

**PŘÍLOHA I**

**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Daxas 250 mikrogramů tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje roflumilastum 250 mikrogramů.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 49,7 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílá až téměř bílá kulatá tableta o průměru 5 mm s vyraženým „D“ na jedné straně a „250“ na druhé straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Daxas je indikován k udržovací léčbě těžké chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN)(s post-bronchodilatační hodnotou FEV1 pod 50 % náležitých hodnot) spojené s chronickou bronchitidou u dospělých pacientů s anamnézou častých exacerbací jako přídatná terapie k bronchodilatační léčbě.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

##### *Počáteční dávka*

Doporučená počáteční dávka je jedna tableta 250 mikrogramů roflumilastu jednou denně po dobu 28 dnů.

Tato počáteční dávka je určena ke snížení vzniku nežádoucích účinků a počtu pacientů, kteří přeruší zahajovací léčbu, jedná se však o subterapeutickou dávku. Proto má být dávka 250 mikrogramů použita pouze jako počáteční dávka (viz body 5.1 a 5.2).

##### *Udržovací dávka*

Po 28 dnech léčby musí být počáteční dávka 250 mikrogramů upravena na jednu tabletu 500 mikrogramů roflumilastu jednou denně.

K dosažení plného účinku je třeba užívat roflumilast 500 mikrogramů po dobu více týdnů (viz body 5.1 a 5.2). Roflumilast 500 mikrogramů byl hodnocen v klinických studiích po dobu až jednoho roku a je určen k udržovací léčbě.

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti*

Není nutná úprava dávkování.

##### *Porucha funkce ledvin*

Není nutná úprava dávkování.

### *Porucha funkce jater*

Klinické údaje týkající se použití roflumilastu u pacientů s lehkou poruchou funkce jater stupně A podle Child-Pugh klasifikace nejsou dostatečné k doporučení úpravy dávkování (viz bod 5.2), a proto má být přípravek Daxas u těchto pacientů používán s opatrností.

Pacienti se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater stupně B nebo C podle Child-Pugh klasifikace nesmí přípravek Daxas užívat (viz bod 4.3).

### *Pediatrická populace*

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

### Způsob podání

Perorální podání.

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

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Středně těžká nebo těžká porucha funkce jater (stupeň B nebo C podle Child-Pugh klasifikace).

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

Každého pacienta je třeba informovat o možných rizicích při užívání přípravku Daxas a upozorněních pro bezpečné užívání.

### Záchranné léčivé přípravky

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

### Snížení hmotnosti

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

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

### Zvláštní klinické stavy

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

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

### Psychiatrické poruchy

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

### Přetrvávající nesnášenlivost

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

### Tělesná hmotnost <60 kg

U pacientů s počáteční tělesnou hmotností < 60 kg může vést léčba roflumilastem k vyššímu riziku poruch spánku (zejména nespavosti) z důvodu vyššího celkového inhibičního účinku na PDE4 zjištěného u těchto pacientů (viz bod 4.8).

### Teofylin

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

### Obsah laktózy

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

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

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

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

Podání induktoru enzymů cytochromu P450 rifampicinu vedlo ke snížení celkového inhibičního účinku na PDE4 asi o 60 %. Proto použití silných induktorů enzymů cytochromu P450 (např. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin) může snížit terapeutickou účinnost roflumilastu. Z tohoto důvodu se nedoporučuje podávat roflumilast pacientům užívajícím silné induktory enzymů cytochromu P450.

Klinické studie interakcí s inhibitory CYP3A4 erytromycinem a ketokonazolem ukázaly zvýšení celkového inhibičního účinku na PDE4 o 9 %. Souběžné podávání s teofylinem vedlo ke zvýšení celkového inhibičního účinku na PDE4 o 8 % (viz bod 4.4). Ve studii interakcí s perorální antikoncepcí obsahující gestoden a etinylestradiol se celkový inhibiční účinek na PDE4 zvýšil o 17 %. U pacientů užívajících tyto léčivé látky není potřeba upravovat dávku.

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

Souběžné podávání s antacidem (kombinovaný přípravek obsahující hydroxid hlinitý a hydroxid hořečnatý) nevedlo ke změně absorpce či farmakokinetiky roflumilastu nebo jeho N-oxidu.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku je třeba poučit, aby během léčby používaly účinnou metodu antikoncepce. Roflumilast se nedoporučuje podávat ženám ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepční prostředky.

##### Těhotenství

Údaje o podávání roflumilastu těhotným ženám jsou omezené.

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

Bylo prokázáno, že u březích potkanů roflumilast prochází placentou.

##### Kojení

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

##### Fertilita

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

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Daxas nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou průjem (5,9 %), snížení hmotnosti (3,4 %), nauzea (2,9 %), bolest břicha (1,9 %) a bolest hlavy (1,7 %). Nežádoucí účinky se obvykle vyskytly během prvních týdnů léčby a většinou vymizely s pokračující léčbou.

## Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V následující tabulce jsou frekvence výskytu nežádoucích účinků uvedeny podle klasifikace MedDRA:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

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

Četnost	Časté	Méně časté	Vzácné
<b>Třída orgánových systémů</b>			
<b>Poruchy imunitního systému</b>		Hypersenzitivita	Angioedém
<b>Endokrinní poruchy</b>			Gynekomastie
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Snížení hmotnosti Snížení chuti k jídlu		
<b>Psychiatrické poruchy</b>	Nespavost	Úzkost	Sebevražedné myšlenky a chování Deprese Nervozita Panická ataka
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolest hlavy	Tremor Vertigo Závrať	Dysgeusie
<b>Srdeční poruchy</b>		Palpitace	
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>			Infekce dýchacích cest (kromě pneumonie)
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Průjem Nauzea Bolest břicha	Gastritida Zvracení Refluxní choroba jícnu Dyspepsie	Hematochezie Zácpa
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>			Gamaglutamyltransferáza zvýšená Aspartátaminotransferáza (AST) zvýšená
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>		Vyrážka	Kopřivka
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>		Svalové spasmy a svalová slabost Myalgie Bolest zad	Kreatinfosfokináza (CPK) v krvi zvýšená
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		Malátnost Astenie Únava	

## Popis vybraných nežádoucích účinků

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

## Další zvláštní populace

### *Starší pacienti*

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

### *Tělesná hmotnost <60 kg*

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

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

V průběhu studie RO-2455-404-RD byl u pacientů souběžně léčených roflumilastem a dlouhodobě působícími antagonisty muskarinových receptorů (LAMA) plus souběžně léčených inhalačními kortikosteroidy (ICS) a dlouhodobě působícími beta<sub>2</sub> agonisty (LABA) pozorován vyšší výskyt snížení tělesné hmotnosti, snížené chuti k jídlu, bolesti hlavy a deprese než u pacientů léčených pouze souběžným podáváním roflumilastu, ICS a LABA. Rozdíl ve výskytu mezi roflumilastem a placebem byl kvantitativně větší při souběžném podávání LAMA u snížení hmotnosti (7,2 % vs. 4,2 %), snížení chuti k jídlu (3,7 % vs. 2,0 %), bolesti hlavy (2,4 % vs. 1,1 %) a deprese (1,4 % vs. -0,3 %).

## Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

## **4.9 Předávkování**

### Příznaky

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

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

### Léčba

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

#### Mechanismus účinku

Roflumilast, inhibitor PDE4, je nesteroidní protizánětlivá látka působící na systémový a plicní zánět spojený s CHOPN. Mechanismem účinku je inhibice PDE4, což je hlavní enzym metabolizující cyklický adenosinmonofosfát (cAMP), který se nachází ve strukturálních a zánětlivých buňkách významných pro patogenezi CHOPN. Roflumilast působí na varianty řetězce PDE4A, 4B a 4D s podobnou potencí na nanomolární úrovni. Afinitita vůči variantě řetězce PDE4C je 5x až 10x nižší. Tento mechanismus účinku a selektivita platí i pro roflumilast N-oxid, který je hlavním aktivním metabolitem roflumilastu.

#### Farmakodynamické účinky

Inhibice PDE4 vede ke zvýšení intracelulárních hladin cAMP a v experimentálních modelech, zmírňuje poruchu funkce leukocytů, buněk vaskulárních hladkých svalů v dýchacích cestách a plicích, endoteliálních buněk a epiteliálních buněk v dýchacích cestách a fibroblastů, souvisejících s CHOPN. Po *in vitro* stimulaci lidských neutrofilů, monocytů, makrofágů či lymfocytů, roflumilast a roflumilast N-oxid brání uvolňování zánětlivých mediátorů, např. leukotrienu B<sub>4</sub>, reaktivních druhů kyslíku, tumor nekrotizujícího faktoru  $\alpha$ , interferonu  $\gamma$  a granzymu B.

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

#### Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

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



33,1 %). Roflumilast významně snížil frekvenci exacerbací ve srovnání s placebem v podskupině pacientů se středně těžkou CHOPN.

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

Do dvou podpůrných jednoletých studií (M2-111 a M2-112) bylo zařazeno a randomizováno celkem 2690 pacientů. Na rozdíl od dvou konfirmačních studií však nebyla pro zařazení pacientů požadována anamnéza chronické bronchitidy a exacerbací CHOPN. Inhalační kortikosteroidy byly používány u 809 (61 %) pacientů léčených roflumilastem, avšak podávání LABA a teofylinu bylo zakázáno. Roflumilast 500 mikrogramů podávaný jednou denně významně zlepšil funkci plic ve srovnání s placebem, průměrně o 51 ml ( $FEV_1$  před podáním bronchodilatancia,  $p < 0,0001$ ) a o 53 ml ( $FEV_1$  po podání bronchodilatancia,  $p < 0,0001$ ). Četnost exacerbací (dle definice v protokolech) nebyla roflumilastem v jednotlivých studiích významně snížena (relativní snížení rizika 13,5 % ve studii M2-111 a 6,6 % ve studii M2-112;  $p =$  nesignifikantní). Četnost nežádoucích příhod byla nezávislá na souběžné léčbě inhalačními kortikosteroidy.

Do dvou šestiměsíčních podpůrných studií (M2-127 a M2-128) byli zařazeni pacienti s anamnézou CHOPN po dobu nejméně 12 měsíců před začátkem studie. Obě studie zařadily středně vážně či vážně nemocné pacienty s ireverzibilní obstrukcí dýchacích cest a  $FEV_1$  40 % až 70 % náležité hodnoty. Roflumilast nebo placebo byly přidány k prováděné léčbě dlouhodobě působícím bronchodilatanciem, zejména salmeterolem ve studii M2-127 nebo tiotropiem ve studii M2-128. V obou šestiměsíčních studiích se hodnota  $FEV_1$  před podáním bronchodilatancia významně zlepšila o 49 ml (primární ukazatel,  $p < 0,0001$ ) nad rámec bronchodilatačního účinku souběžné léčby salmeterolem ve studii M2-127 a o 80 ml (primární ukazatel,  $p < 0,0001$ ) nad rámec účinku souběžné léčby tiotropiem ve studii M2-128.

Studie RO-2455-404-RD byla jednoletá studie u pacientů s CHOPN a s  $FEV_1 < 50$  % normální předpovědní hodnoty před podáním bronchodilatancia a s anamnézou častých exacerbací na začátku léčby. Studie posuzovala účinnost roflumilastu na četnost exacerbací CHOPN u pacientů léčených fixními kombinacemi LABA a inhalačních kortikosteroidů ve srovnání s placebem. Celkem bylo randomizováno 1935 pacientů k dvojité zaslepené medikaci a přibližně 70 % z nich užívalo v průběhu studie také dlouhodobě působící antagonisty muskarinových receptorů (LAMA). Primárním cílovým ukazatelem bylo snížení četnosti středně těžkých nebo těžkých exacerbací CHOPN u jednoho pacienta za rok. Četnost těžkých exacerbací CHOPN a změny  $FEV_1$  byly hodnoceny jako klíčové sekundární cílové ukazatele.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Studie titrace počáteční dávky

Snášitelnost roflumilastu byla hodnocena ve 12týdenní randomizované, dvojitě zaslepené studii v paralelních větvích (RO-2455-302-RD) u pacientů s těžkou CHOPN spojenou s chronickou bronchitidou. Při zařazování do studie bylo vyžadováno, aby pacienti měli alespoň jednu exacerbaci v předchozím roce a standardní udržovací léčbu CHOPN po dobu nejméně 12 týdnů. Celkový počet

1323 pacientů byl randomizován pro podávání roflumilastu 500 mikrogramů jednou denně po dobu 12 týdnů (n = 443), pro podávání roflumilastu 500 mikrogramů každý druhý den po dobu 4 týdnů a následně pro podávání roflumilastu 500 mikrogramů jednou denně po dobu 8 týdnů (n = 439), nebo pro podávání roflumilastu 250 mikrogramů jednou denně po dobu 4 týdnů a následně pro podávání roflumilastu 500 mikrogramů jednou denně po dobu 8 týdnů (n = 441).

Během celého studovaného období 12 týdnů byl podíl pacientů, kteří přerušili léčbu z jakéhokoli příčiny statisticky významně nižší u pacientů, kteří původně dostávali roflumilast 250 mikrogramů jednou denně po dobu 4 týdnů a následně roflumilast 500 mikrogramů jednou denně po dobu 8 týdnů (18,4 %) ve srovnání s pacienty, kteří dostávali roflumilast 500 mikrogramů jednou denně po dobu 12 týdnů (24,6 %, poměr šancí 0,66; 95% IS [0,47; 0,93], p = 0,017). Četnost přerušeni léčby u pacientů, kteří dostávali 500 mikrogramů každý druhý den po dobu 4 týdnů, a následně 500 mikrogramů jednou denně po dobu 8 týdnů, nebyla statisticky významně odlišná od pacientů, kteří dostávaly 500 mikrogramů jednou denně po dobu 12 týdnů. Podíl pacientů, kteří zaznamenali nežádoucí příhody spojené s léčbou (Treatment Emergent Adverse Event of interest (TEAE)), definované jako průjem, nauzea, bolest hlavy, snížená chuť k jídlu, nespavost a bolest břicha (sekundární cílový parametr), byl nominálně statisticky významně nižší u pacientů, kteří původně dostávali roflumilast 250 mikrogramů jednou denně po dobu 4 týdnů a následně dostávali roflumilast 500 mikrogramů jednou denně po dobu 8 týdnů (45,4 %) ve srovnání s pacienty, kteří dostávali roflumilast 500 mikrogramů jednou denně po dobu 12 týdnů (54,2 %, poměr šancí 0,63; 95% IS [0,47; 0,83] p = 0,001). Podíl pacientů, kteří měli zkušenosti s TEAE a dostávali 500 mikrogramů každý druhý den po dobu 4 týdnů a následně dostávali 500 mikrogramů jednou denně po dobu 8 týdnů, nebyl statisticky významně odlišný od pacientů, kteří dostávali 500 mikrogramů jednou denně po dobu 12 týdnů.

Pacienti, kteří dostávali 500 mikrogramů jednou denně, měli medián inhibiční aktivity k PDE4 1,2 (0,35; 2,03) a pacienti, kteří dostávali dávku 250 mikrogramů jednou denně, měli medián inhibiční aktivity k PDE4 0,6 (0,20; 1,24). Dlouhodobé podávání dávky 250 mikrogramů nemusí vyvolávat dostatečnou inhibici PDE4 k dosažení klinické účinnosti. Dávka 250 mikrogramů jednou denně je subterapeutická dávka a má být použita pouze jako počáteční dávka během prvních 28 dní (viz body 4.2 a 5.2).

### Pediatrická populace

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Roflumilast je u člověka rozsáhle metabolizován, přičemž vzniká hlavní farmakodynamicky aktivní metabolit, roflumilast N-oxid. Jelikož roflumilast i roflumilast N-oxid přispívají k inhibičnímu účinku na PDE4 *in vivo*, farmakokinetické úvahy jsou založeny na celkovém inhibičním účinku na PDE4 (tj. celková expozice roflumilastu a roflumilast N-oxidu).

### Absorpce

Absolutní biologická dostupnost roflumilastu po podání perorální dávky 500 mikrogramů činí přibližně 80 %. Maximální plazmatické koncentrace roflumilastu je obvykle dosaženo přibližně za hodinu po podání (rozmezí 0,5 až 2 hodiny) nalačno. Maximální koncentrace metabolitu N-oxidu je dosaženo asi za osm hodin (rozmezí 4 až 13 hodin). Konzumace jídla neovlivňuje celkový inhibiční účinek na PDE4, ale prodlužuje dobu do nástupu maximální koncentrace ( $t_{max}$ ) roflumilastu o jednu hodinu a snižuje  $C_{max}$  přibližně o 40 %.  $C_{max}$  a  $t_{max}$  roflumilast N-oxidu však nejsou ovlivněny.

## Distribuce

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

## Biotransformace

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

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

## Eliminace

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

## Linearita/nelinearita

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

## Zvláštní populace

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

Ve studii RO-2455-404-RD bylo zjištěno, že ve srovnání s celkovou populací je celkový inhibiční účinek na PDE4 stanovený z volných frakcí *ex vivo* o 15 % vyšší u pacientů  $\geq 75$  let a o 11 % vyšší u pacientů s počáteční tělesnou hmotností  $< 60$  kg (viz bod 4.4).

## *Porucha funkce ledvin*

Celkový inhibiční účinek na PDE4 se snížil o 9 % u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 10-30 ml/min). Není nutná úprava dávkování.

### *Porucha funkce jater*

Farmakokinetika roflumilastu v dávce 250 mikrogramů jednou denně byla hodnocena u 16 pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater stupně A a B dle Child-Pugh klasifikace. U těchto pacientů se celkový inhibiční účinek na PDE4 snížil asi o 20 % u stupně A dle Child-Pugh klasifikace a asi o 90 % u stupně B dle Child-Pugh klasifikace. Simulace nasvědčují úměrnosti dávky 250 a 500 mikrogramů roflumilastu u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s poškozením stupně A dle Child-Pugh klasifikace je nutná opatrnost (viz bod 4.2). Pacienti se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater stupně B či C dle Child-Pugh klasifikace nesmí roflumilast užívat (viz bod 4.3).

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

Neexistují důkazy imunotoxického potenciálu, senzibilizace kůže či fototoxického potenciálu.

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

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

Význam těchto zjištění pro člověka není znám.

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát laktózy  
Kukuřičný škrob  
Povidon  
Magnesium-stearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky.

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PVDC Al blistry v balení po 28 tabletách.

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

Žádné zvláštní požadavky.

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/10/636/008          28 tablet

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

Datum první registrace: 5. července 2010  
Datum posledního prodloužení registrace: 20. května 2020

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Daxas 500 mikrogramů potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje roflumilastum 500 mikrogramů.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 198,64 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Daxas je indikován k udržovací léčbě těžké chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN)(s post-bronchodilatační hodnotou FEV1 pod 50 % náležitých hodnot) spojené s chronickou bronchitidou u dospělých pacientů s anamnézou častých exacerbací jako přídatná terapie k bronchodilatační léčbě.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

##### *Počáteční dávka*

Doporučená počáteční dávka je jedna tableta 250 mikrogramů roflumilastu jednou denně po dobu 28 dnů.

Tato počáteční dávka je určena ke snížení vzniku nežádoucích účinků a počtu pacientů, kteří přeruší zahajovací léčbu, jedná se však o subterapeutickou dávku. Proto má být dávka 250 mikrogramů použita pouze jako počáteční dávka (viz body 5.1 a 5.2).

##### *Udržovací dávka*

Po 28 dnech léčby musí být počáteční dávka 250 mikrogramů upravena na jednu tabletu 500 mikrogramů roflumilastu jednou denně.

K dosažení plného účinku je třeba užívat roflumilast 500 mikrogramů po dobu více týdnů (viz body 5.1 a 5.2). Roflumilast 500 mikrogramů byl hodnocen v klinických studiích po dobu až jednoho roku a je určen k udržovací léčbě.

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti*

Není nutná úprava dávkování.

### *Porucha funkce ledvin*

Není nutná úprava dávkování.

### *Porucha funkce jater*

Klinické údaje týkající se použití roflumilastu u pacientů s lehkou poruchou funkce jater stupně A podle Child-Pugh klasifikace nejsou dostatečné k doporučení úpravy dávkování (viz bod 5.2), a proto má být přípravek Daxas u těchto pacientů používán s opatrností.

Pacienti se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater stupně B nebo C podle Child-Pugh klasifikace nesmí přípravek Daxas užívat (viz bod 4.3).

### *Pediatrická populace*

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

### Způsob podání

Perorální podání.

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

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Středně těžká nebo těžká porucha funkce jater (stupeň B nebo C podle Child-Pugh klasifikace).

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

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

### Záchranné léčivé přípravky

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

### Snížení hmotnosti

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

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

### Zvláštní klinické stavy

Vzhledem k nedostatku odpovídajících zkušeností se léčba roflumilastem nemá zahajovat a již zahájená léčba se má ukončit u pacientů se závažnými imunologickými onemocněními (např. HIV infekce, roztroušená skleróza, lupus erythematosus, progresivní multifokální leukoencefalopatie), s těžkými akutními infekčními onemocněními, rakovinou (kromě bazaliomu) nebo u pacientů léčených imunosupresivou (tj. methotrexat, azathioprin, infliximab, etanercept nebo dlouhodobě užívané perorální kortikosteroidy; kromě krátkodobě působících systémových kortikosteroidů).



Zkušenosti u pacientů s latentními infekcemi jako tuberkulóza, virová hepatitida, herpetická virová infekce a herpes zoster jsou omezené.

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

#### Psychiatrické poruchy

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

#### Přetrvávající nesnášenlivost

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

#### Tělesná hmotnost <60 kg

U pacientů s počáteční tělesnou hmotností < 60 kg může vést léčba roflumilastem k vyššímu riziku poruch spánku (zejména nespavosti) z důvodu vyššího celkového inhibičního účinku na PDE4 zjištěného u těchto pacientů (viz bod 4.8).

#### Teofylin

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

#### Obsah laktózy

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

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

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Základním krokem metabolismu roflumilastu je jeho N-oxidace na roflumilast N-oxid prostřednictvím CYP3A4 a CYP1A2. Roflumilast i roflumilast N-oxid mají vnitřní (intrinsic) inhibiční účinek na fosfodiesterázu 4 (PDE4). Proto je celková inhibice PDE4 po podání roflumilastu považována za kombinovaný účinek roflumilastu a N-oxidu roflumilastu. Studie interakcí s inhibitory CYP1A2/3A4 enoxacinem a inhibitory CYP1A2/2C19/3A4 cimetidinem a fluvoxaminem vedly ke zvýšení celkového inhibičního účinku na PDE4 o 25 %, resp. 47 %, resp. 59 % v daném pořadí. Testovaná dávka fluvoxaminu byla 50 mg. Kombinace roflumilastu s těmito léčivými látkami může

vést ke zvýšení expozice a trvalé nesnášenlivosti. V takovém případě je nutno přehodnotit léčbu roflumilastem (viz bod 4.4).

Podání induktoru enzymů cytochromu P450 rifampicinu vedlo ke snížení celkového inhibičního účinku na PDE4 asi o 60 %. Proto použití silných induktorů enzymů cytochromu P450 (např. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin) může snížit terapeutickou účinnost roflumilastu. Z tohoto důvodu se nedoporučuje podávat roflumilast pacientům užívajícím silné induktory enzymů cytochromu P450.

Klinické studie interakcí s inhibitory CYP3A4 erytromycinem a ketokonazolem ukázaly zvýšení celkového inhibičního účinku na PDE4 o 9 %. Souběžné podávání s teofylinem vedlo ke zvýšení celkového inhibičního účinku na PDE4 o 8 % (viz bod 4.4). Ve studii interakcí s perorální antikoncepcí obsahující gestoden a etinylestradiol se celkový inhibiční účinek na PDE4 zvýšil o 17 %. U pacientů užívajících tyto léčivé látky není potřeba upravovat dávku.

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

Souběžné podávání s antacidem (kombinovaný přípravek obsahující hydroxid hlinitý a hydroxid hořečnatý) nevedlo ke změně absorpce či farmakokinetiky roflumilastu nebo jeho N-oxidu.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku je třeba poučit, aby během léčby používaly účinnou metodu antikoncepce. Roflumilast se nedoporučuje podávat ženám ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepční prostředky.

##### Těhotenství

Údaje o podávání roflumilastu těhotným ženám jsou omezené.

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

Bylo prokázáno, že u březích potkanů roflumilast prochází placentou.

##### Kojení

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

##### Fertilita

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

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Daxas nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou průjem (5,9 %), snížení hmotnosti (3,4 %), nauzea (2,9 %), bolest břicha (1,9 %) a bolest hlavy (1,7 %). Nežádoucí účinky se obvykle vyskytly během prvních týdnů léčby a většinou vymizely s pokračující léčbou.

### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V následující tabulce jsou frekvence výskytu nežádoucích účinků uvedeny podle klasifikace MedDRA:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

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

Četnost	Časté	Méně časté	Vzácné
<b>Třída orgánových systémů</b>			
<b>Poruchy imunitního systému</b>		Hypersenzitivita	Angioedém
<b>Endokrinní poruchy</b>			Gynekomastie
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Snížení hmotnosti Snížení chuti k jídlu		
<b>Psychiatrické poruchy</b>	Nespavost	Úzkost	Sebevražedné myšlenky a chování Deprese Nervozita Panická ataka
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolest hlavy	Tremor Vertigo Závrať	Dysgeusie
<b>Srdeční poruchy</b>		Palpitace	
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>			Infekce dýchacích cest (kromě pneumonie)
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Průjem Nauzea Bolest břicha	Gastritida Zvracení Refluxní choroba jícnu Dyspepsie	Hematochezie Zácpa
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>			Gamaglutamyltransferáza zvýšená Aspartátaminotransferáza (AST) zvýšená
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>		Vyrážka	Kopřivka
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>		Svalové spasmy a svalová slabost Myalgie Bolest zad	Kreatinfosfokináza (CPK) v krvi zvýšená

Četnost	Časté	Méně časté	Vzácné
<b>Třída orgánových systémů</b>			
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		Malátnost Astenie Únava	

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

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

#### Další zvláštní populace

##### *Starší pacienti*

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

##### *Tělesná hmotnost <60 kg*

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

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

V průběhu studie RO-2455-404-RD byl u pacientů souběžně léčených roflumilastem a dlouhodobě působícími antagonisty muskarinových receptorů (LAMA) plus souběžně léčených inhalačními kortikosteroidy (ICS) a dlouhodobě působícími beta<sub>2</sub> agonisty (LABA) pozorován vyšší výskyt snížení tělesné hmotnosti, snížené chuti k jídlu, bolesti hlavy a deprese než u pacientů léčených pouze souběžným podáváním roflumilastu, ICS a LABA. Rozdíl ve výskytu mezi roflumilastem a placebem byl kvantitativně větší při souběžném podávání LAMA u snížení hmotnosti (7,2 % vs. 4,2 %), snížení chuti k jídlu (3,7 % vs. 2,0 %), bolesti hlavy (2,4 % vs. 1,1 %) a deprese (1,4 % vs. -0,3 %).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

## **4.9 Předávkování**

#### Příznaky

Ve studiích fáze I byly po jednorázových perorálních dávkách 2500 mikrogramů a jedné dávce 5000 mikrogramů (desetinásobek doporučené dávky) se zvýšenou četností pozorovány následující symptomy: bolest hlavy, gastrointestinální poruchy, závratě, palpitace, mírné točení hlavy, lepkavé vlhko po těle a arteriální hypotenze.

## Léčba

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

#### Mechanismus účinku

Roflumilast, inhibitor PDE4, je nesteroidní protizánětlivá látka působící na systémový a plicní zánět spojený s CHOPN. Mechanismem účinku je inhibice PDE4, což je hlavní enzym metabolizující cyklický adenosinmonofosfát (cAMP), který se nachází ve strukturálních a zánětlivých buňkách významných pro patogenezi CHOPN. Roflumilast působí na varianty řetězce PDE4A, 4B a 4D s podobnou potencí na nanomolární úrovni. Afinitita vůči variantě řetězce PDE4C je 5x až 10x nižší. Tento mechanismus účinku a selektivita platí i pro roflumilast N-oxid, který je hlavním aktivním metabolitem roflumilastu.

#### Farmakodynamické účinky

Inhibice PDE4 vede ke zvýšení intracelulárních hladin cAMP a v experimentálních modelech, zmírňuje poruchu funkce leukocytů, buněk vaskulárních hladkých svalů v dýchacích cestách a plicích, endoteliálních buněk a epitelálních buněk v dýchacích cestách a fibroblastů, souvisejících s CHOPN. Po *in vitro* stimulaci lidských neutrofilů, monocytů, makrofágů či lymfocytů, roflumilast a roflumilast N-oxid brání uvolňování zánětlivých mediátorů, např. leukotrienu B<sub>4</sub>, reaktivních druhů kyslíku, tumor nekrotizujícího faktoru  $\alpha$ , interferonu  $\gamma$  a granzymu B.

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

#### Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

V souhrnné analýze jednoletých studií M2-124 a M2-125 roflumilast 500 mikrogramů podávaný jednou denně významně zlepšil funkci plic ve srovnání s placebem, průměrně o 48 ml (FEV<sub>1</sub> před podáním bronchodilatancia, primární ukazatel,  $p < 0,0001$ ) a o 55 ml (FEV<sub>1</sub> po podání bronchodilatancia,  $p < 0,0001$ ). Zlepšení funkce plic bylo zřejmé při první lékařské prohlídce po 4 týdnech a udrželo se po dobu až jednoho roku (konec období léčby). Četnost výskytu (u 1 pacienta

za rok) středně závažných exacerbací (vyžadujících použití systémových glukokortikoidů) či závažných exacerbací (vyžadujících hospitalizaci a/nebo vedoucích k úmrtí) po 1 roce byla 1,142 u roflumilastu a 1,374 u placeba, což odpovídá snížení relativního rizika o 16,9 % (95 % IS: 8,2 % až 24,8 %) (primární ukazatel,  $p = 0,0003$ ). Účinky byly podobné a nezávisely na předchozí léčbě inhalačními kortikosteroidy či základní léčbě LABA. V podskupině pacientů s výskytem četných exacerbací v anamnéze (nejméně 2 exacerbace v posledním roce) byla četnost exacerbací 1,526 u roflumilastu a 1,941 u placeba, což odpovídá snížení relativního rizika o 21,3 % (95% IS: 7,5 % až 33,1 %). Roflumilast významně snížil frekvenci exacerbací ve srovnání s placebem v podskupině pacientů se středně těžkou CHOPN.

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

Do dvou podpůrných jednoletých studií (M2-111 a M2-112) bylo zařazeno a randomizováno celkem 2690 pacientů. Na rozdíl od dvou konfirmačních studií však nebyla pro zařazení pacientů požadována anamnéza chronické bronchitidy a exacerbací CHOPN. Inhalační kortikosteroidy byly používány u 809 (61 %) pacientů léčených roflumilastem, avšak podávání LABA a teofylinu bylo zakázáno. Roflumilast 500 mikrogramů podávaný jednou denně významně zlepšil funkci plic ve srovnání s placebem, průměrně o 51 ml ( $FEV_1$  před podáním bronchodilatancia,  $p < 0,0001$ ) a o 53 ml ( $FEV_1$  po podání bronchodilatancia,  $p < 0,0001$ ). Četnost exacerbací (dle definice v protokolech) nebyla roflumilastem v jednotlivých studiích významně snížena (relativní snížení rizika 13,5 % ve studii M2-111 a 6,6 % ve studii M2-112;  $p =$  nesignifikantní). Četnost nežádoucích příhod byla nezávislá na souběžné léčbě inhalačními kortikosteroidy.

Do dvou šestiměsíčních podpůrných studií (M2-127 a M2-128) byli zařazeni pacienti s anamnézou CHOPN po dobu nejméně 12 měsíců před začátkem studie. Obě studie zařadily středně vážně či vážně nemocné pacienty s ireverzibilní obstrukcí dýchacích cest a  $FEV_1$  40 % až 70 % náležité hodnoty. Roflumilast nebo placebo byly přidány k prováděné léčbě dlouhodobě působícím bronchodilatanciem, zejména salmeterolem ve studii M2-127 nebo tiotropiem ve studii M2-128. V obou šestiměsíčních studiích se hodnota  $FEV_1$  před podáním bronchodilatancia významně zlepšila o 49 ml (primární ukazatel,  $p < 0,0001$ ) nad rámec bronchodilatačního účinku souběžné léčby salmeterolem ve studii M2-127 a o 80 ml (primární ukazatel,  $p < 0,0001$ ) nad rámec účinku souběžné léčby tiotropiem ve studii M2-128.

Studie RO-2455-404-RD byla jednoletá studie u pacientů s CHOPN a s  $FEV_1 < 50$  % normální předpovědní hodnoty před podáním bronchodilatancia a s anamnézou častých exacerbací na začátku léčby. Studie posuzovala účinnost roflumilastu na četnost exacerbací CHOPN u pacientů léčených fixními kombinacemi LABA a inhalačních kortikosteroidů ve srovnání s placebem. Celkem bylo randomizováno 1935 pacientů k dvojité zaslepené medikaci a přibližně 70 % z nich užívalo v průběhu studie také dlouhodobě působící antagonisty muskarinových receptorů (LAMA). Primárním cílovým ukazatelem bylo snížení četnosti středně těžkých nebo těžkých exacerbací CHOPN u jednoho pacienta za rok. Četnost těžkých exacerbací CHOPN a změny  $FEV_1$  byly hodnoceny jako klíčové sekundární cílové ukazatele.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Studie titrace počáteční dávky

Snášitelnost roflumilastu byla hodnocena ve 12týdenní randomizované, dvojitě zaslepené studii v paralelních větvích (RO-2455-302-RD) u pacientů s těžkou CHOPN spojenou s chronickou bronchitidou. Při zařazování do studie bylo vyžadováno, aby pacienti měli alespoň jednu exacerbaci v předchozím roce a standardní udržovací léčbu CHOPN po dobu nejméně 12 týdnů. Celkový počet

1323 pacientů byl randomizován pro podávání roflumilastu 500 mikrogramů jednou denně po dobu 12 týdnů (n = 443), pro podávání roflumilastu 500 mikrogramů každý druhý den po dobu 4 týdnů a následně pro podávání roflumilastu 500 mikrogramů jednou denně po dobu 8 týdnů (n = 439), nebo pro podávání roflumilastu 250 mikrogramů jednou denně po dobu 4 týdnů a následně pro podávání roflumilastu 500 mikrogramů jednou denně po dobu 8 týdnů (n = 441).

Během celého studovaného období 12 týdnů byl podíl pacientů, kteří přerušili léčbu z jakéhokoli příčiny statisticky významně nižší u pacientů, kteří původně dostávali roflumilast 250 mikrogramů jednou denně po dobu 4 týdnů a následně roflumilast 500 mikrogramů jednou denně po dobu 8 týdnů (18,4 %) ve srovnání s pacienty, kteří dostávali roflumilast 500 mikrogramů jednou denně po dobu 12 týdnů (24,6 %, poměr šancí 0,66; 95% IS [0,47; 0,93], p = 0,017). Četnost přerušeni léčby u pacientů, kteří dostávali 500 mikrogramů každý druhý den po dobu 4 týdnů, a následně 500 mikrogramů jednou denně po dobu 8 týdnů, nebyla statisticky významně odlišná od pacientů, kteří dostávaly 500 mikrogramů jednou denně po dobu 12 týdnů. Podíl pacientů, kteří zaznamenali nežádoucí příhody spojené s léčbou (Treatment Emergent Adverse Event of interest (TEAE)), definované jako průjem, nauzea, bolest hlavy, snížená chuť k jídlu, nespavost a bolest břicha (sekundární cílový parametr), byl nominálně statisticky významně nižší u pacientů, kteří původně dostávali roflumilast 250 mikrogramů jednou denně po dobu 4 týdnů a následně dostávali roflumilast 500 mikrogramů jednou denně po dobu 8 týdnů (45,4 %) ve srovnání s pacienty, kteří dostávali roflumilast 500 mikrogramů jednou denně po dobu 12 týdnů (54,2 %, poměr šancí 0,63; 95% IS [0,47; 0,83] p = 0,001). Podíl pacientů, kteří měli zkušenosti s TEAE a dostávali 500 mikrogramů každý druhý den po dobu 4 týdnů a následně dostávali 500 mikrogramů jednou denně po dobu 8 týdnů, nebyl statisticky významně odlišný od pacientů, kteří dostávali 500 mikrogramů jednou denně po dobu 12 týdnů.

Pacienti, kteří dostávali 500 mikrogramů jednou denně, měli medián inhibiční aktivity k PDE4 1,2 (0,35; 2,03) a pacienti, kteří dostávali dávku 250 mikrogramů jednou denně, měli medián inhibiční aktivity k PDE4 0,6 (0,20; 1,24). Dlouhodobé podávání dávky 250 mikrogramů nemusí vyvolávat dostatečnou inhibici PDE4 k dosažení klinické účinnosti. Dávka 250 mikrogramů jednou denně je subterapeutická dávka a má být použita pouze jako počáteční dávka během prvních 28 dní (viz body 4.2 a 5.2).

### Pediatrická populace

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Roflumilast je u člověka rozsáhle metabolizován, přičemž vzniká hlavní farmakodynamicky aktivní metabolit, roflumilast N-oxid. Jelikož roflumilast i roflumilast N-oxid přispívají k inhibičnímu účinku na PDE4 *in vivo*, farmakokinetické úvahy jsou založeny na celkovém inhibičním účinku na PDE4 (tj. celková expozice roflumilastu a roflumilast N-oxidu).

### Absorpce

Absolutní biologická dostupnost roflumilastu po podání perorální dávky 500 mikrogramů činí přibližně 80 %. Maximální plazmatické koncentrace roflumilastu je obvykle dosaženo přibližně za hodinu po podání (rozmezí 0,5 až 2 hodiny) nalačno. Maximální koncentrace metabolitu N-oxidu je dosaženo asi za osm hodin (rozmezí 4 až 13 hodin). Konzumace jídla neovlivňuje celkový inhibiční účinek na PDE4, ale prodlužuje dobu do nástupu maximální koncentrace ( $t_{max}$ ) roflumilastu o jednu hodinu a snižuje  $C_{max}$  přibližně o 40 %.  $C_{max}$  a  $t_{max}$  roflumilast N-oxidu však nejsou ovlivněny.



## Distribuce

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

## Biotransformace

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

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

## Eliminace

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

## Linearita/nelinearita

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

## Zvláštní populace

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

Ve studii RO-2455-404-RD bylo zjištěno, že ve srovnání s celkovou populací je celkový inhibiční účinek na PDE4 stanovený z volných frakcí *ex vivo* o 15 % vyšší u pacientů  $\geq 75$  let a o 11 % vyšší u pacientů s počáteční tělesnou hmotností  $< 60$  kg (viz bod 4.4).

## *Porucha funkce ledvin*

Celkový inhibiční účinek na PDE4 se snížil o 9 % u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 10-30 ml/min). Není nutná úprava dávkování.

### *Porucha funkce jater*

Farmakokinetika roflumilastu v dávce 250 mikrogramů jednou denně byla hodnocena u 16 pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater stupně A a B dle Child-Pugh klasifikace. U těchto pacientů se celkový inhibiční účinek na PDE4 snížil asi o 20 % u stupně A dle Child-Pugh klasifikace a asi o 90 % u stupně B dle Child-Pugh klasifikace. Simulace nasvědčují úměrnosti dávky 250 a 500 mikrogramů roflumilastu u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s poškozením stupně A dle Child-Pugh klasifikace je nutná opatrnost (viz bod 4.2). Pacienti se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater stupně B či C dle Child-Pugh klasifikace nesmí roflumilast užívat (viz bod 4.3).

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

Neexistují důkazy imunotoxického potenciálu, senzibilizace kůže či fototoxického potenciálu.

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

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

Význam těchto zjištění pro člověka není znám.

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Monohydrát laktózy  
Kukuřičný škrob  
Povidon  
Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva

Hypromelóza  
Makrogol (4000)  
Oxid titaničitý (E171)  
Žlutý oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PVDC Al blistry v balení po 10, 14, 28, 30, 84, 90 nebo 98 potahovaných tabletách.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

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

Žádné zvláštní požadavky.

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

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

Datum první registrace: 5. července 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 20. května 2020

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

## **PŘÍLOHA II**

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

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

### Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

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

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

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

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

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

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

- **Plán řízení rizik (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

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

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

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**VNĚJŠÍ KRABÍČKA NA BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Daxas 250 mikrogramů tablety  
roflumilastum

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

Jedna tableta obsahuje roflumilastum 250 mikrogramů.

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

Obsahuje laktózu. Další údaje viz příbalová informace.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

28 tablet – 28denní počáteční balení

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

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

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje



Švédsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/10/636/008

28 tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

daxas 250 mcg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Daxas 250 mikrogramů tablety  
roflumilastum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

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

Daxas 500 mikrogramů potahované tablety  
roflumilastum

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

Jedna tableta obsahuje roflumilastum 500 mikrogramů.

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

Obsahuje laktózu. Další údaje viz příbalová informace.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

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

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

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

EXP

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

daxas 500 mcg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Daxas 500 mikrogramů tablety  
roflumilastum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR S OZNAČENÍM DNŮ**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Daxas 500 mikrogramů tablety  
roflumilastum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Pondělí Úterý Středa Čtvrtek Pátek Sobota Neděle

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: Informace pro pacienta

### Daxas 250 mikrogramů tablety roflumilastum

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

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

**Co naleznete v této příbalové informaci:**

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

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

Přípravek Daxas obsahuje léčivou látku roflumilast, je to protizánětlivý lék nazývaný inhibitor fosfodiesterázy 4. Roflumilast snižuje aktivitu fosfodiesterázy 4, což je bílkovina, která se přirozeně vyskytuje v buňkách těla. Když se aktivita této bílkoviny sníží, zmenšuje se i zánět v plicích. To pomáhá zastavit zužování dýchacích cest, ke kterému dochází u **chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN)**. Přípravek Daxas tedy zmírňuje dýchací obtíže.

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

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

**Neužívejte přípravek Daxas**

- Jestliže jste alergický(á) na roflumilast nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- Jestliže máte středně těžkou či těžkou poruchu jater.

**Upozornění a opatření**

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

Náhlý záchvat dušnosti

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



### Tělesná hmotnost

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

### Další onemocnění

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

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

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

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

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

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

Přípravek Daxas se nedoporučuje užívat pacientům s předchozí depresí spojenou se sebevražednými myšlenkami nebo chováním. Můžete také zaznamenat nespavost, úzkost, nervozitu nebo depresivní náladu. Informujte lékaře před zahájením léčby přípravkem Daxas, pokud trpíte jakýmkoli příznakem tohoto typu, a o jiných léčivých přípravcích, které užíváte, neboť některé z nich by mohly zvýšit pravděpodobnost výskytu těchto nežádoucích účinků. Vy nebo Váš ošetřovatel by měl také ihned informovat lékaře o jakýchkoliv změnách chování, nálady nebo o sebevražedných myšlenkách.

### **Děti a dospívající**

Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem a dospívajícím do 18 let.

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

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

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

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

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

**Těhotenství a kojení** Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. . Během léčby tímto přípravkem byste neměla otěhotnět a měla byste používat účinné antikoncepční prostředky, protože přípravek Daxas může být škodlivý pro Vaše nenarozené dítě.

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

Přípravek Daxas neovlivňuje schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## **Přípravek Daxas obsahuje laktózu**

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

### **3. Jak se přípravek Daxas užívá**

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

- **Po dobu prvních 28 dnů** - doporučená počáteční dávka je jedna tableta 250 mikrogramů jednou denně.
  - při zahájení léčby je dávka nízká, abyste si na léčivý přípravek přivyknul(la) předtím, než začnete užívat plnou dávku. Při užívání nízké dávky nebude mít léčivý přípravek plný účinek - proto je důležité, abyste po 28 dnech přešel(la) na plnou dávku (tzv. "udržovací dávka").
- **Po 28 dnech** - doporučená udržovací dávka je jedna tableta 500 mikrogramů jednou denně.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **4. Možné nežádoucí účinky**

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

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

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

sebevražedné myšlenky. Můžete také pocítit nespavost (často), úzkost (méně často), nervozitu (vzácně), mít panickou ataku (vzácně) nebo depresivní náladu (vzácně).

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

Další nežádoucí účinky zahrnují následující:

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

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

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

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

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

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

**Hlášení nežádoucích účinků**

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

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

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

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

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Daxas obsahuje

Léčivou látkou je roflumilastum.

Jedna tableta léčivého přípravku Daxas 250 mikrogramů obsahuje roflumilastum 250 mikrogramů. Pomocnými látkami jsou monohydrát laktózy (viz bod 2 „Přípravek Daxas obsahuje laktózu“), kukuřičný škrob, povidon, magnesium-stearát.

### Jak přípravek Daxas vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Daxas 250 mikrogramů tablety jsou bílé až téměř bílé kulaté tablety s vyraženým „D“ na jedné straně a „250“ na druhé straně.

Jedno balení obsahuje 28 tablet.

### Držitel rozhodnutí o registraci

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

### Výrobce

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

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

#### **България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

#### **Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

#### **Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 85 808 9900

#### **Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

#### **Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

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

## Příbalová informace: Informace pro pacienta

### Daxas 500 mikrogramů potahované tablety roflumilastum

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

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

#### **Co naleznete v této příbalové informaci:**

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

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

Přípravek Daxas obsahuje léčivou látku roflumilast, je to protizánětlivý lék nazývaný inhibitor fosfodiesterázy 4. Roflumilast snižuje aktivitu fosfodiesterázy 4, což je bílkovina, která se přirozeně vyskytuje v buňkách těla. Když se aktivita této bílkoviny sníží, zmenšuje se i zánět v plicích. To pomáhá zastavit zužování dýchacích cest, ke kterému dochází u **chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN)**. Přípravek Daxas tedy zmírňuje dýchací obtíže.

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

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

##### **Neužívejte přípravek Daxas**

- Jestliže jste alergický(á) na roflumilast nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- Jestliže máte středně těžkou či těžkou poruchu jater.

##### **Upozornění a opatření**

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

##### Náhlý záchvat dušnosti

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

### Tělesná hmotnost

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

### Další onemocnění

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

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

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

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

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

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

Přípravek Daxas se nedoporučuje užívat pacientům s předchozí depresí spojenou se sebevražednými myšlenkami nebo chováním. Můžete také zaznamenat nespavost, úzkost, nervozitu nebo depresivní náladu. Informujte lékaře před zahájením léčby přípravkem Daxas, pokud trpíte jakýmkoli příznakem tohoto typu, a o jiných léčivých přípravcích, které užíváte, neboť některé z nich by mohly zvýšit pravděpodobnost výskytu těchto nežádoucích účinků. Vy nebo Váš ošetřovatel by měl také ihned informovat lékaře o jakýchkoliv změnách chování, nálady nebo o sebevražedných myšlenkách.

### **Děti a dospívající**

Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem a dospívajícím do 18 let.

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

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

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

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

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

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Během léčby tímto přípravkem byste neměla otěhotnět a měla byste používat účinné antikoncepční prostředky, protože přípravek Daxas může být škodlivý pro Vaše nenarozené dítě.

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

Přípravek Daxas neovlivňuje schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## **Přípravek Daxas obsahuje laktózu**

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

### **3. Jak se přípravek Daxas užívá**

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

- **Po dobu prvních 28 dnů** - doporučená počáteční dávka je jedna tableta 250 mikrogramů jednou denně.
  - při zahájení léčby je dávka nízká, abyste si na léčivý přípravek přivyknul(la) předtím, než začnete užívat plnou dávku. Při užívání nízké dávky nebude mít léčivý přípravek plný účinek - proto je důležité, abyste po 28 dnech přešel(la) na plnou dávku (tzv. "udržovací dávka").
- **Po 28 dnech** - doporučená udržovací dávka je jedna tableta 500 mikrogramů jednou denně.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **4. Možné nežádoucí účinky**

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

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

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné. V klinických studiích a po uvedení přípravku na trh byly hlášeny vzácné případy sebevraždných myšlenek a sebevraždného chování (včetně



sebevraždy). Prosím, oznamte ihned svému lékaři, pokud byste u sebe zaznamenal(a) jakékoliv sebevražedné myšlenky. Můžete také pocítit nespavost (často), úzkost (méně často), nervozitu (vzácně), mít panickou ataku (vzácně) nebo depresivní náladu (vzácně).

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

Další nežádoucí účinky zahrnují následující:

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

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

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

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

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

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

**Hlášení nežádoucích účinků**

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

## 5. Jak přípravek Daxas uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

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

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Daxas obsahuje

- Léčivou látkou je roflumilastum.  
Jedna potahovaná tableta (tableta) obsahuje roflumilastum 500 mikrogramů.
- Pomocnými látkami jsou:
  - Jádrem tablety: monohydrát laktózy (viz bod 2 „Přípravek Daxas obsahuje laktózu“, kukuřičný škrob, povidon, magnesium-stearát,
  - Potahová vrstva: hypromelóza, makrogol 4000, oxid titaničitý (E171) a žlutý oxid železitý (E172).

### Jak přípravek Daxas vypadá a co obsahuje toto balení

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

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

### Držitel rozhodnutí o registraci

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

### Výrobce

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

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

#### **България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

#### **Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

#### **Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 85 808 9900

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

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

**PŘÍLOHA IV**

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI**

## **Vědecké závěry**

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se závěrečné zprávy týkající se uložené neintervenci poregistrační studie bezpečnosti (PASS) pro léčivý přípravek (léčivé přípravky) uvedené výše jsou vědecké závěry výboru CHMP následující:

Protože byly splněny podmínky PASS je opodstatněné odstranění opatření o dodatečném monitorování přípravku a černého trojúhelníku z informace o přípravku. Aktualizuje se také příloha II informací o přípravku, kde jsou odstraněny informace týkající se PASS.

Proto, s ohledem na dostupné údaje ze závěrečné zprávy z neintervenci poregistrační studie bezpečnosti (PASS) se výbor PRAC usnesl, že změny v podmínkách registrace jsou opodstatněné.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

## **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se výsledků studie pro léčivý přípravek (léčivé přípravky) uvedený výše, zastává výbor CHMP stanovisko, že poměr přínosů a rizik tohoto léčivého přípravku (léčivých přípravků) zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP dospěl k závěru, že podmínky rozhodnutí v registraci výše uvedeného léčivého přípravku (léčivých přípravků) se mají změnit.