

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

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 188,72 mg laktose (som 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 Indikasjoner

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

Anbefalt dose er 500 mikrogram (én tablett) roflumilast daglig.

Det kan være behov for å ta Daxas i flere uker for å oppnå effekt (se pkt. 5.1). Daxas har vært undersøkt i kliniske studier i opptil ett år.

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig.

Nedsatt leverfunksjon

Kliniske data for Daxas 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).

Pediatrik populasjon

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

Administrasjonsmåte

Peroral 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. De bør få et pasientkort før de starter med Daxas.

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 basal cellecarcinom) 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, inklusiv 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 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 til 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. Om 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 (hovdesakelig insomni) hos pasienter med basline 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.

Laktose

Daxas tabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) 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 på voksne.

Roflumilast metaboliseres hovedsakelig, ved N-oksidasjon, til roflumilast-N-oxid via CYP3A4 og CYP1A2. Både roflumilast og roflumilast-N-oxid 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-oxid. 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 perorale antikonsepsjonsmidler inneholdende 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, oral montelukast, digoksin, warfarin, sildenafil og midazolam.

Samtidig inntak av antacida forandret ikke roflumilasts eller dets N-oksids absorpsjon eller farmakokinetikk.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide

Kvinner som kan bli gravide 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

I kliniske KOLS-studier opplevde ca. 16 % av pasientene bivirkninger med roflumilast (sammenlignet med 5 % med placebo). De vanligst rapporterte bivirkningene var diaré (5,9 %), vektreduksjon (3,4 %), kvalme (2,9 %), magesmerte (1,9 %) og hodepine (1,7 %). Majoriteten av disse bivirkningene var milde eller moderate. Disse bivirkningene forekom hovedsakelig i de første ukene av behandling og opphørte som regel ved fortsatt behandling.

Liste over bivirkninger i tabellform

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 ($< 10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data).

Innen hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert i synkende alvorlighetsgrad.

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

Organ- klassesystem	Frekvens	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
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

Organ- klassesystem	Frekvens	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
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 Obstipasjon
Sykdommer i lever og galleveier				Økt gamma-GT Økt aspartat aminotransferase (AST)
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			Illebefinnende Asteni Trøtthet	

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 lege dersom selvmordstanker oppstår (se pkt. 4.4).

Andre spesielle populasjoner

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

Økt 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)

Økt 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 aktivt stoff 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-varianter med lik potens i nanomolarområdet. Affinitet for PDE4C-varianten 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 glatte muskelceller i lunger og luftvei, epitelceller i endotel og luftvei og fibroblaster i eksperimentelle modeller. Ved *in vitro*-stimulering av humane neutrofiler, monocytter, makrofager eller lymfocytter undertrykker roflumilast og roflumilast-N-oksid frigivelse av inflammatoriske mediatorer som leukotrien B₄, reaktive oksygener, tumornekrosefaktor alfa, gamma-interferon og granzym B. Hos pasienter med KOLS reduserte roflumilast neutrofiler i sputum. Dessuten reduserer roflumilast tilførsel av neutrofiler og eosinofiler til luftveiene i endotoksinprovoserte friske frivillige.

Klinisk effekt og sikkerhet

I to bekreftende reproduerte 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, dobbeltblind og placebokontrollert.

1-årsstudiene inkluderte pasienter med alvorlig til svært alvorlig KOLS [FEV₁ (forsert ekspiratorisk volum etter ett sekund) ≤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 en 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 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 av 809 (61 %) av pasientene behandlet med roflumilast, mens bruk av LABAs og teofyllin ikke var tillatt. Roflumilast 500 mikrogram en gang daglig forbedret signifikant lungefunksjonen sammenlignet med placebo, med gjennomsnittlig 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). Graden av bivirkninger 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 moderate til alvorlige pasienter med ikke-reversibel luftveisobstruksjon og FEV₁ på 40 % til 70 % av forventet. Roflumilast eller placebo ble kombinert med underliggende behandling med langtidsvirkende bronkodilator, salmeterol i studie M2-127 og tiotropium i studie M2-128. I de to 6-månedersstudiene ble pre-bronkodilator FEV₁ signifikant forbedret med 49 ml (primært endepunkt, p<0,0001) utover bronkodilaterende effekt av samtidig behandling med salmeterol i studie M2-127 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 antall 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 antall moderate til alvorlige KOLS-eksaserbasjoner per pasient per år. Frekvens 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	Analysemodell	Roflumilast (N=969) Frekvens (n)	Placebo (N=966) Frekvens (n)	Ratio roflumilast/placebo			2-sidig p-verdi
				Frekvensratio	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 individer behandlet med roflumilast sammenlignet med placebo i 52 uker, som ikke nådde statistisk signifikans (tabell 2). En prespesifisert 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.

Pediatrik 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 dannelse 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 en time etter dosering (varierer fra 0,5 til 2 timer) i fastende tilstand. Maksimum plasmakonsentrasjon for N-oksid-metabolitten oppnås etter cirka åtte 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 en 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 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 metabolitt 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 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 A4. 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 en 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-1000 mikrogram.

Spesielle populasjoner

Hos eldre mennesker, kvinner og ikke-kausasiere var total PDE4-hemmende aktivitet økt. Total PDE4-hemmende aktivitet var svakt redusert hos røykere. Ingen av disse endringene anses 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 toleranse. I slike tilfeller skal behandling med roflumilast revurderes (se pkt. 4.4).

Når man sammenlignet den generelle populasjonen i studien RO-2455-404-RD 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 en gang daglig ble undersøkt hos 16 pasienter med mild 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 mild 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 er ikke bevis for immuntoksisk, hudsensibiliserende eller fototoksisk potensial.

En svak reduksjon i mannlig fertilitet er 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 er ikke sett hos kaniner. Forlenget gestasjon er sett hos mus.

Relevansen av disse funnene hos mennesker er ukjent.

De fleste relevante funnene i studier av sikkerhetsfarmakologi og toksisitetstester 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, tarminflammasjoner) og hjertefunn (som fokal blødning, forekomst av hemosiderin og lymfohistiocytisk celleinfiltrasjon i høyre forkammer hos hunder og nedsatt blodtrykk og økt hjerterytme hos rotter, marsvin og hunder).

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kjerne

Laktosemonohydrat

Maissstivelse

Povidon (K90)

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 aluminiumsblister i pakninger á 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/1/10/636/001-007

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 5. juli 2010

Dato for siste fornyelse: 24. april 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (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

Takeda GmbH
Produksjonssted Oranienburg
Lehnitzstrasse 70-98
D-16515
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter 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.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen og nasjonale myndigheter skal enes om innholdet og formatet på det oppdaterte opplæringsmaterialet.

Innehaver av markedsføringstillatelsen (MT-innehaver) skal sørge for at helsepersonell som forventes å forskrive Daxas har fått en oppdatert opplæringspakke.

Opplæringspakken skal inneholde følgende:

- Preparatomtale og pakningsvedlegg for Daxas
- Opplæringsmateriell for lege
- Kopi av pasientkortet som skal gis til pasienter eller omsorgspersoner før de får Daxas

Opplæringsmateriellet for leger skal inkludere informasjon om følgende nøkkelementer:

- Godkjent indikasjon.
- Det faktum at Daxas ikke er indisert for behandling av KOLS-pasienter utenfor den godkjente indikasjonen eller for bruk hos pasienter med astma eller alfa-1-antitrypsinmangel.
- Nødvendigheten av å informere pasienten om risikoen ved Daxas og forholdsregler for sikker bruk inkluderer:
 - Risikoen for vekttap hos undervektige pasienter og behovet for å følge opp kroppsvekten ved hvert besøk og å stoppe behandling ved uforklarlig og klinisk relevant vektnedgang. Pasienter skal rådes til å veie seg regelmessig og notere vekten i pasientkortet.
 - Risikoen for psykiatriske sykdommer som insomni, angst, depresjon hos pasienter som får Daxas og den potensielle faren for selvmord. Sjeldne tilfeller av selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd, inkludert gjennomført selvmord, er observert hos pasienter med og uten depresjon i anamnesen, vanligvis i løpet av de første behandlingsukene. Legene skal nøye vurdere nytte- risikobalansen av denne behandlingen hos pasienter med eksisterende psykiatriske symptomer eller med tidligere depresjon. Daxas anbefales ikke til pasienter med tidligere depresjon forbundet med selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd. Om pasientene opplever nye eller forverrede psykiatriske symptomer, eller selvmordstanker eller selvmordsforsøk identifiseres, er seponering av Daxas anbefalt.
 - Pasienter og omsorgspersoner skal bes om å gi tilbakemelding om endringer i pasientens humør eller selvmordstanker.
 - Den potensielle risikoen for maligne tumorer og mangelen på erfaring hos pasienter med tidligere cancer. Daxas skal ikke startes opp eller skal seponeres hos pasienter med cancer (unntatt basal cellecarcinom).
 - Økt eksponering kan forekomme i visse populasjoner og øke faren for vedvarende intoleranse:
 - Spesielle populasjoner som har økt PDE4-hemming som svarte, ikke-røykende kvinner;
 - Pasienter som får samtidig behandling med CYP1A2/2C19/3A4-hemmere (som fluvoksamin og cimetidin) eller CYP1A2/3A4-hemmere (som enoksacin).
 - Den potensielle faren for infeksjoner: Daxas skal ikke startes opp eller behandling skal seponeres hos pasienter med alvorlig akutte infeksjose sykdommer. Den begrensede erfaringen hos pasienter med latente infeksjoner som tuberkulose, viral hepatitt eller herpesinfeksjoner.
 - Mangelen på erfaring ved HIV-infeksjon eller aktiv hepatitt, alvorlige immunologiske sykdommer (som multippel sklerose, lupus erythematosus, multifokal levkoencefalopati) eller behandlet med immunsuppressive legemidler (andre enn korttids systemiske kortikosteroider) og at Daxas ikke skal startes opp eller skal seponeres hos disse pasienter.
 - Den potensielle faren for hjertet: Daxas er ikke undersøkt hos pasienter med kongestiv hjertesvikt (NYHA grad 3 og 4); og er derfor ikke anbefalt i denne populasjonen.
 - Den begrensede eller manglende informasjonen hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Daxas er kontraindisert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B eller C). Kliniske data anses som mangelfulle for å anbefale dosejustering og forsiktighet skal utvises hos pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A).
 - Mangelen på kliniske data for å støtte kombinasjon med teofyllin og at slik kombinasjon ikke anbefales.

Pasientkort

Pasientkortet skal inneholde følgende nøkkelementer:

At de skal informere legen sin dersom de tidligere har hatt noen av følgende tilstander

- cancer
- insomni, angst, depresjon, selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd
- multipel sklerose eller SLE
- infeksjoner med tuberkulose, herpes, hepatitt, HIV

At pasienter eller omsorgspersoner skal informere legen sin dersom pasienten utvikler symptomer som indikerer:

- insomni, angst, depresjon, endret oppførsel eller humør, selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd
- alvorlig infeksjon

At pasienter skal informere legen sin dersom de tar andre legemidler.

At Daxas kan forårsake vekttap og at pasienter skal veie seg regelmessig og notere vekten sin i pasientkortet.

Pasientkortet skal inkludere et område som pasienter kan notere vekt og dato for veiing og de skal bes om å ha med seg pasientkortet ved hvert besøk.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
VEDLEGG 2.1 – Innehaver av markedsføringstillatelsen er forpliktet til å utføre en langtids-, sammenlignende observasjonsstudie med hensyn til sikkerhet. Hensikten med studien skal være å sammenligne forekomst av dødelighet uansett årsak, store kardiovaskulære hendelser, ny kreftdiagnose, sykehusinnleggelse uansett årsak, sykehusinnleggelse på grunn av lungesykdom, selvmord eller sykehusinnleggelse på grunn av selvmordsforsøk, ny depresjonsdiagnose, tuberkulose eller viral hepatitt B eller C hos pasienter med KOLS behandlet med roflumilast sammenlignet med KOLS-pasienter som ikke er behandlet med roflumilast.	Midlertidige studierapporter – sammen med hver PSUR Endelig studierapport innen 31/03/2021

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN 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 ADMINISTRASJONSVEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Peroral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

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/NO	10 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/10/636/002/NO	30 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/10/636/003/NO	90 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/10/636/004/NO	14 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/10/636/005/NO	28 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/10/636/006/NO	84 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/10/636/007/NO	98 tabletter, filmdrasjerte

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Daxas 500 mikrogram

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Daxas 500 mikrogram tabletter
roflumilast

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Batch

5. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

KALENDERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Daxas 500 mikrogram tabletter
roflumilast

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Batch

5. ANNET

Mandag Tirsdag Onsdag Torsdag Fredag Lørdag Søndag

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Daxas 500 mikrogram tabletter, filmdrasjerte

roflumilast

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

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.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- 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 et av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i pkt. 6).
- dersom du har moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Advarsler og forskiktighetsregler

Rådfør deg 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 legen din gir deg et annet legemiddel som er tilgjengelig til en hver tid for behandling av slike anfall. Daxas vil ikke hjelpe deg i slike situasjoner.

Kroppsvekt

Du skal du kontrollere kroppsvekten din regelmessig. Snakk med legen din 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 levkoencefalopaty (PML)
- alvorlig akutte infeksjonssykdommer som tuberkulose eller akutt hepatitt
- kreft (unntatt basalcellekarsinom, en langsomvoksende type hudkreft)
- eller alvorlig nedsatt hjertefunksjon

På grunn av mangel på erfaring med Daxas ved disse tilstandene. Du skal snakke med legen din 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 legen din dersom du har en av disse sykdommene.

Symptomer du skal være oppmerksom på

Du kan få diaré, kvalme, magesmerter eller hodepine i løpet av de første behandlingssukene med Daxas. Snakk med legen din dersom disse bivirkningene ikke blir borte i løpet av de første behandlingssukene.

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 legen din dersom du får forandringer i oppførsel eller humør eller selvmordstanker.

Barn og ungdom

Daxas skal ikke brukes av barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Daxas

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

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

Du skal ikke bruke Daxas dersom du er gravid, planlegger å bli gravid, tror du er gravid eller ammer. 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 legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Daxas

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

Den anbefalte dosen er 1 tablett (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.

Kontakt lege, sykehus eller Giftinformasjonen (tlf. 22 59 13 00) hvis du har fått i deg for mye legemiddel eller hvis barn har fått i seg legemiddel ved et uhell. For andre spørsmål om legemidlet, kontakt lege eller apotek.

Dersom du har glemt å ta Daxas

Hvis du glemmer å ta tablettene til vanlig tid, ta tablettene så fort du husker det på samme dag. Dersom du glemmer tablettene en hel dag, fortsetter du bare som vanlig neste dag med neste tablett. Du må ikke ta en dobbelt 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 legen din 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 legen din dersom disse bivirkningene 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 legen din beskjed umiddelbart dersom du får selvmordstanker. Du kan også oppleve søvnløshet (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 medisinene dine og dette pakningsvedlegget og gi den dem full informasjon om medisineringsen din.

Andre bivirkninger:

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos 1 av 10 brukere)

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

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

- skjelving, susete i hodet (vertigo), svimmelhet
- raske eller uregelmessige hjerteslag (palpitasjoner)
- magekatarr, brekninger
- sure oppstøt (refluks), fordøyelsesplager
- utslett
- muskelsmerte, muskelsvakhet eller kramper
- ryggsmarter
- svakhetsfølelse eller trøtthet, illebefinnende.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos 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 (urtikaria).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette 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 henviser til den siste dagen i den 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, maisstivelse, povidon (K90), 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

Takeda GmbH
Produksjonssted Oranienburg
Lehnitzstraße 70-98
16515 Oranienburg
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Simesa S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

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