

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Daxas 250 mikrogramów tabletki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 250 mikrogramów roflumilastu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 49,7 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

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

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Daxas jest wskazany u osób dorosłych w leczeniu podtrzymującym ciężkiej (FEV<sub>1</sub> po podaniu leku rozszerzającego oskrzela poniżej 50% wartości należnej), przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) z towarzyszącym przewlekłym zapaleniem oskrzeli, z częstymi zaostrzeniami w wywiadzie, jako uzupełnienie leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

#### Dawka początkowa

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

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

#### Dawka podtrzymująca

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

W celu uzyskania pełnego działania terapeutycznego, konieczne może być przyjmowanie produktu leczniczego Daxas w dawce 500 mikrogramów przez kilka tygodni (patrz punkty 5.1 i 5.2).

W badaniach klinicznych Daxas 500 mikrogramów był stosowany przez okres do jednego roku i jest on przeznaczony do leczenia podtrzymującego.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowania dawki.

#### *Niewydolność nerek*

Nie ma konieczności dostosowania dawki.

#### *Niewydolność wątroby*

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

#### *Dzieci i młodzież*

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

### Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

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

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

#### Zmniejszenie masy ciała

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

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

#### Szczególne sytuacje kliniczne

Ze względu na brak odpowiedniego doświadczenia, nie wolno rozpoczynać leczenia roflumilastem, a leczenie już rozpoczęte należy przerwać u pacjentów z ciężkimi chorobami immunologicznymi (np. zakażenie HIV, stwardnienie rozsiane, toczeń rumieniowaty, postępująca leukoencefalopatia

wieloogniskowa), ciężkimi ostrymi chorobami zakaźnymi, nowotworami (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego) lub u pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi (takimi jak: metotreksat, azatiopryna, infliksymab, etanercept lub długotrwałe przyjmowane doustne kortykosteroidy; z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia ogólnie działającymi kortykosteroidami). Doświadczenie dotyczące stosowania produktu u pacjentów z zakażeniami utajonymi, takimi jak gruźlica, wirusowe zapalenie wątroby, zakażenie wirusem opryszczki i półpaśca jest ograniczone. Nie prowadzono badań u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca (klasa 3 i 4 wg NYHA), dlatego leczenie takich pacjentów nie jest zalecane.

#### Zaburzenia psychiczne

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

#### Przedłużająca się nietolerancja

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

#### Masa ciała < 60 kg

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

#### Teofilina

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

#### Laktoza

Każda tabletką produktu leczniczego Daxas zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Głównym etapem metabolizmu roflumilastu jest N-oksydacja roflumilastu do N-tlenku roflumilastu przez CYP3A4 i CYP1A2. Zarówno roflumilast, jak i N-tlenek roflumilastu charakteryzują się wewnętrzną aktywnością hamującą fosfodiesterazę 4 (ang. PDE4). Dlatego też, następujące po podaniu roflumilastu całkowite hamowanie PDE4 uważa się za łączny efekt działania roflumilastu i N-tlenku roflumilastu. Badania interakcji z inhibitorem CYP1A2/3A4 - enoksacyną i inhibitorami CYP1A2/2C19/3A4 - cymetydyną i fluwoksaminą, wykazały zwiększenie całkowitej aktywności

hamującej PDE4 odpowiednio o 25%, 47% i 59%. Badana dawka fluwoksaminy wynosiła 50 mg. Skojarzenie roflumilastu z wyżej wymienionymi substancjami czynnymi może prowadzić do zwiększenia całkowitego wpływu leku na organizm i przedłużającej się nietolerancji. W takim przypadku należy ponownie ocenić leczenie roflumilastem (patrz punkt 4.4).

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

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

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

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

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w wieku rozrodczym

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

##### Ciąża

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

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

Wykazano, że roflumilast przenika przez łożysko u ciężarnych szczurów.

##### Karmienie piersią

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

##### Płodność

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

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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.

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

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

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

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

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

| <b>Klasyfikacja układów i narządów</b>                         | <b>Często</b>                                   | <b>Niezbyt często</b>  | <b>Rzadko</b>   |
|--|---|--|---|
| Zaburzenia układu immunologicznego                             |   | Nadwrażliwość  | Obrzęk naczynioruchowy  |
| Zaburzenia endokrynologiczne                                   |   |  | Ginekomastia  |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                            | Zmniejszenie masy ciała<br>Zmniejszenie apetytu |  |   |
| Zaburzenia psychiczne  | Bezsennność                                     | Lęk  | Myśli i zachowania samobójcze*<br>Depresja<br>Nerwowość<br>Napad paniki                             |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | Ból głowy                                       | Drżenie<br>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<br>Nudności<br>Ból brzucha             | Zapalenie błony śluzowej żołądka<br>Wymioty<br>Refluks żołądkowo-przelykowy<br>Dyspepsja | Obecność świeżej krwi w kale<br>Zaparcia  |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                           |   |  | Zwiększenie aktywności gamma-GT<br>Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) |

| <b>Klasyfikacja układów i narządów</b>            | <b>Częstość</b> | <b>Często</b> | <b>Niezbyt często</b>                                  | <b>Rzadko</b>   |
|---|-----------------|---------------|--|---|
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej              |                 |               | Wysypka  | Pokrzywka   |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej |                 |               | Kurcze i osłabienie mięśni<br>Ból mięśni<br>Ból pleców | Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi (ang. CPK) |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       |                 |               | Złe samopoczucie<br>Osłabienie<br>Zmęczenie            |   |

#### Opis wybranych działań niepożądanych

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

#### Inne szczególne populacje

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

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

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

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

#### **Polska**

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy

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

### Postępowanie

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

### Mechanizm działania

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

### Działanie farmakodynamiczne

W modelach doświadczalnych hamowanie PDE4 prowadzi do zwiększenia stężenia wewnątrzkomórkowego cAMP oraz zmniejsza związane z POChP nieprawidłowe działanie leukocytów, komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych dróg oddechowych i płuc, komórek śródbłonna i nabłonka dróg oddechowych oraz fibroblastów. Po stymulacji *in vitro* ludzkich neutrofilów, monocytów, makrofagów lub limfocytów, roflumilast i N-tlenek roflumilastu hamują uwalnianie mediatorów zapalnych, takich jak leukotrien B<sub>4</sub>, reaktywne formy tlenu, czynnik martwicy nowotworu  $\alpha$ , interferon  $\gamma$  i granzym B.

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

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Jednoroczne badania obejmowały pacjentów z ciężką i bardzo ciężką postacią POChP w wywiadzie [ $FEV_1$  (natężona objętość 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  $\beta$ -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 w razie potrzeby. W trakcie badań niedozwolone było stosowanie wziewnych kortykosteroidów i teofiliny. Pacjenci, u których nie występowały zaostrzenia w wywiadzie, zostali wyłączeni z badań.

W zbiorczej analizie jednorocznych badań M2-124 i M2-125, roflumilast w dawce 500 mikrogramów raz na dobę istotnie poprawiał czynność płuc w porównaniu z placebo, średnio o 48 ml ( $FEV_1$  przed lekiem rozszerzającym oskrzela, pierwszorzędowy punkt końcowy,  $p < 0,0001$ ) oraz o 55 ml ( $FEV_1$  po leku rozszerzającym oskrzela,  $p < 0,0001$ ). Poprawa czynności płuc widoczna była podczas pierwszej wizyty po 4 tygodniach i utrzymywała się do jednego roku (zakończenie okresu obserwacji). Wskaźnik (na pacjenta na rok) zaostrzeń umiarkowanych (wymagających podania ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów) lub ciężkich (będących powodem hospitalizacji i (lub) prowadzących do zgonu), po 1 roku wynosił 1,142 dla roflumilastu i 1,374 dla placebo, odpowiadając zmniejszeniu ryzyka względnego o 16,9% (95% przedział ufności: 8,2% do 24,8%) (pierwszorzędowy punkt końcowy,  $p = 0,0003$ ). Wyniki były podobne, niezależnie od wcześniejszego leczenia wziewnymi kortykosteroidami lub leczenia zasadniczego z zastosowaniem LABA. W podgrupie pacjentów z częstymi zaostrzeniami w wywiadzie (przynajmniej 2 zaostrzenia w ciągu ostatniego roku), wskaźnik zaostrzeń wynosił 1,526 dla roflumilastu i 1,941 dla placebo, odpowiadając zmniejszeniu ryzyka względnego o 21,3% (95% przedział ufności: 7,5% do 33,1%). W podgrupie pacjentów z umiarkowaną postacią POChP, roflumilast nie zmniejszał znacząco wskaźnika zaostrzeń w porównaniu do placebo.

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

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

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



oskrzela obserwowanego w przypadku leczenia salmeterolem w Badaniu M2-127 oraz o 80 ml (pierwszorzędowy punkt końcowy,  $p < 0,0001$ ) w porównaniu do leczenia tiotropium w Badaniu M2-128.

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

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

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

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

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

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

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

Roflumilast po 4 tygodniach leczenia poprawił czynność płuc (działanie utrzymujące się przez 52 tygodnie). Wartość  $FEV_1$  po podaniu leku rozszerzającego oskrzela zwiększyła się w grupie otrzymującej roflumilast o 52 ml (95% CI: 40, 65 ml), a zmniejszyła się w grupie otrzymującej placebo o 4 ml (95% CI: -16, 9 ml). Wartość  $FEV_1$  po podaniu leku rozszerzającego oskrzela wykazywała klinicznie istotną poprawę na korzyść roflumilastu o 56 ml w porównaniu do placebo (95% CI: 38, 73 ml).

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

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

#### Badanie dotyczące ustalenia dawki początkowej

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

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

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

### Dzieci i młodzież

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

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

### Wchłanianie

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

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

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

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

### Eliminacja

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

### Liniowość lub nielineowość

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

### Specjalne grupy pacjentów

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

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

### *Niewydolność nerek*

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

### *Niewydolność wątroby*

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

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Brak dowodów na działanie immunotoksyczne, uczulające skórę lub fototoksyczne.

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

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

Znaczenie tych danych dla ludzi nie jest znane.

Najbardziej istotne działania dotyczące bezpieczeństwa, pochodzące z badań farmakologicznych oraz toksykologicznych, wystąpiły przy dawkach i ekspozycji większych niż przeznaczone do stosowania klinicznego. Obserwowano głównie zaburzenia żołądka i jelit (tzn. wymioty, zwiększone wydzielanie żołądkowe, nadżerki błony śluzowej żołądka, zapalenie jelita) oraz zaburzenia serca (tzn. krwotoki ogniskowe, złogi hemosydera 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 spowodowane substancją pośrednią N-tlenkiem ADCP (4-amino-3,5-dichloro-pirydyny), powstającym specyficznym w nabłonku węchowym u gryzoni, ze szczególnym powinowactwem do wiązania u tych gatunków (tzn. myszy, szczura i chomika).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Powidon  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry aluminiowe z PVC/PVDC w opakowaniach po 28 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje Szwecja

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/10/636/008                      28 tabletek

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 lipca 2010 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 kwietnia 2015 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

16 stycznia 2020

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