

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Daxas 500 mikrogramów tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 500 mikrogramów roflumilastu.

Substancja pomocnicza: Każda tabletkę powlekana zawiera 199 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana (tabletkę).

Tabletkę powlekana, żółta, w kształcie litery D z wytłoczonym „D” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna tabletkę zawierająca 500 mikrogramów roflumilastu raz na dobę.

W celu uzyskania działania terapeutycznego, konieczne może być przyjmowanie produktu leczniczego Daxas przez kilka tygodni (patrz punkt 5.1). W badaniach klinicznych Daxas był stosowany przez okres do jednego roku.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (65 lat i starsze)

Nie ma konieczności dostosowania dawki.

Niewydolność nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki.

Niewydolność wątroby

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

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Produkt leczniczy należy stosować doustnie.

Tabletkę należy połknąć popijając wodą. Przyjmować każdego dnia o tej samej porze. Tabletkę może być przyjmowana z jedzeniem lub bez jedzenia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na roflumilast lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1).
Umiarkowana lub ciężka niewydolność wątroby (klasa B lub C w skali Child-Pugha).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy poinformować pacjenta o specjalnych ostrzeżeniach oraz środkach ostrożności zapewniających bezpieczne stosowanie produktu Daxas. Każdy pacjent przez rozpoczęciem leczenia produktem Daxas powinien otrzymać Kartę Pacjenta.

Stosowanie doraźnie

Roflumilast jest substancją o działaniu przeciwzapalnym, stosowaną w leczeniu podtrzymującym ciężkiej postaci POChP u osób dorosłych, z towarzyszącym przewlekłym zapaleniem oskrzeli i częstymi zaostrzeniami w wywiadzie, jako uzupełnienie leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela. Nie jest wskazany do stosowania doraźnego w celu łagodzenia napadowego skurczu oskrzeli.

Zmniejszenie masy ciała

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

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

Szczególne sytuacje kliniczne

Ze względu na brak odpowiedniego doświadczenia, nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Daxas, a leczenie już rozpoczęte należy przerwać u pacjentów z ciężkimi chorobami immunologicznymi (np. zakażenie HIV, stwardnienie rozsiane, toczень rumieniowaty, postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa), ciężkimi ostrymi chorobami zakaźnymi, nowotworami (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego) lub u pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi (takimi jak: metotreksat, azatiopryna, infliksymab, etanercept lub długotrwale przyjmowane doustne kortykosteroidy; z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia ogólnie działającymi kortykosteroidami). Doświadczenie dotyczące stosowania produktu u pacjentów z zakażeniami utajonymi, takimi jak gruźlica, wirusowe zapalenie wątroby, zakażenie wirusem opryszczki i półpaśca jest ograniczone. Nie prowadzono badań u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca (klasa 3 i 4 wg NYHA), dlatego leczenie takich pacjentów nie jest zalecane.

Zaburzenia psychiczne

Stosowanie produktu Daxas związane jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń psychicznych, takich jak bezsenność, lęk, nerwowość i depresja. W badaniach klinicznych rzadko obserwowano występowanie myśli i zachowań samobójczych, w tym również samobójstw (patrz punkt 4.8). Dlatego należy dokonać dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka wynikającego z rozpoczęcia lub kontynuowania leczenia produktem Daxas u pacjentów, którzy zgłosili wystąpienie w przeszłości lub u których obecnie występują jakiegokolwiek z wyżej wymienionych objawów psychicznych, lub jeśli planowane jest równoczesne stosowanie produktów leczniczych, które mogą wywołać zaburzenia psychiczne. Należy poinformować pacjentów o konieczności powiadomienia

osoby przepisującej receptę o wystąpieniu jakichkolwiek zmian w zachowaniu lub nastroju oraz myśli samobójczych. Ponadto, nie jest zalecane stosowanie produktu Daxas u pacjentów z depresją z towarzyszącymi myślami lub zachowaniami samobójczymi w wywiadzie.

Przedłużająca się nietolerancja

Objawy niepożądane, takie jak biegunka, nudności, ból brzucha oraz ból głowy, występują głównie w ciągu pierwszych tygodni leczenia i w większości przypadków ustępują w trakcie kontynuowania terapii. W razie przedłużającej się nietolerancji należy powtórnie ocenić leczenie produktem Daxas. Dotyczy to szczególnych populacji, w których ekspozycja na działanie produktu może być większa, jak niepalące kobiety rasy czarnej (patrz punkt 5.2) lub pacjenci równocześnie leczeni inhibitorem CYP1A2 fluwoksaminą lub inhibitorami o równoczesnym działaniu na CYP3A4/1A2 enoksacyną i cymetydyną (patrz punkt 4.5).

Teofilina

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

Laktoza

Każda tabletkę produktu leczniczego Daxas zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie z udziałem dorosłych.

Głównym etapem metabolizmu roflumilastu jest N-oksydacja roflumilastu do N-tlenku roflumilastu przez CYP3A4 i CYP1A2. Zarówno roflumilast, jak i N-tlenek roflumilastu charakteryzują się wewnętrzną aktywnością hamującą fosfodiesterazę 4 (ang. PDE4). Dlatego też, następujące po podaniu roflumilastu całkowite hamowanie PDE4 uważa się za łączny efekt działania roflumilastu i N-tlenku roflumilastu. Kliniczne badania interakcji z inhibitorami CYP3A4 erytromycyną i ketokonazolem wykazały 9% zwiększenie całkowitej aktywności hamującej PDE4 (tzn. całkowitego wpływu roflumilastu i N-tlenku roflumilastu na organizm). Badania interakcji z inhibitorem CYP1A2 fluwoksaminą oraz inhibitorami o równoczesnym działaniu na CYP3A4/1A2; enoksacyną i cymetydyną, wykazały zwiększenie całkowitej aktywności hamującej PDE4 odpowiednio o 59%, 25% i 47%. Skojarzenie produktu leczniczego Daxas z wyżej wymienionymi substancjami czynnymi może prowadzić do zwiększenia całkowitego wpływu leku na organizm i przedłużającej się nietolerancji. W takim przypadku należy ponownie ocenić leczenie produktem Daxas (patrz punkt 4.4).

Podawanie induktora enzymu cytochromu P450 ryfampicyny powodowało zmniejszenie całkowitej aktywności hamującej PDE4 o około 60%. Dlatego stosowanie silnych induktorów cytochromu P450 (np. fenobarbitalu, karbamazepiny, fenytoiny) może zmniejszać skuteczność terapeutyczną roflumilastu.

Równoczesne podawanie z teofiliną powodowało 8% zwiększenie całkowitej aktywności hamującej PDE4 (patrz punkt 4.4). W badaniu interakcji z doustnie stosowanymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi gestoden i etynyloestradiol, całkowita aktywność hamująca PDE4 zwiększyła się o 17%.

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Daxas nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Wykazano, że roflumilast przenika przez łożysko u ciężarnych szczurów.

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych dotyczących POChP, u około 16% pacjentów stosujących roflumilast wystąpiły reakcje niepożądane (w porównaniu z 5% w grupie placebo). Najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi były biegunka (5,9%), zmniejszenie masy ciała (3,4%), nudności (2,9%), ból brzucha (1,9%) oraz ból głowy (1,7%). Większość z wymienionych reakcji niepożądanych miała charakter łagodny lub umiarkowany. Wymienione reakcje niepożądane występowały głównie w ciągu pierwszych tygodni terapii i w większości przypadków ustępowały w trakcie dalszego leczenia.

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

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

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

Tabela 1. Działania niepożądane roflumilastu w badaniach klinicznych dotyczących POChP

Częstość	Często	Niezbyt często	Rzadko
Klasyfikacja układów i narządów			
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość	
Zaburzenia endokrynologiczne			Ginekomastia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie masy ciała Zmniejszenie apetytu		
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	Lęk	Depresja Nerwowość

Częstość Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Drżenie Zawroty głowy	Zaburzenia smaku
Zaburzenia serca		Kołatanie serca	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Zakażenia dróg oddechowych (z wyjątkiem zapalenia płuc)
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Nudności Ból brzucha	Zapalenie błony śluzowej żołądka Wymioty Refluks żołądkowo-przelykowy Dyspepsja	Obecność świeżej krwi w kale Zaparcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zwiększenie aktywności gamma-GT Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka	Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Kurcze i osłabienie mięśni Ból mięśni Ból pleców	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi (ang. CPK)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Złe samopoczucie Osłabienie Zmęczenie	

W badaniach klinicznych zgłoszono rzadkie przypadki myśli i zachowań samobójczych (w tym samobójstwo). Należy poinformować pacjentów o konieczności powiadomienia osoby przepisującej receptę o wystąpieniu jakichkolwiek myśli samobójczych (patrz także punkt 4.4)

4.9 Przedawkowanie

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

W przypadku przedawkowania zaleca się zapewnienie właściwego leczenia podtrzymującego. Ze względu na dużą zdolność roflumilastu do wiązania z białkami, hemodializa nie stanowi skutecznej metody usuwania substancji. Brak informacji na temat możliwości usuwania roflumilastu poprzez dializę otrzewnową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Wyniki działania farmakodynamicznego

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

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

Skuteczność kliniczna

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

Jednoroczne badania obejmowały pacjentów z ciężką i bardzo ciężką postacią POChP w wywiadzie [FEV₁ (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa) \leq 50% wartości należnej], z towarzyszącymi objawami przewlekłego zapalenia oskrzeli, potwierdzonymi we wstępnej ocenie dokonywanej przy użyciu skali punktowej obecnością kaszlu z wykrztuszaniem płwociny oraz z przynajmniej jednym udokumentowanym zaostrzeniem w minionym roku. W badaniach dozwolone były długo działające β -mimetyki (ang. long-acting beta-agonists, LABA), które zastosowano u około 50% badanej populacji. Krótko działające leki przeciwcholinergiczne (ang. short-acting anticholinergics, SAMA) dozwolone były do stosowania u tych pacjentów, którzy nie przyjmowali LABA. Produkty lecznicze do stosowania doraźnego (salbutamol lub albuterol) dozwolone były jedynie w razie potrzeby. W trakcie badań niedozwolone było stosowanie wziewnych kortykosteroidów i teofiliny. Pacjenci, u których nie występowały zaostrzenia w wywiadzie zostali wyłączeni z badań.

W zbiorczej analizie jednorocznych badań M2-124 i M2-125, Daxas w dawce 500 mikrogramów raz na dobę istotnie poprawiał czynność płuc w porównaniu z placebo, średnio o 48 ml (FEV₁ przed lekiem rozszerzającym oskrzela, pierwszorzędowy punkt końcowy, $p < 0,0001$) oraz o 55 ml (FEV₁ po leku rozszerzającym oskrzela, $p < 0,0001$). Poprawa czynności płuc widoczna była podczas pierwszej wizyty po 4 tygodniach i utrzymywała się do jednego roku (zakończenie okresu obserwacji).

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

względny o 21,3% (95% przedział ufności: 7,5% do 33,1%). W podgrupie pacjentów z umiarkowaną postacią POChP, roflumilast nie zmniejszył znacząco wskaźnika zaostżeń w porównaniu do placebo.

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

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

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

Nie przeprowadzono badań porównujących Daxas z preparatami złożonymi zawierającymi długo działający β -mimetyk (ang. LABA) w skojarzeniu z wziewnym kortykosteroidem, jak również badań, w których Daxas stosowano jako terapię dodaną do skojarzenia LABA z wziewnym kortykosteroidem.

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

Biodostępność bezwzględna roflumilastu po podaniu doustnym dawki 500 mikrogramów wynosi około 80%. Maksymalne stężenia roflumilastu w osoczu zwykle występują po około jednej godzinie (zakres od 0,5 do 2 godzin) od podania na czczo. Maksymalne stężenia metabolitu N-tlenku osiągnęte są po około ośmiu godzinach (zakres od 4 do 13 godzin). Spożywanie posiłków nie wpływa na

całkowitą aktywność hamującą PDE4, ale opóźnia wystąpienie stężenia maksymalnego (t_{max}) roflumilastu o jedną godzinę oraz zmniejsza C_{max} w przybliżeniu o 40%. Jednakże, C_{max} i t_{max} N-tlenku roflumilastu pozostają niezmienione.

Dystrybucja

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

Biotransformacja

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

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

Wydalenie

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

Liniowość / Nieliniowość

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

Specjalne grupy pacjentów

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

Niewydolność nerek

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

Niewydolność wątroby

Farmakokinetyka produktu leczniczego Daxas w dawce 250 mikrogramów raz na dobę, badana była u 8 pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby, klasyfikowaną jako niewydolność klasy A i B w skali Child-Pugha. U tych pacjentów, całkowita aktywność hamująca PDE4 zwiększona była o około 20% u pacjentów z niewydolnością wątroby klasy A w skali Child-Pugha i o około 90% u pacjentów z niewydolnością wątroby klasy B w skali Child-Pugha. Symulacje wskazują na proporcjonalność pomiędzy dawką 250 i 500 mikrogramów produktu Daxas u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby. Niezbędne jest zachowanie ostrożności u pacjentów z niewydolnością wątroby klasy A w skali Child-Pugha (patrz punkt 4.2). Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby, klasyfikowaną jako niewydolność klasy B lub C w skali Child-Pugha, nie powinni przyjmować produktu leczniczego Daxas (patrz punkt 4.3).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak dowodów na potencjalne działanie immunotoksyczne, uczulające skórę lub fototoksyczne.

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

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

Znaczenie tych danych dla ludzi nie jest znane.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Powidon (K90)
Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromeloza 2910
Makrogol 4000
Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium zawierające po 10, 30 lub 90 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Nycomed GmbH
Byk-Gulden-Straße 2
D-78467 Konstanz
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Nycomed GmbH
Miejsce wytwarzania Oranienburg
Lehnitzstrasse 70-98
D-16515 Oranienburg
Niemcy

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Przed wprowadzeniem produktu do obrotu w każdym z państw członkowskich, podmiot odpowiedzialny uzgodni z odpowiednimi władzami zawartość i format materiałów edukacyjnych.

Podmiot odpowiedzialny (ang. MAH) musi zapewnić, że w chwili wprowadzenia do obrotu, personel medyczny, który będzie przepisywał produkt leczniczy Daxas otrzyma Pakiet Edukacyjny.

Pakiet Edukacyjny powinien składać się z następujących materiałów:

- Charakterystyki Produktu Leczniczego i Ulotki dla Pacjenta dla produktu Daxas,
- Materiałów edukacyjnych dla lekarza,
- Egzemplarzy Karty Pacjenta, którą pacjent powinien otrzymać przed zakupem produktu Daxas.

Materiały edukacyjne dla lekarzy powinny zawierać następujące kluczowe informacje o:

- Zatwierdzonym wskazaniu. Informację, że Daxas nie jest wskazany w leczeniu POChP u pacjentów innych niż objęci zatwierdzonym wskazaniem, oraz że nie jest przeznaczony do stosowania u pacjentów z astmą lub niedoborem alfa-1-antytrypsyny.
- Konieczności poinformowania pacjentów o specjalnych ostrzeżeniach oraz środkach ostrożności zapewniających bezpieczne stosowanie produktu Daxas.
- Ryzyku zmniejszenia masy ciała u pacjentów z niedowagą, konieczności kontrolowania masy ciała w trakcie każdej wizyty oraz o konieczności przerwania leczenia w przypadku niewyjaśnionego i klinicznie istotnego zmniejszenia masy ciała. Pacjentom należy zalecić samodzielną kontrolę masy ciała w regularnych odstępach czasu i zapisywanie wyników w Karcie Pacjenta.
- Ryzyku wystąpienia zaburzeń psychicznych takich jak bezsenność, lęk, depresja u pacjentów stosujących Daxas oraz o potencjalnym ryzyku samobójstwa. Dlatego, konieczne jest dokonanie dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka wynikającego z leczenia u pacjentów, u których występują objawy psychiczne lub którzy zgłosili depresję w wywiadzie oraz poinformowanie pacjentów o konieczności powiadomienia lekarza o wystąpieniu jakichkolwiek zmian w zachowaniu lub nastroju oraz myśli samobójczych. Nie jest zalecane

stosowanie produktu Daxas u pacjentów z depresją z towarzyszącymi myślami lub zachowaniami samobójczymi w wywiadzie.

- Potencjalnym ryzyku wystąpienia nowotworów złośliwych oraz o braku doświadczenia dotyczącego stosowania u pacjentów z chorobą nowotworową w wywiadzie. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Daxas, a leczenie już rozpoczęte należy przerwać u pacjentów z nowotworami (z wyjątkiem raka podstawnkomórkowego).
- Ryzyku wystąpienia przedłużającej się nietolerancji w określonych grupach populacji w przypadku zwiększonej ekspozycji:
 - Populacja, w której występuje zwiększone hamowanie PDE4, taka jak niepalące kobiety rasy czarnej.
 - Pacjenci leczeni równocześnie inhibitorami CYP1A2 (np. fluwoksamina) lub inhibitorami o równoczesnym działaniu na CYP3A4/1A2 (np. enoksacyna i cymetydyna).
- Potencjalnym ryzyku wystąpienia infekcji: Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Daxas, a leczenie już rozpoczęte należy przerwać u pacjentów z ciężkimi ostrymi chorobami zakaźnymi. Doświadczenie dotyczące stosowania produktu u pacjentów z zakażeniami utajonymi, takimi jak gruźlica, wirusowe zapalenie wątroby, zakażenia wirusami opryszczki jest ograniczone.
- Braku doświadczenia dotyczącego stosowania u pacjentów z zakażeniem HIV, aktywnym zapaleniem wątroby, z ciężkimi chorobami immunologicznymi (np. stwardnienie rozsiane, toczeń rumieniowaty, postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa), oraz u pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi (z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia ogólnie działającymi kortykosteroidami). Dlatego nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Daxas, a leczenie już rozpoczęte należy przerwać w tych grupach pacjentów.
- Potencjalny wpływ na mięsień sercowy: Nie prowadzono badań z zastosowaniem produktu Daxas u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca (klasa 3 i 4 wg NYHA), dlatego leczenie takich pacjentów nie jest zalecane.
- Ograniczonych informacjach lub o braku informacji dotyczących pacjentów z niewydolnością wątroby. Produkt Daxas jest przeciwwskazany u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (klasa B lub C w skali Child-Pugha). Dane kliniczne dotyczące stosowania u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby (klasa A w skali Child-Pugha) są niewystarczające, aby zalecać dostosowanie dawki. Należy uważnie obserwować tych pacjentów.
- Braku danych klinicznych na temat równoczesnego stosowania z teofiliną. Dlatego takie skojarzenie nie jest zalecane.

Karta Pacjenta

Karta pacjenta powinna zawierać następujące kluczowe elementy:

Informację o konieczności poinformowania lekarza o następujących schorzeniach, jeśli wystąpiły u pacjenta w przeszłości:

- rak,
- bezsenność, lęk, depresja, myśli lub zachowania samobójcze,
- stwardnienie rozsiane lub toczeń rumieniowaty,
- gruźlica, opryszczka, zapalenie wątroby, zakażenie HIV.

Informację o konieczności powiadomienia lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią objawy świadczące o:

- bezsenności, lęku, depresji, myślach lub zachowaniach samobójczych,
- ciężkich zakażeniach.

Informacje o konieczności poinformowania lekarza o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta.

Informację o tym, że lek Daxas może powodować zmniejszenie masy ciała, dlatego pacjenci powinni samodzielnie i regularnie kontrolować masę ciała i zapisywać wyniki w Karcie Pacjenta.

Karta Pacjenta powinna zawierać miejsce, w którym pacjenci będą mogli wpisywać datę oraz wynik pomiaru masy ciała oraz informację, że Kartę Pacjenta należy zawsze zabierać ze sobą na każdą wizytę u lekarza.

- **INNE WARUNKI**

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, opisany w wersji 1.0 z dnia 28 kwietnia 2009 przedstawionej w Module 1.8.1 wniosku o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 6.0 z dnia 21 kwietnia 2010 Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z Wytocznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
ZEWNĘTRZNE TEKTUROWE PUDEŁKO NA BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Daxas 500 mikrogramów tabletki powlekane
roflumilast

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 500 mikrogramów roflumilastu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

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

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Nycomed GmbH
Byk-Gulden-Straße 2
D-78467 Konstanz
Niemcy

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Daxas 500

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Daxas 500 mikrogramów tabletki
roflumilast

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Nycomed

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Daxas 500 mikrogramów tabletki powlekane Roflumilast

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

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

1. CO TO JEST LEK DAXAS I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

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

Daxas stosowany jest w leczeniu ciężkiej postaci POChP u dorosłych. POChP jest to przewlekła choroba płuc powodująca zwężenie dróg oddechowych (obturację) oraz ich obrzęk i podrażnienie (zapalenie), prowadzące do wystąpienia objawów takich jak kaszel, świsty przy oddychaniu, ucisk w klatce piersiowej lub trudności w oddychaniu. Daxas należy stosować jednocześnie z lekami rozszerzającymi oskrzela.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED PRZYJĘCIEM LEKU DAXAS

Kiedy nie przyjmować leku Daxas

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na roflumilast lub którykolwiek z pozostałych składników leku Daxas (wymienione w punkcie 6 „Co zawiera lek Daxas”)
- jeśli pacjent ma umiarkowaną lub ciężką chorobę wątroby.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Daxas

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

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

Nie zaleca się stosowania leku Daxas u pacjentów z ciężkimi chorobami immunologicznymi (takimi jak zakażenie wirusem HIV, stwardnienie rozsiane, toczeń rumieniowaty, postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa i inne), ciężkimi ostrymi chorobami zakaźnymi (takimi jak gruźlica lub ostre zapalenie wątroby), nowotworami (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego, będącego typem wolno rozwijającego się raka skóry) lub z ciężką niewydolnością serca, ze względu na brak odpowiedniego doświadczenia dotyczącego stosowania tego leku w tych grupach pacjentów. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta zdiagnozowano którąkolwiek z wymienionych chorób.

Doświadczenie dotyczące stosowania leku Daxas u pacjentów z gruźlicą, wirusowym zapaleniem wątroby, zakażeniem wirusem opryszczki lub półpaśca w wywiadzie, jest również ograniczone.

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

Może również wystąpić bezsenność, niepokój, nerwowość lub nastrój depresyjny. Przed rozpoczęciem zażywania leku Daxas, należy poinformować lekarza, jeżeli u pacjenta występuje którykolwiek z wymienionych objawów lub jeżeli pacjent przyjmuje jakiegokolwiek dodatkowe leki, ponieważ niektóre z nich mogą zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia wymienionych działań niepożądanych. Należy również niezwłocznie poinformować lekarza, jeżeli wystąpią jakiegokolwiek myśli samobójcze.

Dzieci

Nie należy stosować leku Daxas u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Przyjmowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

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

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Daxas należy poinformować lekarza, jeśli pacjent aktualnie przyjmuje:

- lek zawierający teofilinę (lek stosowany w leczeniu chorób układu oddechowego) lub
- lek stosowany w leczeniu chorób immunologicznych, taki jak metotreksat, azatiopryna, infliksymab, etanercept lub długotrwale przyjmuje doustne kortykosteroidy.
- lek zawierający fluwoksaminę, enoksacynę lub cymetydynę.

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

Przyjmowanie leku Daxas z jedzeniem i pić

Lek ten można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy stosować leku Daxas u kobiet w ciąży lub planujących ciążę, u kobiet, u których nie można wykluczyć ciąży lub u kobiet karmiących piersią.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Daxas

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

3. JAK PRZYJMOWAĆ LEK DAXAS

Daxas należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Zwykle stosowana dawka leku, to jedna tabletka (500 mikrogramów) raz na dobę. Nie należy przyjmować większej liczby tabletek niż zalecona przez lekarza.

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

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

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Daxas

Należy natychmiast poinformować lekarza lub farmaceutę. Jeśli to możliwe należy wziąć ze sobą lek i tę ulotkę.

Pominięcie przyjęcia leku Daxas

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

Przerwanie przyjmowania leku Daxas

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

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

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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

Działania niepożądane występować mogą z określoną częstością, zdefiniowaną w następujący sposób:

- bardzo często: częściej niż u 1 na 10 pacjentów
- często: od 1 do 10 na 100 pacjentów
- niezbyt często: od 1 do 10 na 1 000 pacjentów
- rzadko: od 1 do 10 na 10 000 pacjentów
- bardzo rzadko: rzadziej niż u 1 na 10 000 pacjentów
- nie znana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Często występujące działania niepożądane

Zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie apetytu; bezsenność; ból głowy; biegunka, nudności, ból brzucha.

Niezbyt często występujące działania niepożądane

Nadwrażliwość (uogólniona reakcja alergiczna, która może dotyczyć skóry, ust i języka, mogąca prowadzić do trudności w oddychaniu i (lub) spadku ciśnienia krwi oraz przyspieszonego bicia serca); uczucie niepokoju; drżenie, uczucie wirowania w głowie (zawroty głowy), zawroty głowy; uczucie szybkiego i nieregularnego bicia serca (kołatanie serca); zapalenie błony śluzowej żołądka, wymioty,

kwaśne odbijanie (zarzucanie kwasu żołądkowego), niestrawność; wysypka; ból lub kurcze mięśni; bóle pleców; uczucie osłabienia lub zmęczenia; złe samopoczucie.

Rzadko występujące działania niepożądane

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

W rzadkich przypadkach ciężkiej reakcji alergicznej, należy przerwać przyjmowanie leku Daxas i natychmiast skontaktować się z lekarzem, lub natychmiast udać się na oddział ratunkowy w najbliższym szpitalu. Należy zabrać ze sobą lek oraz tę ulotkę, w celu przekazania pełnych informacji dotyczących właściwego leczenia pacjenta. Typowymi objawami ciężkiej reakcji alergicznej są: obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka i (lub) gardła, który może powodować trudności w przełykaniu lub oddychaniu, pokrzywka, silne zawroty głowy z przyspieszonym biciem serca i obfitym poceniem się.

W badaniach klinicznych odnotowano kilka przypadków zachowań i myśli samobójczych (w tym samobójstwo). Należy niezwłocznie poinformować lekarza w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek myśli samobójczych.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK DAXAS

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Daxas po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po określeniu „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Daxas

- Substancją czynną leku jest roflumilast. Każda tabletkowa powlekana (tabletkowa) zawiera 500 mikrogramów roflumilastu.
- Ponadto lek zawiera:
 - Rdzeń: laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, powidon (K90), magnezu stearynian.
 - Otoczka: hypromeloza 2910, makrogl 4000, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172).

Jak wygląda lek Daxas i co zawiera opakowanie

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

Każde opakowanie zawiera 10, 30 lub 90 tabletek powlekanych w blistrach PVC/PVDC/Aluminium. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Nycomed GmbH

Byk-Gulden-Straße 2
78467 Konstanz
Niemcy

Wytwórca

Nycomed GmbH
Miejsce wytwarzania Oranienburg
Lehnitzstraße 70-98
16515 Oranienburg
Niemcy

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

België / Belgique / Belgien

Nycomed Belgium
Chaussée de Gand 615 Gentssesteenweg
B-1080 Brussel / Bruxelles / Brüssel
Tél/Tel: +32 2 464 06 11

Luxembourg / Luxemburg

Nycomed Belgium
Chaussée de Gand 615 Gentssesteenweg
B-1080 Bruxelles / Brüssel
Belgique / Belgien
Tél/Tel: +32 2 464 06 11

България

ТП „Никомед” ГМБХ
бул. България № 58, вх. С, етаж 6, офис 21
София 1404
Тел.: + 3592 958 27 36; + 3592 958 15 29

Magyarország

Nycomed Pharma Kft.
Népfürdő u. 22.
H-1138 Budapest
Tel.: +36 1 270 7030

Česká republika

Nycomed s.r.o.
Novodvorská 994/138
142 21 Praha 4
Tel: +420 239 044 244

Nederland

Nycomed bv
Jupiterstraat 250
NL-2132 HK Hoofddorp
Tel: +31 23 56 68 777

Danmark

Nycomed Danmark ApS
Langebjerg 1
DK-4000 Roskilde
Tlf: +45 46 77 11 11

Norge

Nycomed Pharma AS
Postboks 205
Drammensveien 852
N-1372 Asker
Tlf: +47 6676 3030

Deutschland

Nycomed Deutschland GmbH
Moltkestr. 4
D-78467 Konstanz
Tel: +49 7531-36660

Österreich

Nycomed Pharma GmbH
EURO Plaza, Gebäude F
Technologiestraße 5
A-1120 Wien
Tel: + 43 (0)1 815 0202-0

Eesti

Nycomed SEFA AS
Pirita tee 20T
EE-10127 Tallinn
Tel: +372 6177 669

Polska

Nycomed Pharma Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 146 A
PL-02-305 Warszawa
Tel: +48 22 608 13 00

Ελλάδα

Nycomed Hellas S.A.
Λεωφ. Κηφισίας 196
GR-152 31 Χαλάνδρι, Αθήνα
Τηλ: +30 210 672 9570

España

Nycomed Pharma, S.A
Calle Alsasua 20
E-28023 Madrid
Tlf: +34 91 714 99 00

France

Nycomed France SAS
13 rue Watt
F-75013 Paris
Tél: +33 1 56 61 48 48

Ireland

Nycomed Products Limited
2051 Castledrive
Citywest Business Campus
Dublin 24, Ireland
Tel: +353 1 642 0021

Ísland / Malta / Κύπρος

Nycomed GmbH
Byk-Gulden-Straße 2
D-78467 Konstanz
Þýskalandi / Il-Germanja / Γερμανία
Sími / Tel / Τηλ: +49 7531 84 0
corporatecommunications@nycomed.com

Italia

Nycomed S.p.A.
Via Libero Temolo 4
I-20126 Milano
Tel: +39 02 641601

Latvija

SIA Nycomed Latvija
Dunties iela 6
LV-1013 Riga
Tel: +371 6784 0082

Portugal

Nycomed Portugal – Produtos Farmacêuticos,
Lda.
Quinta da Fonte – Edifício Gil Eanes
P-2770-192 Paço de Arcos
Tel: + 351 214 460 200

România

Nycomed Pharma SRL
Str. Episcop Chesarie nr.15, City Center, Corp C,
Sector 4
București, Cod 020656-RO
Tel: +40213350391

Slovenija

Nycomed GmbH
Podružnica Ljubljana
Dalmatinova ulica 2
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 23 96 110

Slovenská republika

Nycomed s.r.o.
Plynárenská 7B
SK-821 09 Bratislava
Tel: +421 22060 2600

Suomi/Finland

Oy Leiras Finland Ab
PL/PB 1406
FIN-00101 Helsinki
Puh/Tel: +358 20 746 5000
info@leiras.fi

Sverige

Nycomed AB
Box 27264
SE-102 53 Stockholm
Tel: +46 8 731 28 00
infosweden@nycomed.com

United Kingdom

Nycomed UK Ltd.
Three Globeside Business Park
Fieldhouse Lane
Marlow
Bucks, SL7 1HZ, UK
Tel: +44 1628 646400

Lietuva

“Nycomed”, UAB
Gynėjų 16
LT-01109 Vilnius
Tel: +370 521 09 070

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>