

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Daxas 250 mikrogramų tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 250 mikrogramų roflumilasto.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje tabletėje yra 49,7 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė

Nuo baltos iki balkšvos spalvos apvali 5 mm skersmens tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „D“, o kitoje – „250“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Daxas vartojama palaikomajam sunkios su lėtiniu bronchitu susijusios lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) (po bronchodilatatorių pavartojimo FEV₁ yra mažiau kaip 50 % numatyto) gydymui suaugusiems žmonėms, kuriems pasireiškia dažni paūmėjimai (vaistinio preparato vartojama papildomai, gydant bronchodilatatoriais).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Pradinė dozė

Rekomenduojama pradinė dozė – viena 250 mikrogramų roflumilasto tabletė 1 kartą per parą 28 dienas.

Ši pradinė dozė skirta nepageidaujamų reakcijų ir vaistinio preparato vartojimo nutraukimo pradedant gydymą tikimybei sumažinti, bet yra mažesnė už terapinę. Dėl to 250 mikrogramų dozė reikia vartoti tik kaip pradinę (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Palaikomoji dozė

28 dienas vartojus pradinę 250 mikrogramų dozę, ją reikia padidinti ir vartoti vieną 500 mikrogramų roflumilasto tabletę 1 kartą per parą.

Kol pasireikš pilnutinis poveikis, 500 mikrogramų roflumilasto gali tekti vartoti kelias savaites (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius). Roflumilasto 500 mikrogramų dozės poveikis ištirtas atlikus iki 1 metų trukmės klinikinius tyrimus, ji yra skirta palaikomajam gydymui.

Ypatingos populiacijos

Senyviems žmonėms

Dozės koreguoti nereikia.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Dozės koreguoti nereikia.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Klinikinių duomenų apie pacientų, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A pagal Child-Pugh), gydymą roflumilastu nepakanka, kad būtų galima rekomenduoti keisti dozę (žr. 5.2 skyrių), todėl tokiems ligoniams Daxas būtina skirti atsargiai.

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (B arba C pagal Child-Pugh), Daxas vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Vaikų populiacija

Daxas vartojimas vaikams (iki 18 metų) nėra aktualus LOPL indikacijai.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Tabletę reikia nuryti užgeriant vandeniu ir kasdien gerti tokiu pačiu metu. Tabletę galima gerti valgant arba nevalgant.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (B arba C pagal Child-Pugh).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Visi pacientai, prieš pradėdami vartoti Daxas, turi būti informuoti apie riziką, susijusią su šio vaistinio preparato vartojimu.

Skubios pagalbos vaistiniai preparatai

Daxas nevartotinas kaip skubios pagalbos vaistinis preparatas ūmiam bronchų spazmui gydyti.

Kūno svorio mažėjimas

1 metų trukmės tyrimų (M2-124, M2-125) metu kūno svoris dažniau sumažėdavo roflumilastą vartojusiems ligoniams, nei placebo vartojusiems pacientams. Nutraukus roflumilasto vartojimą, daugumai pacientų buvęs kūno svoris grįždavo po 3 mėnesių.

Jei paciento kūno svoris yra mažas, jį būtina tikrinti kiekvieno apsilankymo metu. Pacientui būtina patarti reguliariai tikrinti kūno svorį. Jei kūno svoris pradeda kliniškai reikšmingai ir dėl nepaaiškinamų priežasčių mažėti, reikia nutraukti roflumilasto vartojimą ir toliau stebėti kūno svorį.

Specifinės klinikinės būklės

Kadangi nėra reikiamos patirties, pacientus, kurie serga sunkia imuninės sistemos liga (pvz., ŽIV infekcija, išsėtine skleroze, raudonąja vilklige, progresuojančia daugiažidinine leukoencefalopatija), sunkia ūmine infekcine liga, vėžiu (išskyrus bazinių ląstelių karcinomą), bei ligonius, gydomus imuninę sistemą slopinančiais preparatais (pvz., metotreksatu, azatioprinu, infliksimabu, etanerceptu ar ilgalaikį gydymą vartojamais per burną kortikosteroidais, išskyrus trumpalaikį gydymą sisteminio poveikio kortikosteroidais), gydyti roflumilastu pradėti negalima, o jau pradėtą gydymą roflumilastu būtina nutraukti. Patirties gydant ligonius, kuriems yra latentinė infekcinė liga, pvz., tuberkuliozė, virusinis hepatitas, virusinė herpinė infekcinė liga ir juostinė pūslelinė, yra nedaug.

Tyrimų su pacientais, kuriems yra stazinis širdies nepakankamumas (3 ir 4 klasės pagal NYHA), neatlikta, todėl tokių ligonių gydyti nerekomenduojama.

Psichikos sutrikimai

Roflumilasto vartojimas yra susijęs su psichikos sutrikimų, pvz., nemigos, nerimo, nervingumo ir depresijos, rizika. Retų su savižudybe susijusių minčių ir elgesio, įskaitant savižudybę, atvejų, paprastai per pirmąsias gydymo savaites, buvo ir pacientams, kuriems anksčiau buvo nustatyta depresija, ir tiems, kuriems depresijos nebuvo (žr. 4.8 skyrių). Jei ligonis praneša apie bet kokią esamą ar buvusį psichikos sutrikimo simptomą arba jei tuo pat metu planuojama vartoti kitokių vaistinių preparatų, galinčių sukelti psichikos sutrikimų, būtina gerai įvertinti gydymo roflumilastu pradžios ir tęsimo riziką ir naudą. Roflumilastu nerekomenduojama gydyti pacientus, kurie sirgo depresija, susijusia su mintimis apie savižudybę ar su ja susijusiu elgesiu. Pacientams ir jų globėjams būtina nurodyti, kad jie vaistinį preparatą skyrusiam specialistui praneštų apie bet kokią elgesio ar nuotaikos pokytį ar bet kokias mintis apie savižudybę. Jei atsiranda naujų psichikos sutrikimo simptomų ar esami simptomai pasunkėja, arba atsiranda su savižudybe susijusių minčių, arba būna bandoma nusižudyti, gydymą roflumilastu rekomenduojama nutraukti.

Išliekantis netoleravimas

Pirmosiomis gydymo savaitėmis gali atsirasti nepageidaujamų reakcijų, pvz., viduriavimas, pykinimas, pilvo skausmas ir galvos skausmas, kurios tęsiant gydymą dažniausiai išnyksta, tačiau jei netoleravimas išlieka, reikia iš naujo įvertinti gydymą roflumilastu. Toks poveikis gali pasireikšti tam tikriems pacientams, kurių organizme ekspozicija būna didesnė, pvz., juodaodėms nerūkančioms moterims (žr. 5.2 skyrių) ar ligoniams, kurie kartu vartoja CYP1A2/2C19/3A4 inhibitorių (pvz., fluvoksamino ir cimetidino) ar CYP1A2/3A4 inhibitoriaus enoksacino (žr. 4.5 skyrių).

Kūno svoris < 60 kg

Gydymas roflumilastu gali padidinti miego sutrikimų (daugiausia nemigos) pasireiškimo riziką pacientams, kurių pradinis kūno svoris yra <60 kg, kadangi tokių pacientų organizme nustatytas didesnis bendrasis FDE4 slopinamasis poveikis (žr. 4.8 skyrių).

Teofilinas

Klinikinių duomenų, kurie paremtų Daxas vartojimą kartu su teofilinu palaikomajam gydymui, nėra, todėl tuo pat metu vartoti teofilino nerekomenduojama.

Laktozė

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Svarbiausias roflumilasto metabolizmo etapas yra N-oksidavimas, kurio metu roflumilastas virsta roflumilasto N-oksidu ir kurį katalizuoja CYP3A4 ir CYP1A2. Ir roflumilastui, ir roflumilasto N-oksido būdingas vidinis fosfodiesterazės 4 (FDE4) slopinantis aktyvumas, todėl laikoma, kad pavartojus roflumilasto, bendras FDE4 slopinimas pasireiškia dėl kombinuoto roflumilasto ir roflumilasto N-oksido poveikio. Sąveikos su CYP1A2/3A4 inhibitoriumi enoksacinu ir CYP1A2/2C19/3A4 inhibitoriais cimetidinu bei fluvoksaminu tyrimų metu bendras FDE4 slopinamasis aktyvumas padidėjo atitinkamai 25 %, 47 % ir 59 %. Tirta fluksoksamino dozė buvo 50 mg. Jei roflumilasto vartojama su minėtomis veikliosiomis medžiagomis, galimas ekspozicijos padidėjimas ir išliekantis netoleravimas. Tokiu atveju gydymą roflumilastu reikia apsvarstyti iš naujo (žr. 4.4 skyrių).

Pavartotas citochromo P450 fermento induktorius rifampicinas bendrą FDE4 slopinamąjį aktyvumą sumažino maždaug 60 %. Vadinas, stiprių citochromo P450 fermentų induktorių (pvz., fenobarbitalio, karbamazepino, fenitoino) vartojimas gali mažinti terapinį roflumilasto veiksmingumą. Dėl šios

priežasties pacientų, vartojančių stiprių citochromo P450 fermentų induktorių, roflumilastu gydyti nerekomenduojama.

Klinikinių sąveikos su CYP3A4 inhibitoriais eritromicinu ir ketokonazolu tyrimų metu bendras FDE4 slopinamasis aktyvumas padidėjo 9 %. Kartu vartojamas teofilinas bendrą FDE4 slopinamąjį aktyvumą padidino 8 % (žr. 4.4 skyrių). Sąveikos su geriamaisiais kontraceptikais, kuriuose yra gestodeno ir etinilestradiolio, tyrimų metu bendras FDE4 slopinamasis aktyvumas padidėjo 17 %. Minėtų veikliųjų medžiagų vartojantiems pacientams dozės koreguoti nereikia.

Sąveikos su inhaliuojamuoju salbutamoliu, formoteroliu, budezonidu, geriamuoju montelukastu, digoksinu, varfarinu, sildenafiliu ir midazolamu nepastebėta.

Kartu vartojami antacidiniai preparatai (kombinuotieji aliuminio hidroksido ir magnio hidroksido preparatai) roflumilasto ar jo N-oksido absorbcijos ar farmakokinetikos neveikia.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys turi būti informuotos, jog gydymo metu būtina naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Roflumilasto nerekomenduojama vartoti vaisingo amžiaus moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių.

Nėštumas

Duomenų apie roflumilasto vartojimą nėštumo metu nepakanka.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Roflumilasto nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.

Nustatyta, kad roflumilastas prasiskverbia per vaikingų žiurkių placentą.

Žindymas

Esami farmakokinetikos tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad roflumilastas ar jo metabolitai išsiskiria į gyvūnų pieną. Pavojaus krūtimi maitinamiems vaikams negalima atmesti. Roflumilastas neturi būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Poveikio žmogaus spermatogenezei tyrimų metu 500 mikrogramų roflumilasto dozė 3 gydymo mėnesių laikotarpiu bei dar 3 mėnesius po to poveikio spermos parametrams ar reprodukciniams hormonams nesukėlė.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Daxas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias dažniausiai pranešta, yra viduriavimas (5,9 %), sumažėjęs kūno svoris (3,4 %), pykinimas (2,9 %), pilvo skausmas (1,9 %) ir galvos skausmas (1,7 %). Šių nepageidaujamų reakcijų paprastai atsiradavo pirmosiomis gydymo savaitėmis, gydymą tęsiant reakcijos dažniausiai išnykdavo.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateikiamas lentelėje išvardytų nepageidaujamų reakcijų suskirstymas pagal MedDRA dažnį.

Labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas $< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Klinikinių LOPL tyrimų metu ir po vaistinio preparato pateikimo rinkai nustatytos nepageidaujamos roflumilasto reakcijos

Dažnis Organų sistemų klasė	Dažnas	Nedažnas	Retas
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas	Angioneurozinė edema
Endokrininiai sutrikimai			Ginekomastija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Sumažėjęs kūno svoris, Sumažėjęs apetitas		
Psichikos sutrikimai	Nemiga	Nerimas	Su savižudybe susijusios mintys ir elgesys Depresija Nervingumas Panikos priepuolis
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Tremoras Galvos sukimasis Galvos svaigimas	Disgeuzija
Širdies sutrikimai		Palpitacija	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			Kvėpavimo takų infekcinė liga (išskyrus pneumoniją)
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas Pykinimas Pilvo skausmas	Gastritas Vėmimas Gastroezofaginis refliuksas Dispepsija	Kraujas išmatose Vidurių užkietėjimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			Gama-GT aktyvumo padidėjimas Aspartato aminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Išbėrimas	Dilgėlinė
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Raumenų spazmas ir silpnumas Raumenų skausmas Nugaros skausmas	Kreatino fosfokinazės (KFK) aktyvumo kraujyje padidėjimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Bendrasis negalavimas Astenija Nuovargis	

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Klinikinių tyrimų metu bei po vaisto pasirodymo rinkoje buvo retų su savižudybe susijusių minčių ir elgesio, įskaitant savižudybę, atvejų. Pacientams ir globėjams būtina pasakyti, kad atsiradus bet kokių minčių apie savižudybę jie praneštų preparato skyrusiam specialistui (taip pat žr. 4.4 skyrių).

Kitos ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės

Tyrimo RO-2455-404-RD metu buvo nustatytas didesnis miego sutrikimų (daugiausia nemigos) dažnis 75 metų ar vyresniems pacientams, gydytiems roflumilastu, palyginti su placebo vartojusiais pacientais (3,9 %, palyginti su 2,3 %). Be to, didesnis dažnis nustatytas ir jaunesniems kaip 75 metų pacientams, gydytiems roflumilastu, palyginti su placebo vartojusiais pacientais (3,1 %, palyginti su 2,0 %).

Kūno svoris < 60 kg

Tyrimo RO-2455-404-RD metu buvo nustatytas didesnis miego sutrikimų (daugiausia nemigos) dažnis pacientams, kurių pradinis kūno svoris buvo <60 kg ir kurie buvo gydomi roflumilastu, palyginti su placebo vartojusiais pacientais (6,0 %, palyginti su 1,7 %). Pacientams, kurių pradinis kūno svoris buvo ≥60 kg ir kurie buvo gydomi roflumilastu arba vartojo placebo, tokių sutrikimų dažnis buvo atitinkamai 2,5 % ir 2,2 %.

Vartojimas kartu su ilgai veikiančiais antimuskarininiais preparatais (IVAP)

Tyrimo RO-2455-404-RD metu pacientams, kurie roflumilasto vartojo kartu su ilgai veikiančiais antimuskarininiais preparatais (IVAP), įkvepiamaisiais kortikosteroidais (IK) ir ilgai veikiančiais beta-2 adrenoreceptorių agonistais (IVBA), palyginti su pacientais, kurie roflumilasto vartojo tik kartu su IK ir IVBA, dažniau pasireiškė kūno svorio sumažėjimas, apetito sumažėjimas, galvos skausmas ir depresija. Dažnio skirtumas tarp roflumilastą ir placebo vartojusių pacientų skaitine prasme buvo didesnis, jei kartu buvo vartojama IVBA, vertinant kūno svorio sumažėjimą (7,2 %, palyginti su 4,2 %), apetito sumažėjimą (3,7 %, palyginti su 2,0 %), galvos skausmą (2,4 %, palyginti su 1,1 %) ir depresiją (1,4 %, palyginti su -0,3 %).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Simptomai

I fazės tyrimų metu po vienkartinės 2 500 mikrogramų dozės pavartojimo ir po vienkartinės 5 000 mikrogramų dozės (dešimt kartų didesnės už rekomenduojamą dozę) pavartojimo dažniau atsiradavo tokių simptomų: galvos skausmas, virškinimo trakto sutrikimai, galvos svaigimas, palpitacija, alpulis, odos drėgnumas bei lipnumas bei arterinė hipotenzija.

Gydymas

Perdozavus rekomenduojamas tinkamas palaikomasis gydymas. Kadangi didelė dalis roflumilasto būna prisijungusi prie baltymų, netikėtina, kad preparatas būtų veiksmingai šalinamas hemodialize. Ar roflumilastas dializuojamas peritonine dialize, nežinoma.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai nuo obstrukcinių plaučių ligų, kiti sisteminio poveikio vaistiniai preparatai nuo obstrukcinių plaučių ligų, ATC kodas – R03DX07

Veikimo mechanizmas

Roflumilastas yra FDE4 inhibitorius, nesteroidinė uždegimą slopinanti aktyvioji medžiaga, kuri slopina ir sisteminį, ir plaučiuose pasireiškiantį uždegimą, susijusį su LOPL. Veikimo mechanizmas yra FDE4, svarbaus ciklinio adenozino monofosfatą (cAMF) metabolizuojančio fermento, randamo struktūrinėse ir su uždegimu susijusiose ląstelėse, svarbiose LOPL patogenezėi, slopinimas. Roflumilasto taikiniai yra FDE4A, 4B ir 4D jungimosi variantai, poveikis jiems yra panašus (nanomolių ribose). Afinitetas FDE4C jungimosi variantui yra 5-10 kartų mažesnis. Toks veikimo mechanizmas bei poveikio selektyvumas būdingi ir roflumilasto N-oksido, kuris yra pagrindinis veiklusis roflumilasto metabolitas.

Farmakodinaminis poveikis

Tyrimų su eksperimentiniais modeliais metu FDE4 slopinimas padidino cAMF kiekį ląstelėse ir sumažino su LOPL susijusį leukocitų, kvėpavimo takų ir plaučių kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių, endotelio ir kvėpavimo takų epitelinių ląstelių bei fibroblastų funkcijos sutrikimą. *In vitro* stimuliuojant žmogaus neutrofilus, makrofagus ar limfocitus, roflumilastas ir roflumilasto N-oksidas slopina uždegimo mediatorių, pvz., leukotrieno B₄, reaktyviųjų deguonies darinių, tumoro nekrozės faktoriaus α , interferono γ ir granzimo B, išsiskyrimą.

LOPL sergančių pacientų skrepliuose roflumilastas mažina neutrofilų kiekį. Be to, roflumilastas sveikiems savanoriams mažina endotoksinu sukeltą neutrofilų ir eozinofilų srautą į kvėpavimo takus.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Dviejų patvirtinamųjų atkartojamųjų vienerių metų trukmės tyrimų (M2-124 ir M2-125) ir dviejų papildomų šešių mėnesių trukmės tyrimų (M2-127 ir M2-128) metu į atsitiktines imtis iš viso įtraukti 4 768 pacientai, iš jų 2 374 vartojo roflumilasto. Pagal struktūrą tyrimai buvo paralelinių grupių, dvigubai koduoti ir placebo kontroliuojami.

Į vienerių metų trukmės tyrimus buvo įtraukiami pacientai, kurie sirgo sunkia arba labai sunkia LOPL [FEV₁ (forsuotas iškvėpimo tūris per vieną sekundę) ≤ 50 % nuo numatyto], susijusia su lėtiniu bronchitu, kuriems per pastaruosius metus buvo mažiausiai vienas dokumentuotas paūmėjimas ir kuriems prieš tyrimą buvo simptomų (vertinant pagal kosulio ir skreplių skalę). Ilgai veikiančius beta adrenoreceptorių agonistus (IVBA) tyrimų metu vartoti buvo leidžiama, jų vartojo maždaug 50 % tiriamųjų. Trumpai veikiančių anticholinerginių preparatų (TVAP) galėjo vartoti IVBA nevartojantys ligoniniai. Greitai veikiančių vaistinių preparatų (salbutamolio ar albuterolio) buvo galima vartoti pagal poreikį. Tyrimų metu inhaliuojamųjų kortikosteroidų ir teofilino vartoti buvo draudžiama. Į tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems nebuvo paūmėjimų.

Jungtinės vienerių metų trukmės tyrimų M2-124 ir M2-125 rezultatų analizės metu nustatyta, kad kartą per parą vartojama 500 mikrogramų roflumilasto dozė reikšmingai gerina plaučių funkciją, palyginti su placebo poveikiu: FEV₁ prieš bronchodilatorių pavartojimą (pagrindinė vertinamoji baigtis) padidėjo 48 ml ($p < 0,0001$), FEV₁ po bronchodilatorių pavartojimo - 55 ml ($p < 0,0001$). Plaučių funkcijos pagerėjimas buvo akivaizdus jau pirmojo apsilankymo metu (po 4 savaičių) ir išliko iki vienerių metų (gydymo laikotarpio pabaigos). Vidutinio sunkumo paūmėjimo (kai būtinas gydymas sisteminio poveikio gliukokortikosteroidais) ir sunkaus paūmėjimo (kai pacientą būtina gydyti ligoninėje arba jis miršta) dažnis (pacientui per metus) po 1 metų buvo 1,142 vartojant roflumilasto ir 1,374 vartojant placebo, atitinkamas santykinės rizikos sumažėjimas buvo 16,9 % (95 % PI: nuo 8,2 % iki 24,8 %) (pagrindinė vertinamoji baigtis, $p = 0,0003$). Poveikis buvo panašus, t. y. nepriklausė nuo ankstesnio gydymo inhaliuojamaisiais kortikosteroidais ar gydymo IVBA tuo pat metu. Pacientų, kuriems būdavo dažni paūmėjimai (mažiausiai 2 paūmėjimai per paskutinius metus), paūmėjimų dažnis buvo 1,526 vartojant roflumilasto ir 1,941 vartojant placebo, atitinkamas santykinės rizikos sumažėjimas buvo 21,3 % (95 % PI: nuo 7,5 % iki 33,1 %). Roflumilastas paūmėjimo dažnumo pacientų, sergančių vidutinio sunkumo LOPL, pogrupyje reikšmingai nesumažino. Vidutinis vidutinio sunkumo ir sunkaus paūmėjimo dažnumo sumažėjimas, vartojant roflumilasto ir IVBA, palyginti su placebo, buvo 21 % ($p = 0,0011$). Atitinkamas vidutinis paūmėjimų dažnumo sumažėjimas ligoniams, kurie IVBA nevartojo, buvo 15 % ($p = 0,0387$). Pacientų, kurie mirė dėl bet

kokios priežasties, skaičius placebo ir roflumilasto grupėse buvo vienodas (po 42 mirtis kiekvienoje grupėje; 2,7 % kiekvienoje grupėje; jungtinė analizė).

Į du papildomus 1 metų trukmės tyrimus (M2-111 ir M2-112) iš viso buvo įtraukta ir į atsitiktines imtis suskirstyta 2 690 ligonių. Priešingai nei dviejuose patvirtinamuosiuose tyrimuose, lėtinis bronchitas ir LOPL paūmėjimai anamnezėje nebuvo būtini, kad pacientą būtų galima įtraukti į tyrimą. Inhaliuojamųjų kortikosteroidų vartojo 809 (61 %) roflumilasto vartoję pacientai, IVBA ir teofilino vartoti nebuvo galima. Nustatyta, kad kartą per parą vartojama 500 mikrogramų roflumilasto dozė plaučių funkciją gerina reikšmingai daugiau, negu placebo: FEV₁ prieš bronchodilatorių pavartojimą padidėjo 51 ml (p<0,0001), FEV₁ po bronchodilatorių pavartojimo - 53 ml (p<0,0001). Paūmėjimų (apibrėžtų protokole) dažnis atskirų tyrimų metu roflumilasto vartojantiems pacientams reikšmingai nesumažėjo: 13,5 % M2-111 tyrime ir 6,6 % M2-112 tyrime; p= nereikšmingas). Nepageidaujamų reiškinių dažnumas nepriklausė nuo gydymo inhaliuojamaisiais kortikosteroidais tuo pat metu.

Dviejuose šešių mėnesių papildomuose tyrimuose (M2-127 ir M2-128) dalyvavo pacientai, LOPL sirgę mažiausiai 12 mėnesių prieš įtraukimą į tyrimą. Į abu tyrimus buvo įtraukti vidutinio sunkumo arba sunkia liga sirgę ligoniai, kuriems buvo negrįžtama kvėpavimo takų obstrukcija ir kurių FEV₁ buvo 40-70 % numatyto. Roflumilasto ar placebo buvo pradėta vartoti nuolat gydant ilgai veikiančiais bronchodilatoriais (salmeteroliu tyrimo M2-127 metu bei tiotropiu tyrimo M2-128 metu). Dviejų šešių mėnesių tyrimų metu FEV₁ prieš bronchodilatorių pavartojimą reikšmingai padidėjo: 49 ml papildomai greta bronchus plečiančio tuo pat metu vartojamo salmeterolio poveikio M2-127 tyrimo metu (pagrindinė vertinamoji baigtis, p<0,0001) ir 80 ml greta tiotropio poveikio M2-128 tyrimo metu (pagrindinė vertinamoji baigtis, p<0,0001).

RO-2455-404-RD buvo vienerių metų tyrimas, kuriame dalyvavusių LOPL sergančių pacientų pradinis FEV₁ (prieš bronchodilatorių pavartojimą) buvo <50 % numatyto normalaus rodmens ir jiems dažnai pasireiškėdavo paūmėjimų. Tyrimo metu lygintas roflumilasto poveikis LOPL paūmėjimų dažniui pacientams, kurie vartojo fiksuotos dozės IVBA ir įkvėpiamojo kortikosteroido derinį arba placebo. Iš viso 1935 pacientams atsitiktinės atrankos būdu buvo skirtas dvigubai koduotas gydymas, iš jų maždaug 70 % tyrimo metu vartojo ir ilgai veikiančių antimuskulininių preparatų (IVAP). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnio sumažėjimas paciento metams. Sunkių LOPL paūmėjimų dažnis ir FEV₁ pokytis buvo vertinami kaip antrinės svarbiausios vertinamosios baigtys.

2 lentelė. RO-2455-404-RD tyrimo LOPL paūmėjimo vertinamųjų baigčių apibendrinimas

Paūmėjimo kategorija	Analizės modelis	Roflumi lastas (N=969) Dažnis (n)	Placebas (N=966) Dažnis (n)	Roflumilasto/Placebo santykis			Dvipus is p rodmu o
				Dažnio santykis	Pokytis (%)	95 % PI	
Vidutinio sunkumo arba sunkus	Puasono regresija	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753, 1,002	0,0529
Vidutinio sunkumo	Puasono regresija	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775, 1,078	0,2875
Sunkus	Neigiama binominė regresija	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601, 0,952	0,0175

Nustatyta vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimo suretėjimo tendencija 52 savaitių laikotarpiu roflumilastu gydytiems tiriamiesiems, palyginti su vartojusiais placebo, tačiau statistiškai reikšmingas skirtumas pasiektas nebuvo (2 lentelė). Iš anksto numatyta jautrumo analizė naudojant neigiamos binominės regresijos modelį parodė statistiškai reikšmingą -14,2 % skirtumą (dažnio santykis: 0,86; 95 % PI: nuo 0,74 iki 0,99).

Protokolinės Puasono regresijos analizės ir Puasono regresijos numatytų gydyti analizės, pašalinus nereikšmingą jautrumą (angl. *non-significant sensitivity to drop-out*), metu nustatytas dažnio santykis buvo atitinkamai 0,81 (95 % PI: nuo 0,69 iki 0,94) ir 0,89 (95 % PI: nuo 0,77 iki 1,02).

Sumažėjimas buvo pasiektas ir pacientų, kurie tuo pat metu buvo gydomi IVAP (dažnio santykis: 0,88; 95 % PI: nuo 0,75 iki 1,04), ir pacientų, kurie IVAP gydomi nebuvo (dažnio santykis: 0,83; 95 % PI: nuo 0,62 iki 1,12), pogrupiuose.

Sunkių paūmėjimų dažnis sumažėjo bendroje pacientų grupėje (dažnio santykis: 0,76; 95 % PI: nuo 0,60 iki 0,95): dažnis buvo 0,24 paciento metų, palyginti su 0,32 paciento metų dažniu placebo vartojusiųjų grupėje. Panašus sumažėjimas buvo nustatytas pacientų, kurie tuo pat metu buvo gydomi IVAP (dažnio santykis: 0,77; 95 % PI: nuo 0,60 iki 0,99), ir pacientų, kurie nebuvo gydomi IVAP (dažnio santykis: 0,71; 95 % PI: nuo 0,42 iki 1,20), pogrupiuose.

Roflumilastas pagerino plaučių funkciją po 4 gydymo savaitių (poveikis išliko 52 savaites). FEV₁ po bronchodilatorių pavartojimo roflumilasto vartojusiųjų grupėje padidėjo 52 ml (95 % PI: 40, 65 ml), placebo grupėje sumažėjo 4 ml (95 % PI: -16, 9 ml). Nustatytas kliniškai reikšmingas FEV₁ po bronchodilatorių pavartojimo pagerėjimas 56 ml roflumilasto vartojusiųjų grupėje, palyginti su vartojusiais placebo (95 % PI: 38, 73 ml).

Dvigubai koduoto gydymo laikotarpiu nuo bet kokios priežasties mirė septyniolika (1,8 %) roflumilasto grupės ir 18 (1,9 %) placebo grupės pacientų, 7 (0,7 %) kiekvienos grupės pacientai mirė nuo LOPL paūmėjimo. Dalis pacientų, kuriems dvigubai koduoto gydymo laikotarpiu pasireiškė bent 1 nepageidaujamas reiškinys, buvo 648 pacientai (66,9 %) roflumilasto grupėje ir 572 (59,2 %) pacientai placebo grupėje. RO-2455-404-RD tyrimo metu vartojant roflumilasto nustatytos nepageidaujamos reakcijos atitiko jau įtrauktas į 4.8 skyrių.

Daugiau roflumilasto grupės pacientų (27,6 %), palyginti su vartojusiais placebo (19,8 %), nutraukė tiriamąjį vaistinio preparato vartojimą dėl bet kokios priežasties (rizikos santykis: 1,40; 95 % PI: nuo 1,19 iki 1,65). Pagrindinės pasitraukimo iš tyrimo priežastys buvo sutikimo panaikinimas ir pranešti nepageidaujami reiškiniai.

Pradinės dozės titravimo tyrimas

Roflumilasto toleravimas tirtas atliekant 12 savaitių randomizuotą dvigubai aklą lygiagrečių grupių klinikinį tyrimą RO-2455-302-RD, kuriame dalyvavę pacientai sirgo sunkia LOPL, susijusia su lėtiniu bronchitu. Atrankos metu įtraukti pacientai, kuriems per paskutinius 1 metus buvo bent vienas paūmėjimas ir bent 12 paskutinių savaitių taikytas įprastinis palaikomasis LOPL gydymas. Iš viso 1323 pacientai randomizuoti vartoti: 500 mikrogramų roflumilasto 1 kartą per parą 12 savaitių (n = 443), 500 mikrogramų roflumilasto kas antrą dieną 4 savaites ir paskui – 500 mikrogramų 1 kartą per parą 8 savaites (n = 439) arba 250 mikrogramų roflumilasto 1 kartą per parą 4 savaites ir paskui – 500 mikrogramų 1 kartą per parą 8 savaites (n = 441).

Pacientų, nutraukusių gydymą dėl bet kurios priežasties, procentas per visas 12 tyrimo savaitių tarp vartojusių 250 mikrogramų roflumilasto 1 kartą per parą 4 savaites ir paskui – 500 mikrogramų 1 kartą per parą 8 savaites buvo reikšmingai mažesnis negu tarp vartojusių 500 mikrogramų roflumilasto 1 kartą per parą 12 savaitių (atitinkamai 18,4 % ir 24,6 %, *Odds* santykis – 0,66, 95 % PI [0,47, 0,93], p = 0,017). Gydymą nutraukusių pacientų dalis tarp vartojusių 500 mikrogramų kas antrą dieną 4 savaites ir paskui – 500 mikrogramų 1 kartą per parą 8 savaites bei vartojusių 500 mikrogramų 1 kartą per parą 12 savaitių reikšmingai nesiskyrė. Pacientų, gydymo metu patyrusių dominančių nepageidaujamų reiškinių (angl. *Treatment Emergent Adverse Event*, TEAE), t.y. viduriavimą, pykinimą, galvos skausmą, apetito sumažėjimą, nemigą arba pilvo skausmą (antrinė vertinamoji baigtis), procento nominali reikšmė pacientams, vartojusiems 250 mikrogramų roflumilasto 1 kartą per parą 4 savaites ir paskui – 500 mikrogramų roflumilasto 1 kartą per parą 8 savaites, buvo statistiškai reikšmingai mažesnė negu vartojusiems 500 mikrogramų roflumilasto 1 kartą per parą 12 savaitių (atitinkamai 45,4 % ir 54,2 %, *Odds* santykis – 0,63, 95 % PI [0,47; 0,83], p = 0,001). Dominančių TEAE dažnis pacientams, vartojusiems 500 mikrogramų kas antrą dieną 4 savaites ir paskui –

500 mikrogramų 1 kartą per parą 8 savaites bei vartojusiems 500 mikrogramų 1 kartą per parą 12 savaitių statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

Vartojant 500 mikrogramų 1 kartą per parą, PDE4 slopinančio poveikio mediana buvo 1,2 (0,35, 2,03), o vartojant 250 mikrogramų 1 kartą per parą – 0,6 (0,20, 1,24). Tarp šių pacientų įtraukti ir netoleravę 500 mikrogramų dozės, kuriems teko ją sumažinti iki 250 mikrogramų. Ilgai vartojama 250 mikrogramų dozė gali nesukelti klinikiniam veiksmingumui pakankamo PDE4 slopinimo. 250 mikrogramų 1 kartą per parą yra mažesnė už terapinę ir turi būti vartojama tik kaip pradinė pirmąsias 28 dienas (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra nereikalauja įsipareigoti pateikti rezultatų tyrimų, atliktų su roflumilastu visuose vaikų, sergančių lėtine obstrukcine plaučių liga, pogrupiuose (žr. 4.2 skyriuje informaciją apie vartojimą vaikams).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Roflumilastas žmogaus organizme ekstensyviai metabolizuojamas, susidaro pagrindinis farmakodinaminį poveikį sukeliantis aktyvus metabolitas roflumilasto N-oksidas. Kadangi ir roflumilastas, ir roflumilasto N-oksidas *in vivo* sukelia FDE4 slopinamąjį poveikį, farmakokinetiniai teiginiai remiasi bendruoju FDE4 slopinamuoju aktyvumu (t. y. bendrąja roflumilasto ir roflumilasto N-oksido ekspozicija).

Absorbcija

Pavartojus 500 mikrogramų geriamojo preparato dozę, absoliutus biologinis roflumilasto prieinamumas būna maždaug 80 %. Didžiausia roflumilasto koncentracija plazmoje paprastai atsiranda po preparato pavartojimo nevalgius praėjus maždaug vienai valandai (svyruoja nuo 0,5 iki 2 valandų). Didžiausia metabolito N-oksido koncentracija atsiranda maždaug po aštuonių valandų (svyruoja nuo 4 iki 13 valandų). Maistas bendro FDE4 slopinamojo aktyvumo neveikia, tačiau ilgina laiką iki didžiausios roflumilasto koncentracijos (t_{max}) atsiradimo viena valanda ir C_{max} mažina maždaug 40 %. Vis dėlto roflumilasto N-oksido C_{max} ir t_{max} nekinta.

Pasiskirstymas

Prie plazmos baltymų roflumilasto ir jo metabolito N-oksido prisijungia atitinkamai maždaug 99 % ir 97 %. Pavartotos vienkartinės 500 mikrogramų roflumilasto dozės pasiskirstymo tūris yra maždaug 2,9 l/kg kūno svorio. Dėl savo fizikinių ir cheminių savybių roflumilastas gerai pasiskirsto organuose ir audiniuose, įskaitant riebalinį pelių, žiurkėnų ir žiurkių audinį. Ankstyvosios pasiskirstymo fazės metu daug preparato penetruoja į audinius, vėliau seka gausios eliminacijos iš riebalinio audinio fazė (ją tikriausiai lemia gausus pirminės medžiagos virtimas roflumilasto N-oksidu). Šių tyrimų su žiurkėmis ir radioaktyviais izotopais pažymėtu roflumilastu metu nustatyta, kad per smegenų ir kraujo barjerą prasiskverbia nedaug vaistinio preparato. Duomenų apie specifinį roflumilasto ar jo metabolitų kaupimąsi ar susilaikymą organuose ir riebaliniame audinyje negauta.

Biotransformacija

Roflumilastas ekstensyviai metabolizuojamas I fazės (dalyvauja citochromas P450) ir II fazės (konjugacijos) reakcijų metu. Metabolitas N-oksidas yra metabolitas, kurio žmogaus plazmoje būna daugiausia. N-oksido metabolito plazmos AUC būna vidutiniškai 10 kartų didesnis nei roflumilasto plazmos AUC. Dėl šios priežasties metabolitas N-oksidas laikomas pagrindine bendrą FDE4 slopinamąjį poveikį *in vivo* sukeliančia medžiaga.

In vitro tyrimų bei klinikinių sąveikos tyrimų metu gauti duomenys rodo, kad roflumilasto metabolizmą, kurio metu susidaro metabolitas N-oksidas, sukelia CYP1A2 ir 3A4. Tolesnių *in vitro* tyrimų su žmogaus kepenų mikrosomomis duomenimis, terapinė roflumilasto ar roflumilasto N-oksido

koncentracija neslopina CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 ar 4A9/11. Vadinas, yra maža tikimybė, kad pasireikš reikšminga sąveika su medžiagomis, kurių metabolizme dalyvauja šie P450 fermentai. Be to, *in vitro* tyrimų metu roflumilastas CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 ar 3A4/5 neslopino, o CYP2B6 slopino silpnai.

Eliminacija

Trumpos intraveninės infuzijos būdu pavartoto roflumilasto plazmos klirensas yra maždaug 9,6 l/val. Pavartojus geriamojo preparato, veiksmingo pusinės roflumilasto ir jo metabolito N-oksido eliminacijos iš plazmos laiko mediana buvo atitinkamai maždaug 17 valandų ir 30 valandų. Preparato vartojant kartą per parą, pusiausvyrinė roflumilasto ir jo metabolito N-oksido koncentracija plazmoje nusistovi atitinkamai maždaug po 4 dienų ir 6 dienų. Pavartojus į veną ar išgėrus radioaktyviais izotopais pažymėto roflumilasto, maždaug 20 % radioaktyvumo išsiskiria su išmatomis, 70 % - su šlapimu neaktyvių metabolitų pavidalu.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Vartojant 250-1 000 mikrogramų dozę, roflumilasto ir jo metabolito N-oksido farmakokinetiniai parametrai yra proporcingi dozei.

Ypatingos populiacijos

Senyvų pacientų, moterų ir nebaltaodžių organizme bendras FDE4 slopinamasis aktyvumas buvo didesnis, rūkalių organizme – šiek tiek mažesnis. Nė vienu atveju pokytis nelaikomas kliniškai reikšmingu. Minėtiems ligoniams dozės koreguoti nereikia. Veiksnių kombinacija, pvz., pacientė yra juodaodė nerūkanti moteris, gali padidinti ekspoziciją ir sukelti nuolatinį netoleravimą. Tokiu atveju gydymą roflumilastu reikia apsvarstyti iš naujo (žr. 4.4 skyrių).

Tyrimo RO-2455-404-RD metu bendrasis FDE4 slopinamasis poveikis (nustatytas remiantis *ex vivo* nesujungta frakcija), palyginti su nustatyta bendrojoje populiacijoje, buvo 15 % didesnis ≥ 75 metų pacientams ir 11 % didesnis pacientams, kurių pradinis kūno svoris buvo < 60 kg (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 10-30 ml/min.), bendras FDE4 slopinantis aktyvumas sumažėjo 9 %. Dozės koreguoti nereikia.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Kartą per parą vartojamos 250 mikrogramų roflumilasto dozės farmakokinetika tirta su 16 ligonių, kuriems buvo lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (A ir B klasė pagal Child-Pugh). A klasės pagal Child-Pugh pacientams bendras FDE4 slopinamasis aktyvumas padidėjo maždaug 20 %, B klasės pagal Child-Pugh ligoniams - maždaug 90 %. Modeliavimas rodo, kad 250 mikrogramų ir 500 mikrogramų roflumilasto dozės yra proporcingos lengvu ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu sergantiems ligoniams. A klasės pagal Child-Pugh ligonius būtina gydyti atsargiai (žr. 4.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (B arba C pagal Child-Pugh), roflumilasto vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Duomenų apie galimą imunotoksinį, odos jautrumą sukeliantį ar fototoksinį poveikį nėra.

Žiurkėms pasireiškė nedidelis patinų vislumo sumažėjimas, susijęs su toksiniu poveikiu antsklidžiui. Kitoms graužikų rūšims ir negrauzikams (įskaitant beždžiones) toksinio poveikio antsklidžiui ar skėlos parametrų pokyčių neatsirado, nors ekspozicija buvo didesnė.

Vieno iš dviejų embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimų su žiurkėmis metu vartojant toksinį poveikį patelei sukeliančią dozę, dažniau nevisiškai sukaulėdavo kaukolės kaulai. Vieno iš trijų vislumo ir embriono bei vaisiaus vystymosi tyrimų su žiurkėmis metu buvo embriono žuvimo po implantacijos

atvejų. Triušiams embriono žuvimo po implantacijos atvejų nebuvo. Pailgėjo pelių vaikingumo laikotarpis.

Šių duomenų reikšmė žmogui nežinoma.

Svarbiausias saugumo farmakologinių ir toksinio poveikio tyrimų metu nustatytas poveikis pasireiškė, kai dozė ir ekspozicija buvo didesnės už būnančias terapinio vartojimo atvejų. Dažniausiai atsiradavo virškinimo trakto sutrikimų (t. y. vėmimas, skrandžio sekrecijos padidėjimas, skrandžio erozija, žarnyno uždegimas) ir širdies sutrikimų (t. y. židinių hemoragijų, hemosiderino nuosėdų ir limfo-histiocitinių ląstelių infiltracija į dešinią prieširdį šunims bei kraujospūdžio sumažėjimas ir širdies plakimo padažnėjimas žiurkėms, gvinėjinėms kiaulėms ir šunims).

Toksinių kartotinių dozių poveikio bei kancerogeninio poveikio tyrimų metu pasireiškė graužikams specifinis toksinis poveikis nosies gleivinei. Manoma, kad tokį poveikį sukelia ADCP (4-amino-3,5-dichloro-piridino) N-oksido tarpinė specifiskai graužikų uodžiamojoje gleivinėje susidaranti medžiaga, kuriai būdingas šioms rūšims (t. y. pelėms, žiurkėms ir žiurkėnams) specifinis jungimosi afinitetas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Laktozė monohidratas
Kukurūzų krakmolai
Povidonas
Magnio stearatas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PVDC aliuminio lizdinės plokštelės. Pakuotėje 28 tabletės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/636/008 28 tabletės

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2010 m. liepos 5 d.

Paskutinio perregistravimo data 2020 m. gegužės 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Daxas 500 mikrogramų plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 500 mikrogramų roflumilasto.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 198,64 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Geltona D raidės formos 9 mm plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „D“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Daxas vartojama palaikomajam sunkios su lėtiniu bronchitu susijusios lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) (po bronchodilatatorių pavartojimo FEV₁ yra mažiau kaip 50 % numatyto) gydymui suaugusiems žmonėms, kuriems pasireiškia dažni paūmėjimai (vaistinio preparato vartojama papildomai, gydant bronchodilatatoriais).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Pradinė dozė

Rekomenduojama pradinė dozė – viena 250 mikrogramų roflumilasto tabletė 1 kartą per parą 28 dienas.

Ši pradinė dozė skirta nepageidaujamų reakcijų ir vaistinio preparato vartojimo nutraukimo pradedant gydymą tikimybei sumažinti, bet yra mažesnė už terapinę. Dėl to 250 mikrogramų dozė reikia vartoti tik kaip pradinę (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Palaikomoji dozė

28 dienas vartojus pradinę 250 mikrogramų dozę, ją reikia padidinti ir vartoti vieną 500 mikrogramų roflumilasto tabletę 1 kartą per parą.

Kol pasireikš pilnutinis poveikis, 500 mikrogramų roflumilasto gali tekti vartoti kelias savaites (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius). Roflumilasto 500 mikrogramų dozės poveikis ištirtas atlikus iki 1 metų trukmės klinikinius tyrimus, ji yra skirta palaikomajam gydymui.

Ypatingos populiacijos

Senyviems žmonėms

Dozės koreguoti nereikia.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Dozės koreguoti nereikia.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Klinikinių duomenų apie pacientų, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A pagal Child-Pugh), gydymą roflumilastu nepakanka, kad būtų galima rekomenduoti keisti dozę (žr. 5.2 skyrių), todėl tokiems ligoniams Daxas būtina skirti atsargiai.

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (B arba C pagal Child-Pugh), Daxas vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

Vaikų populiacija

Daxas vartojimas vaikams (iki 18 metų) nėra aktualus LOPL indikacijai.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Tabletę reikia nuryti užgeriant vandeniu ir kasdien gerti tokiu pačiu metu. Tabletę galima gerti valgant arba nevalgant.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (B arba C pagal Child-Pugh).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Visi pacientai, prieš pradėdami vartoti Daxas, turi būti informuoti apie riziką, susijusią su šio vaistinio preparato vartojimu.

Skubios pagalbos vaistiniai preparatai

Daxas nevartotinas kaip skubios pagalbos vaistinis preparatas ūmiam bronchų spazmui gydyti.

Kūno svorio mažėjimas

1 metų trukmės tyrimų (M2-124, M2-125) metu kūno svoris dažniau sumažėdavo roflumilastą vartojusiems ligoniams, nei placebo vartojusiems pacientams. Nutraukus roflumilasto vartojimą, daugumai pacientų buvęs kūno svoris grįždavo po 3 mėnesių.

Jei paciento kūno svoris yra mažas, jį būtina tikrinti kiekvieno apsilankymo metu. Pacientui būtina patarti reguliariai tikrinti kūno svorį. Jei kūno svoris pradeda kliniškai reikšmingai ir dėl nepaaiškinamų priežasčių mažėti, reikia nutraukti roflumilasto vartojimą ir toliau stebėti kūno svorį.

Specifinės klinikinės būklės

Kadangi nėra reikiamos patirties, pacientus, kurie serga sunkia imuninės sistemos liga (pvz., ŽIV infekcija, išsėtine skleroze, raudonąja vilklige, progresuojančia daugiažidinine leukoencefalopatija), sunkia ūmine infekcine liga, vėžiu (išskyrus bazinių ląstelių karcinomą), bei ligonius, gydomus imuninę sistemą slopinančiais preparatais (pvz., metotreksatu, azatioprinu, infliksimabu, etanerceptu ar ilgalaikį gydymą vartojamais per burną kortikosteroidais, išskyrus trumpalaikį gydymą sisteminio poveikio kortikosteroidais), gydyti roflumilastu pradėti negalima, o jau pradėtą gydymą roflumilastu būtina nutraukti. Patirties gydant ligonius, kuriems yra latentinė infekcinė liga, pvz., tuberkuliozė, virusinis hepatitas, virusinė herpinė infekcinė liga ir juostinė pūslelinė, yra nedaug. Tyrimų su pacientais, kuriems yra stazinis širdies nepakankamumas (3 ir 4 klasės pagal NYHA), neatlikta, todėl tokių ligonių gydyti nerekomenduojama.

Psichikos sutrikimai

Roflumilasto vartojimas yra susijęs su psichikos sutrikimų, pvz., nemigos, nerimo, nervingumo ir depresijos, rizika. Retų su savižudybe susijusių minčių ir elgesio, įskaitant savižudybę, atvejų, paprastai per pirmąsias gydymo savaites, buvo ir pacientams, kuriems anksčiau buvo nustatyta depresija, ir tiems, kuriems depresijos nebuvo (žr. 4.8 skyrių). Jei ligonis praneša apie bet kokią esamą ar buvusį psichikos sutrikimo simptomą arba jei tuo pat metu planuojama vartoti kitokių vaistinių preparatų, galinčių sukelti psichikos sutrikimų, būtina gerai įvertinti gydymo roflumilastu pradžios ir tęsimo riziką ir naudą. Roflumilastu nerekomenduojama gydyti pacientus, kurie sirgo depresija, susijusia su mintimis apie savižudybę ar su ja susijusiu elgesiu. Pacientams ir jų globėjams būtina nurodyti, kad jie vaistinį preparatą skyrusiam specialistui praneštų apie bet kokią elgesio ar nuotaikos pokytį ar bet kokias mintis apie savižudybę. Jei atsiranda naujų psichikos sutrikimo simptomų ar esami simptomai pasunkėja, arba atsiranda su savižudybe susijusių minčių, arba būna bandoma nusižudyti, gydymą roflumilastu rekomenduojama nutraukti.

Išliekantis netoleravimas

Pirmosiomis gydymo savaitėmis gali atsirasti nepageidaujamų reakcijų, pvz., viduriavimas, pykinimas, pilvo skausmas ir galvos skausmas, kurios tęsiant gydymą dažniausiai išnyksta, tačiau jei netoleravimas išlieka, reikia iš naujo įvertinti gydymą roflumilastu. Toks poveikis gali pasireikšti tam tikriems pacientams, kurių organizme ekspozicija būna didesnė, pvz., juodaodėms nerūkančioms moterims (žr. 5.2 skyrių) ar ligoniams, kurie kartu vartoja CYP1A2/2C19/3A4 inhibitorių (pvz., fluvoksamino ir cimetidino) ar CYP1A2/3A4 inhibitoriaus enoksacino (žr. 4.5 skyrių).

Kūno svoris < 60 kg

Gydymas roflumilastu gali padidinti miego sutrikimų (daugiausia nemigos) pasireiškimo riziką pacientams, kurių pradinis kūno svoris yra <60 kg, kadangi tokių pacientų organizme nustatytas didesnis bendrasis FDE4 slopinamasis poveikis (žr. 4.8 skyrių).

Teofilinas

Klinikinių duomenų, kurie paremtų Daxas vartojimą kartu su teofilinu palaikomajam gydymui, nėra, todėl tuo pat metu vartoti teofilino nerekomenduojama.

Laktozė

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiems.

Svarbiausias roflumilasto metabolizmo etapas yra N-oksidavimas, kurio metu roflumilastas virsta roflumilasto N-oksidu ir kurį katalizuoja CYP3A4 ir CYP1A2. Ir roflumilastui, ir roflumilasto N-oksido būdingas vidinis fosfodiesterazės 4 (FDE4) slopinantis aktyvumas, todėl laikoma, kad pavartojus roflumilasto, bendras FDE4 slopinimas pasireiškia dėl kombinuoto roflumilasto ir roflumilasto N-oksido poveikio. Sąveikos su CYP1A2/3A4 inhibitoriumi enoksacinu ir CYP1A2/2C19/3A4 inhibitoriais cimetidinu bei fluvoksaminu tyrimų metu bendras FDE4 slopinamasis aktyvumas padidėjo atitinkamai 25 %, 47 % ir 59 %. Tirta fluksoksamino dozė buvo 50 mg. Jei roflumilasto vartojama su minėtomis veikliosiomis medžiagomis, galimas ekspozicijos padidėjimas ir išliekantis netoleravimas. Tokiu atveju gydymą roflumilastu reikia apsvarstyti iš naujo (žr. 4.4 skyrių).

Pavartotas citochromo P450 fermento induktorius rifampicinas bendrą FDE4 slopinamąjį aktyvumą sumažino maždaug 60 %. Vadinas, stiprių citochromo P450 fermentų induktorių (pvz., fenobarbitalio, karbamazepino, fenitoino) vartojimas gali mažinti terapinį roflumilasto veiksmingumą. Dėl šios

priežasties pacientų, vartojančių stiprių citochromo P450 fermentų induktorių, roflumilastu gydyti nerekomenduojama.

Klinikinių sąveikos su CYP3A4 inhibitoriais eritromicinu ir ketokonazolu tyrimų metu bendras FDE4 slopinamasis aktyvumas padidėjo 9 %. Kartu vartojamas teofilinas bendrą FDE4 slopinamąjį aktyvumą padidino 8 % (žr. 4.4 skyrių). Sąveikos su geriamaisiais kontraceptikais, kuriuose yra gestodeno ir etinilestradiolio, tyrimų metu bendras FDE4 slopinamasis aktyvumas padidėjo 17 %. Minėtų veikliųjų medžiagų vartojantiems pacientams dozės koreguoti nereikia.

Sąveikos su inhaliuojamuoju salbutamoliu, formoteroliu, budezonidu, geriamuoju montelukastu, digoksinu, varfarinu, sildenafiliu ir midazolamu nepastebėta.

Kartu vartojami antacidiniai preparatai (kombinuotieji aliuminio hidroksido ir magnio hidroksido preparatai) roflumilasto ar jo N-oksido absorbcijos ar farmakokinetikos neveikia.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Vaisingo amžiaus moterys turi būti informuotos, jog gydymo metu būtina naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Roflumilasto nerekomenduojama vartoti vaisingo amžiaus moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių.

Nėštumas

Duomenų apie roflumilasto vartojimą nėštumo metu nepakanka.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Roflumilasto nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.

Nustatyta, kad roflumilastas prasiskverbia per vaikingų žiurkių placentą.

Žindymas

Esami farmakokinetikos tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad roflumilastas ar jo metabolitai išsiskiria į gyvūnų pieną. Pavojaus krūtimi maitinamiems vaikams negalima atmesti. Roflumilastas neturi būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Poveikio žmogaus spermatogenezei tyrimų metu 500 mikrogramų roflumilasto dozė 3 gydymo mėnesių laikotarpiu bei dar 3 mėnesius po to poveikio spermos parametrams ar reprodukciniams hormonams nesukėlė.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Daxas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias dažniausiai pranešta, yra viduriavimas (5,9 %), sumažėjęs kūno svoris (3,4 %), pykinimas (2,9 %), pilvo skausmas (1,9 %) ir galvos skausmas (1,7 %). Šių nepageidaujamų reakcijų paprastai atsiradavo pirmosiomis gydymo savaitėmis, gydymą tęsiant reakcijos dažniausiai išnykdavo.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau pateikiamas lentelėje išvardytų nepageidaujamų reakcijų suskirstymas pagal MedDRA dažnį.

Labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas $< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Klinikinių LOPL tyrimų metu ir po vaistinio preparato pateikimo rinkai nustatytos nepageidaujamos roflumilasto reakcijos

Dažnis Organų sistemų klasė	Dažnas	Nedažnas	Retas
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas	Angioneurozinė edema
Endokrininiai sutrikimai			Ginekomastija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Sumažėjęs kūno svoris, Sumažėjęs apetitas		
Psichikos sutrikimai	Nemiga	Nerimas	Su savižudybe susijusios mintys ir elgesys Depresija Nervingumas Panikos priepuolis
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Tremoras Galvos sukimasis Galvos svaigimas	Disgeuzija
Širdies sutrikimai		Palpitacija	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			Kvėpavimo takų infekcinė liga (išskyrus pneumoniją)
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas Pykinimas Pilvo skausmas	Gastritas Vėmimas Gastroezofaginis refliuksas Dispepsija	Kraujas išmatose Vidurių užkietėjimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			Gama-GT aktyvumo padidėjimas Aspartato aminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Išbėrimas	Dilgėlinė
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Raumenų spazmas ir silpnumas Raumenų skausmas Nugaros skausmas	Kreatino fosfokinazės (KFK) aktyvumo kraujyje padidėjimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Bendrasis negalavimas Astenija Nuovargis	

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Klinikinių tyrimų metu bei po vaisto pasirodymo rinkoje buvo retų su savižudybe susijusių minčių ir elgesio, įskaitant savižudybę, atvejų. Pacientams ir globėjams būtina pasakyti, kad atsiradus bet kokių minčių apie savižudybę jie praneštų preparato skyrusiam specialistui (taip pat žr. 4.4 skyrių).

Kitos ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės

Tyrimo RO-2455-404-RD metu buvo nustatytas didesnis miego sutrikimų (daugiausia nemigos) dažnis 75 metų ar vyresniems pacientams, gydytiems roflumilastu, palyginti su placebo vartojusiais pacientais (3,9 %, palyginti su 2,3 %). Be to, didesnis dažnis nustatytas ir jaunesniems kaip 75 metų pacientams, gydytiems roflumilastu, palyginti su placebo vartojusiais pacientais (3,1 %, palyginti su 2,0 %).

Kūno svoris < 60 kg

Tyrimo RO-2455-404-RD metu buvo nustatytas didesnis miego sutrikimų (daugiausia nemigos) dažnis pacientams, kurių pradinis kūno svoris buvo <60 kg ir kurie buvo gydomi roflumilastu, palyginti su placebo vartojusiais pacientais (6,0 %, palyginti su 1,7 %). Pacientams, kurių pradinis kūno svoris buvo ≥60 kg ir kurie buvo gydomi roflumilastu arba vartojo placebo, tokių sutrikimų dažnis buvo atitinkamai 2,5 % ir 2,2 %.

Vartojimas kartu su ilgai veikiančiais antimuskarininiais preparatais (IVAP)

Tyrimo RO-2455-404-RD metu pacientams, kurie roflumilasto vartojo kartu su ilgai veikiančiais antimuskarininiais preparatais (IVAP), įkvepiamaisiais kortikosteroidais (IK) ir ilgai veikiančiais beta-2 adrenoreceptorių agonistais (IVBA), palyginti su pacientais, kurie roflumilasto vartojo tik kartu su IK ir IVBA, dažniau pasireiškė kūno svorio sumažėjimas, apetito sumažėjimas, galvos skausmas ir depresija. Dažnio skirtumas tarp roflumilastą ir placebo vartojusių pacientų skaitine prasme buvo didesnis, jei kartu buvo vartojama IVBA, vertinant kūno svorio sumažėjimą (7,2 %, palyginti su 4,2 %), apetito sumažėjimą (3,7 %, palyginti su 2,0 %), galvos skausmą (2,4 %, palyginti su 1,1 %) ir depresiją (1,4 %, palyginti su -0,3 %).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokią įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

I fazės tyrimų metu po vienkartinės 2 500 mikrogramų dozės pavartojimo ir po vienkartinės 5 000 mikrogramų dozės (dešimt kartų didesnės už rekomenduojamą dozę) pavartojimo dažniau atsiradavo tokių simptomų: galvos skausmas, virškinimo trakto sutrikimai, galvos svaigimas, palpitacija, alpulis, odos drėgnumas bei lipnumas bei arterinė hipotenzija.

Gydymas

Perdozavus rekomenduojamas tinkamas palaikomasis gydymas. Kadangi didelė dalis roflumilasto būna prisijungusi prie baltymų, netikėtina, kad preparatas būtų veiksmingai šalinamas hemodialize. Ar roflumilastas dializuojamas peritonine dialize, nežinoma.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai nuo obstrukcinių plaučių ligų, kiti sisteminio poveikio vaistiniai preparatai nuo obstrukcinių plaučių ligų, ATC kodas – R03DX07

Veikimo mechanizmas

Roflumilastas yra FDE4 inhibitorius, nesteroidinė uždegimą slopinanti aktyvioji medžiaga, kuri slopina ir sisteminį, ir plaučiuose pasireiškiantį uždegimą, susijusį su LOPL. Veikimo mechanizmas yra FDE4, svarbaus ciklinio adenozino monofosfatą (cAMF) metabolizuojančio fermento, randamo struktūrinėse ir su uždegimu susijusiose ląstelėse, svarbiose LOPL patogenezėi, slopinimas. Roflumilasto taikiniai yra FDE4A, 4B ir 4D jungimosi variantai, poveikis jiems yra panašus (nanomolių ribose). Afinitetas FDE4C jungimosi variantui yra 5-10 kartų mažesnis. Toks veikimo mechanizmas bei poveikio selektyvumas būdingi ir roflumilasto N-oksido, kuris yra pagrindinis veiklusis roflumilasto metabolitas.

Farmakodinaminis poveikis

Tyrimų su eksperimentiniais modeliais metu FDE4 slopinimas padidino cAMF kiekį ląstelėse ir sumažino su LOPL susijusį leukocitų, kvėpavimo takų ir plaučių kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių, endotelio ir kvėpavimo takų epitelinių ląstelių bei fibroblastų funkcijos sutrikimą. *In vitro* stimuliuojant žmogaus neutrofilus, makrofagus ar limfocitus, roflumilastas ir roflumilasto N-oksidas slopina uždegimo mediatorių, pvz., leukotrieno B₄, reaktyviųjų deguonies darinių, tumor nekrozės faktoriaus α , interferono γ ir granzimo B, išsiskyrimą.

LOPL sergančių pacientų skrepliuose roflumilastas mažina neutrofilų kiekį. Be to, roflumilastas sveikiems savanoriams mažina endotoksinių sukeltą neutrofilų ir eozinofilų srautą į kvėpavimo takus.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Dviejų patvirtinamųjų atkartojamųjų vienerių metų trukmės tyrimų (M2-124 ir M2-125) ir dviejų papildomų šešių mėnesių trukmės tyrimų (M2-127 ir M2-128) metu į atsitiktines imtis iš viso įtraukti 4 768 pacientai, iš jų 2 374 vartojo roflumilasto. Pagal struktūrą tyrimai buvo paralelinių grupių, dvigubai koduoti ir placebo kontroliuojami.

Į vienerių metų trukmės tyrimus buvo įtraukiami pacientai, kurie sirgo sunkia arba labai sunkia LOPL [FEV₁ (forsuotas iškvėpimo tūris per vieną sekundę) ≤ 50 % nuo numatyto], susijusia su lėtiniu bronchitu, kuriems per pastaruosius metus buvo mažiausiai vienas dokumentuotas paūmėjimas ir kuriems prieš tyrimą buvo simptomų (vertinant pagal kosulio ir skreplių skalę). Ilgai veikiančius beta adrenoreceptorių agonistus (IVBA) tyrimų metu vartoti buvo leidžiama, jų vartojo maždaug 50 % tiriamųjų. Trumpai veikiančių anticholinerginių preparatų (TVAP) galėjo vartoti IVBA nevartojantys ligoniniai. Greitai veikiančių vaistinių preparatų (salbutamolio ar albuterolio) buvo galima vartoti pagal poreikį. Tyrimų metu inhaliuojamųjų kortikosteroidų ir teofilino vartoti buvo draudžiama. Į tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems nebuvo paūmėjimų.

Jungtinės vienerių metų trukmės tyrimų M2-124 ir M2-125 rezultatų analizės metu nustatyta, kad kartą per parą vartojama 500 mikrogramų roflumilasto dozė reikšmingai gerina plaučių funkciją, palyginti su placebo poveikiu: FEV₁ prieš bronchodilatorių pavartojimą (pagrindinė vertinamoji baigtis) padidėjo 48 ml ($p < 0,0001$), FEV₁ po bronchodilatorių pavartojimo - 55 ml ($p < 0,0001$). Plaučių funkcijos pagerėjimas buvo akivaizdus jau pirmojo apsilankymo metu (po 4 savaičių) ir išliko iki vienerių metų (gydymo laikotarpio pabaigos). Vidutinio sunkumo paūmėjimo (kai būtinas gydymas sisteminio poveikio gliukokortikosteroidais) ir sunkaus paūmėjimo (kai pacientą būtina gydyti ligoninėje arba jis miršta) dažnis (pacientui per metus) po 1 metų buvo 1,142 vartojant roflumilasto ir 1,374 vartojant placebo, atitinkamas santykinės rizikos sumažėjimas buvo 16,9 % (95 % PI: nuo 8,2 % iki 24,8 %) (pagrindinė vertinamoji baigtis, $p = 0,0003$). Poveikis buvo panašus, t. y. nepriklausė nuo ankstesnio gydymo inhaliuojamaisiais kortikosteroidais ar gydymo IVBA tuo pat metu. Pacientų, kuriems būdavo dažni paūmėjimai (mažiausiai 2 paūmėjimai per paskutinius metus), paūmėjimų dažnis buvo 1,526 vartojant roflumilasto ir 1,941 vartojant placebo, atitinkamas santykinės rizikos sumažėjimas buvo 21,3 % (95 % PI: nuo 7,5 % iki 33,1 %). Roflumilastas paūmėjimo dažnumo pacientų, sergančių vidutinio sunkumo LOPL, pogrupyje reikšmingai nesumažino. Vidutinis vidutinio sunkumo ir sunkaus paūmėjimo dažnumo sumažėjimas, vartojant roflumilasto ir IVBA, palyginti su placebo, buvo 21 % ($p = 0,0011$). Atitinkamas vidutinis paūmėjimų dažnumo sumažėjimas ligoniniams, kurie IVBA nevartojo, buvo 15 % ($p = 0,0387$). Pacientų, kurie mirė dėl bet kokios priežasties, skaičius placebo ir roflumilasto grupėse buvo vienodas (po 42 mirtis kiekvienoje grupėje; 2,7 % kiekvienoje grupėje; jungtinė analizė).

Į du papildomus 1 metų trukmės tyrimus (M2-111 ir M2-112) iš viso buvo įtraukta ir į atsitiktines imtis suskirstyta 2 690 ligonių. Priešingai nei dviejuose patvirtinamuosiuose tyrimuose, lėtinis bronchitas ir LOPL paūmėjimai anamnezėje nebuvo būtini, kad pacientą būtų galima įtraukti į tyrimą. Inhaliuojamųjų kortikosteroidų vartojo 809 (61 %) roflumilasto vartoję pacientai, IVBA ir teofilino vartoti nebuvo galima. Nustatyta, kad kartą per parą vartojama 500 mikrogramų roflumilasto dozė plaučių funkciją gerina reikšmingai daugiau, negu placebo: FEV₁ prieš bronchodilatorių pavartojimą padidėjo 51 ml (p<0,0001), FEV₁ po bronchodilatorių pavartojimo - 53 ml (p<0,0001). Paūmėjimų (apibrėžtų protokole) dažnis atskirų tyrimų metu roflumilasto vartojantiems pacientams reikšmingai nesumažėjo: 13,5 % M2-111 tyrime ir 6,6 % M2-112 tyrime; p= nereikšmingas). Nepageidaujamų reiškinių dažnumas nepriklausė nuo gydymo inhaliuojamaisiais kortikosteroidais tuo pat metu.

Dviejuose šešių mėnesių papildomuose tyrimuose (M2-127 ir M2-128) dalyvavo pacientai, LOPL sirgę mažiausiai 12 mėnesių prieš įtraukimą į tyrimą. Į abu tyrimus buvo įtraukti vidutinio sunkumo arba sunkia liga sirgę ligoniai, kuriems buvo negrįžtama kvėpavimo takų obstrukcija ir kurių FEV₁ buvo 40-70 % numatyto. Roflumilasto ar placebo buvo pradėta vartoti nuolat gydant ilgai veikiančiais bronchodilatoriais (salmeteroliu tyrimo M2-127 metu bei tiotropiu tyrimo M2-128 metu). Dviejų šešių mėnesių tyrimų metu FEV₁ prieš bronchodilatorių pavartojimą reikšmingai padidėjo: 49 ml papildomai greta bronchus plečiančio tuo pat metu vartojamo salmeterolio poveikio M2-127 tyrimo metu (pagrindinė vertinamoji baigtis, p<0,0001) ir 80 ml greta tiotropio poveikio M2-128 tyrimo metu (pagrindinė vertinamoji baigtis, p<0,0001).

RO-2455-404-RD buvo vienerių metų tyrimas, kuriame dalyvavusių LOPL sergančių pacientų pradinis FEV₁ (prieš bronchodilatorių pavartojimą) buvo <50 % numatyto normalaus rodmens ir jiems dažnai pasireiškėdavo paūmėjimų. Tyrimo metu lygintas roflumilasto poveikis LOPL paūmėjimų dažniui pacientams, kurie vartojo fiksuotos dozės IVBA ir įkvėpiamojo kortikosteroido derinį arba placebo. Iš viso 1935 pacientams atsitiktinės atrankos būdu buvo skirtas dvigubai koduotas gydymas, iš jų maždaug 70 % tyrimo metu vartojo ir ilgai veikiančių antimuskarininių preparatų (IVAP). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnio sumažėjimas paciento metams. Sunkių LOPL paūmėjimų dažnis ir FEV₁ pokytis buvo vertinami kaip antrinės svarbiausios vertinamosios baigtys.

2 lentelė. RO-2455-404-RD tyrimo LOPL paūmėjimo vertinamųjų baigčių apibendrinimas

Paūmėjimo kategorija	Analizės modelis	Roflumi lastas (N=969) Dažnis (n)	Placebas (N=966) Dažnis (n)	Roflumilasto/Placebo santykis			Dvipus is p rodmu o
				Dažnio santykis	Pokytis (%)	95 % PI	
Vidutinio sunkumo arba sunkus	Puasono regresija	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753, 1,002	0,0529
Vidutinio sunkumo	Puasono regresija	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775, 1,078	0,2875
Sunkus	Neigiama binominė regresija	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601, 0,952	0,0175

Nustatyta vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimo suretėjimo tendencija 52 savaitių laikotarpiu roflumilastu gydytiems tiriamiesiems, palyginti su vartojusiais placebo, tačiau statistiškai reikšmingas skirtumas pasiektas nebuvo (2 lentelė). Iš anksto numatyta jautrumo analizė naudojant neigiamos binominės regresijos modelį parodė statistiškai reikšmingą -14,2 % skirtumą (dažnio santykis: 0,86; 95 % PI: nuo 0,74 iki 0,99).

Protokolinės Puasono regresijos analizės ir Puasono regresijos numatytų gydyti analizės, pašalinus nereikšmingą jautrumą (angl. *non-significant sensitivity to drop-out*), metu nustatytas dažnio santykis buvo atitinkamai 0,81 (95 % PI: nuo 0,69 iki 0,94) ir 0,89 (95 % PI: nuo 0,77 iki 1,02).

Sumažėjimas buvo pasiektas ir pacientų, kurie tuo pat metu buvo gydomi IVAP (dažnio santykis: 0,88; 95 % PI: nuo 0,75 iki 1,04), ir pacientų, kurie IVAP gydomi nebuvo (dažnio santykis: 0,83; 95 % PI: nuo 0,62 iki 1,12), pogrupiuose.

Sunkių paūmėjimų dažnis sumažėjo bendroje pacientų grupėje (dažnio santykis: 0,76; 95 % PI: nuo 0,60 iki 0,95): dažnis buvo 0,24 paciento metų, palyginti su 0,32 paciento metų dažniu placebo vartojusiųjų grupėje. Panašus sumažėjimas buvo nustatytas pacientų, kurie tuo pat metu buvo gydomi IVAP (dažnio santykis: 0,77; 95 % PI: nuo 0,60 iki 0,99), ir pacientų, kurie nebuvo gydomi IVAP (dažnio santykis: 0,71; 95 % PI: nuo 0,42 iki 1,20), pogrupiuose.

Roflumilastas pagerino plaučių funkciją po 4 gydymo savaitių (poveikis išliko 52 savaites). FEV₁ po bronchodilatatorių pavartojimo roflumilasto vartojusiųjų grupėje padidėjo 52 ml (95 % PI: 40, 65 ml), placebo grupėje sumažėjo 4 ml (95 % PI: -16, 9 ml). Nustatytas kliniškai reikšmingas FEV₁ po bronchodilatatorių pavartojimo pagerėjimas 56 ml roflumilasto vartojusiųjų grupėje, palyginti su vartojusiais placebo (95 % PI: 38, 73 ml).

Dvigubai koduoto gydymo laikotarpiu nuo bet kokios priežasties mirė septyniolika (1,8 %) roflumilasto grupės ir 18 (1,9 %) placebo grupės pacientų, 7 (0,7 %) kiekvienos grupės pacientai mirė nuo LOPL paūmėjimo. Dalis pacientų, kuriems dvigubai koduoto gydymo laikotarpiu pasireiškė bent 1 nepageidaujamas reiškinys, buvo 648 pacientai (66,9 %) roflumilasto grupėje ir 572 (59,2 %) pacientai placebo grupėje. RO-2455-404-RD tyrimo metu vartojant roflumilasto nustatytos nepageidaujamos reakcijos atitiko jau įtrauktas į 4.8 skyrių.

Daugiau roflumilasto grupės pacientų (27,6 %), palyginti su vartojusiais placebo (19,8 %), nutraukė tiriamojo vaistinio preparato vartojimą dėl bet kokios priežasties (rizikos santykis: 1,40; 95 % PI: nuo 1,19 iki 1,65). Pagrindinės pasitraukimo iš tyrimo priežastys buvo sutikimo panaikinimas ir pranešti nepageidaujami reiškiniai.

Pradinės dozės titravimo tyrimas

Roflumilasto toleravimas tirtas atliekant 12 savaitių randomizuotą dvigubai aklą lygiagrečių grupių klinikinį tyrimą RO-2455-302-RD, kuriame dalyvavę pacientai sirgo sunkia LOPL, susijusia su lėtiniu bronchitu. Atrankos metu įtraukti pacientai, kuriems per paskutinius 1 metus buvo bent vienas paūmėjimas ir bent 12 paskutinių savaitių taikytas įprastinis palaikomasis LOPL gydymas. Iš viso 1323 pacientai atsitiktinės atrankos būdu priskirti vartoti: 500 mikrogramų roflumilasto 1 kartą per parą 12 savaitių (n = 443), 500 mikrogramų roflumilasto kas antrą dieną 4 savaites ir paskui – 500 mikrogramų 1 kartą per parą 8 savaites (n = 439) arba 250 mikrogramų roflumilasto 1 kartą per parą 4 savaites ir paskui – 500 mikrogramų 1 kartą per parą 8 savaites (n = 441).

Pacientų, nutraukusių gydymą dėl bet kurios priežasties, procentas per visas 12 tyrimo savaitių tarp vartojusių 250 mikrogramų roflumilasto 1 kartą per parą 4 savaites ir paskui – 500 mikrogramų 1 kartą per parą 8 savaites buvo reikšmingai mažesnis negu tarp vartojusių 500 mikrogramų roflumilasto 1 kartą per parą 12 savaitių (atitinkamai 18,4 % ir 24,6 %, *Odds* santykis – 0,66, 95 % PI [0,47, 0,93], p = 0,017). Gydymą nutraukusių pacientų dalis tarp vartojusių 500 mikrogramų kas antrą dieną 4 savaites ir paskui – 500 mikrogramų 1 kartą per parą 8 savaites bei vartojusių 500 mikrogramų 1 kartą per parą 12 savaitių reikšmingai nesiskyrė. Pacientų, gydymo metu patyrusių dominančių nepageidaujamų reiškinių (angl. *Treatment Emergent Adverse Event*, TEAE), t.y. viduriavimą, pykinimą, galvos skausmą, apetito sumažėjimą, nemigą arba pilvo skausmą (antrinė vertinamoji baigtis), procento nominali reikšmė pacientams, vartojusiems 250 mikrogramų roflumilasto 1 kartą per parą 4 savaites ir paskui – 500 mikrogramų roflumilasto 1 kartą per parą 8 savaites, buvo statistiškai reikšmingai mažesnė negu vartojusiems 500 mikrogramų roflumilasto 1 kartą per parą 12 savaitių (atitinkamai 45,4 % ir 54,2 %, *Odds* santykis – 0,63, 95 % PI [0,47; 0,83], p = 0,001). Dominančių TEAE dažnis pacientams, vartojusiems 500 mikrogramų kas antrą dieną 4 savaites ir paskui –

500 mikrogramų 1 kartą per parą 8 savaites bei vartojusiems 500 mikrogramų 1 kartą per parą 12 savaitių statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

Vartojant 500 mikrogramų 1 kartą per parą, PDE4 slopinančio poveikio mediana buvo 1,2 (0,35, 2,03), o vartojant 250 mikrogramų 1 kartą per parą – 0,6 (0,20, 1,24). Tarp šių pacientų įtraukti ir netoleravę 500 mikrogramų dozės, kuriems teko ją sumažinti iki 250 mikrogramų. Ilgai vartojama 250 mikrogramų dozė gali nesukelti klinikiniam veiksmingumui pakankamo PDE4 slopinimo. 250 mikrogramų 1 kartą per parą yra mažesnė už terapinę ir turi būti vartojama tik kaip pradinė pirmąsias 28 dienas (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra nereikalauja įsipareigoti pateikti rezultatų tyrimų, atliktų su roflumilastu visuose vaikų, sergančių lėtine obstrukcine plaučių liga, pogrupiuose (žr. 4.2 skyriuje informaciją apie vartojimą vaikams).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Roflumilastas žmogaus organizme ekstensyviai metabolizuojamas, susidaro pagrindinis farmakodinaminį poveikį sukeliantis aktyvus metabolitas roflumilasto N-oksidas. Kadangi ir roflumilastas, ir roflumilasto N-oksidas *in vivo* sukelia FDE4 slopinamąjį poveikį, farmakokinetiniai teiginiai remiasi bendruoju FDE4 slopinamuoju aktyvumu (t. y. bendrąja roflumilasto ir roflumilasto N-oksido ekspozicija).

Absorbcija

Pavartojus 500 mikrogramų geriamojo preparato dozę, absoliutus biologinis roflumilasto prieinamumas būna maždaug 80 %. Didžiausia roflumilasto koncentracija plazmoje paprastai atsiranda po preparato pavartojimo nevalgius praėjus maždaug vienai valandai (svyruoja nuo 0,5 iki 2 valandų). Didžiausia metabolito N-oksido koncentracija atsiranda maždaug po aštuonių valandų (svyruoja nuo 4 iki 13 valandų). Maistas bendro FDE4 slopinamojo aktyvumo neveikia, tačiau ilgina laiką iki didžiausios roflumilasto koncentracijos (t_{max}) atsiradimo viena valanda ir C_{max} mažina maždaug 40 %. Vis dėlto roflumilasto N-oksido C_{max} ir t_{max} nekinta.

Pasiskirstymas

Prie plazmos baltymų roflumilasto ir jo metabolito N-oksido prisijungia atitinkamai maždaug 99 % ir 97 %. Pavartotos vienkartinės 500 mikrogramų roflumilasto dozės pasiskirstymo tūris yra maždaug 2,9 l/kg kūno svorio. Dėl savo fizikinių ir cheminių savybių roflumilastas gerai pasiskirsto organuose ir audiniuose, įskaitant riebalinį pelių, žiurkėnų ir žiurkių audinį. Ankstyvosios pasiskirstymo fazės metu daug preparato penetruoja į audinius, vėliau seka gausios eliminacijos iš riebalinio audinio fazė (ją tikriausiai lemia gausus pirminės medžiagos virtimas roflumilasto N-oksidu). Šių tyrimų su žiurkėmis ir radioaktyviais izotopais pažymėtu roflumilastu metu nustatyta, kad per smegenų ir kraujotakos barjerą prasiskverbia nedaug vaistinio preparato. Duomenų apie specifinį roflumilasto ar jo metabolitų kaupimąsi ar susilaikymą organuose ir riebaliniame audinyje negauta.

Biotransformacija

Roflumilastas ekstensyviai metabolizuojamas I fazės (dalyvauja citochromas P450) ir II fazės (konjugacijos) reakcijų metu. Metabolitas N-oksidas yra metabolitas, kurio žmogaus plazmoje būna daugiausia. N-oksido metabolito plazmos AUC būna vidutiniškai 10 kartų didesnis nei roflumilasto plazmos AUC. Dėl šios priežasties metabolitas N-oksidas laikomas pagrindine bendrą FDE4 slopinamąjį poveikį *in vivo* sukeliančia medžiaga.

In vitro tyrimų bei klinikinių sąveikos tyrimų metu gauti duomenys rodo, kad roflumilasto metabolizmą, kurio metu susidaro metabolitas N-oksidas, sukelia CYP1A2 ir 3A4. Tolesnių *in vitro* tyrimų su žmogaus kepenų mikrosomomis duomenimis, terapinė roflumilasto ar roflumilasto N-oksido

koncentracija neslopina CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 ar 4A9/11. Vadinas, yra maža tikimybė, kad pasireikš reikšminga sąveika su medžiagomis, kurių metabolizme dalyvauja šie P450 fermentai. Be to, *in vitro* tyrimų metu roflumilastas CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 ar 3A4/5 neslopino, o CYP2B6 slopino silpnai.

Eliminacija

Trumpos intraveninės infuzijos būdu pavartoto roflumilasto plazmos klirensas yra maždaug 9,6 l/val. Pavartojus geriamojo preparato, veiksmingo pusinės roflumilasto ir jo metabolito N-oksido eliminacijos iš plazmos laiko mediana buvo atitinkamai maždaug 17 valandų ir 30 valandų. Preparato vartojant kartą per parą, pusiausvyrinė roflumilasto ir jo metabolito N-oksido koncentracija plazmoje nusistovi atitinkamai maždaug po 4 dienų ir 6 dienų. Pavartojus į veną ar išgėrus radioaktyviais izotopais pažymėto roflumilasto, maždaug 20 % radioaktyvumo išsiskiria su išmatomis, 70 % - su šlapimu neaktyvių metabolitų pavidalu.

Tiesinis /netiesinis pobūdis

Vartojant 250-1 000 mikrogramų dozę, roflumilasto ir jo metabolito N-oksido farmakokinetiniai parametrai yra proporcingi dozei.

Ypatingos populiacijos

Senyvų pacientų, moterų ir nebaltaodžių organizme bendras FDE4 slopinamasis aktyvumas padidėja, rūkalių organizme – šiek tiek sumažėja. Nė vienu atveju pokytis nelaikomas kliniškai reikšmingu. Minėtiems ligoniams dozės koreguoti nereikia. Veiksmų kombinacija, pvz., pacientė yra juodaodė nerūkanti moteris, gali padidinti ekspoziciją ir sukelti nuolatinį netoleravimą. Tokiu atveju gydymą roflumilastu reikia apsvarstyti iš naujo (žr. 4.4 skyrių).

Tyrimo RO-2455-404-RD metu bendrasis FDE4 slopinamasis poveikis (nustatytas remiantis *ex vivo* nesujungta frakcija), palyginti su nustatyta bendrojoje populiacijoje, buvo 15 % didesnis ≥ 75 metų pacientams ir 11 % didesnis pacientams, kurių pradinis kūno svoris buvo < 60 kg (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 10-30 ml/min.), bendras FDE4 slopinantis aktyvumas sumažėjo 9 %. Dozės koreguoti nereikia.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Kartą per parą vartojamos 250 mikrogramų roflumilasto dozės farmakokinetika tirta su 16 ligonių, kuriems buvo lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (A ir B klasė pagal Child-Pugh). A klasės pagal Child-Pugh pacientams bendras FDE4 slopinamasis aktyvumas padidėjo maždaug 20 %, B klasės pagal Child-Pugh ligoniams - maždaug 90 %. Modeliavimas rodo, kad 250 mikrogramų ir 500 mikrogramų roflumilasto dozės yra proporcingos lengvu ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu sergantiems ligoniams. A klasės pagal Child-Pugh ligonius būtina gydyti atsargiai (žr. 4.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (B arba C pagal Child-Pugh), roflumilasto vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Duomenų apie galimą imunotoksinį, odos jautrumą sukeliantį ar fototoksinį poveikį nėra.

Žiurkėms pasireiškė nedidelis patinų vislumo sumažėjimas, susijęs su toksiniu poveikiu antsklidžiui. Kitoms graužikų rūšims ir negrauzikams (įskaitant beždžiones) toksinio poveikio antsklidžiui ar skėlos parametrų pokyčių neatsirado, nors ekspozicija buvo didesnė.

Vieno iš dviejų embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimų su žiurkėmis metu vartojant toksinį poveikį patelei sukeliančią dozę, dažniau nevisiškai sukaulėdavo kaukolės kaulai. Vieno iš trijų vislumo ir embriono bei vaisiaus vystymosi tyrimų su žiurkėmis metu buvo embriono žuvimo po implantacijos

atvejų. Triušiams embriono žuvimo po implantacijos atvejų nebuvo. Pailgėjo pelių vaikingumo laikotarpis.

Šių duomenų reikšmė žmogui nežinoma.

Svarbiausias saugumo farmakologinių ir toksinio poveikio tyrimų metu nustatytas poveikis pasireiškė, kai dozė ir ekspozicija buvo didesnės už būnančias terapinio vartojimo atvejų. Dažniausiai atsirasdavo virškinimo trakto sutrikimų (t. y. vėmimas, skrandžio sekrecijos padidėjimas, skrandžio erozija, žarnyno uždegimas) ir širdies sutrikimų (t. y. židinių hemoragijų, hemosiderino nuosėdų ir limfo-histiocitinių ląstelių infiltracija į dešinią prieširdį šunims bei kraujospūdžio sumažėjimas ir širdies plakimo padažnėjimas žiurkėms, gvinėjinėms kiaulėms ir šunims).

Toksinių kartotinių dozių poveikio bei kancerogeninio poveikio tyrimų metu pasireiškė graužikams specifinis toksinis poveikis nosies gleivinei. Manoma, kad tokį poveikį sukelia ADCP (4-amino-3,5-dichloro-piridino) N-oksido tarpinė specifiskai graužikų uodžiamosiose gleivinėje susidaranti medžiaga, kuriai būdingas šioms rūšims (t. y. pelėms, žiurkėms ir žiurkėnams) specifinis jungimosi afinitetas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Branduolys

Laktozė monohidratas
Kukurūzų krakmolai
Povidonas
Magnio stearatas

Plėvelė

Hipromeliozė
Makrogolis 4000
Titano dioksidas (E171)
Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PVDC aliuminio lizdinės plokštelės, pakuotėje yra 10, 14, 28, 30, 84, 90 arba 98 plėvele dengtos tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/636/001 10 plėvele dengtų tablečių
EU/1/10/636/002 30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/10/636/003 90 plėvele dengtų tablečių
EU/1/10/636/004 14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/10/636/005 28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/10/636/006 84 plėvele dengtos tabletės
EU/1/10/636/007 98 plėvele dengtos tabletės

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2010 m. liepos 5 d.
Paskutinio perregistravimo data 2020 m. gegužės 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Corden Pharma GmbH
Otto-Hahn-Strasse 1
68723 Plankstadt
Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Registruotojas šio vaistinio preparato PASP teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
IŠORINĖ DĖŽUTĖ LIZDINĖMS PLOKŠTELĖMS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Daxas 250 mikrogramų tabletės
roflumilast

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 250 mikrogramų roflumilasto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 tabletės (28 tablečių pradinė pakuotė)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/636/008

28 tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

daxas 250 mcg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Daxas 250 mikrogramų tabletės
roflumilast

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

AstraZeneca (AstraZeneca logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ LIZDINĖMS PLOKŠTELĖMS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Daxas 500 mikrogramų plėvele dengtos tabletės
roflumilast

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 500 mikrogramų roflumilasto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos apteikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

10 plėvele dengtų tablečių
14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
84 plėvele dengtos tabletės
90 plėvele dengtų tablečių
98 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/10/636/001	10 plėvele dengtų tablečių
EU/1/10/636/002	30 plėvele dengtų tablečių
EU/1/10/636/003	90 plėvele dengtų tablečių
EU/1/10/636/004	14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/10/636/005	28 plėvele dengtos tabletės
EU/1/10/636/006	84 plėvele dengtos tabletės
EU/1/10/636/007	98 plėvele dengtos tabletės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

daxas 500 mcg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Daxas 500 mikrogramų tabletės
roflumilast

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

AstraZeneca AB

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

KALENDORINĖS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Daxas 500 mikrogramų tabletės
roflumilast

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

AstraZeneca (AstraZeneca logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Pirmadienis Antradienis Trečiadienis Ketvirtadienis Penktadienis Šeštadienis Sekmdienis

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Daxas 250 mikrogramų tabletės roflumilastas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Daxas ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Daxas
3. Kaip vartoti Daxas
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Daxas
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Daxas ir kam jis vartojamas

Daxas sudėtyje yra veikliosios medžiagos roflumilasto, kuris yra uždegimą slopinantis vaistas, vadinamasis fosfodiesterazės 4 inhibitorius. Roflumilastas mažina fosfodiesterazės 4, t. y. baltymo, natūraliai atsirandančio organizmo ląstelėse, aktyvumą. Kai šio baltymo aktyvumas sumažėja, plaučiuose sumažėja uždegimas. Tai padeda sustabdyti kvėpavimo takų siaurėjimą, pasireiškiantį sergant lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL). Tokiu būdu Daxas palengvina kvėpavimo sutrikimus.

Daxas vartojamas palaikomajam sunkios LOPL gydymui suaugusiems žmonėms, kuriems LOPL simptomai anksčiau dažnai pasunkėdavo (atsirasdavo vadinamųjų paūmėjimų) ir kurie serga lėtiniu bronchitu. LOPL yra lėtinė plaučių liga, pasireiškianti kvėpavimo takų susiaurėjimu (obstrukcija) ir smulkių kvėpavimo takų sienelių patinimu bei dirginimu (uždegimu). Tai sukelia tokių simptomų kaip kosulys, švokštimas, krūtinės ankštumas ar kvėpavimo pasunkėjimas. Daxas vartojamas papildomam gydymui kartu su bronchus plečiančiais vaistais.

2. Kas žinotina prieš vartojant Daxas

Daxas vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija roflumilastui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu turite vidutinio sunkumo arba sunkių kepenų problemų.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Daxas.

Staigus dusulio priepuolis

Daxas nevartotinas ūminiams dusulio priepuoliams (ūminiam bronchų spazmui) gydyti. Kad būtų nuslopintas staigus dusulio priepuolis, labai svarbu, kad gydytojas Jums nurodytų bet kuriuo metu turėti kitokio vaisto, kuriuo būtų malšinami tokie priepuoliai. Tokiomis situacijomis Daxas Jums nepadės.

Kūno svoris

Reguliariai turite tikrinti kūno svorį. Jei vartodami šio vaisto pastebėsite, kad netikėtai (dėl priežasčių, nesusijusių su dieta ar fiziniais pratimais) pradėjo mažėti kūno svoris, kreipkitės į gydytoją.

Kitos ligos

Daxas nerekomenduojama vartoti, jei sergate viena ar daugiau toliau išvardytų ligų:

- sunkia imuninės sistemos liga, pvz., ŽIV infekcija, išsėtine skleroze (IS), raudonąja vilklige (RV), progresuojančia daugiažidinine leukoencefalopatija (PDL)
- sunkia ūmine infekcine liga, pvz., ūminiu hepatitu
- vėžiu (išskyrus bazinių ląstelių karcinomą, t. y. lėtai augantį odos vėžį)
- sunkiu širdies funkcijos sutrikimu

Tokių ligonių gydymo Daxas patirties trūksta. Jei Jums diagnozuota bet kuri iš šių ligų, turite pasitarti su gydytoju.

Patirties Daxas gydant pacientus, kuriems yra anksčiau diagnozuota tuberkuliozė, virusinis hepatitas, herpesvirusinė infekcija ir juostinė pūslelinė, yra nedaug. Jei sergate kuria nors iš šių ligų, pasitarkite su gydytoju.

Simptomai, į kuriuos būtina atkreipti dėmesį

Pirmosiomis gydymo Daxas savaitėmis gali pasireikšti viduriavimas, pykinimas, pilvo skausmas ar galvos skausmas. Jei toks šalutinis poveikis pirmosiomis gydymo savaitėmis neišnyksta, pasakykite gydytojui.

Daxas nerekomenduojama gydyti pacientus, kurie sirgo depresija, susijusia su mintimis apie savižudybę ar su ja susijusiu elgesiu. Gali atsirasti nemiga, nerimas, nervingumas ir depresinė nuotaika. Prieš pradėdamas gydymą Daxas, pasakykite gydytojui, jei Jums yra bet kokių panašių simptomų arba jei vartojate kitų vaistų, kadangi kai kurie iš jų gali didinti tokio šalutinio poveikio riziką. Jei pasikeistų Jūsų elgesys arba nuotaika, arba atsirastų minčių apie savižudybę, Jūs arba Jūsų globėjas privalote nedelsdamas pasakyti gydytojui.

Vaikams ir paaugliams

Neduokite šio vaisto vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

Kiti vaistai ir Daxas

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Ypač svarbu pasakyti, jei vartojate:

- vaistų, kuriuose yra teofilino (vaisto nuo kvėpavimo sutrikimų);
- vaistų, kuriais gydomi imuninės sistemos sutrikimai, pvz., metotreksato, azatioprino, infliksimabo, etanercepto ar geriamųjų kortikosteroidų (jei jų vartojama ilgai);
- vaistų, kuriuose yra fluvoksamino (vaisto nuo nerimo sutrikimų ir depresijos), enoksacino (vaisto nuo bakterinių infekcinių ligų) arba cimetidino (vaisto nuo skrandžio opaligės ar rėmens).

Daxas poveikis gali susilpnėti, jei kartu vartojama rifampicino (antibiotiko) arba fenobarbitalio, karbamazepino ar fenitoino (vaistų, paprastai skiriamų epilepsijai gydyti). Pasitarkite su gydytoju.

Daxas galima vartoti su kitais vaistais, kuriais gydoma LOPL, pvz., inhaliuojamaisiais ar geriamaisiais kortikosteroidais ar bronchus plečiančiais vaistais. Nenutraukite tokių vaistų vartojimo ir nemažinkite dozės, nebent taip nurodė gydytojas.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Gydymo šiuo vaistu metu turite nepastoti, be to, gydymo metu būtina naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą, kadangi Daxas gali būti kenksmingas vaisiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Daxas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

Daxas sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Daxas

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

- **Pirmąsias 28 dienas** rekomenduojama pradinė dozė yra viena 250 mikrogramų tabletė 1 kartą per parą.
 - Pradinė dozė yra maža. Ji skirta padėti Jūsų organizmui prisitaikyti prie šio vaisto prieš pradėdant vartoti visą dozę. Vartojant šią mažą dozę, pilnutinis vaisto poveikis Jums nepasireikš, todėl po 28 dienų svarbu pradėti vartoti visą dozę, vadinamą palaikomąja.
- **Praėjus 28 dienoms** rekomenduojama palaikomoji dozė yra viena 500 mikrogramų tabletė 1 kartą per parą.

Tabletę nurykite užgerdami vandeniu. Šį vaistą galima vartoti valgant arba nevalgant. Tabletę reikia gerti kasdien tokiu pačiu metu.

Kad atsirastų palankus Daxas poveikis, vaisto gali reikėti vartoti kelias savaites.

Ką daryti pavartojus per didelę Daxas dozę?

Jeigu išgersite daugiau tablečių nei reikia, gali atsirasti tokių simptomų: galvos skausmas, pykinimas, viduriavimas, svaigulys, širdies tvinkčiojimas, alpulys, odos drėgnumas ir lipnumas bei mažas kraujospūdis. Nedelsdamas pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Jei įmanoma, pasiimkite vaistą ir šį lapelį.

Pamiršus pavartoti Daxas

Tabletę pamiršę išgerti įprastu laiku, ją išgerkite tą pačią dieną, kai tik prisiminsite. Jei vieną dieną pamiršote išgerti Daxas tabletę, kitą dieną tabletę gerkite įprastu laiku. Toliau tabletes vartokite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Daxas

Kad būtų palaikoma Jūsų plaučių funkcijos kontrolė, svarbu Daxas vartoti tiek laiko, kiek nurodė gydytojas, net tuo atveju, jei simptomų nėra.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pirmosiomis gydymo Daxas savaitėmis gali pasireikšti viduriavimas, pykinimas, pilvo skausmas ar galvos skausmas. Jei toks šalutinis poveikis per pirmąsias gydymo savaites neišnyksta, pasitarkite su gydytoju.

Tam tikras šalutinis poveikis gali būti sunkus. Klinikinių tyrimų metu bei po vaisto patekimo į rinką buvo retų su savižudybe susijusių minčių ir elgesio, įskaitant bandymą nusižudyti, atvejų. Jei atsiranda bet kokių minčių apie savižudybę, nedelsdamas informuokite gydytoją. Be to, gali pasireikšti nemiga (dažnai), nerimas (nedažnai), nervingumas (retai), panikos priepuolis (retai) ar depresinė nuotaika (retai).

Nedažnai gali atsirasti alerginių reakcijų. Alerginė reakcija gali pažeisti odą ir retais atvejais sukelti akių vokų, veido, lūpų ir liežuvio patinimą, gali sutrikti kvėpavimas ir (arba) sumažėti kraujospūdis bei padažnėti širdies plakimas. Jei atsiranda alerginė reakcija, nedelsdami nutraukite Daxas vartojimą ir kreipkitės į gydytoją arba iš karto vykite į artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyrių. Turėkite visus savo vaistus ir šį lapelį bei suteikite visą informaciją apie vartojamus vaistus.

Toliau išvardytas kitoks galimas šalutinis poveikis.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- viduriavimas, pykinimas, pilvo skausmas
- sumažėjęs apetitas, kūno svorio mažėjimas
- galvos skausmas

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- drebulys, galvos sukimosi pojūtis (svaigulys), galvos svaigimas
- dažno ar nereguliaraus širdies plakimo pojūtis (palpitacija)
- gastritas, vėmimas
- skrandžio rūgšties atpylimas į stemplę (rūgšties regurgitacija), nevirškinimas
- išbėrimas
- raumenų skausmas, raumenų silpnumas ar mėšlungis
- nugaros skausmas
- silpnumo ar nuovargio pojūtis, bendrasis negalavimas

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- krūtų padidėjimas vyrams
- skonio pojūčio susilpnėjimas
- kvėpavimo takų infekcinės ligos (išskyrus plaučių uždegimą)
- kraujingos išmatos, vidurių užkietėjimas
- kepenų ar raumenų fermentų aktyvumo padidėjimas (nustatomas kraujo tyrimu)
- ruplės (dilgėlinė)

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Daxas

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Daxas sudėtis

Veiklioji medžiaga yra roflumilastas.

Kiekvienoje Daxas 250 mikrogramų tabletėje yra 250 mikrogramų roflumilasto. Pagalbinės medžiagos yra laktozė monohidratas (žr. 2 skyriuje „Daxas sudėtyje yra laktozės“), kukurūzų krakmolos, povidonas ir magnio stearatas.

Daxas išvaizda ir kiekis pakuotėje

Daxas 250 mikrogramų tabletės yra nuo baltos iki balkšvos spalvos su įspaudu „D“ vienoje pusėje ir „250“ – kitoje.

Kiekvienoje pakuotėje yra 28 tabletės.

Registruotojas

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

Gamintojas

Corden Pharma GmbH
Otto-Hahn-Strasse 1
68723 Plankstadt
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

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

Sími: +354 535 7000

Italia

Simesa S.p.A.

Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

Tel: +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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Daxas 500 mikrogramų plėvele dengtos tabletės roflumilastas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Daxas ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Daxas
3. Kaip vartoti Daxas
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Daxas
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Daxas ir kam jis vartojamas

Daxas sudėtyje yra veikliosios medžiagos roflumilasto, kuris yra uždegimą slopinantis vaistas, vadinamasis fosfodiesterazės 4 inhibitorius. Roflumilastas mažina fosfodiesterazės 4, t. y. baltymo, natūraliai atsirandančio organizmo ląstelėse, aktyvumą. Kai šio baltymo aktyvumas sumažėja, plaučiuose sumažėja uždegimas. Tai padeda sustabdyti kvėpavimo takų siaurėjimą, pasireiškiantį sergant lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL). Tokiu būdu Daxas palengvina kvėpavimo sutrikimus.

Daxas vartojamas palaikomajam sunkios LOPL gydymui suaugusiems žmonėms, kuriems LOPL simptomai anksčiau dažnai pasunkėdavo (atsirasdavo vadinamųjų paūmėjimų) ir kurie serga lėtiniu bronchitu. LOPL yra lėtinė plaučių liga, pasireiškianti kvėpavimo takų susiaurėjimu (obstrukcija) ir smulkių kvėpavimo takų sienelių patinimu bei dirginimu (uždegimu). Tai sukelia tokių simptomų kaip kosulys, švokštimas, krūtinės ankštumas ar kvėpavimo pasunkėjimas. Daxas vartojamas papildomam gydymui kartu su bronchus plečiančiais vaistais.

2. Kas žinotina prieš vartojant Daxas

Daxas vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija roflumilastui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu turite vidutinio sunkumo arba sunkių kepenų problemų.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Daxas.

Staigus dusulio priepuolis

Daxas nevartotinas ūminiams dusulio priepuoliams (ūminiam bronchų spazmui) gydyti. Kad būtų nuslopintas staigus dusulio priepuolis, labai svarbu, kad gydytojas Jums nurodytų bet kuriuo metu turėti kitokio vaisto, kuriuo būtų malšinami tokie priepuoliai. Tokiomis situacijomis Daxas Jums nepadės.

Kūno svoris

Reguliariai turite tikrinti kūno svorį. Jei vartodami šio vaisto pastebėsite, kad netikėtai (dėl priežasčių, nesusijusių su dieta ar fiziniais pratimais) pradėjo mažėti kūno svoris, kreipkitės į gydytoją.

Kitos ligos

Daxas nerekomenduojama vartoti, jei sergate viena ar daugiau toliau išvardytų ligų:

- sunkia imuninės sistemos liga, pvz., ŽIV infekcija, išsėtine skleroze (IS), raudonąja vilklige (RV), progresuojančia daugiažidinine leukoencefalopatija (PDL)
- sunkia ūmine infekcine liga, pvz., ūminiu hepatitu
- vėžiu (išskyrus bazinių ląstelių karcinomą, t. y. lėtai augantį odos vėžį)
- sunkiu širdies funkcijos sutrikimu

Tokių ligonių gydymo Daxas patirties trūksta. Jei Jums diagnozuota bet kuri iš šių ligų, turite pasitarti su gydytoju.

Patirties Daxas gydant pacientus, kuriems yra anksčiau diagnozuota tuberkuliozė, virusinis hepatitas, herpesvirusinė infekcija ir juostinė pūslelinė, yra nedaug. Jei sergate kuria nors iš šių ligų, pasitarkite su gydytoju.

Simptomai, į kuriuos būtina atkreipti dėmesį

Pirmosiomis gydymo Daxas savaitėmis gali pasireikšti viduriavimas, pykinimas, pilvo skausmas ar galvos skausmas. Jei toks šalutinis poveikis pirmosiomis gydymo savaitėmis neišnyksta, pasakykite gydytojui.

Daxas nerekomenduojama gydyti pacientus, kurie sirgo depresija, susijusia su mintimis apie savižudybę ar su ja susijusiu elgesiu. Gali atsirasti nemiga, nerimas, nervingumas ir depresinė nuotaika. Prieš pradėdamas gydymą Daxas, pasakykite gydytojui, jei Jums yra bet kokių panašių simptomų arba jei vartojate kitų vaistų, kadangi kai kurie iš jų gali didinti tokio šalutinio poveikio riziką. Jei pasikeistų Jūsų elgesys arba nuotaika, arba atsirastų minčių apie savižudybę, Jūs arba Jūsų globėjas privalote nedelsdamas pasakyti gydytojui.

Vaikams ir paaugliams

Neduokite šio vaisto vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

Kiti vaistai ir Daxas

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Ypač svarbu pasakyti, jei vartojate:

- vaistų, kuriuose yra teofilino (vaisto nuo kvėpavimo sutrikimų);
- vaistų, kuriais gydomi imuninės sistemos sutrikimai, pvz., metotreksato, azatioprino, infliksimabo, etanercepto ar geriamųjų kortikosteroidų (jei jų vartojama ilgai);
- vaistų, kuriuose yra fluvoksamino (vaisto nuo nerimo sutrikimų ir depresijos), enoksacino (vaisto nuo bakterinių infekcinių ligų) arba cimetidino (vaisto nuo skrandžio opaligės ar rėmens).

Daxas poveikis gali susilpnėti, jei kartu vartojama rifampicino (antibiotiko) arba fenobarbitalio, karbamazepino ar fenitoino (vaistų, paprastai skiriamų epilepsijai gydyti). Pasitarkite su gydytoju.

Daxas galima vartoti su kitais vaistais, kuriais gydoma LOPL, pvz., inhaliuojamaisiais ar geriamaisiais kortikosteroidais ar bronchus plečiančiais vaistais. Nenutraukite tokių vaistų vartojimo ir nemažinkite dozės, nebent taip nurodė gydytojas.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Gydymo šiuo vaistu metu turite nepastoti, be to, gydymo metu būtina naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą, kadangi Daxas gali būti kenksmingas vaisiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Daxas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia.

Daxas sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Daxas

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

- **Pirmąsias 28 dienas** rekomenduojama pradinė dozė yra viena 250 mikrogramų tabletė 1 kartą per parą.
 - Pradinė dozė yra maža. Ji skirta padėti Jūsų organizmui prisitaikyti prie šio vaisto prieš pradėdant vartoti visą dozę. Vartojant šią mažą dozę, pilnutinis vaisto poveikis Jums nepasireikš, todėl po 28 dienų svarbu pradėti vartoti visą dozę, vadinamą palaikomąja.
- **Praėjus 28 dienoms** rekomenduojama palaikomoji dozė yra viena 500 mikrogramų tabletė 1 kartą per parą.

Tabletę nurykite užgerdami vandeniu. Šį vaistą galima vartoti valgant arba nevalgant. Tabletę reikia gerti kasdien tokiu pačiu metu.

Kad atsirastų palankus Daxas poveikis, vaisto gali reikėti vartoti kelias savaites.

Ką daryti pavartojus per didelę Daxas dozę?

Jeigu išgersite daugiau tablečių nei reikia, gali atsirasti tokių simptomų: galvos skausmas, pykinimas, viduriavimas, svaigulys, širdies tvinkčiojimas, alpulys, odos drėgnumas ir lipnumas bei mažas kraujospūdis. Nedelsdamas pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Jei įmanoma, pasiimkite vaistą ir šį lapelį.

Pamiršus pavartoti Daxas

Tabletę pamiršę išgerti įprastu laiku, ją išgerkite tą pačią dieną, kai tik prisiminsite. Jei vieną dieną pamiršote išgerti Daxas tabletę, kitą dieną tabletę gerkite įprastu laiku. Toliau tabletes vartokite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Daxas

Kad būtų palaikoma Jūsų plaučių funkcijos kontrolė, svarbu Daxas vartoti tiek laiko, kiek nurodė gydytojas, net tuo atveju, jei simptomų nėra.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pirmosiomis gydymo Daxas savaitėmis gali pasireikšti viduriavimas, pykinimas, pilvo skausmas ar galvos skausmas. Jei toks šalutinis poveikis per pirmąsias gydymo savaites neišnyksta, pasitarkite su gydytoju.

Tam tikras šalutinis poveikis gali būti sunkus. Klinikinių tyrimų metu bei po vaisto patekimo į rinką buvo retų su savižudybe susijusių minčių ir elgesio, įskaitant bandymą nusižudyti, atvejų. Jei atsiranda bet kokių minčių apie savižudybę, nedelsdamas informuokite gydytoją. Be to, gali pasireikšti nemiga (dažnai), nerimas (nedažnai), nervingumas (retai), panikos priepuolis (retai) ar depresinė nuotaika (retai).

Nedažnai gali atsirasti alerginių reakcijų. Alerginė reakcija gali pažeisti odą ir retais atvejais sukelti akių vokų, veido, lūpų ir liežuvio patinimą, gali sutrikti kvėpavimas ir (arba) sumažėti kraujospūdis bei padažnėti širdies plakimas. Jei atsiranda alerginė reakcija, nedelsdami nutraukite Daxas vartojimą ir kreipkitės į gydytoją arba iš karto vykite į artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyrių. Turėkite visus savo vaistus ir šį lapelį bei suteikite visą informaciją apie vartojamus vaistus.

Toliau išvardytas kitoks galimas šalutinis poveikis.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- viduriavimas, pykinimas, pilvo skausmas
- sumažėjęs apetitas, kūno svorio mažėjimas
- galvos skausmas

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- drebulys, galvos sukimosi pojūtis (svaigulys), galvos svaigimas
- dažno ar nereguliaraus širdies plakimo pojūtis (palpitacija)
- gastritas, vėmimas
- skrandžio rūgšties atpylimas į stemplę (rūgšties regurgitacija), nevirškinimas
- išbėrimas
- raumenų skausmas, raumenų silpnumas ar mėšlungis
- nugaros skausmas
- silpnumo ar nuovargio pojūtis, bendrasis negalavimas

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- krūtų padidėjimas vyrams
- skonio pojūčio susilpnėjimas
- kvėpavimo takų infekcinės ligos (išskyrus plaučių uždegimą)
- kraujingos išmatos, vidurių užkietėjimas
- kepenų ar raumenų fermentų aktyvumo padidėjimas (nustatomas kraujo tyrimu)
- ruplės (dilgėlinė)

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Daxas

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Daxas sudėtis

Veiklioji medžiaga yra roflumilastas.

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje (tabletėje) yra 500 mikrogramų roflumilasto.

- Pagalbinės medžiagos:
- branduolyje: laktozė monohidratas (žr. 2 skyriuje „Daxas sudėtyje yra laktozės“), kukurūzų krakmolos, povidonas, magnio stearatas;
- plėvelėje: hipromeliozė, makrogolis 4000, titano dioksidas (E171) ir geltonasis geležies oksidas (E172).

Daxas išvaizda ir kiekis pakuotėje

Daxas 500 mikrogramų plėvele dengtos tabletės yra geltonos, D raidės formos, dengtos plėvele, vienoje jų pusėje išpausta „D“.

Kiekvienoje dėžutėje yra 10, 14, 28, 30, 84, 90 arba 98 plėvele dengtos tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

Gamintojas

Corden Pharma GmbH
Otto-Hahn-Strasse 1
68723 Plankstadt
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>