 56 ml-es javulást mutatott a roflumilaszt javára, a placeboval szemben (95%-os CI: 38, 73 ml).

A kettős-vak kezelési periódus során a bármilyen okból elhalálozott betegek száma a roflumilaszt csoportban 17 beteg (1,8%), míg a placebo csoportban 18 beteg (1,9%) volt, illetve a COPD exacerbációja miatt mindkét csoportban 7-7 beteg halt meg (0,7%). A kettős-vak kezelési periódus alatt legalább egy nemkívánatos eseményt tapasztaló betegek aránya a roflumilaszt- és placebo csoportban sorrendben 66,9% (648 beteg), illetve 59,2% (572 beteg) volt. Az RO-2455-404-RD vizsgálatban roflumilasztnál megfigyelt mellékhatások összhangban voltak a 4.8 pontban már feltüntetettekkel.

A roflumilaszt csoportban (27,6%) több beteg hagyta abba valamilyen okból a vizsgálati gyógyszerelést, mint a placebo csoportban (19,8%) (kockázati arány 1,40; 95%-os CI: 1,19–1,65). A vizsgálat megszakításának fontosabb okai a hozzájárulás visszavonása és a jelentett nemkívánatos események voltak.

Kezdő dózis titráló vizsgálat

A roflumilaszt tolerabilitását egy 12 hetes, randomizált, kettős-vak, párhuzamos csoportú vizsgálatban (RO-2455-302-RD), krónikus bronchitisszel társuló, súlyos COPD-ben szenvedő betegeknek értékeltek. A szűrőkor követelmény volt, hogy a betegeknek legalább egy exacerbációjuk legyen az előző évben, és a COPD standard fenntartó kezelését kapják legalább 12 hete. Összesen 1323 beteget randomizáltak, hogy naponta egyszer 500 mikrogramm roflumilasztot kapjanak 12 hétig (n = 443), vagy másnaponként 500 mikrogramm roflumilasztot kapjanak 4 hétig, amit naponta egyszer 500 mikrogramm roflumilaszt adása követ 8 hétig (n = 439), vagy naponta egyszer 250 mikrogramm roflumilasztot kapjanak 4 hétig, amit naponta egyszer 500 mikrogramm roflumilaszt adása követ 8 hétig (n = 441).

A 12 hetes teljes vizsgálati időszak alatt a kezelést bármilyen okból abbahagyó betegek százalékos aránya statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt azoknál a betegeknek, akik kezdetben naponta egyszer 250 mikrogramm roflumilasztot kaptak 4 hétig, amit naponta egyszer 500 mikrogramm roflumilaszt adása követett 8 hétig (18,4%), mint azoknál, akik naponta egyszer 500 mikrogramm roflumilasztot kaptak 12 hétig (24,6%; esélyhányados 0,66, 95%-os CI [0,47, 0,93], p = 0,017). A kezelés abbahagyásának aránya a 4 hétig másnaponként 500 mikrogramm roflumilasztal, majd 8 hétig naponta egyszer 500 mikrogramm roflumilasztal kezelt betegeknek nem különbözött statisztikailag szignifikáns mértékben a 12 hétig naponta egyszer 500 mikrogrammot szedő betegeknek észleltől. A kezelés következtében kialakult, hasmenésként, hányingerként, fejfájásként, csökkent étvágyként, insomniaként és hasi fájdalomként (másodlagos végpont) definiált és vizsgált nemkívánatos eseményt észlelő betegek százalékos aránya nominálisan statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt azoknál a betegeknek, akik kezdetben naponta egyszer 250 mikrogramm roflumilasztot kaptak 4 hétig, amit naponta egyszer 500 mikrogramm roflumilaszt adása követett 8 hétig (45,4%), mint azoknál, akik naponta egyszer 500 mikrogramm roflumilasztot kaptak 12 hétig (54,2%; esélyhányados 0,63, 95%-os CI [0,47, 0,83], p = 0,001). A kezelés következtében kialakult, szóban forgó nemkívánatos események észlelésének aránya a 4 hétig másnaponként 500 mikrogramm roflumilasztal, majd 8 hétig naponta egyszer 500 mikrogramm roflumilasztal kezelt betegeknek nem különbözött statisztikailag szignifikáns mértékben a 12 hétig naponta egyszer 500 mikrogrammot szedő betegeknek észleltől.

A naponta egyszer 500 mikrogrammos adagot szedő betegeknek a medián PDE4-gátló aktivitás értéke 1,2 (0,35; 2,03) volt, és azoknál a betegeknek, akiket naponta egyszer 250 mikrogrammos adaggal kezelték a medián PDE4-gátló aktivitás értéke 0,6 volt (0,20; 1,24). Lehet, hogy a 250 mikrogrammos dózisszint hosszan tartó alkalmazása nem indukál a klinikai hatásosság kifejtéséhez elegendő PDE4-gátlást. A napi egyszeri 250 mikrogrammos dózis egy szubterápiás dózis, és csak kezdő adagként szabad alkalmazni a kezelés első 28 napján (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a roflumilaszt vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől krónikus obstruktív tüdőbetegségben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A roflumilaszt az emberi szervezetben jelentős mértékben metabolizálódik, egy fő farmakológiai aktív metabolit, a roflumilaszt N-oxid képződésével. Mivel *in vivo* a PDE4 gátláshoz a roflumilaszt és a roflumilaszt N-oxid egyaránt hozzájárul, a farmakokinetikai értékelések a teljes PDE4-gátló aktivitáson (azaz a teljes roflumilaszt- és roflumilaszt N-oxid-expozíción) alapulnak.

Felszívódás

A roflumilaszt abszolút biohasznosulása 500 mikrogramm *per os* dózist követően körülbelül 80%. A roflumilaszt maximális plazmakoncentrációja éhomi állapotban jellemzően körülbelül egy órával (szélsőértékek: 0,5-2 óra) a bevétel után alakul ki. Az N-oxid metabolit körülbelül nyolc óra (szélsőértékek: 4-13 óra) után éri el a maximális koncentrációt. Az étkezés nem befolyásolja a teljes PDE4-gátló aktivitást, de egy órával meghosszabbítja a roflumilaszt maximális koncentrációjának

kialakulásáig eltelt időt ($t_{\max}$), és körülbelül 40%-kal csökkenti a $C_{\max}$ -értéket. Jóllehet a roflumilaszt N-oxid $C_{\max}$ - és $t_{\max}$ -értékét nem befolyásolja.

Eloszlás

A roflumilaszt és N-oxidjának plazmafehérje kötődése körülbelül 99%, illetve 97%. Az egyszeri 500 mikrogramm roflumilaszt adag megoszlási térfogata kb. 2,9 l/kg. Fizikai-kémiai tulajdonságai miatt a roflumilaszt egérben, hörcsögben és patkányban gyorsan eljut a szervekhez és szövetekhez, beleértve a zsírszöveteket is. A korai eloszlási fázist, amelyet jelentős szöveti penetráció jellemez, egy jelentős eliminációs fázis követi a zsírszövetekből, amely nagy valószínűséggel az anyavegyület roflumilaszt N-oxiddá történő kifejezett lebomlásának köszönhető. Ezek, a radioaktív izotóppal jelzett roflumilasszal kezelt patkányokkal elvégzett vizsgálatok azt is jelzik, hogy a hatóanyag csekély mértékben jut át a vér-agy gáton. Nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a roflumilaszt vagy metabolitjai felhalmozódnak vagy visszamaradnak a szervekben és a zsírszövetekben.

Biotranszformáció

A roflumilaszt az I. fázisú (citokróm P450) és a II. fázisú (konjugáció) reakciók eredményeként nagymértékben metabolizálódik. Az emberi plazmában megfigyelt fő metabolit az N-oxid metabolit. Az N-oxid metabolit plazma AUC értéke átlagosan körülbelül 10-szer nagyobb, mint a roflumilaszt plazma AUC értéke. Így *in vivo* az N-oxid metabolit adja a teljes PDE4-gátló aktivitás legjelentősebb részét.

Az *in vitro* vizsgálatok és a klinikai kölcsönhatás vizsgálatok arra utalnak, hogy a roflumilaszt N-oxid metabolittá való átalakulását a CYP1A2 és 3A4 izoenzimek katalizálják. A humán máj mikroszómákkal kapott további *in vitro* eredmények alapján a roflumilaszt és a roflumilaszt N-oxid terápiás plazmakoncentrációban nem gátolják a CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, ill. 4A9/11 izoenzimeket. Ezért kicsi a valószínűsége, hogy kölcsönhatásba lépnek a P450 enzimek által metabolizált anyagokkal. Emellett az *in vitro* vizsgálatok nem jelezték a CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, ill. 3A4/5 izoenzimek indukcióját, mindössze azt igazolták, hogy a roflumilaszt a CYP2B6 gyenge induktora.

Elimináció

Rövid intravénás roflumilaszt infúziót követően a plazma-clearance kb. 9,6 l/óra. Egy *per os* adag után a roflumilaszt és N-oxid metabolitjának hatásos plazma felezési ideje sorrendben körülbelül 17 és 30 óra (medián érték). A roflumilaszt és N-oxid metabolitjának egyensúlyi plazmakoncentrációja napi egyszeri adagolás esetén körülbelül 4 nap alatt alakul ki a roflumilaszt és 6 nap alatt a roflumilaszt N-oxid esetén. Radioaktív izotóppal jelzett roflumilaszt intravénás vagy *per os* alkalmazását követően a radioaktivitásnak kb. 20%-a volt visszanyerhető a székletből, 70%-a pedig a vizeletből, inaktív metabolitok formájában.

Linearitás/nem-linearitás

A roflumilaszt és N-oxid metabolitjának farmakokinetikája a 250-1000 mikrogrammos adagok közé eső tartományban dóziszfüggő.

Különleges betegcsoportok

Időseknel, nőknél és nem fehéreknel a teljes PDE4-gátló aktivitás megnövekedett. Dohányosoknál a teljes PDE4-gátló aktivitás kis mértékben lecsökkent. Ezen változások egyike sem volt klinikailag jelentősnek tekinthető. Ezeknél a betegeknél nincs szükség az adag módosítására. Bizonyos faktorok kombinációja (pl. feketebőrű, nemdohányzó nők) az expozíció növekedéséhez és tartós intoleranciához vezethet. Ilyen esetben, a roflumilaszt-kezelést felül kell vizsgálni (lásd 4.4 pont).

Az RO-2455-404-RD vizsgálatban a nem kötött frakcióból *ex vivo* meghatározott teljes PDE4-gátló aktivitást a legalább 75 éves betegeknek 15%-kal nagyobbak, illetve a 60 kg-nál kisebb kezdeti testtömegű betegeknek 11%-kal nagyobbak találták, mint a teljes populációnál (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás

A teljes PDE4-gátló aktivitás súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek 9%-kal csökkent (kreatinin-clearance 10-30 ml/perc). Az adagolás módosítására nincs szükség.

Májkárosodás

A naponta egyszer adott roflumilaszt 250 mikrogramm farmakokinetikáját 16 enyhe, ill. közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh A és B stádium) szenvedő betegeknek vizsgálták. Ezeknél a betegeknek, a teljes PDE4-gátló aktivitás kb. 20%-kal nőtt a Child-Pugh A stádiumú betegek esetében és kb. 90%-kal Child-Pugh B stádiumú betegek esetében. A szimulációk arra utalnak, hogy dózisarányosság áll fenn a roflumilaszt 250 és 500 mikrogramm között enyhe, ill. közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek. Child-Pugh A stádiumú betegeknek óvatosságra van szükség (lásd 4.2 pont). Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban (Child-Pugh B vagy C stádium) szenvedő betegek nem szedhetik a roflumilasztot (lásd 4.3 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Immunotoxikus, bőr allergizáló, illetve foetotoxikus hatásra nincs bizonyíték.

Patkányoknál mellékhere toxicitással összefüggő, enyhe fertilitás-csökkenést figyeltek meg a hímeknél. Más rágcsálóknál, illetve nem rágcsáló fajoknál, például majmoknál az alkalmazott nagy adagok ellenére sem tapasztaltak mellékhere toxicitást, illetve az ondó paramétereinek megváltozását.

Patkányokkal végzett, embrionális-magzati fejlődést értékelő, két vizsgálat közül az egyikben azt figyelték meg, hogy anyai toxicitást okozó adagok esetében nagyobb volt a koponyacsont inkomplett csontosodásának incidenciája. Patkányokkal végzett három, fertilitási és embriofetális fejlődési vizsgálat közül az egyikben posztimplantációs veszteséget figyeltek meg. Nyulaknál nem észleltek posztimplantációs veszteséget. Egereknek a vemhesség megnyúlását figyelték meg.

Ezeknek az eredményeknek a jelentősége humán alkalmazása esetén nem ismert.

A biztonságossági farmakológiai és toxikológiai vizsgálatokban észlelt leginkább releváns felismerések a klinikai alkalmazásra szántnál magasabb dózisok és expozíció esetén fordultak elő. Ezek a mellékhatások főként gastrointestinalis hatások (pl. hányás, fokozott gyomornedvtermelés, gyomor eróziók, bélgyulladás) és cardialis hatások (vagyis kutyáknál focalis vérzések, hemosziderin lerakódások, valamint a jobb pitvar lympho-histiocytás infiltrációja, és patkányoknál, tengerimalacoknál és kutyáknál csökkent vérnyomás és emelkedett szívfrekvencia).

Ismételt dózistoxicitási és karcinogenitás vizsgálatokban a rágcsálókra jellemző ornyálkahártya toxicitást figyeltek meg. Ez a hatás úgy tűnik, egy ADCP (4-amino-3,5-diklór-piridin) N-oxid intermedierek köszönhető, amely speciálisan rágcsálók olfactoricus nyálkahártyájában képződik, és ezekben a fajokban (pl. egér, patkány és hörcsög) speciális affinitással kötődik.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mag

Laktóz-monohidrát

Kukoricakeményítő

Povidon

Magnézium-sztearát

Bevonat

Hipromellóz

Makrogol (4000)

Titán-dioxid (E171)

Sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PVDC alumínium buborékcsomagolás, 10, 14, 28, 30, 84, 90, ill. 98 filmtablettát tartalmazó kiszerelések.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Svédország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2010. július 5.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. május 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A készítményről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- Az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Amennyiben az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben lehet benyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DOBOZ BUBORÉKCSOMAGOLÁSHOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Daxas 250 mikrogramm tabletta
roflumilaszt

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mikrogramm roflumilaszt tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 tabletta - 28 napos kezdőcsomag

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/10/636/008 28 tabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

daxas 250 mikrogramm

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Daxas 250 mikrogramm tabletta
roflumilaszt

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ BUBORÉKCSOMAGOLÁSHOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Daxas 500 mikrogramm filmtabletta
roflumilaszt

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

500 mikrogramm roflumilaszt tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 filmtabletta
14 filmtabletta
28 filmtabletta
30 filmtabletta
84 filmtabletta
90 filmtabletta
98 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

daxas 500 mikrogramm

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Daxas 500 mikrogramm tabletta
roflumilaszt

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

NAPTÁR BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Daxas 500 mikrogramm tabletta
roflumilaszt

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hétfő Kedd Szerda Csütörtök Péntek Szombat Vasárnap

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Daxas 250 mikrogramm tabletta roflumilaszt

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet, még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt, bármilyen, lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Daxas és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Daxas szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Daxast?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Daxast tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Daxas és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Daxas roflumilaszt hatóanyagot tartalmaz, amely egy úgynevezett foszfodiészteráz-4-gátló gyulladáscsökkentő gyógyszer. A roflumilaszt csökkenti a foszfodiészteráz-4 – a szervezet sejtjeiben természetesen előforduló fehérje – aktivitását. Amikor ennek a fehérjének az aktivitása csökken, akkor enyhül a gyulladás a tüdőben. Segít megállítani a légutak beszűkülését, amely **krónikus elzáródásos tüdőbetegség (COPD)** esetén fordul elő. Így a Daxas enyhíti a légzési problémákat.

A Daxast súlyos COPD fenntartó kezelésére alkalmazzák olyan felnőtteknél, akiknek COPD-s tünetei korábban gyakran rosszabbodtak (fellángolásnak nevezik), és akiknek tartós hörghurutja van. A COPD egy krónikus tüdőbetegség, amely a légutak beszűkülését (elzáródás), az apró hörgőcskék falainak megduzzadását és irritációját (gyulladás) okozza. Ez olyan tünetekhez vezet, mint a köhögés, sípoló légzés, mellkasi szorító érzés, illetve nehézlégzés. A Daxast hörgőtágítókkal együtt alkalmazzák.

2. Tudnivalók a Daxas szedése előtt

Ne szedje a Daxast:

- ha allergiás a roflumilasztra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha középsúlyos vagy súlyos májproblémái vannak.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Daxas szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Hirtelen kialakuló légzési nehézség

A Daxas nem alkalmas a hirtelen kialakuló légzési nehézségek (heveny hörgőgörcs) kezelésére. A hirtelen kialakuló fulladási rohamok enyhítése érdekében nagyon fontos, hogy kezelőorvosa egy másik gyógyszert írjon fel Önnek, amit mindig magánál hord a roham elmulasztása érdekében. A Daxas ilyen helyzetben nem segít.

Testsúly

Rendszeresen ellenőriznie kell testsúlyát. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a gyógyszer szedése közben nem tervezett testsúlycsökkenést észlel (ami nem diéta vagy testmozgás következménye).

Egyéb betegségek

A Daxas nem ajánlott, ha Önnél a következő betegségek közül egy vagy több is jelen van:

- súlyos immunológiai betegség például HIV fertőzés, szklerózis multiplex (SM), lupusz eritematózus (LE) vagy progresszív multifokális leukoencefalopátia (PML),
- súlyos heveny fertőző betegségek például heveny májgyulladás,
- rák (kivéve a bazálsejtes daganatos betegséget, ez egy lassú növekedésű bőrrák típus),
- illetve a szív működés súlyos romlása.

Ezen kórállapotok esetén nem állnak rendelkezésre megfelelő tapasztalatok a Daxas alkalmazásáról. Ha a fenti betegségek bármelyikét diagnosztizálták Önnél, feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát.

Szintén kevés tapasztalat áll rendelkezésre tuberkulózisban, vírusos májgyulladásban, herpesz vírusfertőzésben vagy övsömörben szenvedő betegek esetében. Beszéljen kezelőorvosával, ha ezen betegségek egyikében szenved.

Tünetek, melyeket ismernie kell

Előfordulhat, hogy a Daxas-kezelés első heteiben hasmenés, hányinger, hasi fájdalom vagy fejfájás jelentkezését észleli. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezek a mellékhatások nem múlnak el a kezelés első hetei után.

A Daxas nem ajánlott olyan betegeknek, akiknek kórtörténetében öngyilkossági gondolattal vagy magatartással társult depresszió fordul elő. Tapasztalhat még álmodást, szorongást, idegességet vagy depressziós hangulatot. Mielőtt elkezdene szedni a Daxast, tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármely ilyen jellegű tünettől szenved, és minden egyéb, egyidejűleg alkalmazott gyógyszeréről is, mivel néhány közülük növelheti ezeknek a mellékhatásoknak a lehetőségét. Önnek vagy gondozójának haladéktalanul értesítenie kell kezelőorvosát, ha Önnek bármilyen viselkedésbeli vagy hangulatváltozása és bármilyen öngyilkossági gondolata van.

Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a készítményt gyermekeknek és 18 évesnél fiatalabb serdülőknek.

Egyéb gyógyszerek és a Daxas

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, főképpen a következőkről:

- teofilin tartalmú gyógyszer (légúti betegségek kezelésére szolgáló gyógyszer), vagy
- immunológiai betegségek kezelésére szolgáló gyógyszer, pl. metotrexát, azatioprin, infliximab, etanercept vagy hosszú ideje szájon át szedett kortikoszteroidok.
- fluvoxamint (szorongásos betegségek és depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer), enoxacint (baktériumok okozta fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszer) vagy cimetidint (gyomorfekély vagy gyomorerégés kezelésére szolgáló gyógyszer) tartalmazó gyógyszer.

A Daxas hatását csökkentheti, ha rifampicinnel (egy antibiotikum) vagy fenobarbitállal, karbamazepinnel vagy fenitoinnal (általában epilepszia kezelésére felírt gyógyszerek) szedi együtt. Kérje kezelőorvosa tanácsát!

A Daxast lehet egyidejűleg szedni a COPD kezelésére alkalmazott egyéb gyógyszerekkel, például inhalációs vagy szájon át alkalmazott kortikoszteroidokkal vagy hörgőtágítókkal. A kezelőorvos tanácsa nélkül ne hagyja abba ezeknek a gyógyszereknek a használatát, illetve ne csökkentse az adagjukat.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Ezen gyógyszerrel

való kezelés során nem eshet teherbe, és a kezelés alatt hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia, mert a Daxas káros lehet a magzatra.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Daxas nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Daxas laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Daxast?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

- **Az első 28 napon** – a gyógyszer ajánlott kezdő adagja egy 250 mikrogrammos tablettát, naponta egyszer.
 - A kezdő adag egy olyan kis dózis, amely segíti a szervezetét, hogy hozzászokjon a gyógyszerhez, mielőtt a teljes adagot elkezd szedni. Ettől a kis adagtól nem alakul ki a gyógyszer teljes hatása – ezért fontos, hogy 28 nap után áttérjen a teljes adagra (amit „fenntartó adagnak” neveznek).
- **28 nap után** – a gyógyszer ajánlott fenntartó adagja egy 500 mikrogrammos tablettát, naponta egyszer.

A tablettát egy kevés vízzel kell lenyelni. Ezt a gyógyszert étellel vagy étkezéstől függetlenül is beveheti. A tablettát minden nap ugyanabban az időben vegye be!

Előfordulhat, hogy a Daxast több hétig kell szednie, amíg kedvező hatása jelentkezik.

Ha az előírtnál több Daxast vett be

Ha az előírtnál több tablettát vett be, a következő tüneteket tapasztalhatja: fejfájás, hányinger, hasmenés, szédülés, szívdobogás-érzés, szédülékenység, hideg verejtékezés és alacsony vérnyomás. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ha lehetséges, vigye magával gyógyszerét és ezt a beteg tájékoztatót.

Ha elfelejtette bevenni a Daxast

Ha elfelejti bevenni a tablettát a szokásos időben, akkor vegye be a tablettát, amint eszébe jut, ugyanazon a napon! Ha egy teljes napig elfelejti bevenni a Daxas tablettát, akkor a következő napon folytassa a következő tablettával, a szokásos módon. Folytassa a gyógyszer szedését a szokásos időpontokban! Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására!

Ha idő előtt abbahagyja a Daxas szedését

Fontos, hogy egészen addig folytassa a Daxas szedését, amíg kezelőorvosa előírja Önnek, még akkor is, amikor már tünetmentes, annak érdekében, hogy folyamatosan segítsen megőrizni a légzésfunkcióját.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Hasmenést, hányingert, gyomorfájást vagy fejfájást tapasztalhat a Daxas-kezelés első heteiben. Beszéljen kezelőorvosával, ha ezek a tünetek nem múlnak el a kezelés első heteiben.

Néhány mellékhatás súlyos lehet. Klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatal követően ritka esetekben öngyilkossági gondolatot és öngyilkos magatartást (beleértve az öngyilkosságot) jelentettek. Kérjük, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben öngyilkossági gondolatai lennének. Tapasztalhat még álmatlanságot (gyakran), szorongást (nem gyakran), idegességet (ritkán), pánikrohamot (ritkán) vagy depressziós hangulatot (ritkán).

Nem gyakori esetekben allergiás reakciók jelentkezhetnek. Az allergiás reakciók érinthetik a bőrt és ritka esetekben a szemhéj, az arc, az ajkak és a nyelv duzzanatát okozhatják, mely esetleg légzési nehézséghez és/vagy a vérnyomáseséséhez és felgyorsult szívveréshez vezethet. Allergiás reakció esetén hagyja abba a Daxas szedését, és azonnal forduljon kezelőorvosához, vagy menjen a legközelebbi kórház sürgősségi osztályára. Vigye magával minden gyógyszerét és ezt a beteg tájékoztatót, valamint jelenlegi gyógyszereiről adjon teljeskörű információt.

Egyéb mellékhatások között szerepelnek a következők:

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthetnek)

- hasmenés, hányinger, gyomorfájdalom,
- testtömegcsökkenés, étvágycsökkenés,
- fejfájás.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthetnek)

- reszketés, forgó jellegű szédülés (vertigo), szédülés,
- gyors vagy szabálytalan szívverés érzése (palpitáció),
- gyomorhurut, hányás,
- a gyomorsav visszafolyása a nyelőcsőbe (reflux), emésztési zavar,
- bőrkiütés,
- izomfájdalom, izomgyengeség vagy izomgörcsök,
- hátfájás,
- gyengeség vagy fáradtságérzés, rossz közérzet.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthetnek)

- férfiaknál az emlők megnagyobbodása,
- csökkent ízérzés,
- légúti fertőzések (kivéve a tüdőgyulladást),
- véres széklet, székrekedés,
- a máj- vagy izomenzimek szintjének megemelkedése (vérvizsgálat alapján),
- bőrreakciók (csalánkiütés).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt, bármilyen, lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Daxast tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Daxas?

A készítmény hatóanyaga a roflumilaszt.

250 mikrogramm roflumilasztot tartalmaz tablettánként. Egyéb összetevői: laktóz-monohidrát (lásd 2. pont „A Daxas laktózt tartalmaz”), kukoricakeményítő, povidon, magnézium-sztearát.

Milyen a Daxas külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Daxas 250 mikrogramm tablettá fehér-törféher, egyik oldalán „D”, a másik oldalán „250” jelzéssel. 28 tablettát tartalmaz csomagolásonként.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

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 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Daxas 500 mikrogramm filmtabletta roflumilaszt

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet, még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt, bármilyen, lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Daxas és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Daxas szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Daxast?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Daxast tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Daxas és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Daxas roflumilaszt hatóanyagot tartalmaz, amely egy úgynevezett foszfodiészteráz-4-gátló gyulladáscsökkentő gyógyszer. A roflumilaszt csökkenti a foszfodiészteráz-4 – a szervezet sejtjeiben természetesen előforduló fehérje – aktivitását. Amikor ennek a fehérjének az aktivitása csökken, akkor enyhül a gyulladás a tüdőben. Segít megállítani a légutak beszűkülését, amely **krónikus elzáródásos tüdőbetegség (COPD)** esetén fordul elő. Így a Daxas enyhíti a légzési problémákat.

A Daxast súlyos COPD fenntartó kezelésére alkalmazzák olyan felnőtteknél, akiknek COPD-s tünetei korábban gyakran rosszabbodtak (fellángolásnak nevezik), és akiknek tartós hörghurutja van. A COPD egy krónikus tüdőbetegség, amely a légutak beszűkülését (elzáródás), az apró hörgőcskék falainak megduzzadását és irritációját (gyulladás) okozza. Ez olyan tünetekhez vezet, mint a köhögés, sípoló légzés, mellkasi szorító érzés, illetve nehézlégzés. A Daxast hörgőtágítókkal együtt alkalmazzák.

2. Tudnivalók a Daxas szedése előtt

Ne szedje a Daxast:

- ha allergiás a roflumilaszttra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha közép súlyos vagy súlyos májproblémái vannak.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Daxas szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Hirtelen kialakuló légzési nehézség

A Daxas nem alkalmas a hirtelen kialakuló légzési nehézségek (heveny hörgőgörcs) kezelésére. A hirtelen kialakuló fulladási rohamok enyhítése érdekében nagyon fontos, hogy kezelőorvosa egy másik gyógyszert írjon fel Önnek, amit mindig magánál hord a roham elmulasztása érdekében. A Daxas ilyen helyzetben nem segít.

Testsúly

Rendszeresen ellenőriznie kell testsúlyát. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a gyógyszer szedése közben nem tervezett testsúlycsökkenést észlel (ami nem diéta vagy testmozgás következménye).

Egyéb betegségek

A Daxas nem ajánlott, ha Önnél a következő betegségek közül egy vagy több is jelen van:

- súlyos immunológiai betegség például HIV fertőzés, szklerózis multiplex (SM), lupusz eritematózus (LE) vagy progresszív multifokális leukoencefalopátia (PML),
- súlyos heveny fertőző betegségek például heveny májgyulladás,
- rák (kivéve a bazálsejtes daganatos betegséget, ez egy lassú növekedésű bőrrák típus),
- illetve a szív működés súlyos romlása.

Ezen kórállapotok esetén nem állnak rendelkezésre megfelelő tapasztalatok a Daxas alkalmazásáról. Ha a fenti betegségek bármelyikét diagnosztizálták Önnél, feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát.

Szintén kevés tapasztalat áll rendelkezésre tuberkulózisban, vírusos májgyulladásban, herpesz vírusfertőzésben vagy övsömörben szenvedő betegek esetében. Beszéljen kezelőorvosával, ha ezen betegségek egyikében szenved.

Tünetek, melyeket ismernie kell

Előfordulhat, hogy a Daxas-kezelés első heteiben hasmenés, hányinger, hasi fájdalom vagy fejfájás jelentkezését észleli. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezek a mellékhatások nem múlnak el a kezelés első hetei után.

A Daxas nem ajánlott olyan betegeknek, akiknek kórtörténetében öngyilkossági gondolattal vagy magatartással társult depresszió fordul elő. Tapasztalhat még álmodást, szorongást, idegességet vagy depressziós hangulatot. Mielőtt elkezdene szedni a Daxast, tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármely ilyen jellegű tünettől szenved, és minden egyéb, egyidejűleg alkalmazott gyógyszeréről is, mivel néhány közülük növelheti ezeknek a mellékhatásoknak a lehetőségét. Önnel vagy gondozójának haladéktalanul értesítenie kell kezelőorvosát, ha Önnel bármilyen viselkedésszerű vagy hangulatváltozása és bármilyen öngyilkossági gondolata van.

Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a készítményt gyermekeknek és 18 évesnél fiatalabb serdülőknek.

Egyéb gyógyszerek és a Daxas

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, főképpen a következőkről:

- teofillin tartalmú gyógyszer (légúti betegségek kezelésére szolgáló gyógyszer) vagy
- immunológiai betegségek kezelésére szolgáló gyógyszer, pl. metotrexát, azatioprin, infliximab, etanercept vagy hosszú ideje szájon át szedett kortikoszteroidok
- fluvoxamint (szorongásos betegségek és depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer), enoxacint (baktériumok okozta fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszer) vagy cimetidint (gyomorfekély vagy gyomorerózió kezelésére szolgáló gyógyszer) tartalmazó gyógyszer.

A Daxas hatását csökkentheti, ha rifampicinnel (egy antibiotikum) vagy fenobarbitállal, karbamazepinnel vagy fenitoinnal (általában epilepszia kezelésére felírt gyógyszerek) szedi együtt. Kérje kezelőorvosa tanácsát!

A Daxast lehet egyidejűleg szedni a COPD kezelésére alkalmazott egyéb gyógyszerekkel, például inhalációs vagy szájon át alkalmazott kortikoszteroidokkal vagy hörgőtágítókkal. A kezelőorvos tanácsa nélkül ne hagyja abba ezeknek a gyógyszereknek a használatát, illetve ne csökkentse az adagjukat.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Ezen gyógyszerrel

való kezelés során nem eshet teherbe, és a kezelés alatt hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia, mert a Daxas káros lehet a magzatra.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Daxas nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Daxas laktózt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Daxast?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

- **Az első 28 napban** – a gyógyszer ajánlott kezdő adagja egy 250 mikrogrammos tablettát, naponta egyszer.
 - A kezdő adag egy olyan kis dózis, amely segíti a szervezetét, hogy hozzászokjon a gyógyszerhez, mielőtt a teljes adagot elkezdi szedni. Ettől a kis adagtól nem alakul ki a gyógyszer teljes hatása – ezért fontos, hogy 28 nap után áttérjen a teljes adagra (amit „fenntartó adagnak” neveznek).
- **28 nap után** – a gyógyszer ajánlott fenntartó adagja egy 500 mikrogrammos tablettát, naponta egyszer.

A tablettát egy kevés vízzel kell lenyelni. Ezt a gyógyszert étellel vagy étkezéstől függetlenül is beveheti. A tablettát minden nap ugyanabban az időben vegye be!

Előfordulhat, hogy a Daxast több hétig kell szednie, amíg kedvező hatása jelentkezik.

Ha az előírtnál több Daxast vett be

Ha az előírtnál több tablettát vett be, a következő tüneteket tapasztalhatja: fejfájás, hányinger, hasmenés, szédülés, szívdobogás-érzés, szédülékenység, hideg verejtékezés és alacsony vérnyomás. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ha lehetséges, vigye magával gyógyszerét és ezt a beteg tájékoztatót.

Ha elfelejtette bevenni a Daxast

Ha elfelejti bevenni a tablettát a szokásos időben, akkor vegye be a tablettát, amint eszébe jut, ugyanazon a napon! Ha egy teljes napig elfelejti bevenni a Daxas tablettát, akkor a következő napon folytassa a következő tablettával, a szokásos módon. Folytassa a gyógyszer szedését a szokásos időpontokban! Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására!

Ha idő előtt abbahagyja a Daxas szedését

Fontos, hogy egészen addig folytassa a Daxas szedését, amíg kezelőorvosa előírja Önnek, még akkor is, amikor már tünetmentes, annak érdekében, hogy folyamatosan segítsen megőrizni a légzésfunkcióját.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Hasmenést, hányingert, gyomorfájást vagy fejfájást tapasztalhat a Daxas-kezelés első heteiben. Beszéljen kezelőorvosával, ha ezek a tünetek nem múlnak el a kezelés első heteiben.

Néhány mellékhatás súlyos lehet. Klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően ritka esetekben öngyilkossági gondolatot és öngyilkos magatartást (beleértve az öngyilkosságot) jelentettek. Kérjük, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben öngyilkossági gondolatai lennének. Tapasztalhat még álmatlanságot (gyakran), szorongást (nem gyakran), idegességet (ritkán), pánikrohamot (ritkán) vagy depressziós hangulatot (ritkán).

Nem gyakori esetekben allergiás reakciók jelentkezhetnek. Az allergiás reakciók érinthetik a bőrt és ritka esetekben a szemhéj, az arc, az ajkak és a nyelv duzzanatát okozhatják, mely esetleg légzési nehézséghez és/vagy a vérnyomáseséséhez és felgyorsult szívveréshez vezethet. Allergiás reakció esetén hagyja abba a Daxas szedését, és azonnal forduljon kezelőorvosához, vagy menjen a legközelebbi kórház sürgősségi osztályára. Vigye magával minden gyógyszerét és ezt a betegájékoztatót, valamint jelenlegi gyógyszereiről adjon teljeskörű információt.

Egyéb mellékhatások között szerepelnek a következők:

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthetnek)

- hasmenés, hányinger, gyomorfájdalom,
- testtömegcsökkenés, étvágycsökkenés,
- fejfájás.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthetnek)

- reszketés, forgó jellegű szédülés (vertigo), szédülés,
- gyors vagy szabálytalan szívverés érzése (palpitáció),
- gyomorhurut, hányás,
- a gyomorsav visszafolyása a nyelőcsőbe (reflux), emésztési zavar,
- bőrkiütés,
- izomfájdalom, izomgyengeség vagy izomgörcsök,
- hátfájás,
- gyengeség vagy fáradtságérzés, rossz közérzet.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthetnek)

- férfiaknál az emlők megnagyobbodása,
- csökkent ízérzés,
- légúti fertőzések (kivéve a tüdőgyulladást),
- véres széklet, székrekedés,
- a máj- vagy izomenzimek szintjének megemelkedése (vérvizsgálat alapján),
- bőrreakciók (csalánkiütés).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt, bármilyen, lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Daxast tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Daxas?

- A készítmény hatóanyaga a roflumilaszt. 500 mikrogramm roflumilaszt filmtablettánként (tablettánként).
- Egyéb összetevők:
 - Mag: laktóz-monohidrát (lásd 2. pont „A Daxas laktózt tartalmaz”), kukoricakeményítő, povidon, magnézium-sztearát.
 - Bevonat: hipromellóz, makrogol (4000), titán-dioxid (E171) és sárga vas-oxid (E172).

Milyen a Daxas külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Daxas 500 mikrogramm filmtabletta sárga, D alakú, egyik oldalán „D” jelzéssel.

10, 14, 28, 30, 84, 90, ill. 98 filmtabletta csomagolásonként.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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 85 808 9900

Eesti

Norge

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 Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.