

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Daxas 250 mikrogram tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 250 mikrogram roflumilast.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 49,7 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvit til off-white, rund tablett, 5 mm i diameter, preget med "D" på den ene siden og "250" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Daxas er indisert for vedlikeholdsbehandling av alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) (FEV₁ post-bronkodilator mindre enn 50 % av forventet) forbundet med kronisk bronkitt, hos voksne pasienter med tidligere gjentatte eksaserbasjoner som tillegg til behandling med bronkodilator.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Startdose

Anbefalt startdose er én tablett på 250 mikrogram roflumilast én gang daglig i 28 dager.

Denne startdosen er beregnet på å redusere bivirkninger og behandlingsavbrudd hos pasienten ved behandlingsstart. Det er imidlertid en subterapeutisk dose og derfor bør dosen på 250 mikrogram kun brukes som en startdose (se pkt. 5.1 og 5.2).

Vedlikeholdsdose

Etter behandling i 28 dager med startdosen på 250 mikrogram, må pasienter få oppjustert dosen til én tablett roflumilast på 500 mikrogram én gang daglig.

Det kan være behov for å ta roflumilast 500 mikrogram i flere uker for å oppnå full effekt (se pkt. 5.1 og 5.2). Roflumilast 500 mikrogram har vært undersøkt i kliniske studier i opptil ett år, og er beregnet for vedlikeholdsbehandling.

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig.

Nedsatt leverfunksjon

Kliniske data for roflumilast hos pasienter med mild nedsatt leverfunksjon klassifisert som Child-Pugh A er for mangelfulle til å anbefale dosejustering (se pkt. 5.2). Daxas skal derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon klassifisert som Child-Pugh B eller C skal ikke ta Daxas (se pkt. 4.3).

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke Daxas hos barn (under 18 år) for indikasjonen kols.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Tabletten skal svelges med vann og tas til samme tid hver dag. Tabletten kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B eller C).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Alle pasienter skal informeres om risikoen ved å ta Daxas og forholdsreglene for sikker bruk før de starter med behandling.

Legemidler til akutt behandling

Daxas er ikke indisert som akutt legemiddel for lindring av akutte bronkospasmer.

Vektreduksjon

I 1-årsstudier (M2-124, M2-125), forekom nedsatt kroppsvekt mer hyppig hos pasienter som ble behandlet med roflumilast sammenlignet med pasienter behandlet med placebo. Etter seponering av roflumilast, gjenvant majoriteten av pasientene kroppsvekten etter 3 måneder.

Kroppsvekt hos undervektige pasienter skal kontrolleres ved hvert besøk. Pasienter skal rådes til å kontrollere vekten regelmessig. Dersom uforklarlig og klinisk betydningsfull vektreduksjon forekommer, skal behandling med roflumilast avbrytes og kroppsvekten følges opp videre.

Spesielle kliniske tilstander

På grunn av manglende erfaring, skal behandling med roflumilast ikke startes og eksisterende behandling med roflumilast avbrytes hos pasienter med alvorlige immunologiske sykdommer (som hiv-infeksjon, multippel sklerose, lupus erythematosus, progressiv multifokal leukoencefalopati), alvorlige akutte infeksjonssykdommer, cancer (unntatt basalecellecarcinom) eller hos pasienter som behandles med immunsuppressive legemidler (som metotreksat, azatioprin, infliksimab, etanercept eller perorale kortikosteroider til langtidsbehandling; unntatt kortidsbehandling med systemiske kortikosteroider). Erfaring med pasienter med latente infeksjoner som tuberkulose, viral hepatitt, viral herpesinfeksjon og herpes zoster er begrenset.

Pasienter med kongestiv hjertesvikt (NYHA grad III og IV) har ikke vært undersøkt og behandling av disse pasienter anbefales derfor ikke.

Psykiatriske sykdommer

Roflumilast er forbundet med en økt risiko for psykiatriske sykdommer som insomni, angst, nervøsitet og depresjon. Sjeldne tilfeller av selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd, inkludert selvmord, er observert, vanligvis innen de første behandlingsukene, hos pasienter med eller uten depresjon i anamnesen (se pkt. 4.8). Risikoene og nytteeffektene for oppstart eller fortsatt behandling med

roflumilast bør overveies nøye hvis pasienter rapporterer tidligere eller eksisterende psykiatriske symptomer eller dersom samtidig behandling med legemidler som sannsynligvis forårsaker psykiatriske hendelser er påtenkt. Roflumilast er ikke anbefalt hos pasienter med depresjon assosiert med selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd i anamnesen. Pasienter og omsorgspersoner bør oppfordres til å meddele forskrivende lege om forandringer i oppførsel eller humør og om selvmordstanker. Dersom pasientene opplever nye eller forverrede psykiatriske symptomer, eller selvmordstanker eller selvmordsforsøk ses, er seponering av roflumilast anbefalt.

Vedvarende intolerabilitet

Selv om bivirkninger som diaré, kvalme, magesmerter og hodepine forekommer hovedsakelig i de første ukene av behandling og opphører som regel ved fortsatt behandling, skal behandling med roflumilast revurderes i tilfeller med vedvarende intolerabilitet. Dette kan være tilfelle i spesielle populasjoner som kan ha høyere eksponering, som svarte, ikke-røykende kvinner (se pkt 5.2) eller hos pasienter som samtidig behandles med CYP1A2/2C19/3A4-hemmere (som fluvoksamin og cimetidin) eller CYP1A2/3A4-hemmeren enoksasin (se pkt. 4.5).

Kroppsvekt < 60 kg

Behandling med roflumilast kan føre til økt risiko for søvnforstyrrelser (hovedsakelig insomni) hos pasienter med baseline kroppsvekt < 60 kg, på grunn av høyere total PDE4-hemmende aktivitet sett hos disse pasientene (se pkt. 4.8).

Teofyllin

Det finnes ingen kliniske data som støtter samtidig behandling med teofyllin for vedlikeholdsbehandling. Samtidig behandling anbefales derfor ikke.

Innhold av laktose

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Roflumilast metaboliseres hovedsakelig, ved N-oksidasjon, til roflumilast-N-oksid via CYP3A4 og CYP1A2. Både roflumilast og roflumilast-N-oksid har vesentlig fosfodiesterase 4 (PDE4)-hemmende aktivitet. Etter inntak av roflumilast anses derfor total hemming av PDE4 å være en kombinert effekt av både roflumilast og roflumilast-N-oksid. Interaksjonsstudier med CYP1A2/3A4-hemmeren enoksacin og CYP1A2/2C19/3A4-hemmerne cimetidin og fluvoksamin resulterte i økninger i total PDE4-hemmende effekt på henholdsvis 25 %, 47 % og 59 %. Den undersøkte fluvoksamindosen var 50 mg. En kombinasjon av roflumilast og disse virkestoffene kan føre til økt eksponering og vedvarende intolerabilitet. I slike tilfeller skal behandling med roflumilast revurderes (se pkt. 4.4).

Administrasjon av cytokrom P450-enzyminduktoren rifampicin resulterte i reduksjon av total PDE4-hemmende aktivitet på ca. 60 %. Derfor kan bruk av sterke cytokrom P450-enzyminduktorer (f.eks. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin) redusere terapeutisk effekt av roflumilast. Behandling med roflumilast anbefales derfor ikke til pasienter som får sterke cytokrom P450-enzyminduktorer.

Kliniske interaksjonsstudier med CYP3A4-hemmerne erytromycin og ketokonazol viste 9 % økning av total PDE4-hemmende aktivitet. Samtidig inntak av teofyllin resulterte i en økning på 8 % av total PDE4-hemmende aktivitet (se pkt. 4.4). I en interaksjonsstudie med et oralt prevensjonsmiddel som inneholder gestoden og etinyløstradiol, økte total PDE4-hemmende aktivitet med 17 %. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter som får disse virkestoffene.

Det er ikke observert interaksjon med inhalert salbutamol, formoterol, budesonid og oral montelukast, digoksin, warfarin, sildenafil og midazolam.

Samtidig inntak av en antacida (kombinasjon av aluminiumhydroksid og magnesiumhydroksid) forandret ikke absorpsjonen eller farmakokinetikken til roflumilast eller dets N-oksider.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Fertile kvinner skal rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling. Roflumilast er ikke anbefalt til fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av roflumilast hos gravide kvinner.

Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Roflumilast er ikke anbefalt under graviditet.

Det er vist at roflumilast passerer placenta hos drektige rotter.

Amming

Tilgjengelige farmakokinetiske data fra dyr har vist utskillelse av roflumilast eller dets metabolitter i melk. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Roflumilast skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

I en human spermatogenesestudie hadde roflumilast 500 mikrogram ingen effekt på sædparametre eller reproduksjonshormoner i løpet av en 3-måneders behandlingsperiode og påfølgende 3-måneders oppfølgingsperiode.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Daxas har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene er diaré (5,9 %), vektreduksjon (3,4 %), kvalme (2,9 %), magesmerte (1,9 %) og hodepine (1,7 %). Disse bivirkningene forekom hovedsakelig i de første ukene av behandling og opphørte som regel ved fortsatt behandling.

Bivirkningstabell

I følgende tabell rangeres bivirkninger etter følgende MedDRA-frekvensklassifisering:

Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innen hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert i synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1. Bivirkninger med roflumilast i kliniske kols-studier og erfaring etter markedsføring

Frekvens	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Organ- klasesystem			
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet	Angioødem
Endokrine sykdommer			Gynekomasti
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vektreduksjon Nedsatt appetitt		
Psykiatriske lidelser	Insomni	Angst	Selv mordstanker og -adferd Depresjon Nervøsitet Panikkanfall
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Tremor Vertigo Svimmelhet	Dysgeusi
Hjertesykdommer		Palpitasjoner	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Luftveisinfeksjoner (unntatt pneumoni)
Gastrointestinale sykdommer	Diaré Kvalme Abdominale smerter	Gastritt Oppkast Gastroøsofagal reflukssykdom Dyspepsi	Hematokesi Konstipasjon
Sykdommer i lever og galleveier			Økt gamma-GT Økt aspartat aminotransferase (ASAT)
Hud- og underhudssykdommer		Utslett	Urtikaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelspasmer og – svakhet Myalgi Ryggsmerter	Økt blod kreatin fosfokinase (CPK)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Malaise Asteni Fatigue	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Sjeldne tilfeller av selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd, inkludert selvmord, er rapportert i kliniske studier og etter markedsføring. Pasienter og omsorgspersoner bør få informasjon om å kontakte forskrivende lege dersom selvmordstanker oppstår (se pkt. 4.4).

Andre spesielle populasjoner

Eldre

I studien RO-2455-404-RD ble det observert høyere forekomst av søvnforstyrrelser (hovedsakelig insomni) i pasientgruppen med pasienter ≥ 75 år som ble behandlet med roflumilast, sammenlignet med pasientgruppen behandlet med placebo (3,9 % vs. 2,3 %). Den observerte forekomsten var også høyere hos pasienter < 75 år som ble behandlet med roflumilast, sammenlignet med de som ble behandlet med placebo (3,1 % vs. 2,0 %).

Kroppsvekt < 60 kg

Høyere forekomst av søvnforstyrrelser (hovedsakelig insomni) ble observert i pasientgruppen med baseline kroppsvekt < 60 kg som ble behandlet med roflumilast sammenlignet med de som ble behandlet med placebo (6,0 % vs. 1,7 %), i studien RO-2455-404-RD. Forekomsten var 2,5 % vs. 2,2 % hos pasienter med en baseline kroppsvekt ≥ 60 kg som ble behandlet med roflumilast, sammenlignet med de som ble behandlet med placebo.

Samtidig behandling med langtidsvirkende muskarinreseptorantagonist (LAMA)

Høyere forekomst av vektreduksjon, nedsatt appetitt, hodepine og depresjon ble observert i studien RO-2455-404-RD hos pasienter som fikk samtidig behandling med roflumilast og langtidsvirkende muskarinreseptorantagonist (LAMA) pluss inhalasjonssteroider (ICS) og langtidsvirkende beta₂-agonister (LABA), sammenlignet med de som ble behandlet med kun roflumilast, ICS og LABA. Forskjell i forekomst mellom roflumilast og placebo var kvantitativt større med samtidig behandling med LAMA for vektreduksjon (7,2 % vs. 4,2 %), nedsatt appetitt (3,7 % vs. 2,0 %), hodepine (2,4 % vs. 1,1 %) og depresjon (1,4 % vs. -0,3 %).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

I fase I-studier med enkeltdoser på 2500 mikrogram og en enkelt dose på 5000 mikrogram (ti ganger anbefalt dose) ble følgende symptomer observert i økt frekvens: hodepine, gastrointestinale forstyrrelser, svimmelhet, palpitasjoner, ørhet, klamhet og arteriell hypotensjon.

Behandling

Ved tilfeller av overdose anbefales egnet støttebehandling. Siden roflumilast har høy proteinbindingsgrad, er hemodialyse sannsynligvis ikke en effektiv metode for fjerning. Det er ikke kjent om roflumilast er dialyserbart ved peritoneal dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler ved obstruktiv lungesykdom, andre systemiske midler ved obstruktiv lungesykdom, ATC-kode: R03DX07

Virkningsmekanisme

Roflumilast er en PDE4-hemmer, et ikke-steroid antiinflammatorisk virkestoff utviklet for påvirkning både på systemisk og pulmonal inflammasjon forbundet med kols. Virkningsmekanismen er hemming av PDE4, et viktig syklisk adenosinmonofosfat (cAMP)-metaboliserende enzym, som finnes i strukturelle og inflammatoriske celler viktig for patogenesen av kols. Roflumilast påvirker PDE4A, 4B og 4D-splicevarianter med lik potens i nanomolarområdet. Affinitet for PDE4C-splicevarianten er 5 til 10 ganger lavere. Virkningsmekanismen og selektiviteten gjelder også for roflumilast-N-oksida, som er roflumilasts aktive hovedmetabolitt.

Farmakodynamiske effekter

Hemming av PDE4 fører til forhøyet nivå av intracellulært cAMP og demper kols-relaterte funksjonsfeil på leukocytter, vaskulære glatt muskelceller i lunger og luftvei, endotel og epitelceller i luftveiene og fibroblaster i eksperimentelle modeller. Ved *in vitro*-stimulering av humane nøytrofiler, monocytter, makrofager eller lymfocytter undertrykker roflumilast og roflumilast-N-oksidi frigivelse av inflammatoriske mediatorer som leukotrien B₄, reaktive oksygener, tumornekrosefaktor alfa, interferon-gamma og granzym B.

Hos pasienter med kols reduserte roflumilast nøytrofiler i sputum. Dessuten reduserer roflumilast tilførsel av nøytrofiler og eosinofiler til luftveiene i endotoksinprovoserte friske frivillige.

Klinisk effekt og sikkerhet

I to bekreftende reproduserte studier på ett år (M2-124 og M2-125) og to supplerende studier på 6 måneder (M2-127 og M2-128), ble totalt 4768 pasienter randomisert og behandlet, hvorav 2374 ble behandlet med roflumilast. Studiedesignet var parallellgruppe, dobbeltblindet og placebokontrollert.

1-årsstudiene inkluderte pasienter med alvorlig til svært alvorlig kols [FEV₁ (forsert ekspiratorisk volum etter ett sekund) $\leq$ 50 % av forventet] forbundet med kronisk bronkitt, med minst en dokumentert eksaserbasjon i det foregående året og med symptomer ved baseline fastslått med grad av hoste og sputum. Langtidsvirkende beta-agonister (LABAs) var tillatt i studiene og ble brukt av ca. 50 % av studiepopulasjonen. Korttidsvirkende antikolinergika (SAMAs) var tillatt for de pasientene som ikke tok LABAs. Akuttmedisinering (salbutamol eller albuterol) var tillatt ved behov. Bruk av inhalerte kortikosteroider og teofyllin var ikke tillatt i studiene. Pasienter som ikke hadde hatt eksaserbasjoner tidligere ble ekskludert.

I en samlet analyse av 1-årsstudiene M2-124 og M2-125 forbedret roflumilast 500 mikrogram én gang daglig signifikant lungefunksjonen sammenlignet med placebo, i gjennomsnitt med 48 ml (pre-bronkodilator FEV₁, primært endepunkt, $p < 0,0001$) og med 55 ml (post-bronkodilator FEV₁, $p < 0,0001$). Forbedring i lungefunksjonen var tydelig ved første besøk etter 4 uker og vedvarte opptil ett år (slutten av behandlingsperioden). Graden (per pasient per år) av moderate eksaserbasjoner (behov for intervensjon med systemiske glukokortikoider) eller alvorlige eksaserbasjoner (resulterte i sykehusinnleggelse og/eller førte til død) etter 1 år var 1,142 med roflumilast og 1,374 med placebo korresponderende til en relativ risikoreduksjon på 16,9 % (95 % KI: 8,2-24,8 %) (primært endepunkt, $p = 0,0003$). Effekter var like, uavhengig av tidligere behandling med inhalert kortikosteroider eller underliggende behandling med LABAs. I subgruppen med pasienter med tidligere hyppige eksaserbasjoner (minst 2 eksaserbasjoner i løpet av det siste året) var graden av eksaserbasjoner 1,526 med roflumilast og 1,941 med placebo korresponderende til en relativ risikoreduksjon på 21,3 % (95 % KI: 7,5-33,1 %). Roflumilast reduserte ikke signifikant graden av eksaserbasjoner sammenlignet med placebo i subgruppen av pasienter med moderat kols.

Reduksjonen av moderate eller alvorlige eksaserbasjoner med roflumilast og LABA sammenlignet med placebo og LABA var gjennomsnittlig 21 % ($p = 0,0011$). Den respektive reduksjonen i eksaserbasjoner sett hos pasienter uten samtidig LABAs var gjennomsnittlig 15 % ($p = 0,0387$). Antall pasienter som døde på grunn av hvilken som helst årsak var lik for dem som ble behandlet med placebo eller roflumilast (42 døde i hver gruppe; 2,7 % i hver gruppe; samlet analyse).

Totalt 2690 pasienter ble inkludert og randomisert i to støttende 1-årsstudier (M2-111 og M2-112). I motsetning til de to bekreftende studiene var ikke tidligere kronisk bronkitt og kols-eksaserbasjoner et krav for pasientinkludering. Inhalerte kortikosteroider ble brukt hos 809 (61 %) av pasientene behandlet med roflumilast, mens bruk av LABAs og teofyllin ikke var tillatt. Roflumilast 500 mikrogram én gang daglig forbedret signifikant lungefunksjonen sammenlignet med placebo, i gjennomsnitt med 51 ml (pre-bronkodilator FEV₁, $p < 0,0001$) og med 53 ml (post-bronkodilator FEV₁, $p < 0,0001$). Graden av eksaserbasjoner (som definert i protokollene) ble ikke signifikant redusert av roflumilast i de individuelle studiene (relativ risikoreduksjon: 13,5 % i M2-111-studien og 6,6 % i M2-112-studien;

p = ikke signifikant). Bivirkningsfrekvensen var uavhengig av samtidig behandling med inhalerte kortikosteroider.

To 6-måneders supplerende studier (M2-127 og M2-128) inkluderte pasienter med kols av minst 12 måneders varighet før baseline. Begge studiene inkluderte pasienter med moderate til alvorlig ikke-reversibel luftveisobstruksjon og FEV₁ på 40 % til 70 % av forventet. Roflumilast eller placebo ble kombinert med underliggende behandling med langtidsvirkende bronkodilator, salmeterol i M2-127-studien og tiotropium i M2-128-studien. I de to 6-månedersstudiene ble pre-bronkodilator FEV₁ signifikant forbedret med 49 ml (primært endepunkt, $p < 0,0001$) utover bronkodilerende effekt av samtidig behandling med salmeterol i M2-127-studien og med 80 ml (primært endepunkt, $p < 0,0001$) i gruppen som ble behandlet med tiotropium i M2-128-studien.

RO-2455-404-RD var en 1-årsstudie hos pasienter med kols med en baseline (pre-bronkodilator) FEV₁ < 50 % av forventet normal og med tidligere gjentatte eksaserbasjoner. Studien undersøkte effekten av roflumilast på frekvensen av kols-eksaserbasjoner hos pasienter behandlet med fast kombinasjon av LABA og inhalerte kortikosteroider, sammenlignet med placebo. Totalt 1935 pasienter ble randomisert til dobbeltblind behandling og ca. 70 % brukte også langtidsvirkende muskarinreseptorantagonist (LAMA) i løpet av studieforløpet. Primært endepunkt var reduksjon i frekvensen av moderate til alvorlige kols-eksaserbasjoner per pasient per år. Frekvensen av alvorlige kols-eksaserbasjoner og endringer i FEV₁ ble vurdert som de viktigste sekundære endepunktene.

Tabell 2. Sammendrag av kols-eksaserbasjonendepunkter i studie RO-2455-404-RD

Kategori eksaserbasjon	Analyse -modell	Roflumilast (N = 969) Frekvens (n)	Placebo (N = 966) Frekvens (n)	Ratio roflumilast/placebo			2-sidig p-verdi
				Frekvens -ratio	Endring (%)	95 % KI	
Moderat eller alvorlig	Poisson-regresjon	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753, 1,002	0,0529
Moderat	Poisson-regresjon	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775, 1,078	0,2875
Alvorlig	Negativ binomial regresjon	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601, 0,952	0,0175

Det var en tendens mot reduksjon i moderate til alvorlige eksaserbasjoner hos pasienter behandlet med roflumilast sammenlignet med placebo i 52 uker, som ikke nådde statistisk signifikans (tabell 2). En forhåndsdefinert sensitivitetsanalyse ved bruk av negativ binomial regresjonsmodell viste en statistisk signifikant forskjell på -14,2 % (frekvensratio: 0,86, 95 % KI: 0,74 - 0,99).

Frekvensratioer for Poisson-regresjonsanalyse basert på pasienter som fulgte hele studieprotokollen og Poisson-regresjonsanalyse med ikke-signifikant sensitivitet for pasienter som ikke fullførte studiet var henholdsvis 0,81 (95 % KI: 0,69-0,94) og 0,89 (95 % KI: 0,77-1,02).

Reduksjon ble oppnådd i undergruppen av pasienter som ble behandlet samtidig med LAMA (frekvensratio: 0,88; 95 % KI: 0,75-1,04) og i undergruppen som ikke ble behandlet med LAMA (frekvensratio: 0,83; 95 % KI: 0,62-1,12).

Antallet alvorlige eksaserbasjoner ble redusert i den generelle pasientgruppen (frekvensratio: 0,76; 95 % KI: 0,60-0,95) med en frekvens på 0,24 per pasient/år sammenlignet med 0,32 per pasient/år hos pasienter behandlet med placebo. En lignende reduksjon ble oppnådd i undergruppen av pasienter som ble samtidig behandlet med LAMA (frekvensratio: 0,77; 95 % KI: 0,60-0,99) og i undergruppen som ikke ble behandlet med LAMA (frekvensratio: 0,71; 95 % KI: 0,42-1,20).

Roflumilast forbedret lungefunksjonen etter 4 uker (ble opprettholdt i 52 uker). Post-bronkodilator FEV₁ økte med 52 ml (95 % KI: 40, 65 ml) for gruppen som fikk roflumilast og minsket med 4 ml

(95 % KI: -16, 9 ml) for placebogruppen. Post-bronkodilator FEV₁ viste en klinisk signifikant forbedring med 56 ml i favør roflumilast over placebo (95 % KI: 38, 73 ml).

17 (1,8 %) pasienter i roflumilastgruppen og 18 (1,9 %) i placebogruppen døde i løpet av den dobbeltblinde behandlingsperioden uansett årsak og 7 (0,7 %) i hver gruppe på grunn av kols-eksaserbasjon. Andelen pasienter som opplevde minst 1 bivirkning i løpet av den dobbeltblinde behandlingsperioden var 648 (66,9 %) pasienter og 572 (59,2 %) pasienter i henholdsvis roflumilast- og placebogruppen. De observerte bivirkningene for roflumilast i studien RO-2455-404-RD var i tråd med de som allerede er inkludert i pkt. 4.8.

Flere pasienter i roflumilastgruppen (27,6 %) enn i placebogruppen (19,8 %) trakk seg fra studien uansett årsak (relativ risiko: 1,40; 95 % KI: 1,19–1,65). De viktigste årsakene til studieavbrytelse var tilbaketrekking av samtykke og rapporterte bivirkninger.

Titreringsstudie på startdose

Toleransen for roflumilast ble evaluert i en 12-ukers randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppe-studie (RO-2455-302-RD) hos pasienter med alvorlig kols forbundet med kronisk bronkitt. Ved screening var pasientene pålagt å ha hatt minst én eksaserbasjon i det foregående året og stått på standard vedlikeholdsbehandling for kols i minst 12 uker. Totalt 1323 pasienter ble randomisert til å få roflumilast 500 mikrogram én gang daglig i 12 uker (n = 443), roflumilast 500 mikrogram annenhver dag i 4 uker etterfulgt av roflumilast 500 mikrogram én gang daglig i 8 uker (n = 439), eller roflumilast 250 mikrogram én gang daglig i 4 uker etterfulgt av roflumilast 500 mikrogram én gang daglig i 8 uker (n = 441).

I løpet av hele studieperioden på 12 uker var prosentandelen av pasienter som avsluttet behandlingen, av enhver grunn, statistisk signifikant lavere hos pasienter som først fikk roflumilast 250 mikrogram én gang daglig i 4 uker etterfulgt av roflumilast 500 mikrogram én gang daglig i 8 uker (18,4 %), sammenlignet med de som fikk roflumilast 500 mikrogram én gang daglig i 12 uker (24,6 %; Odds Ratio 0,66, 95 % KI [0,47, 0,93], p = 0,017). Sponeringsfrekvensen hos de som fikk 500 mikrogram annenhver dag i 4 uker etterfulgt av 500 mikrogram én gang daglig i 8 uker, var ikke statistisk signifikant forskjellig fra de som fikk 500 mikrogram én gang daglig i 12 uker. Prosentandelen av pasienter som opplever en behandlingsrelatert bivirkning (TEAE; Treatment Emergent Adverse Event) av interesse, definert som diaré, kvalme, hodepine, nedsatt appetitt, insomni og magesmerter (sekundært endepunkt), var nominelt statistisk signifikant lavere hos pasienter som først fikk roflumilast 250 mikrogram én gang daglig i 4 uker etterfulgt av roflumilast 500 mikrogram én gang daglig i 8 uker (45,4 %), sammenlignet med de som fikk roflumilast 500 mikrogram én gang daglig i 12 uker (54,2 %, Odds Ratio 0,63, 95 % KI [0,47, 0,83] p = 0,001). Frekvensen av en TEAE av interesse for de som fikk 500 mikrogram annenhver dag i 4 uker etterfulgt av 500 mikrogram én gang daglig i 8 uker, var ikke statistisk signifikant forskjellig fra de som fikk 500 mikrogram én gang daglig i 12 uker.

Pasienter som fikk en dose på 500 mikrogram én gang daglig hadde en PDE4-hemmende aktivitetsmedian på 1,2 (0,35; 2,03) og de som fikk en dose på 250 mikrogram én gang daglig hadde en PDE4-hemmende aktivitetsmedian på 0,6 (0,20; 1,24). Langtidsadministrering med dosenivå på 250 mikrogram kan ikke indusere tilstrekkelig PDE4-hemming til å utøve klinisk effekt. 250 mikrogram én gang daglig er en subterapeutisk dose, og bør kun brukes som en startdose de første 28 dagene (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret har sett bort fra kravet om innsendelse av resultater fra studier på barn med roflumilast ved kronisk obstruktiv lungesykdom (se pkt. 4.2 for informasjon om bruk til barn).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Roflumilast metaboliseres i stor utstrekning hos mennesker, med dannelselse av en farmakodynamisk aktiv hovedmetabolitt, roflumilast-N-oksid. Siden både roflumilast og roflumilast-N-oksid bidrar til hemming av PDE4-aktivitet *in vivo*, er farmakokinetikken basert på total hemming av PDE4-aktivitet (det vil si total eksponering av roflumilast og roflumilast-N-oksid).

Absorpsjon

Absolutt biotilgjengelighet for roflumilast etter 500 mikrogram oral dose er cirka 80 %. Roflumilasts maksimum plasmakonsentrasjon inntreffer typisk omtrent 1 time etter dosering (varierer fra 0,5 til 2 timer) i fastende tilstand. Maksimum plasmakonsentrasjon for N-oksid-metabolitten oppnås etter cirka 8 timer (varierer fra 4 til 13 timer). Matinntak påvirker ikke total PDE4-hemmende aktivitet, men forsinker tid til maksimum konsentrasjon ($t_{\max}$) for roflumilast med 1 time og reduserer $C_{\max}$ med cirka 40 %. $C_{\max}$ og $t_{\max}$ for roflumilast-N-oksid er imidlertid upåvirket.

Distribusjon

Plasmaproteinbinding av roflumilast og N-oksidmetabolitten er henholdsvis cirka 99 % og 97 %. Distribusjonsvolumet etter en enkeltdose av 500 mikrogram roflumilast er ca. 2,9 l/kg. På grunn av roflumilasts fysikalkjemiske egenskaper distribueres roflumilast raskt til organer og vev inklusiv fettvev hos mus, hamster og rotte. En tidlig distribusjonsfase med betydelig penetrasjon i vev følges av en vesentlig eliminasjonsfase fra fettvev, mest sannsynlig på grunn av uttalt nedbrytning av modersubstansen til roflumilast-N-oksid. Disse studiene i rotter med radiomerket roflumilast indikerer også lav penetrasjon over blodhjernebarrieren. Det er ingen bevis for spesifikk akkumulasjon eller retensjon av roflumilast eller dets metabolitter i organer eller fettvev.

Biotransformasjon

Roflumilast metaboliseres i stor utstrekning via Fase I (cytokrom P450) og fase II (konjugasjon). N-oksidmetabolitten er den observerte hovedmetabolitten i plasma hos mennesker. AUC i plasma for N-oksidmetabolitten er i gjennomsnitt cirka 10 ganger større enn AUC i plasma for roflumilast. Derfor anses N-oksidmetabolitten som den viktigste bidragsyter for hemming av total PDE4-aktivitet *in vivo*.

In vitro-studier og kliniske interaksjonsstudier antyder at metabolismen av roflumilast til N-oksid-metabolitten medieres av CYP1A2 og 3A4. Basert på ytterligere *in vitro*-resultater i humane levermikrosomer, hemmer ikke terapeutiske plasmakonsentrasjoner av roflumilast og roflumilast-N-oksid CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 eller 4A9/11. Det er derfor liten sannsynlighet for interaksjon med substanser som metaboliseres av disse P450-enzymene. I tillegg har *in vitro*-studier ikke vist induksjon av CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 eller 3A4/ og bare en svak induksjon av CYP2B6 for roflumilast.

Eliminasjon

Plasmaclearance etter korttids intravenøs infusjon av roflumilast er ca. 9,6 l/time. Etter en oral dose, er median effektiv halveringstid for roflumilast og N-oksidmetabolitten i plasma henholdsvis 17 og 30 timer. "Steady state" plasmakonsentrasjon for roflumilast og N-oksidmetabolitten oppnås etter cirka 4 dager for roflumilast og 6 dager for roflumilast-N-oksid etter dosering én gang daglig. Etter intravenøs eller peroral administrasjon av radiomerket roflumilast, ble cirka 20 % av radioaktiviteten gjenfunnet i fæces og 70 % i urin som inaktive metabolitter.

Lineæritet/ikke-lineæritet

Roflumilasts og roflumilast-N-oksids farmakokinetikk er doseproporsjonal i doseområdet 250 mikrogram til 1000 mikrogram.

Spesielle populasjoner

Hos eldre mennesker, kvinner og ikke-kausiere var total PDE4-hemmende aktivitet økt. Total PDE4-hemmende aktivitet var svakt redusert hos røykere. Ingen av disse endringene ble ansett å være av klinisk betydning. Dosejustering anbefales ikke hos disse pasientene. En kombinasjon av faktorer, som svarte, ikke-røykende kvinner, kan føre til en økt eksponering og vedvarende intoleranse. I slike tilfeller skal behandling med roflumilast revurderes (se pkt. 4.4).

Når man sammenlignet den generelle populasjonen i RO-2455-404-RD-studien var den totale PDE4-hemmende aktiviteten, bestemt med *ex vivo* ubundet fraksjoner, 15 % høyere hos pasienter ≥ 75 år og 11 % høyere hos pasienter med baseline kroppsvekt < 60 kg (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Total PDE4-hemmende aktivitet ble redusert med 9 % hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 10-30 ml/min). Dosejustering er ikke nødvendig.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken for roflumilast 250 mikrogram én gang daglig ble undersøkt hos 16 pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon klassifisert ved Child-Pugh A og B. Hos disse pasientene økte total PDE4-hemmende aktivitet med omtrent 20 % og 90 % hos pasienter med henholdsvis Child-Pugh A og Child-Pugh B. Simulering antyder doseproporsjonalitet mellom roflumilast 250 og 500 mikrogram hos pasienter med lett og moderat nedsatt leverfunksjon. Forsiktighet er nødvendig hos Child-Pugh A-pasienter (se pkt 4.2).

Pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon klassifisert som Child-Pugh B eller C skal ikke ta roflumilast (se pkt. 4.3).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det foreligger ikke bevis for immuntoksisk, hudsensibiliserende eller fototoksisk potensiale.

En svak reduksjon i mannlig fertilitet ble sett i forbindelse med epididymal toksisitet hos rotter. Ingen epididymal toksisitet eller endringer i sædparametre ble funnet i andre gnagere eller ikke-gnagere som aper til tross for høyere eksponering.

I en av to embryoføtale utviklingsstudier hos rotter, ble det sett en høyere forekomst av ufullstendig ossifikasjon av skallebein ved en dose som ga toksisitet hos moren. I en av tre fertilitets- og embryoføtale utviklingsstudier hos rotter ble det observert at egg løsnet etter implantasjon. Dette ble ikke sett hos kaniner. Forlenget gestasjon ble sett hos mus.

Relevansen av disse funnene hos mennesker er ukjent.

De fleste relevante funnene i sikkerhetsfarmakologi- og toksisitetsstudier oppsto ved høyere doser og eksponering enn den som er tenkt for klinisk bruk. Disse funnene besto hovedsakelig av gastrointestinale funn (som oppkast, økt gastrisk sekresjon, gastriske erosjoner, tarminflammasjon) og hjertefunn (som fokale blødninger, deponering av hemosiderin og lymfohistiocytisk celleinfiltrasjon i høyre forkammer hos hunder og nedsatt blodtrykk og økt hjerterytme hos rotter, marsvin og hunder).

Gnagerspesifikk toksisitet i neseslimhinnen ble observert i toksisitetsstudier ved gjentatt dosering og karsinogenitetsstudier. Denne effekten anses å være på grunn av en intermediær ADCP (4-amino-3, 5-diklorpyridin) N-oksidi som dannes spesielt i gnager olfaktorisk slimhinne, med spesiell bindingsaffinitet i disse artene (som mus, rotte og hamster).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Povidon
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC aluminiumsblistre i pakninger à 28 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/10/636/008 28 tabletter

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 5. juli 2010
Dato for siste fornyelse: 20. mai 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Daxas 500 mikrogram tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 500 mikrogram roflumilast.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 198,64 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Gul, D-formet, filmdrasjert tablett, 9 mm, merket med "D" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Daxas er indisert for vedlikeholdsbehandling av alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) (FEV₁ post-bronkodilator mindre enn 50 % av forventet) forbundet med kronisk bronkitt, hos voksne pasienter med tidligere gjentatte eksaserbasjoner, som tillegg til behandling med bronkodilator.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Startdose

Anbefalt startdose er én tablett på 250 mikrogram roflumilast én gang daglig i 28 dager.

Denne startdosen er beregnet på å redusere bivirkninger og behandlingsavbrudd hos pasienten ved behandlingsstart. Det er imidlertid en subterapeutisk dose og derfor bør dosen på 250 mikrogram kun brukes som en startdose (se pkt. 5.1 og 5.2).

Vedlikeholdsdose

Etter behandling i 28 dager med startdosen på 250 mikrogram, må pasienter få oppjustert dosen til én tablett roflumilast på 500 mikrogram én gang daglig.

Det kan være behov for å ta roflumilast 500 mikrogram i flere uker for å oppnå full effekt (se pkt. 5.1 og 5.2). Roflumilast 500 mikrogram har vært undersøkt i kliniske studier i opptil ett år, og er beregnet for vedlikeholdsbehandling.

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig.

Nedsatt leverfunksjon

Kliniske data for roflumilast hos pasienter med mild nedsatt leverfunksjon klassifisert som Child-Pugh A er for mangelfulle til å anbefale dosejustering (se pkt. 5.2). Daxas skal derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon klassifisert som Child-Pugh B eller C skal ikke ta Daxas (se pkt. 4.3).

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke Daxas hos barn (under 18 år) for indikasjonen kols.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Tabletten skal svelges med vann og tas til samme tid hver dag. Tabletten kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B eller C).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Alle pasienter skal informeres om risikoen ved å ta Daxas og forholdsreglene for sikker bruk før de starter med behandling.

Legemidler til akutt behandling

Daxas er ikke indisert som akutt legemiddel for lindring av akutte bronkospasmer.

Vektreduksjon

I 1-årsstudier (M2-124, M2-125), forekom nedsatt kroppsvekt mer hyppig hos pasienter som ble behandlet med roflumilast sammenlignet med pasienter behandlet med placebo. Etter seponering av roflumilast, gjenvant majoriteten av pasientene kroppsvekten etter 3 måneder.

Kroppsvekt hos undervektige pasienter skal kontrolleres ved hvert besøk. Pasienter skal rådes til å kontrollere vekten regelmessig. Dersom uforklarlig og klinisk betydningsfull vektreduksjon forekommer, skal behandling med roflumilast avbrytes og kroppsvekten følges opp videre.

Spesielle kliniske tilstander

På grunn av manglende erfaring, skal behandling med roflumilast ikke startes og eksisterende behandling med roflumilast avbrytes hos pasienter med alvorlige immunologiske sykdommer (som hiv-infeksjon, multippel sklerose, lupus erythematosus, progressiv multifokal levkoencefalopati), alvorlige akutte infeksjonssykdommer, cancer (unntatt basalcellecarcinom) eller hos pasienter som behandles med immunsuppressive legemidler (som metotreksat, azatioprin, infliksimab, etanercept eller perorale kortikosteroider til langtidsbehandling; unntatt kortidsbehandling med systemiske kortikosteroider). Erfaring med pasienter med latente infeksjoner som tuberkulose, viral hepatitt, viral herpesinfeksjon og herpes zoster er begrenset.

Pasienter med kongestiv hjertesvikt (NYHA grad III og IV) har ikke vært undersøkt og behandling av disse pasienter anbefales derfor ikke.

Psykiatriske sykdommer

Roflumilast er forbundet med en økt risiko for psykiatriske sykdommer som insomni, angst, nervøsitet og depresjon. Sjeldne tilfeller av selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd, inkludert selvmord, er observert, vanligvis innen de første behandlingsukene, hos pasienter med eller uten depresjon i

anamnesen (se pkt. 4.8). Risikoene og nytteeffektene for oppstart og fortsatt behandling med roflumilast bør overveies nøye hvis pasienter rapporterer tidligere eller eksisterende psykiatriske symptomer eller dersom samtidig behandling med legemidler som sannsynligvis forårsaker psykiatriske hendelser er påtenkt. Roflumilast er ikke anbefalt hos pasienter med depresjon assosiert med selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd i anamnesen. Pasienter og omsorgspersoner bør oppfordres til å meddele forskrivende lege om forandringer i oppførsel eller humør og om selvmordstanker. Dersom pasientene opplever nye eller forverrede psykiatriske symptomer, eller selvmordstanker eller selvmordsforsøk ses, er seponering av roflumilast anbefalt.

Vedvarende intolerabilitet

Selv om bivirkninger som diaré, kvalme, magesmerter og hodepine forekommer hovedsakelig i de første ukene av behandling og opphører som regel ved fortsatt behandling, skal behandling med roflumilast revurderes i tilfeller med vedvarende intolerabilitet. Dette kan være tilfelle i spesielle populasjoner som kan ha høyere eksponering, som svarte, ikke-røykende kvinner (se pkt 5.2) eller hos pasienter som samtidig behandles med CYP1A2/2C19/3A4-hemmere (som fluvoksamin og cimetidin) eller CYP1A2/3A4-hemmeren enoksasin (se pkt. 4.5).

Kroppsvekt < 60 kg

Behandling med roflumilast kan føre til økt risiko for søvnforstyrrelser (hovedsakelig insomni) hos pasienter med baseline kroppsvekt < 60 kg, på grunn av høyere total PDE4-hemmende aktivitet sett hos disse pasientene (se pkt. 4.8).

Teofyllin

Det finnes ingen kliniske data som støtter samtidig behandling med teofyllin for vedlikeholdsbehandling. Samtidig behandling anbefales derfor ikke.

Innhold av laktose

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Roflumilast metaboliseres hovedsakelig, ved N-oksidasjon, til roflumilast-N-oksidi via CYP3A4 og CYP1A2. Både roflumilast og roflumilast-N-oksidi har vesentlig fosfodiesterase 4 (PDE4)-hemmende aktivitet. Etter inntak av roflumilast anses derfor total hemming av PDE4 å være en kombinert effekt av både roflumilast og roflumilast-N-oksidi. Interaksjonsstudier med CYP1A2/3A4-hemmeren enoksacin og CYP1A2/2C19/3A4-hemmerne cimetidin og fluvoksamin resulterte i økninger i total PDE4-hemmende effekt på henholdsvis 25 %, 47 % og 59 %. Den undersøkte fluvoksamindosen var 50 mg. En kombinasjon av roflumilast og disse virkestoffene kan føre til økt eksponering og vedvarende intolerabilitet. I slike tilfeller skal behandling med roflumilast revurderes (se pkt. 4.4).

Administrasjon av cytokrom P450-enzyminduktoren rifampicin resulterte i reduksjon av total PDE4-hemmende aktivitet på ca. 60 %. Derfor kan bruk av sterke cytokrom P450-enzyminduktorer (f.eks. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin) redusere terapeutisk effekt av roflumilast. Behandling med roflumilast anbefales derfor ikke til pasienter som får sterke cytokrom P450-enzyminduktorer.

Kliniske interaksjonsstudier med CYP3A4-hemmerne erytromycin og ketokonazol viste 9 % økning av total PDE4-hemmende aktivitet. Samtidig inntak av teofyllin resulterte i en økning på 8 % av total PDE4-hemmende aktivitet (se pkt. 4.4). I en interaksjonsstudie med et oralt prevensjonsmiddel som

inneholder gestoden og etinyløstradiol, økte total PDE4-hemmende aktivitet med 17 %. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter som får disse virkestoffene.

Det er ikke observert interaksjon med inhalert salbutamol, formoterol, budesonid og oral montelukast, digoksin, warfarin, sildenafil og midazolam.

Samtidig inntak av en antacida (kombinasjon av aluminiumhydroksid og magnesiumhydroksid) forandret ikke absorpsjonen eller farmakokinetikken til roflumilast eller dets N-oksid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Fertile kvinner skal rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling. Roflumilast er ikke anbefalt til fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av roflumilast hos gravide kvinner.

Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Roflumilast er ikke anbefalt under graviditet.

Det er vist at roflumilast passerer placenta hos drektige rotter.

Amming

Tilgjengelige farmakokinetiske data fra dyr har vist utskillelse av roflumilast eller dets metabolitter i melk. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Roflumilast skal ikke brukes ved amming

Fertilitet

I en human spermatogenesestudie hadde roflumilast 500 mikrogram ingen effekt på sædparametre eller reproduksjonshormoner i løpet av en 3-måneders behandlingsperiode og følgende 3-måneders oppfølgingsperiode.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Daxas har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene er diaré (5,9 %), vektreduksjon (3,4 %), kvalme (2,9 %), magesmerte (1,9 %) og hodepine (1,7 %). Disse bivirkningene forekom hovedsakelig i de første ukene av behandling og opphørte som regel ved fortsatt behandling.

Bivirkningstabell

I følgende tabell rangeres bivirkninger etter følgende MedDRA-frekvensklassifisering:

Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innen hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert i synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1. Bivirkninger med roflumilast i kliniske kols-studier og erfaring etter markedsføring

Frekvens	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Organ- klasesystem			
Forstyrrelser i immunsytemet		Hypersensitivitet	Angioødem
Endokrine sykdommer			Gynekomasti
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vektreduksjon Nedsatt appetitt		
Psykiatriske lidelser	Insomni	Angst	Selv mordstanker og -adferd Depresjon Nervøsitet Panikkanfall
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Tremor Vertigo Svimmelhet	Dysgeusi
Hjertesykdommer		Palpitasjoner	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Luftveisinfeksjoner (unntatt pneumoni)
Gastrointestinale sykdommer	Diaré Kvalme Abdominale smerter	Gastritt Oppkast Gastroøsofagal reflukssykdom Dyspepsi	Hematokesi Konstipasjon
Sykdommer i lever og galleveier			Økt gamma-GT Økt aspartat aminotransferase (ASAT)
Hud- og underhudssykdommer		Utslett	Urtikaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelspasmer og -svakhet Myalgi Ryggsmerter	Økt blod kreatin fosfokinase (CPK)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Malaise Asteni Fatigue	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Sjeldne tilfeller av selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd, inkludert selvmord, er rapportert i kliniske studier og etter markedsføring. Pasienter og omsorgspersoner bør få informasjon om å kontakte forskrivende lege dersom selvmordstanker oppstår (se pkt. 4.4).

Andre spesielle populasjoner

Eldre

I studien RO-2455-404-RD ble det observert høyere forekomst av søvnforstyrrelser (hovedsakelig insomni) i pasientgruppen med pasienter ≥ 75 år som ble behandlet med roflumilast, sammenlignet med pasientgruppen behandlet med placebo (3,9 % vs. 2,3 %). Den observerte forekomsten var også

høyere hos pasienter < 75 år som ble behandlet med roflumilast sammenlignet med de som ble behandlet med placebo (3,1 % vs. 2,0 %).

Kroppsvekt < 60 kg

Høyere forekomst av søvnforstyrrelser (hovedsakelig insomni) ble observert i pasientgruppen med baseline kroppsvekt < 60 kg som ble behandlet med roflumilast sammenlignet med de som ble behandlet med placebo (6,0 % vs. 1,7 %), i studien RO-2455-404-RD. Forekomsten var 2,5 % vs. 2,2 % hos pasienter med en baseline kroppsvekt ≥ 60 kg som ble behandlet med roflumilast sammenlignet med de som ble behandlet med placebo.

Samtidig behandling med langtidsvirkende muskarinreseptorantagonist (LAMA)

Høyere forekomst av vektreduksjon, nedsatt appetitt, hodepine og depresjon ble observert i studien RO-2455-404-RD hos pasienter som fikk samtidig behandling med roflumilast og langtidsvirkende muskarinreseptorantagonist (LAMA) pluss inhalasjonssteroider (ICS) og langtidsvirkende beta₂-agonister (LABA), sammenlignet med de som ble behandlet med kun roflumilast, ICS og LABA. Forskjell i forekomst mellom roflumilast og placebo var kvantitativt større med samtidig behandling med LAMA for vektreduksjon (7,2 % vs. 4,2 %), nedsatt appetitt (3,7 % vs. 2,0 %), hodepine (2,4 % vs. 1,1 %) og depresjon (1,4 % vs. -0,3 %).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

I fase I-studier med enkeltdoser på 2500 mikrogram og en enkelt dose på 5000 mikrogram (ti ganger anbefalt dose) ble følgende symptomer observert i økt frekvens: hodepine, gastrointestinale forstyrrelser, svimmelhet, palpitasjoner, ørhet, klamhet og arteriell hypotensjon.

Behandling

Ved tilfeller av overdose anbefales egnet støttebehandling. Siden roflumilast har høy proteinbindingsgrad, er hemodialyse sannsynligvis ikke en effektiv metode for fjerning. Det er ikke kjent om roflumilast er dialyserbart ved peritoneal dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler ved obstruktiv lungesykdom, andre systemiske midler ved obstruktiv lungesykdom, ATC-kode: R03DX07

Virkningsmekanisme

Roflumilast er en PDE4-hemmer, et ikke-steroid antiinflammatorisk virkestoff utviklet for påvirkning både på systemisk og pulmonal inflammasjon forbundet med kols. Virkningsmekanismen er hemming av PDE4, et viktig syklisk adenosinmonofosfat (cAMP)-metaboliserende enzym, som finnes i strukturelle og inflammatoriske celler viktig for patogenesen av kols. Roflumilast påvirker PDE4A, 4B og 4D-splicevarianter med lik potens i nanomolarområdet. Affinitet for PDE4C-splicevarianten er

5 til 10 ganger lavere. Virkningsmekanismen og selektiviteten gjelder også for roflumilast-N-oksid, som er roflumilasts aktive hovedmetabolitt.

Farmakodynamiske effekter

Hemming av PDE4 fører til forhøyet nivå av intracellulært cAMP og demper kols-relaterte funksjonsfeil på leukocytter, vaskulære glatt muskelceller i lunger og luftvei, endotel og epitelceller i luftveiene og fibroblaster i eksperimentelle modeller. Ved *in vitro*-stimulering av humane nøytrofiler, monocytter, makrofager eller lymfocytter undertrykker roflumilast og roflumilast-N-oksid frigivelse av inflammatoriske mediatorer som leukotrien B₄, reaktive oksygener, tumornekrosefaktor alfa, interferon-gamma og granzym B.

Hos pasienter med kols reduserte roflumilast nøytrofiler i sputum. Dessuten reduserte roflumilast tilførsel av nøytrofiler og eosinofiler til luftveiene i endotoksinprovoserte friske frivillige.

Klinisk effekt og sikkerhet

I to bekreftende reproduserte studier på ett år (M2-124 og M2-125) og to supplerende studier på 6 måneder (M2-127 og M2-128), ble totalt 4768 pasienter randomisert og behandlet, hvorav 2374 ble behandlet med roflumilast. Studiedesignet var parallellgruppe, dobbeltblindet og placebokontrollert.

1-årsstudiene inkluderte pasienter med alvorlig til svært alvorlig kols [FEV₁ (forsert ekspiratorisk volum etter ett sekund) $\leq$ 50 % av forventet] forbundet med kronisk bronkitt, med minst en dokumentert eksaserbasjon i det foregående året og med symptomer ved baseline fastslått med grad av hoste og sputum. Langtidsvirkende beta-agonister (LABAs) var tillatt i studiene og ble brukt av cirka 50 % av studiepopulasjonen. Korttidsvirkende antikolinergika (SAMAs) var tillatt for de pasientene som ikke tok LABAs. Akuttmedisinering (salbutamol eller albuterol) var tillatt ved behov. Bruk av inhalerte kortikosteroider og teofyllin var ikke tillatt i studiene. Pasienter som ikke hadde hatt eksaserbasjoner tidligere ble ekskludert.

I en samlet analyse av 1-årsstudiene M2-124 og M2-125 forbedret roflumilast 500 mikrogram én gang daglig signifikant lungefunksjonen sammenlignet med placebo, i gjennomsnitt med 48 ml (pre-bronkodilator FEV₁, primært endepunkt, $p < 0,0001$) og med 55 ml (post-bronkodilator FEV₁, $p < 0,0001$). Forbedring i lungefunksjonen var tydelig ved første besøk etter 4 uker og vedvarte opptil ett år (slutten av behandlingsperioden). Graden (per pasient per år) av moderate eksaserbasjoner (behov for intervensjon med systemiske glukokortikoider) eller alvorlige eksaserbasjoner (resulterte i sykehusinnleggelse og/eller førte til død) etter 1 år var 1,142 med roflumilast og 1,374 med placebo korresponderende til en relativ risikoreduksjon på 16,9 % (95 % KI: 8,2-24,8 %) (primært endepunkt, $p = 0,0003$). Effekter var like, uavhengig av tidligere behandling med inhalert kortikosteroider eller underliggende behandling med LABAs. I subgruppen med pasienter med tidligere hyppige eksaserbasjoner (minst 2 eksaserbasjoner i løpet av det siste året) var graden av eksaserbasjoner 1,526 med roflumilast og 1,941 med placebo korresponderende til en relativ risikoreduksjon på 21,3 % (95 % KI: 7,5-33,1 %). Roflumilast reduserte ikke signifikant graden av eksaserbasjoner sammenlignet med placebo i subgruppen av pasienter med moderat kols.

Reduksjonen av moderate eller alvorlige eksaserbasjoner med roflumilast og LABA sammenlignet med placebo og LABA var gjennomsnittlig 21 % ($p = 0,0011$). Den respektive reduksjonen i eksaserbasjoner sett hos pasienter uten samtidig LABAs var gjennomsnittlig 15 % ($p = 0,0387$). Antall pasienter som døde på grunn av hvilken som helst årsak var lik for dem som ble behandlet med placebo eller roflumilast (42 døde i hver gruppe; 2,7 % i hver gruppe; samlet analyse).

Totalt 2690 pasienter ble inkludert og randomisert i to støttende 1-årsstudier (M2-111 og M2-112). I motsetning til de to bekreftende studiene var ikke tidligere kronisk bronkitt og kols-eksaserbasjoner et krav for pasientinkludering. Inhalerte kortikosteroider ble brukt hos 809 (61 %) av pasientene behandlet med roflumilast, mens bruk av LABAs og teofyllin ikke var tillatt. Roflumilast 500 mikrogram én gang daglig forbedret signifikant lungefunksjonen sammenlignet med placebo, i gjennomsnitt med 51 ml (pre-bronkodilator FEV₁, $p < 0,0001$) og med 53 ml (post-bronkodilator FEV₁, $p < 0,0001$).

Graden av eksaserbasjoner (som definert i protokollene) ble ikke signifikant redusert av roflumilast i de individuelle studiene (relativ risikoreduksjon: 13,5 % i M2-111-studien og 6,6 % i M2-112-studien; $p =$ ikke signifikant). Bivirkningsfrekvensen var uavhengig av samtidig behandling med inhalerte kortikosteroider.

To 6-måneders supplerende studier (M2-127 og M2-128) inkluderte pasienter med kols av minst 12 måneders varighet før baseline. Begge studiene inkluderte pasienter med moderate til alvorlig ikke-reversibel luftveisobstruksjon og FEV₁ på 40 % til 70 % av forventet. Roflumilast eller placebo ble kombinert med underliggende behandling med langtidsvirkende bronkodilator, salmeterol i M2-127-studien og tiotropium i M2-128-studien. I de to 6-månedersstudiene ble pre-bronkodilator FEV₁ signifikant forbedret med 49 ml (primært endepunkt, $p < 0,0001$) utover bronkodilerende effekt av samtidig behandling med salmeterol i M2-127-studien og med 80 ml (primært endepunkt, $p < 0,0001$) i gruppen som ble behandlet med tiotropium i studie M2-128.

RO-2455-404-RD var en 1-årsstudie hos pasienter med kols med en baseline (pre-bronkodilator) FEV₁ < 50 % av forventet normal og med tidligere gjentatte eksaserbasjoner. Studien undersøkte effekten av roflumilast på frekvensen av kols-eksaserbasjoner hos pasienter behandlet med fast kombinasjon av LABA og inhalerte kortikosteroider, sammenlignet med placebo. Totalt 1935 pasienter ble randomisert til dobbeltblind behandling og ca. 70 % brukte også langtidsvirkende muskarinreseptorantagonist (LAMA) i løpet av studieforløpet. Primært endepunkt var reduksjon i frekvensen av moderate til alvorlige kols-eksaserbasjoner per pasient per år. Frekvensen av alvorlige kols-eksaserbasjoner og endringer i FEV₁ ble vurdert som de viktigste sekundære endepunktene.

Tabell 2. Sammendrag av kols-eksaserbasjonendepunkter i studie RO-2455-404-RD

Kategori eksaserbasjon	Analyse -modell	Roflumilast (N = 969)	Placebo (N = 966)	Ratio roflumilast/placebo			2-sidig p-verdi
		Frekvens (n)	Frekvens (n)	Frekvens -ratio	Endring (%)	95 % KI	
Moderat eller alvorlig	Poisson-regresjon	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753, 1,002	0,0529
Moderat	Poisson-regresjon	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775, 1,078	0,2875
Alvorlig	Negativ binomial regresjon	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601, 0,952	0,0175

Det var en tendens mot reduksjon i moderate til alvorlige eksaserbasjoner hos pasienter behandlet med roflumilast sammenlignet med placebo i 52 uker, som ikke nådde statistisk signifikans (tabell 2). En forhåndsdefinert sensitivitetsanalyse ved bruk av negativ binomial regresjonsmodell viste en statistisk signifikant forskjell på -14,2 % (frekvensratio: 0,86; 95 % KI: 0,74 - 0,99).

Frekvensratioer for Poisson-regresjonsanalyse basert på pasienter som fulgte hele studieprotokollen og Poisson-regresjonsanalyse med ikke-signifikant sensitivitet for pasienter som ikke fullførte studiet var henholdsvis 0,81 (95 % KI: 0,69-0,94) og 0,89 (95 % KI: 0,77-1,02).

Reduksjon ble oppnådd i undergruppen av pasienter som ble behandlet samtidig med LAMA (frekvensratio: 0,88; 95 % KI: 0,75-1,04) og i undergruppen som ikke ble behandlet med LAMA (frekvensratio: 0,83; 95 % KI: 0,62-1,12).

Antallet alvorlige eksaserbasjoner ble redusert i den generelle pasientgruppen (frekvensratio: 0,76; 95 % KI: 0,60-0,95) med en frekvens på 0,24 per pasient/år sammenlignet med 0,32 per pasient/år hos pasienter behandlet med placebo. En lignende reduksjon ble oppnådd i undergruppen av pasienter som ble samtidig behandlet med LAMA (frekvensratio: 0,77; 95 % KI: 0,60-0,99) og i undergruppen som ikke ble behandlet med LAMA (frekvensratio: 0,71; 95 % KI: 0,42-1,20).

Roflumilast forbedret lungefunksjonen etter 4 uker (ble opprettholdt i 52 uker). Post-bronkodilator FEV₁ økte med 52 ml (95 % KI: 40, 65 ml) for gruppen som fikk roflumilast og minsket med 4 ml (95 % KI: -16, 9 ml) for placebogruppen. Post-bronkodilator FEV₁ viste en klinisk signifikant forbedring med 56 ml i favør roflumilast over placebo (95 % KI: 38, 73 ml).

17 (1,8 %) pasienter i roflumilastgruppen og 18 (1,9 %) i placebogruppen døde i løpet av den dobbeltblinde behandlingsperioden uansett årsak og 7 (0,7 %) i hver gruppe på grunn av kols-eksaserbasjon. Andelen pasienter som opplevde minst 1 bivirkning i løpet av den dobbeltblinde behandlingsperioden var 648 (66,9 %) pasienter og 572 (59,2 %) pasienter i henholdsvis roflumilast- og placebogruppen. De observerte bivirkningene for roflumilast i studien RO-2455-404-RD var i tråd med de som allerede er inkludert i pkt. 4.8.

Flere pasienter i roflumilastgruppen (27,6 %) enn i placebogruppen (19,8 %) trakk seg fra studien uansett årsak (relativ risiko: 1,40; 95 % KI: 1,19–1,65). De viktigste årsakene til studieavbrytelse var tilbaketrekking av samtykke og rapporterte bivirkninger.

Titreringsstudie på startdose

Toleransen for roflumilast ble evaluert i en 12-ukers randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppe-studie (RO-2455-302-RD) hos pasienter med alvorlig kols forbundet med kronisk bronkitt. Ved screening skulle pasientene ha hatt minst én eksaserbasjon i det foregående året og stått på standard vedlikeholdsbehandling for kols i minst 12 uker. Totalt 1323 pasienter ble randomisert til å få roflumilast 500 mikrogram én gang daglig i 12 uker (n = 443), roflumilast 500 mikrogram annenhver dag i 4 uker etterfulgt av roflumilast 500 mikrogram én gang daglig i 8 uker (n = 439), eller roflumilast 250 mikrogram én gang daglig i 4 uker etterfulgt av roflumilast 500 mikrogram én gang daglig i 8 uker (n = 441).

I løpet av hele studieperioden på 12 uker var prosentandelen av pasienter som avsluttet behandlingen, av enhver grunn, statistisk signifikant lavere hos pasienter som først fikk roflumilast 250 mikrogram én gang daglig i 4 uker etterfulgt av roflumilast 500 mikrogram én gang daglig i 8 uker (18,4 %), sammenlignet med de som fikk roflumilast 500 mikrogram én gang daglig i 12 uker (24,6 %; Odds Ratio 0,66, 95 % KI [0,47, 0,93], p = 0,017). Seponeringsfrekvensen hos de som fikk 500 mikrogram annenhver dag i 4 uker etterfulgt av 500 mikrogram én gang daglig i 8 uker, var ikke statistisk signifikant forskjellig fra de som fikk 500 mikrogram én gang daglig i 12 uker. Prosentandelen av pasienter som opplever en behandlingsrelatert bivirkning (TEAE; Treatment Emergent Adverse Event) av interesse, definert som diaré, kvalme, hodepine, nedsatt appetitt, insomni og magesmerter (sekundært endepunkt), var nominelt statistisk signifikant lavere hos pasienter som først fikk roflumilast 250 mikrogram én gang daglig i 4 uker etterfulgt av roflumilast 500 mikrogram én gang daglig i 8 uker (45,4 %), sammenlignet med de som fikk roflumilast 500 mikrogram én gang daglig i 12 uker (54,2 %, Odds Ratio 0,63, 95 % KI [0,47, 0,83] p = 0,001). Frekvensen av en TEAE av interesse for de som fikk 500 mikrogram annenhver dag i 4 uker etterfulgt av 500 mikrogram én gang daglig i 8 uker, var ikke statistisk signifikant forskjellig fra de som fikk 500 mikrogram én gang daglig i 12 uker.

Pasienter som fikk en dose på 500 mikrogram én gang daglig hadde en PDE4-hemmende aktivitetsmedian på 1,2 (0,35; 2,03) og de som fikk en dose på 250 mikrogram én gang daglig hadde en PDE4-hemmende aktivitet på 0,6 (0,20; 1,24). Langtidsadministrering med dosenivå på 250 mikrogram kan ikke indusere tilstrekkelig PDE4-hemming til å utøve klinisk effekt. 250 mikrogram én gang daglig er en subterapeutisk dose, og bør kun brukes som en startdose de første 28 dagene (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret har sett bort fra kravet om innsendelse av resultater fra studier på barn med roflumilast ved kronisk obstruktiv lungesykdom (se pkt. 4.2 for informasjon om bruk til barn).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Roflumilast metaboliseres i stor utstrekning hos mennesker, med dannelselse av en farmakodynamisk aktiv hovedmetabolitt, roflumilast-N-oksid. Siden både roflumilast og roflumilast-N-oksid bidrar til hemming av PDE4-aktivitet *in vivo*, er farmakokinetikken basert på total hemming av PDE4-aktivitet (det vil si total eksponering av roflumilast og roflumilast-N-oksid).

Absorpsjon

Absolutt biotilgjengelighet for roflumilast etter 500 mikrogram oral dose er cirka 80 %. Roflumilasts maksimum plasmakonsentrasjon inntreffer typisk omtrent 1 time etter dosering (varierer fra 0,5 til 2 timer) i fastende tilstand. Maksimum plasmakonsentrasjon for N-oksid-metabolitten oppnås etter cirka 8 timer (varierer fra 4 til 13 timer). Matinntak påvirker ikke total PDE4-hemmende aktivitet, men forsinker tid til maksimum konsentrasjon ($t_{\max}$) for roflumilast med 1 time og reduserer $C_{\max}$ med cirka 40 %. $C_{\max}$ og $t_{\max}$ for roflumilast-N-oksid er imidlertid upåvirket.

Distribusjon

Plasmaproteinbinding av roflumilast og N-oksidmetabolitten er henholdsvis cirka 99 % og 97 %. Distribusjonsvolumet etter en enkeltdose av 500 mikrogram roflumilast er ca. 2,9 l/kg. På grunn av roflumilasts fysikalkjemiske egenskaper distribueres roflumilast raskt til organer og vev inklusiv fettvev hos mus, hamster og rotte. En tidlig distribusjonsfase med betydelig penetrasjon i vev følges av en vesentlig eliminasjonsfase fra fettvev, mest sannsynlig på grunn av uttalt nedbrytning av modersubstansen til roflumilast-N-oksid. Disse studiene i rotter med radiomerket roflumilast indikerer også lav penetrasjon over blodhjernebarrieren. Det er ingen bevis for spesifikk akkumulasjon eller retensjon av roflumilast eller dets metabolitter i organer eller fettvev.

Biotransformasjon

Roflumilast metaboliseres i stor utstrekning via Fase I (cytokrom P450) og fase II (konjugasjon). N-oksidmetabolitten er den observerte hovedmetabolitten i plasma hos mennesker. AUC i plasma for N-oksidmetabolitten er i gjennomsnitt cirka 10 ganger større enn AUC i plasma for roflumilast. Derfor anses N-oksidmetabolitten som den viktigste bidragsyter for hemming av total PDE4-aktivitet *in vivo*.

In vitro-studier og kliniske interaksjonsstudier antyder at metabolismen av roflumilast til N-oksid-metabolitten medieres av CYP1A2 og 3A4. Basert på ytterligere *in vitro*-resultater i humane levermikrosomer, hemmer ikke terapeutiske plasmakonsentrasjoner av roflumilast og roflumilast-N-oksid CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 eller 4A9/11. Det er derfor liten sannsynlighet for interaksjon med substanser som metaboliseres av disse P450-enzymene. I tillegg har *in vitro*-studier ikke vist induksjon av CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 eller 3A4/ og bare en svak induksjon av CYP2B6 for roflumilast.

Eliminasjon

Plasmaclearance etter korttids intravenøs infusjon av roflumilast er ca. 9,6 l/time. Etter en oral dose, er median effektiv halveringstid for roflumilast og N-oksidmetabolitten i plasma henholdsvis 17 og 30 timer. "Steady state" plasmakonsentrasjon for roflumilast og N-oksidmetabolitten oppnås etter cirka 4 dager for roflumilast og 6 dager for roflumilast-N-oksid etter dosering én gang daglig. Etter intravenøs eller peroral administrasjon av radiomerket roflumilast, ble cirka 20 % av radioaktiviteten gjenfunnet i fæces og 70 % i urin som inaktive metabolitter.

Lineæritet/ikke-lineæritet

Roflumilasts og roflumilast-N-oksids farmakokinetikk er doseproporsjonal i doseområdet 250 mikrogram til 1000 mikrogram.

Spesielle populasjoner

Hos eldre mennesker, kvinner og ikke-kauasiere var total PDE4-hemmende aktivitet økt. Total PDE4-hemmende aktivitet var svakt redusert hos røykere. Ingen av disse endringene ble ansett å være av klinisk betydning. Dosejustering anbefales ikke hos disse pasientene. En kombinasjon av faktorer, som svarte, ikke-røykende kvinner, kan føre til en økt eksponering og vedvarende intoleranse. I slike tilfeller skal behandling med roflumilast revurderes (se pkt. 4.4).

Når man sammenlignet den generelle populasjonen i RO-2455-404-RD-studien var den totale PDE4-hemmende aktiviteten, bestemt med *ex vivo* ubundet fraksjoner, 15 % høyere hos pasienter ≥ 75 år og 11 % høyere hos pasienter med baseline kroppsvekt < 60 kg (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Total PDE4-hemmende aktivitet ble redusert med 9 % hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 10-30 ml/min). Dosejustering er ikke nødvendig.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken for roflumilast 250 mikrogram én gang daglig ble undersøkt hos 16 pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon klassifisert ved Child-Pugh A og B. Hos disse pasientene økte total PDE4-hemmende aktivitet med omtrent 20 % og 90 % hos pasienter med henholdsvis Child-Pugh A og Child-Pugh B. Simulering antyder doseproporsjonalitet mellom roflumilast 250 og 500 mikrogram hos pasienter med lett og moderat nedsatt leverfunksjon. Forsiktighet er nødvendig hos Child-Pugh A-pasienter (se pkt 4.2). Pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon klassifisert som Child-Pugh B eller C skal ikke ta roflumilast (se pkt. 4.3).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det foreligger ikke bevis for immuntoksisk, hudsensibiliserende eller fototoksisk potensiale.

En svak reduksjon i mannlig fertilitet ble sett i forbindelse med epididymal toksisitet hos rotter. Ingen epididymal toksisitet eller endringer i sædparametre ble funnet i andre gnagere eller ikke-gnagere som aper til tross for høyere eksponering.

I en av to embryoføtale utviklingsstudier hos rotter, ble det sett en høyere forekomst av ufullstendig ossifikasjon av skallebein ved en dose som ga toksisitet hos moren. I en av tre fertilitets- og embryoføtale utviklingsstudier hos rotter ble det observert at egg løsnet etter implantasjon. Dette ble ikke sett hos kaniner. Forlenget gestasjon ble sett hos mus.

Relevansen av disse funnene hos mennesker er ukjent.

De fleste relevante funnene i sikkerhetsfarmakologi og toksisitetstudier oppsto ved høyere doser og eksponering enn den som er tenkt for klinisk bruk. Disse funnene besto hovedsakelig av gastrointestinale funn (som oppkast, økt gastrisk sekresjon, gastriske erosjoner, tarminflammasjon) og hjertefunn (som fokale blødninger, deponering av hemosiderin og lymfohistiocytisk celleinfiltrasjon i høyre forkammer hos hunder og nedsatt blodtrykk og økt hjerterytme hos rotter, marsvin og hunder).

Gnagerspesifikk toksisitet i neseslimhinnen ble observert i toksisitetstudier ved gjentatt dosering og karsinogenitetsstudier. Denne effekten anses å være på grunn av en intermediær ADCP (4-amino-3, 5-diklorpyridin) N-oksid som dannes spesielt i gnager olfaktorisk slimhinne, med spesiell bindingsaffinitet i disse artene (som mus, rotte og hamster).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kjerne

Laktosemonohydrat

Maisstivelse

Povidon

Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose

Makrogol (4000)

Titandioksid (E171)

Jernoksid, gult (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC aluminiumsblistar i pakningar à 10, 14, 28, 30, 84, 90 eller 98 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 5. juli 2010

Dato for siste fornyelse: 20. mai 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av Direktiv 2001/83 /EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- På forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- Når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR BLISTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Daxas 250 mikrogram tabletter
roflumilast

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 250 mikrogram roflumilast.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter – 28 dagers startpakning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/636/008 28 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

daxas 250 mcg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Daxas 250 mikrogram tabletter
roflumilast

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR BLISTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Daxas 500 mikrogram tabletter, filmdrasjerte
roflumilast

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver tablett inneholder 500 mikrogram roflumilast.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 tabletter, filmdrasjerte
14 tabletter, filmdrasjerte
28 tabletter, filmdrasjerte
30 tabletter, filmdrasjerte
84 tabletter, filmdrasjerte
90 tabletter, filmdrasjerte
98 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/636/001	10 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/10/636/002	30 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/10/636/003	90 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/10/636/004	14 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/10/636/005	28 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/10/636/006	84 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/10/636/007	98 tabletter, filmdrasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

daxas 500 mcg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Daxas 500 mikrogram tabletter
roflumilast

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP KALENDERPAKNING
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Daxas 500 mikrogram tabletter
roflumilast

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Mandag Tirsdag Onsdag Torsdag Fredag Lørdag Søndag

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Daxas 250 mikrogram tabletter roflumilast

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Daxas er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Daxas
3. Hvordan du bruker Daxas
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Daxas
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Daxas er og hva det brukes mot

Daxas inneholder virkestoffet roflumilast, som er et betennelsesdempende legemiddel som kalles fosfodiesterase-4-hemmer. Roflumilast reduserer aktiviteten av fosfodiesterase-4, et protein som finnes naturlig i kroppens celler. Når proteinets aktivitet reduseres, er det mindre betennelse i lungene. Dette bidrar til å stoppe innsnevringen i luftveiene ved **kronisk obstruktiv lungesykdom (kols)**. På denne måten reduserer Daxas pusteproblemer.

Daxas brukes til vedlikeholdsbehandling av alvorlig kols hos voksne som tidligere har hatt hyppig forverring av kols-symptomer (såkalte eksaserbasjoner) og som har kronisk bronkitt. Kols er en kronisk sykdom i lungene som resulterer i innsnevring i luftveiene (obstruksjon) og hevelse og irritasjon i veggene til de små luftpassasjene (inflammasjon). Dette fører til symptomer som hoste, nysing, tetthet i brystet og pusteproblemer. Daxas skal brukes i tillegg til bronkodilatorer.

2. Hva du må vite før du bruker Daxas

Bruk ikke Daxas

- hvis du er allergisk overfor roflumilast eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i pkt. 6).
- dersom du har moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Daxas.

Plutselige anfall av åndenød

Daxas skal ikke brukes til behandling av plutselige anfall av åndenød (akutte bronkospasmer). For å lindre plutselige anfall av åndenød er det svært viktig at lege gir deg et annet legemiddel som er tilgjengelig til enhver tid for behandling av slike anfall. Daxas vil ikke hjelpe deg i slike situasjoner.

Kroppsvekt

Du skal du kontrollere kroppsvekten din regelmessig. Snakk med lege hvis du får et ufrivillig vekttap mens du tar dette legemidlet (ikke forbundet med diett eller treningsprogram).

Andre sykdommer

Daxas er ikke anbefalt dersom du har en eller flere av følgende sykdommer:

- alvorlig immunologiske sykdommer som hiv-infeksjon, multippel sklerose (MS), lupus erythematosus (LE) eller progressiv multifokal levkoencefalopati (PML)
- alvorlig akutte infeksjonssykdommer som akutt hepatitt
- kreft (unntatt basalcellekarsinom, en langsomtvoksende type hudkreft)
- eller alvorlig nedsatt hjertefunksjon

Det er mangel på erfaring med Daxas ved disse tilstandene. Snakk med lege dersom du er diagnostisert med noen av disse sykdommene.

Det er også begrenset med erfaring hos pasienter med tidligere diagnostisert tuberkulose, viral hepatitt, viral herpesinfeksjon eller herpes zoster. Snakk med lege dersom du har en av disse sykdommene.

Symptomer du skal være oppmerksom på

Du kan få diaré, kvalme, magesmerte eller hodepine i løpet av de første behandlingsukene med Daxas. Snakk med lege dersom disse bivirkningene ikke blir borte i løpet av de første behandlingsukene.

Daxas er ikke anbefalt hos pasienter som har hatt depresjon med selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd. Du kan også oppleve søvnløshet, angst, nervøsitet eller depresjon. Informer lege før oppstart med Daxas dersom du har noen av disse symptomene og om eventuelle legemidler du tar, siden noen av disse kan øke sannsynligheten for disse bivirkningene. Du eller din omsorgsperson bør også umiddelbart informere lege dersom du får forandringer i oppførsel eller humør eller selvmordstanker.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Daxas

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, særlig følgende:

- legemidler som inneholder teofyllin (til behandling av lungesykdommer), eller
- legemidler til behandling av immunologiske sykdommer som metotreksat, azatioprin, infliksimab, etanercept eller langtidsbruk av orale kortikosteroider.
- legemidler som inneholder fluvoksamin (til behandling av angstsykdommer og depresjon), enoksacin (til behandling av bakterielle infeksjoner) eller cimetidin (til behandling av magesår og halsbrann).

Daxas' effekt kan reduseres dersom det tas sammen med rifampicin (et antibiotikum) eller fenobarbital, karbamazepin eller fenytoin (legemidler som vanligvis brukes til behandling av epilepsi). Rådfør deg med lege.

Daxas kan tas sammen med andre legemidler som brukes til behandling av kols slik som inhalasjon eller oralt inntak av kortikosteroider eller bronkodilatorer. Ikke slutt å ta disse eller reduser dosen uten at lege har bedt deg om det.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du bør ikke bli gravid under behandling med dette legemidlet og må bruke sikker prevensjon under behandling, da Daxas kan være skadelig for det ufødte barnet.

Kjøring og bruk av maskiner

Daxas påvirker ikke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Daxas inneholder laktose

Dersom lege har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte lege før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Daxas

Bruk alltid dette legemidlet slik lege har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

- **De første 28 dagene** – Den anbefalte startdosen er 1 tablett på 250 mikrogram én gang daglig.
 - Startdosen er en lav dose som brukes til å hjelpe kroppen din med å venne seg til legemidlet før du begynner på full dose. Ved denne dosen vil du ikke få full effekt av legemidlet, og det er derfor viktig at du går over til den fulle dosen (vedlikeholdsdose) etter 28 dager.
- **Etter 28 dager** – Den anbefalte vedlikeholdsdosen er 1 tablett på 500 mikrogram én gang daglig.

Svelg tablettene sammen med litt vann. Du kan ta legemidlet med eller uten mat. Ta tablettene til samme tid hver dag.

Du kan ha behov for å ta Daxas i flere uker for å oppnå full effekt.

Dersom du tar for mye av Daxas

Dersom du har tatt flere tabletter enn du skal, kan du få følgende symptomer:

hodepine, kvalme, diaré, svimmelhet, hjertebank, ørhet, klamhet og lavt blodtrykk.

Ta kontakt med lege umiddelbart. Hvis mulig, ta med deg legemidlet og pakningsvedlegget.

Dersom du har glemt å ta Daxas

Hvis du glemmer å ta tablettene til vanlig tid, skal du ta tablettene så fort du husker det samme dag.

Dersom du glemmer tablettene en hel dag, fortsetter du bare som vanlig neste dag med neste tablett.

Fortsett å ta legemidlet til vanlig tid. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt tablett.

Dersom du avbryter behandling med Daxas

Det er viktig at du fortsetter å ta Daxas så lenge som lege har forskrevet, selv om du ikke har symptomer, for å opprettholde kontroll på lungefunksjonen din.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Du kan oppleve diaré, kvalme, magesmerter eller hodepine i løpet av de første behandlingsukene med Daxas. Snakk med lege dersom disse bivirkningene ikke går over i løpet av de første behandlingsukene.

Noen bivirkninger kan være alvorlige. I kliniske studier og etter markedsføring har sjeldne tilfeller av selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd (inkludert selvmord) vært rapportert. Vennligst gi lege beskjed umiddelbart dersom du får selvmordstanker. Du kan også oppleve søvnløshet (vanlig), angst (mindre vanlig), nervøsitet (sjelden), panikkanfall (sjelden) eller depresjon (sjelden).

I mindre vanlige tilfeller kan allergiske reaksjoner forekomme. Allergiske reaksjoner kan påvirke huden og i sjeldne tilfeller forårsake hevelse av øyelokk, ansikt, lepper og tunge, føre til pusteproblemer og/eller blodtrykksfall og økte hjerteslag. Hvis du får en allergisk reaksjon, skal du slutte å ta Daxas og kontakte lege øyeblikkelig eller dra øyeblikkelig til akuttmottak på nærmeste sykehus. Ta med deg legemidlene dine og dette pakningsvedlegget og gi dem full informasjon om medisineren din.

Andre bivirkninger:

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 brukere)

- diaré, kvalme og magesmerter
- vekttap, nedsatt appetitt
- hodepine

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 brukere)

- skjelving, susete i hodet (vertigo), svimmelhet
- raske eller uregelmessige hjerteslag (palpitasjoner)
- magebetennelse, oppkast
- sure oppstøt (refluks), fordøyelsesplager
- utslett
- muskelsmerte, muskelsvakhet eller kramper
- ryggsmarter
- svakhetsfølelse eller tretthet (fatigue), føle seg uvel.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 brukere)

- forstørrede brystkjertler hos menn
- nedsatt smakssans
- luftveisinfeksjoner (unntatt lungebetennelse)
- blodig avføring, forstoppelse
- økning av lever- eller muskelenzymer (ses ved blodprøver)
- blemmer (elveblest).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Daxas

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisteren etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Daxas

Virkestoff er roflumilast.

Hver tablett inneholder 250 mikrogram roflumilast. Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat (se avsnitt 2 under «Daxas inneholder laktose»), maisstivelse, povidon, magnesiumstearat.

Hvordan Daxas ser ut og innholdet i pakningen

Daxas 250 mikrogram tabletter er hvite til off-white, preget med 'D' på den ene siden og '250' på den andre.

Hver pakning inneholder 28 tabletter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

Slovenija

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

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Daxas 500 mikrogram tabletter, filmdrasjerte roflumilast

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Daxas er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Daxas
3. Hvordan du bruker Daxas
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Daxas
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Daxas er og hva det brukes mot

Daxas inneholder virkestoffet roflumilast, som er et betennelsesdempende legemiddel som kalles fosfodiesterase-4-hemmer. Roflumilast reduserer aktiviteten av fosfodiesterase-4, et protein som finnes naturlig i kroppens celler. Når proteinets aktivitet reduseres, er det mindre betennelse i lungene. Dette bidrar til å stoppe innsnevringen i luftveiene ved kronisk obstruktiv lungesykdom (kols). På denne måten reduserer Daxas pusteproblemer.

Daxas brukes til vedlikeholdsbehandling av alvorlig kols hos voksne som tidligere har hatt hyppig forverring av kols-symptomer (såkalte eksaserbasjoner) og som har kronisk bronkitt. Kols er en kronisk sykdom i lungene som resulterer i innsnevring i luftveiene (obstruksjon) og hevelse og irritasjon i veggene til de små luftpassasjene (inflammasjon). Dette fører til symptomer som hoste, nysing, tetthet i brystet og pusteproblemer. Daxas skal brukes i tillegg til bronkodilatorer.

2. Hva du må vite før du bruker Daxas

Bruk ikke Daxas

- hvis du er allergisk overfor roflumilast eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Daxas.

Plutselige anfall av åndenød

Daxas skal ikke brukes til behandling av plutselige anfall av åndenød (akutte bronkospasmer). For å lindre plutselige anfall av åndenød er det svært viktig at lege gir deg et annet legemiddel som er tilgjengelig til enhver tid for behandling av slike anfall. Daxas vil ikke hjelpe deg i slike situasjoner.

Kroppsvekt

Du skal du kontrollere kroppsvekten din regelmessig. Snakk med lege hvis du får et ufrivillig vekttap mens du tar dette legemidlet (ikke forbundet med diett eller treningsprogram).

Andre sykdommer

Daxas er ikke anbefalt dersom du har en eller flere av følgende sykdommer:

- alvorlig immunologiske sykdommer som hiv-infeksjon, multippel sklerose (MS), lupus erythematosus (LE) eller progressiv multifokal levkoencefalopati (PML)
- alvorlig akutte infeksjonssykdommer som akutt hepatitt
- kreft (unntatt basalcellekarsinom, en langsomtvoksende type hudkreft)
- eller alvorlig nedsatt hjertefunksjon

Det er mangel på erfaring med Daxas ved disse tilstandene. Snakk med lege dersom du er diagnostisert med noen av disse sykdommene.

Det er også begrenset med erfaring hos pasienter med tidligere diagnostisert tuberkulose, viral hepatitt, viral herpesinfeksjon eller herpes zoster. Snakk med lege dersom du har en av disse sykdommene.

Symptomer du skal være oppmerksom på

Du kan få diaré, kvalme, magesmerte eller hodepine i løpet av de første behandlingsukene med Daxas. Snakk med lege dersom disse bivirkningene ikke blir borte i løpet av de første behandlingsukene.

Daxas er ikke anbefalt hos pasienter som har hatt depresjon med selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd. Du kan også oppleve søvnløshet, angst, nervøsitet eller depresjon. Informer lege før oppstart med Daxas dersom du har noen av disse symptomene og om eventuelle legemidler du tar, siden noen av disse kan øke sannsynligheten for disse bivirkningene. Du eller din omsorgsperson bør også umiddelbart informere lege dersom du får forandringer i oppførsel eller humør eller selvmordstanker.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Daxas

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, særlig følgende:

- legemidler som inneholder teofyllin (til behandling av lungesykdommer), eller
- legemidler til behandling av immunologiske sykdommer som metotreksat, azatioprin, infliksimab, etanercept eller langtidsbruk av orale kortikosteroider.
- legemidler som inneholder fluvoksamin (til behandling av angstsykdommer og depresjon), enoksacin (til behandling av bakterielle infeksjoner) eller cimetidin (til behandling av magesår og halsbrann).

Effekten av Daxas kan reduseres dersom det tas sammen med rifampicin (et antibiotikum) eller fenobarbital, karbamazepin eller fenytoin (legemidler som vanligvis brukes til behandling av epilepsi). Rådfør deg med lege.

Daxas kan tas sammen med andre legemidler som brukes til behandling av kols slik som inhalasjon eller oralt inntak av kortikosteroider eller bronkodilatorer. Ikke slutt å ta disse eller reduser dosen uten at lege har bedt deg om det.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du bør ikke bli gravid under behandling med dette legemidlet og må bruke sikker prevensjon under behandling, da Daxas kan være skadelig for det ufødte barnet.

Kjøring og bruk av maskiner

Daxas påvirker ikke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Daxas inneholder laktose

Dersom lege har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte lege før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Daxas

Bruk alltid dette legemidlet slik lege har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

- **De første 28 dagene** - Den anbefalte startdosen er 1 tablett på 250 mikrogram én gang daglig.
 - Startdosen er en lav dose som brukes til å hjelpe kroppen din med å venne seg til legemidlet før du begynner på full dose. Ved denne dosen vil du ikke få full effekt av legemidlet, og det er derfor viktig at du går over til den fulle dosen (vedlikeholdsdose) etter 28 dager.
- **Etter 28 dager** – Den anbefalte vedlikeholdsdosen er 1 tablett på 500 mikrogram én gang daglig.

Svelg tablettene sammen med litt vann. Du kan ta legemidlet med eller uten mat. Ta tablettene til samme tid hver dag.

Du kan ha behov for å ta Daxas i flere uker for å oppnå full effekt.

Dersom du tar for mye av Daxas

Dersom du har tatt flere tabletter enn du skal, kan du få følgende symptomer:

Hodepine, kvalme, diaré, svimmelhet, hjertebank, ørhet, klamhet og lavt blodtrykk.

Ta kontakt med lege umiddelbart. Hvis mulig, ta med deg legemidlet og pakningsvedlegget.

Dersom du har glemt å ta Daxas

Hvis du glemmer å ta tablettene til vanlig tid, skal du ta tablettene så fort du husker det samme dag.

Dersom du glemmer tablettene en hel dag, fortsetter du bare som vanlig neste dag med neste tablett.

Fortsett å ta legemidlet til vanlig tid. Du ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt tablett.

Dersom du avbryter behandling med Daxas

Det er viktig at du fortsetter å ta Daxas så lenge som lege har forskrevet, selv om du ikke har symptomer, for å opprettholde kontroll på lungefunksjonen din.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Du kan oppleve diaré, kvalme, magesmerter eller hodepine i løpet av de første behandlingsukene med Daxas. Snakk med lege dersom disse bivirkningene ikke går over i løpet av de første behandlingsukene.

Noen bivirkninger kan være alvorlige. I kliniske studier og etter markedsføring har sjeldne tilfeller av selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd (inkludert selvmord) vært rapportert. Vennligst gi lege beskjed umiddelbart dersom du får selvmordstanker. Du kan også oppleve søvnløshet (vanlig), angst (mindre vanlig), nervøsitet (sjelden), panikkanfall (sjelden) eller depresjon (sjelden).

I mindre vanlige tilfeller kan allergiske reaksjoner forekomme. Allergiske reaksjoner kan påvirke huden og i sjeldne tilfeller forårsake hevelse av øyelokk, ansikt, lepper og tunge, føre til pusteproblemer og/eller blodtrykksfall og økte hjerteslag. Hvis du får en allergisk reaksjon, skal du slutte å ta Daxas og kontakte lege øyeblikkelig eller dra øyeblikkelig til akuttmottak på nærmeste sykehus. Ta med deg legemidlene dine og dette pakningsvedlegget og gi dem full informasjon om medisineren din.

Andre bivirkninger:

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 brukere)

- diaré, kvalme og magesmerter
- vekttap, nedsatt appetitt
- hodepine

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 brukere)

- skjelving, susete i hodet (vertigo), svimmelhet
- raske eller uregelmessige hjerteslag (palpitasjoner)
- magebetennelse, oppkast
- sure oppstøt (refluks), fordøyelsesplager
- utslett
- muskelsmerte, muskelsvakhet eller kramper
- ryggsmarter
- svakhetsfølelse eller tretthet (fatigue), føle seg uvel.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 brukere)

- forstørrede brystkjertler hos menn
- nedsatt smakssans
- luftveisinfeksjoner (unntatt lungebetennelse)
- blodig avføring, forstoppelse
- økning av lever- eller muskelenzymer (sees ved blodprøver)
- blemmer (elveblest).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Daxas

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisteren etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Daxas

Virkestoff er roflumilast.

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 500 mikrogram roflumilast.

- Andre innholdsstoffer er:
 - Kjerne: laktosemonohydrat (se avsnitt 2 under «Daxas inneholder laktose»), maisstivelse, povidon, magnesiumstearat.
 - Drasjering: hypromellose, makrogol (4000), titandioksid (E171) og gult jernoksid (E172).

Hvordan Daxas ser ut og innholdet i pakningen

Daxas 500 mikrogram tabletter er gule, D-formede, filmdrasjerte med 'D' på den ene siden. Hver PVD/PVDC pakning inneholder 10, 14, 28, 30, 84, 90 eller 98 filmdrasjerte tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser blir nødvendigvis markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +385 1 4628 000

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.