

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Daxas 250 mikrogramów tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 250 mikrogramów roflumilastu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 49,7 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Okrągła tabletki o średnicy 5 mm w kolorze białym do białawego, z wytłoczonym „D” po jednej stronie i „250” po drugiej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Daxas jest wskazany u osób dorosłych w leczeniu podtrzymującym ciężkiej (FEV_1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela poniżej 50% wartości należytnej), przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP) z towarzyszącym przewlekłym zapaleniem oskrzeli, z częstymi zaostrzeniami w wywiadzie, jako uzupełnienie leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa to jedna tabletki zawierająca 250 mikrogramów roflumilastu przyjmowana raz na dobę przez 28 dni.

Dawka początkowa ma zmniejszyć częstość występowania działań niepożądanych i odstawiania leku na początku leczenia, ale jest to dawka subterapeutyczna. Dlatego dawkę 250 mikrogramów należy stosować wyłącznie jako dawkę początkową (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Dawka podtrzymująca

Po 28 dniach leczenia dawką początkową 250 mikrogramów należy zwiększyć dawkę do jednej tabletki zawierającej 500 mikrogramów roflumilastu raz na dobę.

W celu uzyskania pełnego działania terapeutycznego, konieczne może być przyjmowanie roflumilastu w dawce 500 mikrogramów przez kilka tygodni (patrz punkty 5.1 i 5.2). W badaniach klinicznych roflumilast 500 mikrogramów był stosowany przez okres do jednego roku i jest on przeznaczony do leczenia podtrzymującego.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki.

Niewydolność nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki.

Niewydolność wątroby

Dane kliniczne dotyczące stosowania roflumilastu u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby klasyfikowaną jako niewydolność klasy A w skali Child-Pugha są niewystarczające, aby zalecać dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2). Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Daxas w tej grupie pacjentów.

Nie wolno stosować produktu leczniczego Daxas u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby, klasyfikowaną jako niewydolność klasy B lub C w skali Child-Pugha (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Daxas u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) nie jest właściwe w POChP.

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Tabletkę należy połączyć popijając wodą. Przyjmować każdego dnia o tej samej porze. Tabletkę można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Umiarkowana lub ciężka niewydolność wątroby (klasa B lub C w skali Child-Pugha).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjenta o specjalnych ostrzeżeniach oraz środkach ostrożności zapewniających bezpieczne stosowanie produktu Daxas.

Stosowanie doraźnie

Produkt leczniczy Daxas nie jest wskazany do stosowania doraźnego w celu łagodzenia napadowego skurczu oskrzeli.

Zmniejszenie masy ciała

W jednorocznych badaniach (M2-124, M2-125), zmniejszenie masy ciała występowało częściej u pacjentów leczonych roflumilastem w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. Po przerwaniu stosowania roflumilastu, u większości pacjentów masa ciała powracała do wartości początkowych po 3 miesiącach.

Masę ciała pacjentów z niedowagą należy sprawdzać w trakcie każdej wizyty. Pacjentom należy zalecić regularną kontrolę masy ciała. W przypadku niewyjaśnionego i klinicznie istotnego zmniejszenia masy ciała, należy przerwać stosowanie roflumilastu oraz w dalszym ciągu kontrolować masę ciała.

Szczególne sytuacje kliniczne

Ze względu na brak odpowiedniego doświadczenia, nie wolno rozpoczynać leczenia roflumilastem, a leczenie już rozpoczęte należy przerwać u pacjentów z ciężkimi chorobami immunologicznymi (np. zakażenie HIV, stwardnienie rozsiane, toczeń rumieniowaty, postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa), ciężkimi ostrymi chorobami zakaźnymi, nowotworami (z wyjątkiem raka podstawno-komórkowego) lub u pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi (takimi jak: metotreksat, azatiopryna, infliksymab, etanercept lub długotrwale przyjmowane doustne

kortykosteroidy; z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia ogólnie działającymi kortykosteroidami). Doświadczenie dotyczące stosowania produktu u pacjentów z zakażeniami utajonymi, takimi jak gruźlica, wirusowe zapalenie wątroby, zakażenie wirusem opryszczki i półpaśca jest ograniczone. Nie prowadzono badań u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca (klasa 3 i 4 wg NYHA), dlatego leczenie takich pacjentów nie jest zalecane.

Zaburzenia psychiczne

Stosowanie roflumilastu związane jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń psychicznych, takich jak bezsenność, lęk, nerwowość i depresja. Rzadko, zwykle w ciągu pierwszych tygodni leczenia, obserwowano występowanie myśli i zachowań samobójczych, w tym samobójstw, u pacjentów z lub bez depresji w przeszłości (patrz punkt 4.8). Należy dokonać dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka wynikającego z rozpoczęcia lub kontynuowania leczenia roflumilastem u pacjentów, którzy zgłosili występowanie zaburzeń psychicznych w przeszłości lub obecnie, lub jeśli planowane jest równoczesne stosowanie produktów leczniczych, które mogą wywołać zaburzenia psychiczne. Stosowanie roflumilastu nie jest zalecane u pacjentów z depresją z towarzyszącymi myślami lub zachowaniami samobójczymi w wywiadzie. Należy poinformować pacjentów i osoby sprawujące nad nimi opiekę, że w przypadku zauważenia jakichkolwiek zmian w zachowaniu lub nastroju oraz pojawienia się jakichkolwiek myśli samobójczych, koniecznie trzeba powiadomić o tym fakcie lekarza przepisującego lek. Jeśli u pacjenta pojawią się nowe lub nasila objawy psychiczne bądź wystąpią myśli lub próby samobójcze, zaleca się przerwanie leczenia roflumilastem.

Przedłużająca się nietolerancja

Objawy niepożądane, takie jak biegunka, nudności, ból brzucha oraz ból głowy, występują głównie w ciągu pierwszych tygodni leczenia i w większości przypadków ustępują w trakcie kontynuowania terapii. W razie przedłużającej się nietolerancji należy powtórnie ocenić leczenie roflumilastem. Dotyczy to szczególnych populacji, w których ekspozycja na działanie produktu może być większa, jak niepalące kobiety rasy czarnej (patrz punkt 5.2) lub pacjenci równocześnie leczeni inhibitorami CYP1A2/2C19/3A4 (takimi jak fluwoksamina i cymetydyna) lub inhibitorem CYP1A2/3A4 - enoksacyną (patrz punkt 4.5).

Masa ciała < 60 kg

Leczenie roflumilastem może prowadzić do zwiększonego ryzyka zaburzeń snu (głównie bezsenności) u pacjentów z masą ciała <60 kg przed rozpoczęciem leczenia w związku z większym łącznym działaniem hamującym PDE4 stwierdzanym u tych pacjentów (patrz punkt 4.8).

Teofilina

Brak danych klinicznych na temat równoczesnego stosowania produktu Daxas i teofiliny w leczeniu podtrzymującym. Dlatego też, skojarzone leczenie z teofiliną nie jest zalecane.

Zawartość laktozy

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Głównym etapem metabolizmu roflumilastu jest N-oksydacja roflumilastu do N-tlenku roflumilastu przez CYP3A4 i CYP1A2. Zarówno roflumilast, jak i N-tlenek roflumilastu charakteryzują się wewnętrzną aktywnością hamującą fosfodiesterazę 4 (ang. PDE4). Dlatego też, następujące po podaniu roflumilastu całkowite hamowanie PDE4 uważa się za łączny efekt działania roflumilastu

i N-tlenku roflumilastu. Badania interakcji z inhibitorem CYP1A2/3A4 - enoksacyną i inhibitorami CYP1A2/2C19/3A4 - cymetydyną i fluwoksaminą, wykazały zwiększenie całkowitej aktywności hamującej PDE4 odpowiednio o 25%, 47% i 59%. Badana dawka fluwoksaminy wynosiła 50 mg. Skojarzenie roflumilastu z wyżej wymienionymi substancjami czynnymi może prowadzić do zwiększenia całkowitego wpływu leku na organizm i przedłużającej się nietolerancji. W takim przypadku należy ponownie ocenić leczenie roflumilastem (patrz punkt 4.4).

Podawanie induktora enzymu cytochromu P450 ryfampicyny powodowało zmniejszenie całkowitej aktywności hamującej PDE4 o około 60%. Dlatego stosowanie silnych induktorów enzymów cytochromu P450 (np. fenobarbitalu, karbamazepiny, fenytoiny) może zmniejszać skuteczność terapeutyczną roflumilastu. Z tego powodu, leczenie roflumilastem nie jest zalecane u pacjentów otrzymujących silne induktory enzymów cytochromu P450.

Badania kliniczne dotyczące interakcji z inhibitorami CYP3A4 - erytromycyną i ketokonazolem wykazały 9% zwiększenie całkowitej aktywności hamującej PDE4. Równoczesne podawanie z teofiliną powodowało 8% zwiększenie całkowitej aktywności hamującej PDE4 (patrz punkt 4.4). W badaniu interakcji z doustnie stosowanymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi gestoden i etynyloestradiol, całkowita aktywność hamująca PDE4 zwiększyła się o 17%. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów otrzymujących te substancje czynne.

Nie stwierdzono interakcji z podawanym wziewnie salbutamolem, formoterolem, budezonidem oraz podawanymi doustnie montelukastem, digoksyną, warfaryną, sylденаfilem i midazolamem.

Równoczesne podawanie z lekami zobojętniającymi (połączenie wodorotlenku glinu i wodorotlenku magnezu) nie zmieniało wchłaniania ani farmakokinetyki roflumilastu i jego N-tlenku.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia. Roflumilast nie jest zalecany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcji.

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania roflumilastu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Roflumilast nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Wykazano, że roflumilast przenika przez łożysko u ciężarnych szczurów.

Karmienie piersią

Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie roflumilastu i jego metabolitów do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionego piersią niemowlęcia. Roflumilastu nie należy stosować podczas karmienia piersią.

Płodność

W badaniu dotyczącym spermatogenezy u ludzi, roflumilast w dawce 500 mikrogramów nie miał wpływu na parametry nasienia ani na hormony płciowe w trakcie 3-miesięcznego okresu leczenia oraz następującego po nim 3-miesięcznego okresu bez leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Daxas nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są biegunka (5,9%), zmniejszenie masy ciała (3,4%), nudności (2,9%), ból brzucha (1,9%) oraz ból głowy (1,7%). Wymienione działania niepożądane występowały głównie w ciągu pierwszych tygodni terapii i w większości przypadków ustępowały w trakcie dalszego leczenia.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W poniższej tabeli działania niepożądane zostały uszeregowane zgodnie z klasyfikacją częstości MedDRA:

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 1. Działania niepożądane roflumilastu w badaniach klinicznych dotyczących POChP i po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia endokrynologiczne				Ginekomastia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie masy ciała Zmniejszenie apetytu		
Zaburzenia psychiczne		Bezsenna	Lęk	Myśli i zachowania samobójcze Depresja Nerwowość Napad paniki
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy	Drżenie Zawroty głowy	Zaburzenia smaku
Zaburzenia serca			Kołatanie serca	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Zakażenia dróg oddechowych (z wyjątkiem zapalenia płuc)
Zaburzenia żołądka i jelit		Biegunka Nudności Ból brzucha	Zapalenie błony śluzowej żołądka Wymioty Refluks żołądkowo-przłykowy Dyspepsja	Obecność świeżej krwi w kale Zaparcia

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zwiększenie aktywności gamma-GT Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka	Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej			Kurcze i osłabienie mięśni Ból mięśni Ból pleców	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi (ang. CPK)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Złe samopoczucie Osłabienie Zmęczenie	

Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu rzadko zgłaszano występowanie myśli i zachowań samobójczych, w tym również samobójstw. Należy poinformować pacjentów i osoby sprawujące nad nimi opiekę o konieczności powiadomienia osoby przepisującej receptę o wystąpieniu jakichkolwiek myśli samobójczych (patrz także punkt 4.4).

Inne szczególne populacje

Osoby w podeszłym wieku

W badaniu RO-2455-404-RD obserwowano zwiększenie częstości występowania zaburzeń snu (głównie bezsenności) u pacjentów w wieku ≥ 75 lat lub starszych leczonych roflumilastem w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (3,9% w porównaniu do 2,3%). Obserwowana częstość występowania była również większa u pacjentów w wieku poniżej 75 lat leczonych roflumilastem w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (3,1% w porównaniu do 2,0%).

Masa ciała <60 kg

W badaniu RO-2455-404-RD obserwowano zwiększenie częstości występowania zaburzeń snu (głównie bezsenności) u pacjentów z masą ciała < 60 kg przed rozpoczęciem leczenia leczonych roflumilastem w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (6,0% w porównaniu do 1,7%). Częstość występowania u pacjentów z masą ciała ≥ 60 kg przed rozpoczęciem leczenia wynosiła 2,5% u pacjentów leczonych roflumilastem w porównaniu do 2,2%, u pacjentów otrzymujących placebo.

Leczenie w skojarzeniu z długo działającym antagonistą receptorów muskarynowych (ang. long acting muscarinic antagonists, LAMA)

Podczas badania RO-2455-404-RD u pacjentów otrzymujących roflumilast w skojarzeniu z długo działającym antagonistą receptorów muskarynowych (LAMA) oraz z równocześnie stosowanymi wziewnymi kortykosteroidami (ICS) i długo działającymi beta₂-mimetykami (LABA) w porównaniu do pacjentów otrzymujących roflumilast jedynie w skojarzeniu z ICS i LABA obserwowano większą częstość zmniejszenia masy ciała, zmniejszenia łaknienia, bólów głowy i depresji. Jeśli w skojarzeniu stosowano również LAMA, różnica częstości występowania pomiędzy grupą otrzymującą roflumilast a grupą placebo była ilościowo większa w odniesieniu do zmniejszenia masy ciała (7,2% w porównaniu do 4,2%), zmniejszenia łaknienia (3,7% w porównaniu do 2,0%), bólu głowy (2,4% w porównaniu do 1,1%) i depresji (1,4% w porównaniu do -0,3%).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W badaniach I fazy, po pojedynczym doustnym podaniu dawki 2 500 mikrogramów oraz pojedynczym podaniu dawki 5 000 mikrogramów (dziesięciokrotność dawki zalecanej) zaobserwowano zwiększone nasilenie następujących objawów: ból głowy, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zawroty głowy, kołatanie serca, uczucie pustki w głowie, zimne poty i niedociśnienie tętnicze.

Postępowanie

W przypadku przedawkowania zaleca się zapewnienie właściwego leczenia wspomagającego. Ze względu na to, że roflumilast w dużym stopniu wiąże się z białkami, hemodializa nie stanowi skutecznej metody usuwania substancji. Brak informacji na temat możliwości usuwania roflumilastu poprzez dializę otrzewnową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych do stosowania ogólnego, kod ATC: R03DX07

Mechanizm działania

Roflumilast jest inhibitorem PDE4, będącym niesteroidową przeciwzapalną substancją czynną, zaprojektowaną w celu hamowania zarówno ogólnoustrojowego, jak też i związanego z płucami, procesu zapalnego w przebiegu POChP. Mechanizm jego działania polega na hamowaniu PDE4, który jest głównym enzymem metabolizującym cykliczny monofosforan adenozyliny (ang. cAMP), występującym w komórkach strukturalnych oraz komórkach zapalnych ważnych w patogenezie POChP. Roflumilast działa na warianty splicingowe podtypów PDE4A, 4B i 4D ze zbliżoną mocą w zakresie nanomolarnym. Powinnowactwo do wariantów splicingowych podtypu PDE4C jest od 5 do 10-krotnie mniejsze. Taki mechanizm działania oraz selektywność dotyczy również N-tlenku roflumilastu, który jest głównym metabolitem czynnym roflumilastu.

Działanie farmakodynamiczne

W modelach doświadczalnych hamowanie PDE4 prowadzi do zwiększenia stężenia wewnątrzkomórkowego cAMP oraz zmniejsza związane z POChP nieprawidłowe działanie leukocytów, komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych dróg oddechowych i płuc, komórek śródbłonna i nabłonka dróg oddechowych oraz fibroblastów. Po stymulacji *in vitro* ludzkich neutrofilów, monocytów, makrofagów lub limfocytów, roflumilast i N-tlenek roflumilastu hamują uwalnianie mediatorów zapalnych, takich jak leukotrien B₄, reaktywne formy tlenu, czynnik martwicy nowotworu α , interferon γ i granzym B.

U pacjentów z POChP roflumilast zmniejszał liczbę neutrofilów w płwocinie. Ponadto roflumilast zmniejszał napływ neutrofilów i eozynofilów do dróg oddechowych zdrowych ochotników, poddanych działaniu endotoksyn.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W dwóch podobnie zaplanowanych, jednorocznych badaniach potwierdzających (M2-124 i M2-125) oraz w dwóch 6-miesięcznych badaniach dodatkowych (M2-127 i M2-128), całkowita liczba przydzielonych losowo do grup i leczonych pacjentów wynosiła 4768, z czego 2374 leczonych było roflumilastem. Badania przeprowadzono w dwóch grupach równoległych, podwójnie zaślepionych i kontrolowanych placebo.

Jednoroczne badania obejmowały pacjentów z ciężką i bardzo ciężką postacią POChP w wywiadzie [FEV_1 (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa) $\leq 50\%$ wartości należnej], z towarzyszącymi objawami przewlekłego zapalenia oskrzeli, potwierdzonymi we wstępnej ocenie dokonywanej przy użyciu skali punktowej obecnością kaszlu z wykrztuszaniem płwociny oraz z przynajmniej jednym udokumentowanym zaostrzeniem w minionym roku. W badaniach dozwolone były długo działające β -mimetyki (ang. long-acting beta-agonists, LABA), które zastosowano u około 50% badanej populacji. Krótko działające leki przeciwocholinergiczne (ang. short-acting anticholinergics, SAMA) dozwolone były do stosowania u tych pacjentów, którzy nie przyjmowali LABA. Produkty lecznicze do stosowania doraźnego (salbutamol lub albuterol) dozwolone były w razie potrzeby. W trakcie badań niedozwolone było stosowanie wziewnych kortykosteroidów i teofiliny. Pacjenci, u których nie występowały zaostrzenia w wywiadzie, zostali wyłączeni z badań.

W zbiorczej analizie jednorocznych badań M2-124 i M2-125, roflumilast w dawce 500 mikrogramów raz na dobę istotnie poprawiał czynność płuc w porównaniu z placebo, średnio o 48 ml (FEV_1 przed lekiem rozszerzającym oskrzela, pierwszorzędowy punkt końcowy, $p < 0,0001$) oraz o 55 ml (FEV_1 po leku rozszerzającym oskrzela, $p < 0,0001$). Poprawa czynności płuc widoczna była podczas pierwszej wizyty po 4 tygodniach i utrzymywała się do jednego roku (zakończenie okresu obserwacji).

Wskaźnik (na pacjenta na rok) zaostrzeń umiarkowanych (wymagających podania ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów) lub ciężkich (będących powodem hospitalizacji i (lub) prowadzących do zgonu), po 1 roku wynosił 1,142 dla roflumilastu i 1,374 dla placebo, odpowiadając zmniejszeniu ryzyka względnego o 16,9% (95% przedział ufności: 8,2% do 24,8%) (pierwszorzędowy punkt końcowy, $p = 0,0003$). Wyniki były podobne, niezależnie od wcześniejszego leczenia wziewnymi kortykosteroidami lub leczenia zasadniczego z zastosowaniem LABA. W podgrupie pacjentów z częstymi zaostrzeniami w wywiadzie (przynajmniej 2 zaostrzenia w ciągu ostatniego roku), wskaźnik zaostrzeń wynosił 1,526 dla roflumilastu i 1,941 dla placebo, odpowiadając zmniejszeniu ryzyka względnego o 21,3% (95% przedział ufności: 7,5% do 33,1%). W podgrupie pacjentów z umiarkowaną postacią POChP, roflumilast nie zmniejszał znacząco wskaźnika zaostrzeń w porównaniu do placebo.

Zmniejszenie częstości umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń podczas stosowania roflumilastu i LABA w porównaniu do placebo i LABA wynosiło średnio 21% ($p = 0,0011$). Odpowiednie zmniejszenie zaostrzeń obserwowane u pacjentów bez równoczesnego stosowania LABA wynosiło średnio 15% ($p = 0,0387$). Liczba zgonów wśród pacjentów leczonych placebo lub roflumilastem, którzy zmarli z jakiegokolwiek powodu, była jednakowa (42 zgony w każdej grupie; 2,7% każdej grupy; analiza zbiorcza).

Do dwóch jednorocznych badań dodatkowych (M2-111 i M2-112) włączono i przydzielono losowo do grup łącznie 2 690 pacjentów. W odróżnieniu od dwóch tzw. badań „potwierdzających”, w badaniach dodatkowych przewlekłe zapalenie oskrzeli oraz zaostrzenia POChP nie były warunkiem koniecznym do włączenia pacjentów do próby. Wziewne kortykosteroidy stosowane były u 809 (61%) pacjentów leczonych roflumilastem, podczas gdy stosowanie LABA i teofiliny było zabronione. Roflumilast w dawce 500 mikrogramów raz na dobę znamienne poprawił czynność płuc w porównaniu do placebo, średnio o 51 ml (FEV_1 przed lekiem rozszerzającym oskrzela, $p < 0,0001$) oraz o 53 ml (FEV_1 po leku rozszerzającym oskrzela, $p < 0,0001$). Wskaźnik zaostrzeń (według definicji z protokołu) nie był istotnie zmniejszony przez roflumilast w pojedynczych badaniach (zmniejszenie ryzyka

względny: 13,5% w Badaniu M2-111 i 6,6% w Badaniu M2-112; p = nie istotne). Częstość występowania działań niepożądanych była niezależna od równoczesnego leczenia wziewnymi kortykosteroidami.

Dwa 6-miesięczne badania uzupełniające (M2-127 i M2-128) obejmowały pacjentów, u których rozpoznano POChP co najmniej 12 miesięcy wcześniej. Obydwa badania obejmowały pacjentów z chorobą umiarkowaną do ciężkiej, z nieodwracalną obturacją dróg oddechowych oraz FEV_1 w granicach od 40% do 70% wartości należnej. Leczenie roflumilastem lub placebo zostało dodane do wcześniej ustalonego leczenia długo działającym lekiem rozszerzającym oskrzela, w szczególności salmeterolem w Badaniu M2-127 i tiotropium w Badaniu M2-128. W obydwu 6-miesięcznych badaniach, FEV_1 mierzona przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, uległa istotnej poprawie o 49 ml (pierwszorzędowy punkt końcowy, $p<0,0001$) w odniesieniu do działania rozszerzającego oskrzela obserwowanego w przypadku leczenia salmeterolem w Badaniu M2-127 oraz o 80 ml (pierwszorzędowy punkt końcowy, $p<0,0001$) w porównaniu do leczenia tiotropium w Badaniu M2-128.

Badanie RO-2455-404-RD prowadzono przez rok u pacjentów z POChP z wartością początkową (przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela) $FEV_1 < 50\%$ wartości należnej i częstymi zaostrzeniami choroby w wywiadzie. Badanie oceniało wpływ roflumilastu na częstość występowania zaostrzenia POChP u pacjentów leczonych produktami złożonymi zawierającymi LABA i wziewne kortykosteroidy, w porównaniu do placebo. Łącznie 1935 pacjentów przydzielono losowo do podwójnie zaślepionych grup leczenia; około 70% w trakcie prowadzenia badania przyjmowało również długo działającego antagonistę receptorów muskarynowych (LAMA). Głównym punktem końcowym było zmniejszenie odsetka umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP na pacjenta na rok. Odsetek ciężkich zaostrzeń POChP i zmian w zakresie FEV_1 oceniano jako główne drugorzędowe punkty końcowe.

Tabela 2. Zestawienie punktów końcowych zaostrzenia POChP w badaniu RO-2455-404-RD

Kategoria zaostrzenia	Model analizy	Roflumilast (N=969) Odsetek (n)	Placebo (N=966) Odsetek (n)	Stosunek Roflumilast/Placebo			wartość p testu 2-stronnego
				Odsetek częstości	Zmiana (%)	95% CI	
Umiarkowane lub ciężkie	Regresja Poissona	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753; 1,002	0,0529
Umiarkowane	Regresja Poissona	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775; 1,078	0,2875
Ciężkie	Negatywna regresja dwumianaowa	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601; 0,952	0,0175

Wystąpił trend zmniejszenia występowania umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń choroby u pacjentów leczonych roflumilastem w porównaniu do placebo w ciągu 52 tygodni; nie osiągnął on istotności statystycznej (Tabela 2). Wstępnie określona analiza wrażliwości, wykorzystująca model leczenia dwumianowej regresji negatywnej wykazała statystycznie istotną różnicę wynoszącą -14,2% (odsetek częstości: 0,86; 95% CI: od 0,74 do 0,99).

Odsetki częstości w analizie regresji Poissona zgodnej z protokołem badania oraz w analizie regresji Poissona zgodnej z intencją leczenia z nieznaczącą wrażliwością na przerwanie udziału w badaniu wynosiły odpowiednio 0,81 (95% CI: 0,69 do 0,94) i 0,89 (95% CI: od 0,77 do 1,02).

Zmniejszenie uzyskano w podgrupie pacjentów leczonych jednocześnie LAMA (odsetek częstości: 0,88; 95% CI: od 0,75 do 1,04) oraz w podgrupie nieleczonych LAMA (odsetek częstości: 0,83; 95% CI: od 0,62 do 1,12).

Częstość występowania ciężkich zaostrzeń choroby zmniejszyła się w całej grupie pacjentów (odsetek częstości: 0,76; 95% CI: od 0,60 do 0,95) z częstością 0,24 na pacjenta/rok w porównaniu do odsetka 0,32 na pacjenta/rok w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Podobne zmniejszenie uzyskano w podgrupie pacjentów leczonych w skojarzeniu z LAMA (odsetek częstości: 0,77; 95% CI: od 0,60 do 0,99) oraz w podgrupie nieleczzonej LAMA (odsetek częstości: 0,71; 95% CI: od 0,42 do 1,20).

Roflumilast po 4 tygodniach leczenia poprawił czynność płuc (działanie utrzymujące się przez 52 tygodnie). Wartość FEV₁ po podaniu leku rozszerzającego oskrzela zwiększyła się w grupie otrzymującej roflumilast o 52 ml (95% CI: 40, 65 ml), a zmniejszyła się w grupie otrzymującej placebo o 4 ml (95% CI: -16, 9 ml). Wartość FEV₁ po podaniu leku rozszerzającego oskrzela wykazywała klinicznie istotną poprawę na korzyść roflumilastu o 56 ml w porównaniu do placebo (95% CI: 38, 73 ml).

Siedemnastu (1,8%) pacjentów w grupie otrzymującej roflumilast i 18 (1,9%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo zmarło z różnych przyczyn podczas podwójnie zaślepiętego okresu badania, a 7 (0,7%) pacjentów w każdej grupie zmarło z powodu zaostrzenia POChP. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane podczas podwójnie zaślepiętego okresu badania wynosił 648 (66,9%) pacjentów i 572 (59,2%) pacjentów odpowiednio w grupie otrzymującej roflumilast i placebo. Obserwowane działania niepożądane roflumilastu w badaniu RO-2455-404-RD były zgodne z działaniami wymienionymi w punkcie 4.8.

Badany lek z dowolnych powodów odstawiło więcej pacjentów w grupie otrzymującej roflumilast (27,6%) niż w grupie placebo (19,8%) (współczynnik ryzyka: 1,40; 95% CI: od 1,19 do 1,65). Głównymi przyczynami przerwania udziału w badaniu było wycofanie zgody pacjenta i zgłaszane działania niepożądane.

Badanie dotyczące ustalenia dawki początkowej

Tolerancję roflumilastu oceniano w 12-tygodniowym randomizowanym badaniu prowadzonym w grupach równoległych metodą podwójnie ślepej próby (RO-2455-302-RD) z udziałem pacjentów z ciężką POChP z towarzyszącym przewlekłym zapaleniem oskrzeli. W fazie przesiewowej wymagano, by u pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie w roku poprzedzającym badanie i pacjenci musieli stosować standardowe leczenie podtrzymujące w POChP przez co najmniej 12 tygodni. Łącznie 1323 pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej roflumilast w dawce 500 mikrogramów raz na dobę przez 12 tygodni (n=443), grupy otrzymującej roflumilast w dawce 500 mikrogramów co drugi dzień przez 4 tygodnie, a następnie roflumilast w dawce 500 mikrogramów raz na dobę przez 8 tygodni (n=439) lub grupy otrzymującej roflumilast w dawce 250 mikrogramów raz na dobę przez 4 tygodnie, a następnie roflumilast w dawce 500 mikrogramów raz na dobę przez 8 tygodni (n=441).

Przez cały czas trwania badania wynoszący 12 tygodni odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z dowolnej przyczyny był statystycznie znamiennejnie mniejszy u pacjentów początkowo otrzymujących roflumilast w dawce 250 mikrogramów raz na dobę przez 4 tygodnie, a następnie roflumilast w dawce 500 mikrogramów raz na dobę przez 8 tygodni (18,4%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi roflumilast w dawce 500 mikrogramów raz na dobę przez 12 tygodni (24,6%, iloraz szans 0,66; 95% CI [0,47; 0,93], p=0,017). Częstość przerwania leczenia wśród pacjentów otrzymujących dawkę 500 mikrogramów co drugi dzień przez 4 tygodnie, a następnie 500 mikrogramów raz na dobę przez 8 tygodni nie była statystycznie znamiennejnie różna od analogicznej częstości wśród pacjentów otrzymujących dawkę 500 mikrogramów raz na dobę przez 12 tygodni. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło związane z leczeniem działanie niepożądane będące przedmiotem zainteresowania (ang. *treatment emergent adverse event*, TEAE), zdefiniowane jako biegunka, nudności, ból głowy, zmniejszone łaknienie, bezsenność i ból brzucha (drugorzędowy punkt końcowy), był nominalnie statystycznie znamiennejnie mniejszy u pacjentów początkowo otrzymujących roflumilast w dawce 250 mikrogramów raz na dobę przez 4 tygodnie, a następnie roflumilast w dawce 500 mikrogramów raz na dobę przez 8 tygodni (45,4%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi roflumilast w dawce 500 mikrogramów raz na dobę przez 12 tygodni (54,2%, iloraz szans 0,63; 95% CI [0,47; 0,83], p=0,001). Odsetek pacjentów, u których wystąpiło TEAE będące przedmiotem zainteresowania wśród

osób otrzymujących dawkę 500 mikrogramów co drugi dzień przez 4 tygodnie, a następnie 500 mikrogramów raz na dobę przez 8 tygodni nie różnił się statystycznie znamienne od analogicznego odsetka wśród pacjentów otrzymujących dawkę 500 mikrogramów raz na dobę przez 12 tygodni.

U pacjentów otrzymujących dawkę 500 mikrogramów raz na dobę mediana zahamowania aktywności PDE4 wyniosła 1,2 (0,35; 2,03), a u pacjentów otrzymujących dawkę 250 mikrogramów raz na dobę mediana zahamowania aktywności PDE4 wyniosła 0,6 (0,20; 1,24). Długotrwałe podawanie leku w dawce 250 mikrogramów może nie wywołać wystarczającego zahamowania aktywności PDE4 powodującego działanie kliniczne. Dawka 250 mikrogramów raz na dobę jest dawką subterapeutyczną i należy ją stosować wyłącznie jako dawkę początkową przez pierwsze 28 dni (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań roflumilastu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc, (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Roflumilast u ludzi jest intensywnie metabolizowany z wytworzeniem głównego farmakodynamicznie czynnego metabolitu, N-tlenku roflumilastu. Ponieważ zarówno roflumilast, jak i N-tlenek roflumilastu biorą udział w hamowaniu aktywności PDE4 *in vivo*, wnioski z badań farmakokinetycznych oparte są na całkowitej aktywności hamującej PDE4 (tzn. całkowitej ekspozycji organizmu na roflumilast i N-tlenek roflumilastu).

Wchłanianie

Biodostępność bezwzględna roflumilastu po podaniu doustnym dawki 500 mikrogramów wynosi około 80%. Maksymalne stężenia roflumilastu w osoczu zwykle występują po około jednej godzinie (zakres od 0,5 do 2 godzin) od podania na czczo. Maksymalne stężenia metabolitu N-tlenku osiągnęte są po około ośmiu godzinach (zakres od 4 do 13 godzin). Spożywanie posiłków nie wpływa na całkowitą aktywność hamującą PDE4, ale opóźnia wystąpienie stężenia maksymalnego (t_{max}) roflumilastu o jedną godzinę oraz zmniejsza C_{max} w przybliżeniu o 40%. Jednakże, C_{max} i t_{max} N-tlenku roflumilastu pozostają niezmiennione.

Dystrybucja

Wiązanie roflumilastu i jego metabolitu N-tlenku z białkami osocza wynosi w przybliżeniu odpowiednio 99% i 97%. Objętość dystrybucji dla pojedynczej dawki 500 mikrogramów roflumilastu wynosi ok. 2,9 l/kg. Ze względu na właściwości fizyko-chemiczne, roflumilast jest łatwo dystrybuowany do narządów i tkanek, włączając tkankę tłuszczową myszy, chomika i szczura. Po wczesnej fazie dystrybucji z wyraźnym przenikaniem do tkanek, następuje faza wyraźnej eliminacji z tkanki tłuszczowej, najprawdopodobniej ze względu na nasilony rozkład związku macierzystego do N-tlenku roflumilastu. Badania na szczurach ze znakowanym radioaktywnie roflumilastem wykazały również nieznaczne przenikanie przez barierę krew-mózg. Brak jest dowodów na swoiste gromadzenie lub zatrzymywanie roflumilastu lub jego metabolitów w narządach i tkance tłuszczowej.

Metabolizm

Roflumilast jest intensywnie metabolizowany w reakcjach fazy I (cytochrom P450) i fazy II (sprzęganie). Głównym metabolitem stwierdzanym w osoczu krwi ludzkiej jest N-tlenek. Wartość pola powierzchni pod krzywą (ang. AUC) metabolitu N-tlenku w osoczu jest przeciętnie 10-krotnie większa niż wartość AUC roflumilastu w osoczu. Dlatego też uważa się, że metabolit N-tlenek jest głównym czynnikiem całkowitej aktywności hamującej PDE4 *in vivo*.

Badania *in vitro* i badania kliniczne interakcji sugerują, że przekształcanie roflumilastu do jego metabolitu N-tlenku odbywa się przy udziale CYP1A2 i 3A4. Na podstawie dalszych wyników badań *in vitro* na mikrosomach komórek wątroby ludzkiej wykazano, że stężenia terapeutyczne roflumilastu i N-tlenku roflumilastu w osoczu nie hamują CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, ani 4A9/11. Dlatego też, prawdopodobieństwo istotnych interakcji z substancjami metabolizowanymi przez enzymy P450 jest małe. Dodatkowo, badania *in vitro* wykazały brak indukowania CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 lub 3A4/5 oraz tylko nieznaczne indukowanie aktywności CYP2B6 przez roflumilast.

Eliminacja

Klirens osoczowy po krótkim wlewie dożylnym roflumilastu wynosi około 9,6 l/godz. Po podaniu doustnym mediana efektywnego okresu półtrwania w osoczu roflumilastu i jego metabolitu N-tlenku, wynosi odpowiednio około 17 i 30 godzin. Stężenia w stanie stacjonarnym roflumilastu i jego metabolitu N-tlenku w osoczu uzyskuje się w przybliżeniu po 4 dniach w przypadku roflumilastu i 6 dniach w przypadku N-tlenku roflumilastu, przy dawkowaniu raz na dobę. Po podaniu dożylnym lub doustnym znakowanego radioaktywnie roflumilastu, około 20% radioaktywności wykrywano w kale i 70% w moczu w postaci nieaktywnych metabolitów.

Liniiowość lub nieliniiowość

Farmakokinetyka roflumilastu i jego metabolitu N-tlenku jest proporcjonalnie zależna od dawki, w zakresie dawek od 250 mikrogramów do 1000 mikrogramów.

Specjalne grupy pacjentów

U osób w podeszłym wieku, u kobiet oraz u rasy nie-kaukaskiej całkowita aktywność leku hamująca PDE4 była zwiększona. Całkowita aktywność hamująca PDE4 była nieznacznie zmniejszona u osób palących. Żadnej z tych zmian nie uważa się za mającą znaczenie kliniczne. Nie jest zalecane dostosowanie dawki u tych pacjentów. Kombinacja czynników, takich jak niepalące kobiety rasy czarnej, może prowadzić do zwiększenia wpływu leku na organizm i przedłużającej się nietolerancji. W tym przypadku należy powtórnie rozważyć leczenie roflumilastem (patrz punkt 4.4).

W Badaniu RO-2455-404-DR w porównaniu z ogólną populacją, łączne działanie hamujące PDE4 określone na podstawie niezwiązanych frakcji *ex vivo* wynosiło o 15% więcej u pacjentów w wieku ≥ 75 lat i o 11% więcej u pacjentów z początkową masą ciała < 60 kg (patrz punkt 4.4).

Niewydolność nerek

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 10-30 ml/min) całkowita aktywność hamująca PDE4 była zmniejszona o 9%. Nie ma konieczności dostosowania dawki.

Niewydolność wątroby

Farmakokinetyka roflumilastu w dawce 250 mikrogramów raz na dobę, badana była u 16 pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby, klasyfikowaną jako niewydolność klasy A i B w skali Child-Pugha. U tych pacjentów, całkowita aktywność hamująca PDE4 zwiększona była o około 20% u pacjentów z niewydolnością wątroby klasy A w skali Child-Pugha i o około 90% u pacjentów z niewydolnością wątroby klasy B w skali Child-Pugha. Symulacje wskazują na proporcjonalność pomiędzy dawką 250 i 500 mikrogramów roflumilastu u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby. Niezbędne jest zachowanie ostrożności u pacjentów z niewydolnością wątroby klasy A w skali Child-Pugha (patrz punkt 4.2). Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby, klasyfikowaną jako niewydolność klasy B lub C w skali Child-Pugha, nie powinni przyjmować roflumilastu (patrz punkt 4.3).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak dowodów na działanie immunotoksyczne, uczulające skórę lub fototoksyczne.

U szczurów zaobserwowano nieznaczne zmniejszenie płodności samców w połączeniu z toksycznością dotyczącą najądrzy. U innych gryzoni lub gatunków nienależących do gryzoni, w tym małp, mimo większej ekspozycji nie występowała toksyczność dotycząca najądrzy, ani zmiany parametrów nasienia.

W jednym z dwóch badań dotyczących rozwoju płodowego u szczurów, w przypadku dawki toksycznej dla matki zaobserwowano większą częstość występowania niepełnego kostnienia kości czaszki. W jednym z trzech badań dotyczących płodności oraz rozwoju płodowego u szczurów, zaobserwowano utratę zarodków po implantacji. Utraty zarodków po implantacji nie obserwowano u królików. U myszy zaobserwowano przedłużenie czasu trwania ciąży.

Znaczenie tych danych dla ludzi nie jest znane.

Najbardziej istotne działania dotyczące bezpieczeństwa, pochodzące z badań farmakologicznych oraz toksykologicznych, wystąpiły przy dawkach i ekspozycji większych niż przeznaczone do stosowania klinicznego. Obserwowano głównie zaburzenia żołądka i jelit (tzn. wymioty, zwiększone wydzielanie żołądkowe, nadżerki błony śluzowej żołądka, zapalenie jelita) oraz zaburzenia serca (tzn. krwotoki ogniskowe, złogi hemosyderyny i nacieki komórek limfohistiocytarnych w prawym przedsionku serca u psów, oraz obniżone ciśnienie krwi i przyspieszone bicie serca u szczurów, świnek morskich i psów).

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz w badaniach rakotwórczości zaobserwowano specyficzną dla gryzoni toksyczność dotyczącą błony śluzowej nosa. Działanie to wydaje się być spowodowane substancją pośrednią N-tlenkiem ADCP (4-amino-3,5-dichloro-pirydyny), powstającym specyficznym w nabłonku węchowym u gryzoni, ze szczególnym powinowactwem do wiązania u tych gatunków (tzn. myszy, szczura i chomika).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Powidon
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium w opakowaniach po 28 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/636/008 28 tabletek

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 lipca 2010 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 maja 2020 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Daxas 500 mikrogramów tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 500 mikrogramów roflumilastu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka powlekana zawiera 198,64 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Żółta, 9 mm tabletka powlekana w kształcie litery D, z wytłoczonym „D” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Daxas jest wskazany u osób dorosłych w leczeniu podtrzymującym ciężkiej (FEV_1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela poniżej 50% wartości należnej), przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) z towarzyszącym przewlekłym zapaleniem oskrzeli, z częstymi zaostrzeniami w wywiadzie, jako uzupełnienie leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa to jedna tabletka zawierająca 250 mikrogramów roflumilastu przyjmowana raz na dobę przez 28 dni.

Dawka początkowa ma zmniejszyć częstość występowania działań niepożądanych i odstawiania leku na początku leczenia, ale jest to dawka subterapeutyczna. Dlatego dawkę 250 mikrogramów należy stosować wyłącznie jako dawkę początkową (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Dawka podtrzymująca

Po 28 dniach leczenia dawką początkową 250 mikrogramów należy zwiększyć dawkę do jednej tabletki zawierającej 500 mikrogramów roflumilastu raz na dobę.

W celu uzyskania pełnego działania terapeutycznego, konieczne może być przyjmowanie roflumilastu w dawce 500 mikrogramów przez kilka tygodni (patrz punkty 5.1 i 5.2). W badaniach klinicznych roflumilast 500 mikrogramów był stosowany przez okres do jednego roku i jest on przeznaczony do leczenia podtrzymującego.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki.

Niewydolność nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki.

Niewydolność wątroby

Dane kliniczne dotyczące stosowania roflumilastu u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby klasyfikowaną jako niewydolność klasy A w skali Child-Pugha są niewystarczające, aby zalecać dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2). Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Daxas w tej grupie pacjentów.

Nie wolno stosować produktu leczniczego Daxas u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby, klasyfikowaną jako niewydolność klasy B lub C w skali Child-Pugha (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Daxas u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) nie jest właściwe w POChP.

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Tabletkę należy połknąć popijając wodą. Przyjmować każdego dnia o tej samej porze. Tabletkę można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Umiarkowana lub ciężka niewydolność wątroby (klasa B lub C w skali Child-Pugha).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjenta o specjalnych ostrzeżeniach oraz środkach ostrożności zapewniających bezpieczne stosowanie produktu Daxas.

Stosowanie doraźnie

Produkt leczniczy Daxas nie jest wskazany do stosowania doraźnego w celu łagodzenia napadowego skurczu oskrzeli.

Zmniejszenie masy ciała

W jednorocznych badaniach (M2-124, M2-125), zmniejszenie masy ciała występowało częściej u pacjentów leczonych roflumilastem w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. Po przerwaniu stosowania roflumilastu, u większości pacjentów masa ciała powracała do wartości początkowych po 3 miesiącach.

Masę ciała pacjentów z niedowagą należy sprawdzać w trakcie każdej wizyty. Pacjentom należy zalecić regularną kontrolę masy ciała. W przypadku niewyjaśnionego i klinicznie istotnego zmniejszenia masy ciała, należy przerwać stosowanie roflumilastu oraz w dalszym ciągu kontrolować masę ciała.

Szczególne sytuacje kliniczne

Ze względu na brak odpowiedniego doświadczenia, nie wolno rozpoczynać leczenia roflumilastem, a leczenie już rozpoczęte należy przerwać u pacjentów z ciężkimi chorobami immunologicznymi (np. zakażenie HIV, stwardnienie rozsiane, toczeń rumieniowaty, postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa), ciężkimi ostrymi chorobami zakaźnymi, nowotworami (z wyjątkiem raka podstawno-komórkowego) lub u pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi (takimi jak: metotreksat, azatiopryna, infliksymab, etanercept lub długotrwale przyjmowane doustne kortykosteroidy; z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia ogólnie działającymi kortykosteroidami).

Doświadczenie dotyczące stosowania produktu u pacjentów z zakażeniami utajonymi, takimi jak gruźlica, wirusowe zapalenie wątroby, zakażenie wirusem opryszczki i półpaśca jest ograniczone. Nie prowadzono badań u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca (klasa 3 i 4 wg NYHA), dlatego leczenie takich pacjentów nie jest zalecane.

Zaburzenia psychiczne

Stosowanie roflumilastu związane jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń psychicznych, takich jak bezsenność, lęk, nerwowość i depresja. Rzadko, zwykle w ciągu pierwszych tygodni leczenia, obserwowano występowanie myśli i zachowań samobójczych, w tym samobójstw, u pacjentów z lub bez depresji w przeszłości (patrz punkt 4.8). Należy dokonać dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka wynikającego z rozpoczęcia lub kontynuowania leczenia roflumilastem u pacjentów, którzy zgłosili występowanie zaburzeń psychicznych w przeszłości lub obecnie lub jeśli planowane jest równoczesne stosowanie produktów leczniczych, które mogą wywołać zaburzenia psychiczne. Stosowanie roflumilastu nie jest zalecane u pacjentów z depresją z towarzyszącymi myślami lub zachowaniami samobójczymi w wywiadzie. Należy poinformować pacjentów i osoby sprawujące nad nimi opiekę, że w przypadku zauważenia jakichkolwiek zmian w zachowaniu lub nastroju oraz pojawienia się jakichkolwiek myśli samobójczych, koniecznie trzeba powiadomić o tym fakcie lekarza przepisującego lek. Jeśli u pacjenta pojawią się nowe lub nasilą objawy psychiczne bądź wystąpią myśli lub próby samobójcze, zaleca się przerwanie leczenia roflumilastem.

Przedłużająca się nietolerancja

Objawy niepożądane, takie jak biegunka, nudności, ból brzucha oraz ból głowy, występują głównie w ciągu pierwszych tygodni leczenia i w większości przypadków ustępują w trakcie kontynuowania terapii. W razie przedłużającej się nietolerancji należy powtórnie ocenić leczenie roflumilastem. Dotyczy to szczególnych populacji, w których ekspozycja na działanie produktu może być większa, jak niepalące kobiety rasy czarnej (patrz punkt 5.2) lub pacjenci równocześnie leczeni inhibitorami CYP1A2/2C19/3A4 (takimi jak fluwoksamina i cymetydyna) lub inhibitorem CYP1A2/3A4 - enoksacyną (patrz punkt 4.5).

Masa ciała < 60 kg

Leczenie roflumilastem może prowadzić do zwiększonego ryzyka zaburzeń snu (głównie bezsenności) u pacjentów z masą ciała <60 kg przed rozpoczęciem leczenia w związku z większym łącznym działaniem hamującym PDE4 stwierdzanym u tych pacjentów (patrz punkt 4.8).

Teofilina

Brak danych klinicznych na temat równoczesnego stosowania produktu Daxas i teofiliny w leczeniu podtrzymującym. Dlatego też, skojarzone leczenie z teofiliną nie jest zalecane.

Zawartość laktozy

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Głównym etapem metabolizmu roflumilastu jest N-oksydacja roflumilastu do N-tlenku roflumilastu przez CYP3A4 i CYP1A2. Zarówno roflumilast, jak i N-tlenek roflumilastu charakteryzują się wewnętrzną aktywnością hamującą fosfodiesterazę 4 (ang. PDE4). Dlatego też, następujące po podaniu roflumilastu całkowite hamowanie PDE4 uważa się za łączny efekt działania roflumilastu i N-tlenku roflumilastu. Badania interakcji z inhibitorem CYP1A2/3A4 - enoksacyną i inhibitorami

CYP1A2/2C19/3A4 - cymetydyną i fluwoksaminą, wykazały zwiększenie całkowitej aktywności hamującej PDE4 odpowiednio o 25%, 47% i 59%. Badana dawka fluwoksaminy wynosiła 50 mg. Skojarzenie roflumilastu z wyżej wymienionymi substancjami czynnymi może prowadzić do zwiększenia całkowitego wpływu leku na organizm i przedłużającej się nietolerancji. W takim przypadku należy ponownie ocenić leczenie roflumilastem (patrz punkt 4.4).

Podawanie induktora enzymu cytochromu P450 ryfampicyny powodowało zmniejszenie całkowitej aktywności hamującej PDE4 o około 60%. Dlatego stosowanie silnych induktorów enzymów cytochromu P450 (np. fenobarbitalu, karbamazepiny, fenytoiny) może zmniejszać skuteczność terapeutyczną roflumilastu. Z tego powodu, leczenie roflumilastem nie jest zalecane u pacjentów otrzymujących silne induktory enzymów cytochromu P450.

Badania kliniczne dotyczące interakcji z inhibitorami CYP3A4 - erytromycyną i ketokonazolem wykazały 9% zwiększenie całkowitej aktywności hamującej PDE4. Równoczesne podawanie z teofiliną powodowało 8% zwiększenie całkowitej aktywności hamującej PDE4 (patrz punkt 4.4). W badaniu interakcji z doustnie stosowanymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi gestoden i etynyloestradiol, całkowita aktywność hamująca PDE4 zwiększyła się o 17%. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów otrzymujących te substancje czynne.

Nie stwierdzono interakcji z podawanym wziewnie salbutamolem, formoterolem, budezonidem oraz podawanymi doustnie montelukastem, digoksyną, warfaryną, sylденаfilem i midazolamem.

Równoczesne podawanie z lekami zobojętniającymi (połączenie wodorotlenku glinu i wodorotlenku magnezu) nie zmieniało wchłaniania ani farmakokinetyki roflumilastu i jego N-tlenku.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia. Roflumilast nie jest zalecany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcji.

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania roflumilastu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Roflumilast nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Wykazano, że roflumilast przenika przez łożysko u ciężarnych szczurów.

Karmienie piersią

Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie roflumilastu i jego metabolitów do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionego piersią niemowlęcia. Roflumilastu nie należy stosować podczas karmienia piersią.

Płodność

W badaniu dotyczącym spermatogenezy u ludzi, roflumilast w dawce 500 mikrogramów nie miał wpływu na parametry nasienia ani na hormony płciowe w trakcie 3-miesięcznego okresu leczenia oraz następującego po nim 3-miesięcznego okresu bez leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Daxas nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są biegunka (5,9%), zmniejszenie masy ciała (3,4%), nudności (2,9%), ból brzucha (1,9%) oraz ból głowy (1,7%). Wymienione działania niepożądane występowały głównie w ciągu pierwszych tygodni terapii i w większości przypadków ustępowały w trakcie dalszego leczenia.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W poniższej tabeli działania niepożądane zostały uszeregowane zgodnie z klasyfikacją częstości MedDRA:

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 1. Działania niepożądane roflumilastu w badaniach klinicznych dotyczących POChP i po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia endokrynologiczne				Ginekomastia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie masy ciała Zmniejszenie apetytu		
Zaburzenia psychiczne		Bezsenna	Lęk	Myśli i zachowania samobójcze Depresja Nerwowość Napad paniki
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy	Drżenie Zawroty głowy	Zaburzenia smaku
Zaburzenia serca			Kołatanie serca	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Zakażenia dróg oddechowych (z wyjątkiem zapalenia płuc)
Zaburzenia żołądka i jelit		Biegunka Nudności Ból brzucha	Zapalenie błony śluzowej żołądka Wymioty Refluks żołądkowo-przłykowy Dyspepsja	Obecność świeżej krwi w kale Zaparcia

Klasyfikacja układów i narządów \ Częstość	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zwiększenie aktywności gamma-GT Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka	Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Kurcze i osłabienie mięśni Ból mięśni Ból pleców	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi (ang. CPK)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Złe samopoczucie Osłabienie Zmęczenie	

Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu rzadko zgłaszano występowanie myśli i zachowań samobójczych, w tym również samobójstw. Należy poinformować pacjentów i osoby sprawujące nad nimi opiekę o konieczności powiadomienia osoby przepisującej receptę o wystąpieniu jakichkolwiek myśli samobójczych (patrz także punkt 4.4).

Inne szczególne populacje

Osoby w podeszłym wieku

W badaniu RO-2455-404-RD obserwowano zwiększenie częstości występowania zaburzeń snu (głównie bezsenności) u pacjentów w wieku ≥ 75 lat lub starszych leczonych roflumilastem w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (3,9% w porównaniu do 2,3%). Obserwowana częstość występowania była również większa u pacjentów w wieku poniżej 75 lat leczonych roflumilastem w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (3,1% w porównaniu do 2,0%).

Masa ciała <60 kg

W badaniu RO-2455-404-RD obserwowano zwiększenie częstości występowania zaburzeń snu (głównie bezsenności) u pacjentów z masą ciała < 60 kg przed rozpoczęciem leczenia leczonych roflumilastem w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (6,0% w porównaniu do 1,7%). Częstość występowania u pacjentów z masą ciała ≥ 60 kg przed rozpoczęciem leczenia wynosiła 2,5% u pacjentów leczonych roflumilastem w porównaniu do 2,2%, u pacjentów otrzymujących placebo.

Leczenie w skojarzeniu z długo działającym antagonistą receptorów muskarynowych (ang. long acting muscarinic antagonists, LAMA)

Podczas badania RO-2455-404-RD u pacjentów otrzymujących roflumilast w skojarzeniu z długo działającym antagonistą receptorów muskarynowych (LAMA) oraz z równocześnie stosowanymi wziewnymi kortykosteroidami (ICS) i długo działającymi beta₂-mimetykami (LABA) w porównaniu do pacjentów otrzymujących roflumilast jedynie w skojarzeniu z ICS i LABA obserwowano większą częstość zmniejszenia masy ciała, zmniejszenia łaknienia, bólów głowy i depresji. Jeśli w skojarzeniu stosowano również LAMA, różnica częstości występowania pomiędzy grupą otrzymującą roflumilast a grupą placebo była ilościowo większa w odniesieniu do zmniejszenia masy ciała (7,2% w porównaniu do 4,2%), zmniejszenia łaknienia (3,7% w porównaniu do 2,0%), bólu głowy (2,4% w porównaniu do 1,1%) i depresji (1,4% w porównaniu do -0,3%).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W badaniach I fazy, po pojedynczym doustnym podaniu dawki 2 500 mikrogramów oraz pojedynczym podaniu dawki 5 000 mikrogramów (dziesięciokrotność dawki zalecanej) zaobserwowano zwiększone nasilenie następujących objawów: ból głowy, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zawroty głowy, kołatanie serca, uczucie pustki w głowie, zimne poty i niedociśnienie tętnicze.

Postępowanie

W przypadku przedawkowania zaleca się zapewnienie właściwego leczenia wspomagającego. Ze względu na to, że roflumilast w dużym stopniu wiąże się z białkami, hemodializa nie stanowi skutecznej metody usuwania substancji. Brak informacji na temat możliwości usuwania roflumilastu poprzez dializę otrzewnową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych do stosowania ogólnego, kod ATC: R03DX07

Mechanizm działania

Roflumilast jest inhibitorem PDE4, będącym niesteroidową przeciwzapalną substancją czynną, zaprojektowaną w celu hamowania zarówno ogólnoustrojowego, jak też i związanego z płucami, procesu zapalnego w przebiegu POChP. Mechanizm jego działania polega na hamowaniu PDE4, który jest głównym enzymem metabolizującym cykliczny monofosforan adenozy (ang. cAMP), występującym w komórkach strukturalnych oraz komórkach zapalnych ważnych w patogenezie POChP. Roflumilast działa na warianty splicingowe podtypów PDE4A, 4B i 4D ze zbliżoną mocą w zakresie nanomolarnym. Powinowactwo do wariantów splicingowych podtypu PDE4C jest od 5 do 10-krotnie mniejsze. Taki mechanizm działania oraz selektywność dotyczy również N-tlenku roflumilastu, który jest głównym metabolitem czynnym roflumilastu.

Działanie farmakodynamiczne

W modelach doświadczalnych hamowanie PDE4 prowadzi do zwiększenia stężenia wewnątrzkomórkowego cAMP oraz zmniejsza związane z POChP nieprawidłowe działanie leukocytów, komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych dróg oddechowych i płuc, komórek śródbłonna i nabłonka dróg oddechowych oraz fibroblastów. Po stymulacji *in vitro* ludzkich neutrofilów, monocytów, makrofagów lub limfocytów, roflumilast i N-tlenek roflumilastu hamują uwalnianie mediatorów zapalnych, takich jak leukotrien B₄, reaktywne formy tlenu, czynnik martwicy nowotworu α , interferon γ i granzym B.

U pacjentów z POChP roflumilast zmniejszał liczbę neutrofilów w płwocinie. Ponadto roflumilast zmniejszał napływ neutrofilów i eozynofiliów do dróg oddechowych zdrowych ochotników, poddanych działaniu endotoksyn.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W dwóch podobnie zaplanowanych, jednorocznych badaniach potwierdzających (M2-124 i M2-125) oraz w dwóch 6-miesięcznych badaniach dodatkowych (M2-127 i M2-128), całkowita liczba przydzielonych losowo do grup i leczonych pacjentów wynosiła 4768, z czego 2374 leczonych było roflumilastem. Badania przeprowadzono w dwóch grupach równoległych, podwójnie zaślepionych i kontrolowanych placebo.

Jednoroczne badania obejmowały pacjentów z ciężką i bardzo ciężką postacią POChP w wywiadzie [FEV_1 (natężona objętość wydechu pierwszosekundowa) $\leq 50\%$ wartości należnej], z towarzyszącymi objawami przewlekłego zapalenia oskrzeli, potwierdzonymi we wstępnej ocenie dokonywanej przy użyciu skali punktowej obecnością kaszlu z wykrztuszaniem płwociny oraz z przynajmniej jednym udokumentowanym zaostrzeniem w minionym roku. W badaniach dozwolone były długo działające β -mimetyki (ang. long-acting beta-agonists, LABA), które zastosowano u około 50% badanej populacji. Krótko działające leki przeciwocholinergiczne (ang. short-acting anticholinergics, SAMA) dozwolone były do stosowania u tych pacjentów, którzy nie przyjmowali LABA. Produkty lecznicze do stosowania doraźnego (salbutamol lub albuterol) dozwolone były jedynie w razie potrzeby. W trakcie badań niedozwolone było stosowanie wziewnych kortykosteroidów i teofiliny. Pacjenci, u których nie występowały zaostrzenia w wywiadzie, zostali wyłączeni z badań.

W zbiorczej analizie jednorocznych badań M2-124 i M2-125, roflumilast w dawce 500 mikrogramów raz na dobę istotnie poprawiał czynność płuc w porównaniu z placebo, średnio o 48 ml (FEV_1 przed lekiem rozszerzającym oskrzela, pierwszorzędowy punkt końcowy, $p < 0,0001$) oraz o 55 ml (FEV_1 po leku rozszerzającym oskrzela, $p < 0,0001$). Poprawa czynności płuc widoczna była podczas pierwszej wizyty po 4 tygodniach i utrzymywała się do jednego roku (zakończenie okresu obserwacji).

Wskaźnik (na pacjenta na rok) zaostrzeń umiarkowanych (wymagających podania ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów) lub ciężkich (będących powodem hospitalizacji i (lub) prowadzących do zgonu), po 1 roku wynosił 1,142 dla roflumilastu i 1,374 dla placebo, odpowiadając zmniejszeniu ryzyka względnego o 16,9% (95% przedział ufności: 8,2% do 24,8%) (pierwszorzędowy punkt końcowy, $p = 0,0003$). Wyniki były podobne, niezależnie od wcześniejszego leczenia wziewnymi kortykosteroidami lub leczenia zasadniczego z zastosowaniem LABA. W podgrupie pacjentów z częstymi zaostrzeniami w wywiadzie (przynajmniej 2 zaostrzenia w ciągu ostatniego roku), wskaźnik zaostrzeń wynosił 1,526 dla roflumilastu i 1,941 dla placebo, odpowiadając zmniejszeniu ryzyka względnego o 21,3% (95% przedział ufności: 7,5% do 33,1%). W podgrupie pacjentów z umiarkowaną postacią POChP, roflumilast nie zmniejszał znacząco wskaźnika zaostrzeń w porównaniu do placebo.

Zmniejszenie częstości umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń podczas stosowania roflumilastu i LABA w porównaniu do placebo i LABA wynosiło średnio 21% ($p = 0,0011$). Odpowiednie zmniejszenie zaostrzeń obserwowane u pacjentów bez równoczesnego stosowania LABA wynosiło średnio 15% ($p = 0,0387$). Liczba zgonów wśród pacjentów leczonych placebo lub roflumilastem, którzy zmarli z jakiegokolwiek powodu, była jednakowa (42 zgony w każdej grupie; 2,7% każdej grupy; analiza zbiorcza).

Do dwóch jednorocznych badań dodatkowych (M2-111 i M2-112) włączono i przydzielono losowo do grup łącznie 2 690 pacjentów. W odróżnieniu od dwóch tzw. badań „potwierdzających”, w badaniach dodatkowych przewlekłe zapalenie oskrzeli oraz zaostrzenia POChP nie były warunkiem koniecznym do włączenia pacjentów do próby. Wziewne kortykosteroidy stosowane były u 809 (61%) pacjentów leczonych roflumilastem, podczas gdy stosowanie LABA i teofiliny było zabronione. Roflumilast w dawce 500 mikrogramów raz na dobę znamienne poprawił czynność płuc w porównaniu do placebo, średnio o 51 ml (FEV_1 przed lekiem rozszerzającym oskrzela, $p < 0,0001$) oraz o 53 ml (FEV_1 po leku rozszerzającym oskrzela, $p < 0,0001$). Wskaźnik zaostrzeń (według definicji z protokołu) nie był istotnie zmniejszony przez roflumilast w pojedynczych badaniach (zmniejszenie ryzyka względnego: 13,5% w Badaniu M2-111 i 6,6% w Badaniu M2-112; $p =$ nie istotne). Częstość występowania działań niepożądanych była niezależna od równoczesnego leczenia wziewnymi kortykosteroidami.

Dwa 6-miesięczne badania uzupełniające (M2-127 i M2-128) obejmowały pacjentów, u których rozpoznano POChP co najmniej 12 miesięcy wcześniej. Obydwa badania obejmowały pacjentów z chorobą umiarkowaną do ciężkiej, z nieodwracalną obturacją dróg oddechowych oraz FEV₁ w granicach od 40% do 70% wartości należnej. Leczenie roflumilastem lub placebo zostało dodane do wcześniej ustalonego leczenia długo działającym lekiem rozszerzającym oskrzela, w szczególności salmeterolem w Badaniu M2-127 i tiotropium w Badaniu M2-128. W obydwu 6-miesięcznych badaniach, FEV₁ mierzona przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, uległa istotnej poprawie o 49 ml (pierwszorzędowy punkt końcowy, $p < 0,0001$) w odniesieniu do działania rozszerzającego oskrzela obserwowanego w przypadku leczenia salmeterolem w Badaniu M2-127 oraz o 80 ml (pierwszorzędowy punkt końcowy, $p < 0,0001$) w porównaniu do leczenia tiotropium w Badaniu M2-128.

Badanie RO-2455-404-RD prowadzono przez rok u pacjentów z POChP z wartością początkową (przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela) FEV₁ <50% wartości należnej i częstymi zaostrzeniami choroby w wywiadzie. Badanie oceniało wpływ roflumilastu na częstość występowania zaostrzenia POChP u pacjentów leczonych produktami złożonymi zawierającymi LABA i wziewne kortykosteroidy, w porównaniu do placebo. Łącznie 1935 pacjentów przydzielono losowo do podwójnie zaślepionych grup leczenia; około 70% w trakcie prowadzenia badania przyjmowało również długo działającego antagonistę receptorów muskarynowych (LAMA). Głównym punktem końcowym było zmniejszenie odsetka umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP na pacjenta na rok. Odsetek ciężkich zaostrzeń POChP i zmian w zakresie FEV₁ oceniano jako główne drugorzędowe punkty końcowe.

Tabela 2. Zestawienie punktów końcowych zaostrzenia POChP w badaniu RO-2455-404-RD

Kategoria zaostrzenia	Model analizy	Roflumilast (N=969) Odsetek (n)	Placebo (N=966) Odsetek (n)	Stosunek Roflumilast/Placebo			wartość p testu 2-stronnego
				Odsetek częstości	Zmiana (%)	95% CI	
Umiarkowane lub ciężkie	Regresja Poissona	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753; 1,002	0,0529
Umiarkowane	Regresja Poissona	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775; 1,078	0,2875
Ciężkie	Negatywna regresja dwumiana	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601; 0,952	0,0175

Wystąpił trend zmniejszenia występowania umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń choroby u pacjentów leczonych roflumilastem w porównaniu do placebo w ciągu 52 tygodni; nie osiągnął on istotności statystycznej (Tabela 2). Wstępnie określona analiza wrażliwości, wykorzystująca model leczenia dwumianowej regresji negatywnej wykazała statystycznie istotną różnicę wynoszącą -14,2% (odsetek częstości: 0,86; 95% CI: od 0,74 do 0,99).

Odsetki częstości w analizie regresji Poissona zgodnej z protokołem badania oraz w analizie regresji Poissona zgodnej z intencją leczenia z nieznaczącą wrażliwością na przerwanie udziału w badaniu wynosiły odpowiednio 0,81 (95% CI: 0,69 do 0,94) i 0,89 (95% CI: od 0,77 do 1,02).

Zmniejszenie uzyskano w podgrupie pacjentów leczonych jednocześnie LAMA (odsetek częstości: 0,88; 95% CI: od 0,75 do 1,04) oraz w podgrupie nieleczonych LAMA (odsetek częstości: 0,83; 95% CI: od 0,62 do 1,12).

Częstość występowania ciężkich zaostrzeń choroby zmniejszyła się w całej grupie pacjentów (odsetek częstości: 0,76; 95% CI: od 0,60 do 0,95) z częstością 0,24 na pacjenta/rok w porównaniu do odsetka 0,32 na pacjenta/rok w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Podobne zmniejszenie uzyskano

w podgrupie pacjentów leczonych w skojarzeniu z LAMA (odsetek częstości: 0,77; 95% CI: od 0,60 do 0,99) oraz w podgrupie nieleczonej LAMA (odsetek częstości: 0,71; 95% CI: od 0,42 do 1,20).

Roflumilast po 4 tygodniach leczenia poprawił czynność płuc (działanie utrzymujące się przez 52 tygodnie). Wartość FEV₁ po podaniu leku rozszerzającego oskrzela zwiększyła się w grupie otrzymującej roflumilast o 52 ml (95% CI: 40, 65 ml), a zmniejszyła się w grupie otrzymującej placebo o 4 ml (95% CI: -16, 9 ml). Wartość FEV₁ po podaniu leku rozszerzającego oskrzela wykazywała klinicznie istotną poprawę na korzyść roflumilastu o 56 ml w porównaniu do placebo (95% CI: 38, 73 ml).

Siedemnastu (1,8%) pacjentów w grupie otrzymującej roflumilast i 18 (1,9%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo zmarło z różnych przyczyn podczas podwójnie zaślepionego okresu badania, a 7 (0,7%) pacjentów w każdej grupie zmarło z powodu zaostrzenia POChP. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane podczas podwójnie zaślepionego okresu badania wynosił 648 (66,9%) pacjentów i 572 (59,2%) pacjentów odpowiednio w grupie otrzymującej roflumilast i placebo. Obserwowane działania niepożądane roflumilastu w badaniu RO-2455-404-RD były zgodne z działaniami wymienionymi w punkcie 4.8.

Badany lek z dowolnych powodów odstawiło więcej pacjentów w grupie otrzymującej roflumilast (27,6%) niż w grupie placebo (19,8%) (współczynnik ryzyka: 1,40; 95% CI: od 1,19 do 1,65). Głównymi przyczynami przerwania udziału w badaniu było wycofanie zgody pacjenta i zgłaszane działania niepożądane.

Badanie dotyczące ustalenia dawki początkowej

Tolerancję roflumilastu oceniano w 12-tygodniowym, randomizowanym badaniu prowadzonym w grupach równoległych metodą podwójnie ślepej próby (RO-2455-302-RD) z udziałem pacjentów z ciężką POChP z towarzyszącym przewlekłym zapaleniem oskrzeli. W fazie przesiewowej wymagano, by u pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zaostrzenie w roku poprzedzającym badanie i pacjenci musieli stosować standardowe leczenie podtrzymujące w POChP przez co najmniej 12 tygodni. Łącznie 1323 pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej roflumilast w dawce 500 mikrogramów raz na dobę przez 12 tygodni (n=443), grupy otrzymującej roflumilast w dawce 500 mikrogramów co drugi dzień przez 4 tygodnie, a następnie roflumilast w dawce 500 mikrogramów raz na dobę przez 8 tygodni (n=439) lub grupy otrzymującej roflumilast w dawce 250 mikrogramów raz na dobę przez 4 tygodnie, a następnie roflumilast w dawce 500 mikrogramów raz na dobę przez 8 tygodni (n=441).

Przez cały czas trwania badania wynoszący 12 tygodni odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie z dowolnej przyczyny, był statystycznie znamiennej mniejszy u pacjentów początkowo otrzymujących roflumilast w dawce 250 mikrogramów raz na dobę przez 4 tygodnie, a następnie roflumilast w dawce 500 mikrogramów raz na dobę przez 8 tygodni (18,4%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi roflumilast w dawce 500 mikrogramów raz na dobę przez 12 tygodni (24,6%, iloraz szans 0,66; 95% CI [0,47; 0,93], p=0,017). Częstość przerwania leczenia wśród pacjentów otrzymujących dawkę 500 mikrogramów co drugi dzień przez 4 tygodnie, a następnie 500 mikrogramów raz na dobę przez 8 tygodni nie była statystycznie znamiennej różna od analogicznej częstości wśród pacjentów otrzymujących dawkę 500 mikrogramów raz na dobę przez 12 tygodni. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło związane z leczeniem działanie niepożądane będące przedmiotem zainteresowania (ang. *treatment emergent adverse event*, TEAE), zdefiniowane jako biegunka, nudności, ból głowy, zmniejszone łaknienie, bezsenność i ból brzucha (drugorzędowy punkt końcowy), był nominalnie statystycznie znamiennej mniejszy u pacjentów początkowo otrzymujących roflumilast w dawce 250 mikrogramów raz na dobę przez 4 tygodnie, a następnie roflumilast w dawce 500 mikrogramów raz na dobę przez 8 tygodni (45,4%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi roflumilast w dawce 500 mikrogramów raz na dobę przez 12 tygodni (54,2%, iloraz szans 0,63; 95% CI [0,47; 0,83], p=0,001). Odsetek pacjentów, u których wystąpiło TEAE będące przedmiotem zainteresowania, wśród osób otrzymujących dawkę 500 mikrogramów co drugi dzień przez 4 tygodnie, a następnie 500 mikrogramów raz na dobę przez 8 tygodni nie różnił się statystycznie znamiennej od

analogicznego odsetka wśród pacjentów otrzymujących dawkę 500 mikrogramów raz na dobę przez 12 tygodni.

U pacjentów otrzymujących dawkę 500 mikrogramów raz na dobę mediana zahamowania aktywności PDE4 wyniosła 1,2 (0,35; 2,03), a u pacjentów otrzymujących dawkę 250 mikrogramów raz na dobę mediana zahamowania aktywności PDE4 wyniosła 0,6 (0,20; 1,24). Długotrwałe podawanie leku w dawce 250 mikrogramów może nie wywołać wystarczającego zahamowania aktywności PDE4 powodującego działanie kliniczne. Dawka 250 mikrogramów raz na dobę jest dawką subterapeutyczną i należy ją stosować wyłącznie jako dawkę początkową przez pierwsze 28 dni (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań roflumilastu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc, (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Roflumilast u ludzi jest intensywnie metabolizowany z wytworzeniem głównego farmakodynamicznie czynnego metabolitu, N-tlenku roflumilastu. Ponieważ zarówno roflumilast, jak i N-tlenek roflumilastu biorą udział w hamowaniu aktywności PDE4 *in vivo*, wnioski z badań farmakokinetycznych oparte są na całkowitej aktywności hamującej PDE4 (tzn. całkowitej ekspozycji organizmu na roflumilast i N-tlenek roflumilastu).

Wchłanianie

Biodostępność bezwzględna roflumilastu po podaniu doustnym dawki 500 mikrogramów wynosi około 80%. Maksymalne stężenia roflumilastu w osoczu zwykle występują po około jednej godzinie (zakres od 0,5 do 2 godzin) od podania na czczo. Maksymalne stężenia metabolitu N-tlenku osiągnęte są po około ośmiu godzinach (zakres od 4 do 13 godzin). Spożywanie posiłków nie wpływa na całkowitą aktywność hamującą PDE4, ale opóźnia wystąpienie stężenia maksymalnego (t_{max}) roflumilastu o jedną godzinę oraz zmniejsza C_{max} w przybliżeniu o 40%. Jednakże, C_{max} i t_{max} N-tlenku roflumilastu pozostają niezmiennione.

Dystrybucja

Wiązanie roflumilastu i jego metabolitu N-tlenku z białkami osocza wynosi w przybliżeniu odpowiednio 99% i 97%. Objętość dystrybucji dla pojedynczej dawki 500 mikrogramów roflumilastu wynosi ok. 2,9 l/kg. Ze względu na właściwości fizyko-chemiczne, roflumilast jest łatwo dystrybuowany do narządów i tkanek, włączając tkankę tłuszczową myszy, chomika i szczura. Po wczesnej fazie dystrybucji z wyraźnym przenikaniem do tkanek, następuje faza wyraźnej eliminacji z tkanki tłuszczowej, najprawdopodobniej ze względu na nasilony rozkład związku macierzystego do N-tlenku roflumilastu. Badania na szczurach ze znakowanym radioaktywnie roflumilastem wykazały również nieznaczne przenikanie przez barierę krew-mózg. Brak jest dowodów na swoiste gromadzenie lub zatrzymywanie roflumilastu lub jego metabolitów w narządach i tkance tłuszczowej.

Metabolizm

Roflumilast jest intensywnie metabolizowany w reakcjach fazy I (cytochrom P450) i fazy II (sprzęganie). Głównym metabolitem stwierdzanym w osoczu krwi ludzkiej jest N-tlenek. Wartość pola powierzchni pod krzywą (ang. AUC) metabolitu N-tlenku w osoczu jest przeciętnie 10-krotnie większa niż wartość AUC roflumilastu w osoczu. Dlatego też uważa się, że metabolit N-tlenek jest głównym czynnikiem całkowitej aktywności hamującej PDE4 *in vivo*.

Badania *in vitro* i badania kliniczne interakcji sugerują, że przekształcanie roflumilastu do jego metabolitu N-tlenku odbywa się przy udziale CYP1A2 i 3A4. Na podstawie dalszych wyników badań *in vitro* na mikrosomach komórek wątroby ludzkiej wykazano, że stężenia terapeutyczne roflumilastu

i N-tlenku roflumilastu w osoczu nie hamują CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, ani 4A9/11. Dlatego też, prawdopodobieństwo istotnych interakcji z substancjami metabolizowanymi przez enzymy P450 jest małe. Dodatkowo, badania *in vitro* wykazały brak indukowania CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 lub 3A4/5 oraz tylko nieznaczne indukowanie aktywności CYP2B6 przez roflumilast.

Eliminacja

Klirens osoczowy po krótkim wlewie dożylnym roflumilastu wynosi około 9,6 l/godz. Po podaniu doustnym mediana efektywnego okresu półtrwania w osoczu roflumilastu i jego metabolitu N-tlenku, wynosi odpowiednio około 17 i 30 godzin. Stężenia w stanie stacjonarnym roflumilastu i jego metabolitu N-tlenku w osoczu uzyskuje się w przybliżeniu po 4 dniach w przypadku roflumilastu i 6 dniach w przypadku N-tlenku roflumilastu, przy dawkowaniu raz na dobę. Po podaniu dożylnym lub doustnym znakowanego radioaktywnie roflumilastu, około 20% radioaktywności wykrywano w kale i 70% w moczu w postaci nieaktywnych metabolitów.

Liniowość lub nielineowość

Farmakokinetyka roflumilastu i jego metabolitu N-tlenku jest proporcjonalnie zależna od dawki, w zakresie dawek od 250 mikrogramów do 1000 mikrogramów.

Specjalne grupy pacjentów

U osób w podeszłym wieku, u kobiet oraz u rasy nie-kaukaskiej całkowita aktywność leku hamująca PDE4 była zwiększona. Całkowita aktywność hamująca PDE4 była nieznacznie zmniejszona u osób palących. Żadnej z tych zmian nie uważa się za mającą znaczenie kliniczne. Nie jest zalecane dostosowanie dawki u tych pacjentów. Kombinacja czynników, takich jak niepalące kobiety rasy czarnej, może prowadzić do zwiększenia wpływu leku na organizm i przedłużającej się nietolerancji. W tym przypadku należy powtórnie rozważyć leczenie roflumilastem (patrz punkt 4.4).

W Badaniu RO-2455-404-DR w porównaniu z ogólną populacją, łączne działanie hamujące PDE4 określone na podstawie niezwiązanych frakcji *ex vivo* wynosiło o 15% więcej u pacjentów w wieku ≥ 75 lat i o 11% więcej u pacjentów z początkową masą ciała < 60 kg (patrz punkt 4.4).

Niewydolność nerek

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 10-30 ml/min) całkowita aktywność hamująca PDE4 była zmniejszona o 9%. Nie ma konieczności dostosowania dawki.

Niewydolność wątroby

Farmakokinetyka roflumilastu w dawce 250 mikrogramów raz na dobę, badana była u 16 pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby, klasyfikowaną jako niewydolność klasy A i B w skali Child-Pugha. U tych pacjentów, całkowita aktywność hamująca PDE4 zwiększona była o około 20% u pacjentów z niewydolnością wątroby klasy A w skali Child-Pugha i o około 90% u pacjentów z niewydolnością wątroby klasy B w skali Child-Pugha. Symulacje wskazują na proporcjonalność pomiędzy dawką 250 i 500 mikrogramów roflumilastu u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby. Niezbędne jest zachowanie ostrożności u pacjentów z niewydolnością wątroby klasy A w skali Child-Pugha (patrz punkt 4.2). Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby, klasyfikowaną jako niewydolność klasy B lub C w skali Child-Pugha, nie powinni przyjmować roflumilastu (patrz punkt 4.3).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak dowodów na działanie immunotoksyczne, uczulające skórę lub fototoksyczne.

U szczurów zaobserwowano nieznaczne zmniejszenie płodności samców w połączeniu z toksycznością dotyczącą najądrzy. U innych gryzoni lub gatunków nienależących do gryzoni, w tym małp, mimo większej ekspozycji nie występowała toksyczność dotycząca najądrzy, ani zmiany parametrów nasienia.

W jednym z dwóch badań dotyczących rozwoju płodowego u szczurów, w przypadku dawki toksycznej dla matki zaobserwowano większą częstość występowania niepełnego kostnienia kości czaszki. W jednym z trzech badań dotyczących płodności oraz rozwoju płodowego u szczurów, zaobserwowano utratę zarodków po implantacji. Utraty zarodków po implantacji nie obserwowano u królików. U myszy zaobserwowano przedłużenie czasu trwania ciąży.

Znaczenie tych danych dla ludzi nie jest znane.

Najbardziej istotne działania dotyczące bezpieczeństwa, pochodzące z badań farmakologicznych oraz toksykologicznych, wystąpiły przy dawkach i ekspozycji większych niż przeznaczone do stosowania klinicznego. Obserwowano głównie zaburzenia żołądka i jelit (tzn. wymioty, zwiększone wydzielanie żołądkowe, nadżerki błony śluzowej żołądka, zapalenie jelita) oraz zaburzenia serca (tzn. krwotoki ogniskowe, złogi hemosyderyny i nacieki komórek limfohistiocytarnych w prawym przedsionku serca u psów, oraz obniżone ciśnienie krwi i przyspieszone bicie serca u szczurów, świnek morskich i psów).

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz w badaniach rakotwórczości zaobserwowano specyficzną dla gryzoni toksyczność dotyczącą błony śluzowej nosa. Działanie to wydaje się być spowodowane substancją pośrednią N-tlenkiem ADCP (4-amino-3,5-dichloro-pirydyny), powstającym specyficznym w nabłonku węchowym u gryzoni, ze szczególnym powinowactwem do wiązania u tych gatunków (tzn. myszy, szczura i chomika).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Powidon
Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromeloz
Makrogol (4000)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium zawierające po 10, 14, 28, 30, 84, 90 lub 98 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/636/001 10 tabletek powlekanych
EU/1/10/636/002 30 tabletek powlekanych
EU/1/10/636/003 90 tabletek powlekanych
EU/1/10/636/004 14 tabletek powlekanych
EU/1/10/636/005 28 tabletek powlekanych
EU/1/10/636/006 84 tabletki powlekane
EU/1/10/636/007 98 tabletek powlekanych

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 lipca 2010 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 maja 2020 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI LUB WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI LUB WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
ZEWNĘTRZNE TEKTUROWE PUDEŁKO NA BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Daxas 250 mikrogramów tabletki
roflumilast

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki zawiera 250 mikrogramów roflumilastu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Szczegółowe informacje zawarte są w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 tabletek – opakowanie startowe zawierające 28 tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/636/008 28 tabletek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Daxas 250 µg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Daxas 250 mikrogramów tabletki
roflumilast

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca (logo AstraZeneca)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE TEKTUROWE PUDEŁKO NA BLISTER****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Daxas 500 mikrogramów tabletki powlekane
roflumilast

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki zawiera 500 mikrogramów roflumilastu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Szczegółowe informacje zawarte są w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
84 tabletki powlekane
90 tabletek powlekanych
98 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/636/001	10 tabletek powlekanych
EU/1/10/636/002	30 tabletek powlekanych
EU/1/10/636/003	90 tabletek powlekanych
EU/1/10/636/004	14 tabletek powlekanych
EU/1/10/636/005	28 tabletek powlekanych
EU/1/10/636/006	84 tabletki powlekane
EU/1/10/636/007	98 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

daxas 500 µg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Daxas 500 mikrogramów tabletki
roflumilast

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca (logo AstraZeneca)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER OZNACZONY DNIAМИ TYGODNIA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Daxas 500 mikrogramów tabletki
roflumilast

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca (logo AstraZeneca)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

Poniedziałek Wtorek Środa Czwartek Piątek Sobota Niedziela

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Daxas 250 mikrogramów tabletki roflumilast

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Daxas i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Daxas
3. Jak przyjmować lek Daxas
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Daxas
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Daxas i w jakim celu się go stosuje

Daxas zawiera substancję czynną roflumilast, która jest lekiem o działaniu przeciwzapalnym, nazywanym inhibitorem fosfodiesterazy 4. Roflumilast zmniejsza aktywność fosfodiesterazy 4, białka naturalnie występującego w komórkach. Ograniczenie aktywności tego białka, powoduje zmniejszenie stanu zapalnego w płucach. Pomaga to zatrzymać postępujące zężenie się dróg oddechowych w przebiegu **przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)**. W ten sposób lek Daxas zmniejsza u tych chorych problemy z oddychaniem.

Daxas stosowany jest w leczeniu podtrzymującym ciężkiej postaci POChP u dorosłych z częstymi przypadkami pogorszenia objawów POChP (tzw. zaostrzenie) w przeszłości i u których występuje przewlekłe zapalenie oskrzeli. POChP jest to przewlekła choroba płuc powodująca zężenie dróg oddechowych (obturacyę) oraz ich obrzęk i podrażnienie (zapalenie). Prowadzi do wystąpienia objawów, takich jak kaszel, świsty przy oddychaniu, ucisk w klatce piersiowej lub trudności w oddychaniu. Daxas należy stosować jednocześnie z lekami rozszerzającymi oskrzela.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Daxas

Kiedy nie przyjmować leku Daxas

- jeśli pacjent ma uczulenie na roflumilast lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli pacjent ma umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Daxas należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Nagły napad duszności

Lek Daxas nie jest przeznaczony do leczenia nagłego napadu duszności (ostrych skurczów oskrzeli). W celu złagodzenia nagłego napadu duszności bardzo ważne jest, aby lekarz zapewnił pacjentowi inny lek będący w stanie złagodzić taki napad. Lek ten pacjent powinien mieć zawsze przy sobie. Lek Daxas nie będzie skuteczny w takiej sytuacji.

Masa ciała

Pacjenci powinni regularnie kontrolować masę ciała. Należy poinformować lekarza, jeśli podczas przyjmowania leku pacjent zaobserwuje niezamierzoną utratę masy ciała (niezwiązaną z dietą lub ćwiczeniami).

Inne choroby

Nie zaleca się stosowania leku Daxas, jeśli u pacjenta występuje jedna lub więcej z następujących chorób:

- ciężkie choroby immunologiczne, takie jak zakażenie wirusem HIV, stwardnienie rozsiane (SM), toczeń rumieniowaty (SLE) lub postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (PML)
- ciężkie ostre choroby zakaźne, takie jak ostre zapalenie wątroby
- nowotwory (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego, będącego typem wolno rozwijającego się raka skóry)
- lub ciężka niewydolność serca.

Brak odpowiedniego doświadczenia dotyczącego stosowania leku Daxas w tych grupach pacjentów. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta zdiagnozowano którąkolwiek z wymienionych chorób.

Doświadczenie dotyczące stosowania leku Daxas u pacjentów z gruźlicą, wirusowym zapaleniem wątroby, zakażeniem wirusem opryszczki lub półpaśca w wywiadzie, jest również ograniczone. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występuje którakolwiek z wymienionych chorób.

Objawy, na które pacjent powinien zwrócić uwagę

Podczas pierwszych tygodni stosowania leku Daxas może wystąpić biegunka, nudności, ból brzucha lub ból głowy. Należy poinformować lekarza, jeśli wymienione działania niepożądane nie ustąpią w trakcie pierwszych tygodni leczenia.

Nie jest zalecane stosowanie produktu Daxas u pacjentów z depresją z towarzyszącymi myślami lub zachowaniami samobójczymi w wywiadzie. Może również wystąpić bezsenność, niepokój, nerwowość lub nastrój depresyjny. Przed rozpoczęciem zażywania leku Daxas, należy poinformować lekarza, jeżeli u pacjenta występuje którykolwiek z wymienionych objawów lub jeżeli pacjent przyjmuje jakiegokolwiek dodatkowe leki, ponieważ niektóre z nich mogą zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia wymienionych działań niepożądanych. Pacjent lub osoby sprawujące nad nim opiekę muszą również niezwłocznie poinformować lekarza, jeżeli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek zmiany w zachowaniu lub nastroju, lub jakiegokolwiek myśli samobójcze.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać tego leku dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Daxas a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w szczególności o:

- lekach zawierających teofilinę (leki stosowane w leczeniu chorób układu oddechowego) lub
- lekach, takich jak metotreksat, azatiopryna, infliksymab, etanercept lub długotrwale przyjmowanych doustnie kortykosteroidach, stosowanych w leczeniu chorób immunologicznych;
- lekach zawierających fluwoksaminę (lek stosowany w leczeniu zaburzeń lęków i depresji), enoksacynę (lek stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych) lub cymetydynę (lek stosowany w leczeniu wrzodów żołądka lub zgagi).

Działanie leku Daxas może być zmniejszone, jeżeli przyjmowany jest on jednocześnie z ryfampicyną (antybiotyk) lub z fenobarbitem, karbamazepiną lub fenytoiną (leki przepisywane zazwyczaj w leczeniu padaczki). Należy zwrócić się po poradę do lekarza prowadzącego.

Daxas może być przyjmowany z innymi lekami stosowanymi w leczeniu POChP, takimi jak wziewne lub doustne kortykosteroidy lub leki rozszerzające oskrzela. Nie należy przerywać przyjmowania tych leków ani zmniejszać ich dawek, chyba że tak zaleci lekarz prowadzący.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Ponieważ lek Daxas może być niebezpieczny dla nienarodzonego dziecka, nie należy zachodzić w ciążę oraz należy stosować skuteczną metodę antykoncepcyjną w trakcie leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Daxas nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Daxas zawiera laktozę

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak przyjmować lek Daxas

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- **Przez pierwsze 28 dni** – zalecana dawka początkowa to jedna tabletka 250 mikrogramów raz na dobę.
 - Dawka początkowa jest dawką małą, mającą pomóc organizmowi pacjenta przyzwycząć się do leku przed rozpoczęciem przyjmowania pełnej dawki. Ta mała dawka leku nie zapewnia pełnego działania leczniczego – dlatego ważne jest, by po 28 dniach rozpocząć leczenie pełną dawką leku (zwaną „dawką podtrzymującą”).
- **Po 28 dniach** – zalecana dawka podtrzymująca to jedna tabletka 500 mikrogramów przyjmowana raz na dobę.

Tabletkę należy połknąć z odpowiednią ilością wody. Lek można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia. Tabletkę należy przyjmować każdego dnia o tej samej porze.

W celu uzyskania korzystnego działania leczniczego może być konieczne przyjmowanie leku Daxas przez kilka tygodni.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Daxas

U pacjenta, który przyjął więcej tabletek niż zalecane, mogą wystąpić następujące objawy: ból głowy, nudności, biegunka, zawroty głowy, kołatanie serca, uczucie pustki w głowie, potliwość i niskie ciśnienie krwi. Należy natychmiast poinformować lekarza lub farmaceutę. Jeśli to możliwe, należy wziąć ze sobą lek i tę ulotkę.

Pominięcie przyjęcia leku Daxas

W przypadku nieprzyjęcia tabletki leku o zwykłej porze, należy wziąć lek tak szybko jak jest to możliwe tego samego dnia. Jeżeli pacjent zapomniał przyjąć tabletkę leku Daxas jednego dnia, należy zażyć kolejną tabletkę następnego dnia o zwykłej porze. Należy kontynuować przyjmowanie leku o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Daxas

W celu utrzymania kontroli czynności płuc ważne jest, aby kontynuować przyjmowanie leku Daxas tak długo jak zalecił lekarz, nawet jeśli objawy ustąpiły.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W trakcie pierwszych tygodni leczenia lekiem Daxas u pacjenta mogą wystąpić biegunka, nudności, ból brzucha lub ból głowy. Należy poinformować lekarza, jeśli te działania niepożądane nie ustąpią w ciągu pierwszych tygodni leczenia.

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie. W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki występowania myśli i zachowań samobójczych (w tym samobójstw). Należy natychmiast poinformować lekarza w przypadku wystąpienia jakichkolwiek myśli samobójczych. U pacjenta może również wystąpić bezsenność (często), niepokój (niezbyt często), nerwowość (rzadko), napad paniki (rzadko) lub nastrój depresyjny (rzadko).

Niezbyt często mogą wystąpić reakcje alergiczne. Reakcje alergiczne mogą dotyczyć skóry i rzadko spowodować obrzęk powiek, twarzy, warg i języka, który może powodować trudności w oddychaniu i (lub) spadek ciśnienia krwi i przyspieszone bicie serca. W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych, należy przerwać przyjmowanie leku Daxas i natychmiast skontaktować się z lekarzem, lub natychmiast udać się na oddział ratunkowy w najbliższym szpitalu. Należy zabrać ze sobą wszystkie leki i tę ulotkę i udzielić na miejscu pełnej informacji na temat przyjmowanych obecnie leków.

Pozostałe działania niepożądane to:

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów)

- biegunka, nudności, ból brzucha
- zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie apetytu
- ból głowy.

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów)

- drżenie, uczucie wirowania w głowie (zawroty głowy), zawroty głowy
- uczucie szybkiego lub nieregularnego bicia serca (kołatanie serca)
- zapalenie błony śluzowej żołądka, wymioty
- kwaśne odbijanie (zarzucanie kwasu żołądkowego do przełyku), niestrawność
- wysypka
- ból mięśni, osłabienie mięśni lub kurcze mięśni
- ból pleców
- uczucie osłabienia lub zmęczenia, złe samopoczucie.

Rzadko występujące działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów)

- powiększenie piersi u mężczyzn
- osłabienie odczuwania smaku
- zakażenia dróg oddechowych (z wyjątkiem zapalenia płuc)
- krwawe stolce, zaparcia
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych lub mięśniowych (obserwowane w badaniach krwi)
- bąble pokrzywkowe (pokrzywka).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Daxas

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po określeniu „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Daxas

Substancją czynną leku jest roflumilast.

Każda tabletką Daxas 250 mikrogramów zawiera 250 mikrogramów roflumilastu. Pozostałe składniki to: laktoza jednowodna (patrz punkt 2 „Lek Daxas zawiera laktozę”), skrobia kukurydziana, powidon, magnezu stearynian.

Jak wygląda lek Daxas i co zawiera opakowanie

Lek Daxas 250 mikrogramów to tabletki w kolorze białym lub białawym, z wytłoczonym „D” po jednej stronie i „250” po drugiej stronie tabletki.

Każde opakowanie zawiera 28 tabletek.

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd

Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor
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: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Daxas 500 mikrogramów tabletki powlekane roflumilast

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Daxas i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Daxas
3. Jak przyjmować lek Daxas
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Daxas
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Daxas i w jakim celu się go stosuje

Daxas zawiera substancję czynną roflumilast, która jest lekiem o działaniu przeciwzapalnym, nazywanym inhibitorem fosfodiesterazy 4. Roflumilast zmniejsza aktywność fosfodiesterazy 4, białka naturalnie występującego w komórkach. Ograniczenie aktywności tego białka, powoduje zmniejszenie stanu zapalnego w płucach. Pomaga to zatrzymać postępujące zężenie się dróg oddechowych w przebiegu **przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)**. W ten sposób lek Daxas zmniejsza u tych chorych problemy z oddychaniem.

Daxas stosowany jest w leczeniu podtrzymującym ciężkiej postaci POChP u dorosłych z częstymi przypadkami pogorszenia objawów POChP (tzw. zaostrzenie) w przeszłości i u których występuje przewlekłe zapalenie oskrzeli. POChP jest to przewlekła choroba płuc powodująca zężenie dróg oddechowych (obturacyę) oraz ich obrzęk i podrażnienie (zapalenie). Prowadzi do wystąpienia objawów, takich jak kaszel, świsty przy oddychaniu, ucisk w klatce piersiowej lub trudności w oddychaniu. Daxas należy stosować jednocześnie z lekami rozszerzającymi oskrzela.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Daxas

Kiedy nie przyjmować leku Daxas

- jeśli pacjent ma uczulenie na roflumilast lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli pacjent ma umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Daxas należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Nagły napad duszności

Lek Daxas nie jest przeznaczony do leczenia nagłego napadu duszności (ostrych skurczów oskrzeli). W celu złagodzenia nagłego napadu duszności bardzo ważne jest, aby lekarz zapewnił pacjentowi inny lek będący w stanie złagodzić taki napad. Lek ten pacjent powinien mieć zawsze przy sobie. Lek Daxas nie będzie skuteczny w takiej sytuacji.

Masa ciała

Pacjenci powinni regularnie kontrolować masę ciała. Należy poinformować lekarza, jeśli podczas przyjmowania leku pacjent zaobserwuje niezamierzoną utratę masy ciała (niezwiązaną z dietą lub ćwiczeniami).

Inne choroby

Nie zaleca się stosowania leku Daxas, jeśli u pacjenta występuje jedna lub więcej z następujących chorób:

- ciężkie choroby immunologiczne, takie jak zakażenie wirusem HIV, stwardnienie rozsiane (SM), toczeń rumieniowaty (SLE) lub postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa (PML)
- ciężkie ostre choroby zakaźne, takie jak ostre zapalenie wątroby
- nowotwory (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego, będącego typem wolno rozwijającego się raka skóry)
- lub ciężka niewydolność serca.

Brak odpowiedniego doświadczenia dotyczącego stosowania leku Daxas w tych grupach pacjentów. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta zdiagnozowano którąkolwiek z wymienionych chorób.

Doświadczenie dotyczące stosowania leku Daxas u pacjentów z gruźlicą, wirusowym zapaleniem wątroby, zakażeniem wirusem opryszczki lub półpaśca w wywiadzie, jest również ograniczone. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występuje którąkolwiek z wymienionych chorób.

Objawy, na które pacjent powinien zwrócić uwagę

Podczas pierwszych tygodni stosowania leku Daxas może wystąpić biegunka, nudności, ból brzucha lub ból głowy. Należy poinformować lekarza, jeśli wymienione działania niepożądane nie ustąpią w trakcie pierwszych tygodni leczenia.

Nie jest zalecane stosowanie produktu Daxas u pacjentów z depresją z towarzyszącymi myślami lub zachowaniami samobójczymi w wywiadzie. Może również wystąpić bezsenność, niepokój, nerwowość lub nastrój depresyjny. Przed rozpoczęciem zażywania leku Daxas, należy poinformować lekarza, jeżeli u pacjenta występuje którykolwiek z wymienionych objawów lub jeżeli pacjent przyjmuje jakiegokolwiek dodatkowe leki, ponieważ niektóre z nich mogą zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia wymienionych działań niepożądanych. Pacjent lub osoby sprawujące nad nim opiekę muszą również niezwłocznie poinformować lekarza, jeżeli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek zmiany w zachowaniu lub nastroju, lub jakiegokolwiek myśli samobójcze.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać tego leku dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Daxas a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w szczególności o:

- lekach zawierających teofilinę (leki stosowane w leczeniu chorób układu oddechowego) lub
- lekach, takich jak metotreksat, azatiopryna, infliksymab, etanercept lub długotrwale przyjmowanych doustnie kortykosteroidach, stosowanych w leczeniu chorób immunologicznych;
- lekach zawierających fluwoksaminę (lek stosowany w leczeniu zaburzeń lęków i depresji), enoksacynę (lek stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych) lub cymetydynę (lek stosowany w leczeniu wrzodów żołądka lub zgagi).

Działanie leku Daxas może być zmniejszone, jeżeli przyjmowany jest on jednocześnie z ryfampicyną (antybiotyk) lub z fenobarbitem, karbamazepiną lub fenytoiną (leki przepisywane zazwyczaj w leczeniu padaczki). Należy zwrócić się po poradę do lekarza prowadzącego.

Daxas może być przyjmowany z innymi lekami stosowanymi w leczeniu POChP, takimi jak wziewne lub doustne kortykosteroidy lub leki rozszerzające oskrzela. Nie należy przerywać przyjmowania tych leków ani zmniejszać ich dawek, chyba że tak zaleci lekarz prowadzący.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Ponieważ lek Daxas może być niebezpieczny dla nienarodzonego dziecka, nie należy zachodzić w ciążę oraz należy stosować skuteczną metodę antykoncepcyjną w trakcie leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Daxas nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Daxas zawiera laktozę

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak przyjmować lek Daxas

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- **Przez pierwsze 28 dni** – zalecana dawka początkowa to jedna tabletka 250 mikrogramów raz na dobę.
 - Dawka początkowa jest dawką małą, mającą pomóc organizmowi pacjenta przyzwycząć się do leku przed rozpoczęciem przyjmowania pełnej dawki. Ta mała dawka leku nie zapewnia pełnego działania leczniczego – dlatego ważne jest, by po 28 dniach rozpocząć leczenie pełną dawką leku (zwaną „dawką podtrzymującą”).
- **Po 28 dniach** – zalecana dawka podtrzymująca to jedna tabletka 500 mikrogramów przyjmowana raz na dobę.

Tabletkę należy połknąć z odpowiednią ilością wody. Lek można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia. Tabletkę należy przyjmować każdego dnia o tej samej porze.

W celu uzyskania korzystnego działania leczniczego może być konieczne przyjmowanie leku Daxas przez kilka tygodni.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Daxas

U pacjenta, który przyjął więcej tabletek niż zalecane, mogą wystąpić następujące objawy: ból głowy, nudności, biegunka, zawroty głowy, kołatanie serca, uczucie pustki w głowie, potliwość i niskie ciśnienie krwi. Należy natychmiast poinformować lekarza lub farmaceutę. Jeśli to możliwe, należy wziąć ze sobą lek i tę ulotkę.

Pominięcie przyjęcia leku Daxas

W przypadku nieprzyjęcia tabletki leku o zwykłej porze, należy wziąć lek tak szybko jak jest to możliwe tego samego dnia. Jeżeli pacjent zapomniał przyjąć tabletkę leku Daxas jednego dnia, należy zażyć kolejną tabletkę następnego dnia o zwykłej porze. Należy kontynuować przyjmowanie leku o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Daxas

W celu utrzymania kontroli czynności płuc ważne jest, aby kontynuować przyjmowanie leku Daxas tak długo jak zalecił lekarz, nawet jeśli objawy ustąpiły.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W trakcie pierwszych tygodni leczenia lekiem Daxas u pacjenta mogą wystąpić biegunka, nudności, ból brzucha lub ból głowy. Należy poinformować lekarza, jeśli te działania niepożądane nie ustąpią w ciągu pierwszych tygodni leczenia.

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie. W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki występowania myśli i zachowań samobójczych (w tym samobójstw). Należy natychmiast poinformować lekarza w przypadku wystąpienia jakichkolwiek myśli samobójczych. U pacjenta może również wystąpić bezsenność (często), niepokój (niezbyt często), nerwowość (rzadko), napad paniki (rzadko) lub nastrój depresyjny (rzadko).

Niezbyt często mogą wystąpić reakcje alergiczne. Reakcje alergiczne mogą dotyczyć skóry i rzadko spowodować obrzęk powiek, twarzy, warg i języka, który może powodować trudności w oddychaniu i (lub) spadek ciśnienia krwi i przyspieszone bicia serca. W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych, należy przerwać przyjmowanie leku Daxas i natychmiast skontaktować się z lekarzem, lub natychmiast udać się na oddział ratunkowy w najbliższym szpitalu. Należy zabrać ze sobą wszystkie leki i tę ulotkę i udzielić na miejscu pełnej informacji na temat przyjmowanych obecnie leków.

Pozostałe działania niepożądane to:

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów)

- biegunka, nudności, ból brzucha
- zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie apetytu
- ból głowy.

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów)

- drżenie, uczucie wirowania w głowie (zawroty głowy), zawroty głowy
- uczucie szybkiego lub nieregularnego bicia serca (kołatanie serca)
- zapalenie błony śluzowej żołądka, wymioty
- kwaśne odbijanie (zarzucanie kwasu żołądkowego do przełyku), niestrawność
- wysypka
- ból mięśni, osłabienie mięśni lub kurcze mięśni
- ból pleców
- uczucie osłabienia lub zmęczenia, złe samopoczucie.

Rzadko występujące działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów)

- powiększenie piersi u mężczyzn
- osłabienie odczuwania smaku
- zakażenia dróg oddechowych (z wyjątkiem zapalenia płuc)
- krwawe stolce, zaparcia
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych lub mięśniowych (obserwowane w badaniach krwi)
- bąble pokrzywkowe (pokrzywka).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Daxas

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po określeniu „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Daxas

Substancją czynną leku jest roflumilast.

Każda tabletką powlekana (tabletką) zawiera 500 mikrogramów roflumilastu.

- Pozostałe składniki to:
 - Rdzeń: laktoza jednowodna (patrz punkt 2 „Lek Daxas zawiera laktozę”), skrobia kukurydziana, powidon, magnezu stearynian.
 - Otoczka: hypromeloza, makrogol (4000), tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172).

Jak wygląda lek Daxas i co zawiera opakowanie

Lek Daxas 500 mikrogramów to żółte tabletki powlekane w kształcie litery D z wytłoczonym „D” po jednej stronie.

Każde opakowanie zawiera 10, 14, 28, 30, 84, 90 lub 98 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>