

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Daxas 500 mikrogram filmdragerade tablett

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 500 mikrogram roflumilast.

### Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 188,72 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Gul, 9 mm stor, D-formad filmdragerad tablett, med ”D” präglad på ena sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Daxas är indicerat för underhållsbehandling av svår kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) ( $FEV_1 < 50\%$  av förväntat värde efter bronkdilatation) associerad med kronisk bronkit hos vuxna patienter med upprepade exacerbationer i sjukdomshistorien, som tillägg till bronkdilaterande behandling.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Den rekommenderade dosen är 500 mikrogram (en tablett) roflumilast en gång dagligen.

Daxas kan behöva tas i flera veckor för att uppnå den avsedda effekten (se avsnitt 5.1). Daxas har studerats i kliniska studier i upp till ett år.

#### Särskilda patientgrupper

##### *Äldre*

Inga dosjusteringar erfordras.

##### *Nedsatt njurfunktion*

Inga dosjusteringar erfordras.

##### *Nedsatt leverfunktion*

Kliniska data med Daxas hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion klassificerad som Child-Pugh A är otillräckliga för att rekommendera dosjustering (se avsnitt 5.2). Därför bör Daxas användas med försiktighet hos dessa patienter.

Patienter med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion klassificerad som Child-Pugh B eller C ska inte ta Daxas (se avsnitt 4.3).

#### *Pediatrik population*

Det finns ingen relevant användning av Daxas för en pediatrik population (under 18 år) för indikationen KOL.

#### Administreringsätt

För oral användning.

Tabletten bör sväljas med vatten och tas vid samma tidpunkt varje dag. Tabletten kan tas med eller utan mat.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B eller C).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Alla patienter ska informeras om riskerna med Daxas och försiktighetsåtgärderna för en säker användning samt erhålla ett patientkort innan de påbörjar behandling med Daxas.

#### Akutmedicinering

Daxas är inte indicerat som läkemedel för lindring av akuta bronkospasmer.

#### Viktminskning

I 1-åriga studier (M2-124, M2-125) var viktminskning vanligare hos patienter som behandlades med roflumilast jämfört med patienter som fick placebo. Tre månader efter utsättningen av roflumilast hade de flesta patienterna gått upp till samma kroppsvikt som före behandlingen.

Kroppsvikt hos underviktiga patienter bör kontrolleras vid varje vårdbesök. Patienter bör uppmanas att kontrollera sin vikt regelbundet. Om en oförklarlig och kliniskt betydelsefull viktminskning inträffar ska patienten sluta ta roflumilast och hans eller hennes kroppsvikt ska följas upp.

#### Särskilda kliniska tillstånd

På grund av brist på relevant erfarenhet ska behandling med roflumilast inte initieras och pågående behandling med roflumilast bör avbrytas för patienter med svåra immunologiska sjukdomar (t.ex. HIV-infektion, multipel skleros, lupus erythematosus, progressiv multifokal leukoencefalopati), svåra akuta infektionssjukdomar, cancer (förutom basalcellscancer) eller patienter som behandlas med immunsuppressiva läkemedel (t.ex. metotrexat, azatioprin, infliximab, etanercept eller orala kortikosteroider för långtidsbehandling; förutom korttidsverkande kortikosteroider för systemiskt bruk). Erfarenhet av behandling av patienter med latent infektioner såsom tuberkulos, viral hepatit, herpesinfektioner och herpes zoster är begränsad.

Patienter med hjärtsvikt (NYHA grad III och IV) har inte studerats och behandling av dessa patienter är därför inte rekommenderad.

#### Psykiatriska tillstånd

Roflumilast har associerats med en ökad risk för psykiatriska tillstånd såsom insomni, ångest, oro och depression. Sällsynta fall av suicidal tankar och suicidal beteende, inklusive självmord, har observerats hos patienter som har eller inte har någon sjukdomshistoria av depression. Vanligtvis har detta inträffat under de första veckornas behandling (se avsnitt 4.8). Risk och nytta av att påbörja eller fortsätta behandling med roflumilast ska utvärderas noggrant om patienter rapporterar existerande eller tidigare psykiatriska symtom eller om samtidig behandling med andra läkemedel som kan orsaka psykiatriska tillstånd övervägs. Roflumilast är inte rekommenderat för patienter som tidigare haft depression associerad med suicidal tankar eller suicidal beteende. Patienter och vårdgivare ska uppmanas att meddela förskrivaren om förändrat beteende eller förändrad sinnestämning och om självmordstankar. Om patienten känner nya psykiatriska symtom eller om de förvärras eller om

suicidala tankar noteras eller om självmordsförsök upptäcks rekommenderas att behandlingen med roflumilast avslutas.

#### Ihållande intolerabilitet

Biverkningar som diarré, illamående, buksmärtor och huvudvärk inträffar främst inom de första behandlingsveckorna och upphör vanligen vid fortsatt behandling. Vid ihållande intolerabilitet bör behandlingen med roflumilast omvärderas. Detta kan vara fallet hos särskilda populationer som kan ha större exponering, t.ex. hos svarta, icke-rökande kvinnor (se avsnitt 5.2) eller hos patienter som samtidigt behandlas med CYP1A2/2C19/3A4-hämmare (såsom fluvoxamin och cimetidin) eller med CYP1A2/3A4-hämmaren enoxacin (se avsnitt 4.5).

#### Kroppsvikt <60 kg

Behandling med roflumilast kan leda till en högre risk för sömnstörningar (i huvudsak sömnlöshet) hos patienter med en kroppsvikt vid baslinjen på <60 kg på grund av en högre total PDE4-hämmande aktivitet hos dessa patienter (se avsnitt 4.8).

#### Teofyllin

Det finns inga kliniska data som stöder samtidig behandling med teofyllin för underhållsbehandling. Samtidig behandling med teofyllin är därför inte rekommenderad.

#### Laktos

Daxas-tabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Ett viktigt steg i metabolismen av roflumilast utgörs av N-oxidation av roflumilast till roflumilast-N-oxid via CYP3A4 och CYP1A2. Både roflumilast och roflumilast-N-oxid har fosfodiesteras-4 (PDE4)-hämmande aktivitet. Efter administrering av roflumilast anses därför den totala PDE4-hämmande aktiviteten utgöras av den kombinerade effekten av både roflumilast och roflumilast-N-oxid. Interaktionsstudier med CYP1A2/3A4-hämmaren enoxacin och CYP1A2/2C19/3A4-hämmarna cimetidin och fluvoxamin resulterade i öknings av den totala PDE4-hämmande aktiviteten med 25 %, 47 % respektive 59 %. Dosen för fluvoxamin var 50 mg. Roflumilast i kombination med dessa aktiva substanser kan leda till ökad exponering och ihållande intolerabilitet. I dessa fall bör behandling med roflumilast omvärderas (se avsnitt 4.4).

Administrering av cytokrom P450-enzyminduceraren rifampicin resulterade i en minskning av den totala PDE4-hämmande aktiviteten med omkring 60 %. Användning av starka cytokrom P450-enzyminducerare (t.ex. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin) kan således minska roflumilasts terapeutiska effekt. Därför rekommenderas inte behandling med roflumilast till patienter som får starka cytokrom P450-enzyminducerare.

Kliniska interaktionsstudier med CYP3A4-hämmarna erytromycin och ketokonazol visade på 9 % ökning av den totala PDE4-hämmande aktiviteten. Samtidig administrering med teofyllin resulterade i 8 % ökning av den totala PDE4-hämmande aktiviteten (se avsnitt 4.4). I en interaktionsstudie med ett p-piller som innehöll gestoden och etinylöstradiol ökade den totala PDE4-hämmande aktiviteten med 17 %. Ingen dosjustering krävs hos patienter som får dessa aktiva substanser.

Inga interaktioner observerades med inhalerat salbutamol, formoterol, budesonid eller oralt montelukast, digoxin, warfarin, sildenafil och midazolam.

Samtidig administrering med ett syrabindande medel (en kombination av aluminiumhydroxid och magnesiumhydroxid) ändrade inte absorptionen eller farmakokinetiska egenskaper för roflumilast eller dess N-oxid.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska ges rådet att använda en effektiv preventivmetod under behandlingen. Roflumilast är inte rekommenderat till kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

### Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av roflumilast hos gravida kvinnor.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Roflumilast är inte rekommenderat under graviditet.

Roflumilast har visats passera placentan hos dräktiga råttor.

### Amning

Tillgängliga farmakokinetiska djurdata har visat att roflumilast eller dess metaboliter utsöndras i mjölk. En risk för barn som ammas kan inte uteslutas. Roflumilast bör inte användas under amning.

### Fertilitet

I en studie avseende spermatogenes hos människor hade roflumilast 500 mikrogram inte någon effekt på sädesvätskan eller på könshormoner under den 3 månader långa behandlingsperioden och den påföljande 3-månadersperioden utan behandling.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Daxas har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska KOL-studier fick omkring 16 % av patienterna biverkningar av roflumilast (jämfört med 5 % i placebogruppern). De vanligast rapporterade biverkningarna var diarré (5,9 %), viktnedgång (3,4 %), illamående (2,9 %), buksmärta (1,9 %) och huvudvärk (1,7 %). Majoriteten av dessa biverkningar var lindriga eller måttliga. Biverkningarna inträffade främst inom de första behandlingsveckorna och gick oftast över vid fortsatt behandling.

### Tabell över biverkningar

I tabellen nedan är biverkningarna ordnade enligt följande frekvensklassificering enligt MedDRA:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensområde anges biverkningar i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar med roflumilast i kliniska KOL-studier och efter marknadsintroduktion

<b>Frekvens</b> <b>Organsystemklass</b>	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Sällsynta</b>
Immunsystemet		Överkänslighet	Angioödem
Endokrina systemet			Gynekomasti
Metabolism och nutrition	Viktnedgång Minskad aptit		
Psykiska störningar	Sömnstörningar	Ångest	Suicidala tankar och beteende* Depression Nervositet Panikattack
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Tremor Vertigo Yrsel	Smakrubbingar
Hjärtat		Palpitationer	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Luftvägsinfektioner (exklusive lunginflammation)
Magtarmkanalen	Diarré Illamående Buksmärta	Gastrit Kräkningar Gastroesofageal reflux Dyspepsi	Hematochezi Förstoppning
Lever och gallvägar			Förhöjt gamma-GT Förhöjt aspartatamino-transferas (ASAT)
Hud och subkutan vävnad		Utslag	Urtikaria
Muskuloskeletal systemet och bindväv		Muskelspasmer och -svaghet Myalgi Ryggsmärta	Förhöjt kreatinfosfokinas (CK) i blod
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Sjukdomskänsla Asteni Trötthet	

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

\*I kliniska studier och efter marknadsintroduktion har sällsynta fall av suicidala tankar och suicidalt beteende, inklusive självmord rapporterats. Patienter och vårdgivare ska uppmanas att meddela förskrivaren om suicidala tankar (se avsnitt 4.4).

### Andra särskilda populationer

En högre incidens av sömnstörningar (i huvudsak sömnlöshet) hos patienter  $\geq 75$  år eller äldre observerades i studie RO-2455-404-RD för patienter behandlade med roflumilast jämfört med de som behandlades med placebo (3,9 % jämfört med 2,3 %). Den observerade incidensen var också högre hos patienter yngre än 75 år som behandlades med roflumilast jämfört med de som behandlades med placebo (3,1 % jämfört med 2,0 %).

En högre incidens av sömnstörningar (i huvudsak sömnlöshet) hos patienter med en kroppsvikt vid baslinjen på  $< 60$  kg observerades i studie RO-2455-404-RD hos patienter som behandlades med roflumilast jämfört med de som behandlades med placebo (6,0 % jämfört med 1,7 %). Incidensen var 2,5 % respektive 2,2 % hos patienter med en kroppsvikt vid baslinjen på  $\geq 60$  kg som behandlades med roflumilast jämfört med de som behandlades med placebo.

### Samtidig behandling med långtidsverkande muskarinantagonister (LAMA)

En högre incidens av viktninskning, minskad aptit, huvudvärk och depression observerades i studie RO-2455-404-RD hos patienter som fick samtidig behandling med roflumilast och långtidsverkande muskarinantagonister (LAMA) plus samtidigt inhalede kortikosteroider (ICS) och långtidsverkande B<sub>2</sub>-agonister (LABA) jämfört med de som samtidigt behandlades med enbart roflumilast, ICS och LABA. Skillnaden i incidens mellan roflumilast och placebo var kvantitativt större vid samtidig användning av LAMA med avseende på viktninskning (7,2 % jämfört med 4,2 %), minskad aptit (3,7 % jämfört med 2,0 %), huvudvärk (2,4 % jämfört med 1,1 %) och depression (1,4 % jämfört med -0,3 %).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

### Symtom

I fas I-studier observerades ökad förekomst av följande symtom efter orala singeldoser om 2 500 mikrogram och en oral singeldos om 5 000 mikrogram (tio gånger den rekommenderade dosen): huvudvärk, gastrointestinala störningar, yrsel, palpitationer, svindelkänsla, kallsvettningar och arteriell hypotoni.

### Behandling

I händelse av överdosering rekommenderas lämplig stödjande medicinsk vård. Eftersom roflumilast är högggradigt proteinbundet är hemodialys troligen inte någon effektiv metod för elimination. Det är inte känt om roflumilast kan dialyseras med hjälp av peritonealdialys.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Läkemedel mot kroniskt obstruktiv lungsjukdom, övriga systemiska läkemedel för obstruktiv lungsjukdom, ATC-kod: R03DX07

### Verkningsmekanism

Roflumilast är en PDE4-hämmare, en icke-steroid antiinflammatorisk aktiv substans som utvecklats för att angripa både systemisk inflammation och inflammation i lungorna som förekommer vid KOL. Det verkar genom att hämma PDE4, ett av de huvudsakliga cAMP-metaboliserande enzymerna i strukturella och inflammatoriska celler av betydelse för KOL-patogenesis (cAMP; cykliskt adenosinmonofosfat). Roflumilast hämmar PDE4-splitsningsvarianterna 4A, 4B och 4D med liknande kapacitet i nanomolarområdet. Affiniteten för PDE4C-splitsningsvarianterna är 5 till 10 gånger lägre.

Även roflumilast-N-oxid, roflumilasts huvudsakliga aktiva metabolit, verkar genom denna verkningsmekanism och uppvisar samma selektivitet.

#### Farmakodynamisk effekt

Hämning av PDE4 leder till att de intracellulära cAMP-nivåerna stiger, vilket mildrar KOL-relaterade rubbningar hos leukocyter, vaskulära glatta muskelceller i luftvägarna och lungorna, endotelceller, epitelceller i luftvägarna och fibroblaster i försöksmodeller. Vid *in vitro*-stimulering av humana neutrofiler, monocyter, makrofager eller lymfocyter, hämmar roflumilast och roflumilast-N-oxid frisättningen av inflammatoriska mediatorer, t.ex. leukotrien B<sub>4</sub>, reaktiva syreradikaler, tumörnekrosfaktor- $\alpha$ , interferon- $\gamma$  och granzym B.

Hos patienter med KOL minskade roflumilast antalet neutrofiler i upphostningarna. Dessutom stoppade roflumilast inflödet av neutrofiler och eosinofiler i luftvägarna hos friska frivilliga försökspersoner som exponerats för endotoxin.

#### Klinisk effekt och säkerhet

I två 1-åriga bekräftande studier (M2-124 och M2-125) och två kompletterande 6-månaders studier (M2-127 och M2-128) randomiserades och behandlades totalt 4 768 patienter varav 2 374 behandlades med roflumilast. Studierna var dubbelblinda och placebokontrollerade med parallella grupper.

I de 1-åriga studierna ingick patienter med svår till mycket svår KOL [FEV<sub>1</sub> (forcerad utandningsvolym per sekund)  $\leq$  50 % av förväntat värde] associerad med kronisk bronkit med åtminstone en dokumenterad exacerbation under det gångna året och med symtom vid studiens början enligt en skala för hosta och upphostningar. Långtidsverkande beta-agonister (LABA) tilläts under studierna och användes av ungefär 50 % av studiepopulationen. Korttidsverkande antikolinergika (SAMA) tilläts för de patienter som inte använde LABA. Läkemedel för akutmedicinering (salbutamol eller albuterol) tilläts vid behov. Varken inhalerade kortikosteroider eller teofyllin fick användas under studierna. Patienter utan exacerbationer i sjukdomshistorien exkluderades.

I en poolad analys av de 1-åriga studierna M2-124 och M2-125 förbättrade roflumilast 500 mikrogram en gång dagligen signifikant lungfunktionen jämfört med placebo. Genomsnittliga förbättringar var 48 ml (FEV<sub>1</sub> före bronkdilatation, primärt effektmått,  $p < 0,0001$ ) och 55 ml (FEV<sub>1</sub> efter bronkdilatation,  $p < 0,0001$ ). Förbättringen av lungfunktionen visades vid det första besöket efter 4 veckor och kvarstod i ett år (slutet av behandlingsperioden). Förekomsten (per patient per år) av måttliga exacerbationer (som krävde behandling med systemiska glukokortikosteroider) eller svåra exacerbationer (som ledde till sjukhusvistelse och/eller dödsfall) efter ett år var 1,142 med roflumilast och 1,374 med placebo motsvarande en relativ riskreduktion på 16,9 % (95 % CI: 8,2 % till 24,8 %) (primärt effektmått,  $p = 0,0003$ ). Effekterna var desamma oberoende av patienternas tidigare behandling med inhalerade kortikosteroider eller pågående behandling med LABA. I subgruppen av patienter med upprepade exacerbationer i sjukdomshistorien (minst 2 exacerbationer det gångna året) var frekvensen av exacerbationer 1,526 med roflumilast och 1,941 med placebo vilket motsvarar en relativ riskreduktion på 21,3 % (95 % CI: 7,5 % till 33,1 %). Roflumilast reducerade inte signifikant förekomsten av exacerbationer jämfört med placebo i subgruppen av patienter med medelsvår KOL. Minskningen av måttliga eller svåra exacerbationer med roflumilast och LABA jämfört med placebo och LABA var i genomsnitt 21 % ( $p = 0,0011$ ). Motsvarande minskning av exacerbationer hos patienter utan samtidig behandling med LABA var i genomsnitt 15 % ( $p = 0,0387$ ). Antalet patienter som dog, oavsett orsak, var detsamma för de som behandlades med placebo eller roflumilast (42 dödsfall per grupp; 2,7 % i varje grupp; poolad analys).

I två stödjande 1-åriga studier (M2-111 och M2-112) inkluderades och randomiserades totalt 2 690 patienter. Till skillnad mot de två bekräftande studierna behövde patienterna inte ha haft kronisk bronkit eller tidigare KOL-exacerbationer för inklusion. 809 (61 %) av patienterna som behandlades med roflumilast använde inhalerade kortikosteroider medan användning av LABA och teofyllin inte tilläts. Roflumilast 500 mikrogram en gång dagligen gav signifikant förbättrad lungfunktion jämfört med placebo. Genomsnittliga förbättringar var 51 ml (FEV<sub>1</sub> före bronkdilatation,  $p < 0,0001$ ) och 53 ml (FEV<sub>1</sub> efter bronkdilatation,  $p < 0,0001$ ). Förekomsten av exacerbationer (som de definierades i protokollen) reducerades inte signifikant av roflumilast i de enskilda studierna (relativ riskreduktion:



13,5 % i studie M2-111 och 6,6 % i studie M2-112;  $p =$  icke signifikant). Förekomsten av biverkningar var oberoende av samtidig behandling med inhalede kortikosteroider.

Två 6 månader långa stödjande studier (M2-127 och M2-128) inkluderade patienter som haft KOL under minst 12 månader före studiens början. I båda studierna ingick patienter med måttliga till svåra symtom med icke-reversibel luftvägsobstruktion och ett FEV<sub>1</sub> på 40 % till 70 % av det förväntade värdet. Behandling med roflumilast eller placebo lades till utöver fortsatt behandling med en långtidsverkande bronkdilaterare, främst salmeterol i studien M2-127 och tiotropium i studie M2-128. I de två 6 månader långa studierna var FEV<sub>1</sub> före bronkdilatation signifikant förbättrat med 49 ml (primärt effektmått,  $p < 0,0001$ ) utöver effekten av den bronkvidgande effekten som erhöles av samtidig behandling med salmeterol i studie M2-127 och med 80 ml (primärt effektmått,  $p < 0,0001$ ) utöver effekten av samtidig behandling med tiotropium i studie M2-128.

Studie RO-2455-404-RD var en 1-årig studie av KOL-patienter med ett (pre-bronkdilaterande behandling) FEV<sub>1</sub> vid baslinjen på  $< 50$  % av det förväntade normalvärdet och en anamnes av frekventa exacerbationer. Studien utvärderade effekten av roflumilast på KOL-exacerbationsfrekvensen hos patienter behandlade med fasta kombinationer av LABA och inhalede kortikosteroider jämfört med placebo. Totalt 1 935 patienter randomiserades till dubbelblind medicinering och cirka 70 % använde även en långtidsverkande muskarinantagonist (LAMA) under studiens gång. Det primära effektmåttet var minskning av frekvensen av måttliga eller svåra KOL-exacerbationer per patient per år. Frekvensen av svåra KOL-exacerbationer och förändringar av FEV<sub>1</sub> utvärderades som huvudsakliga sekundära effektmått.

Tabell 2. Sammanfattning av effektmått för KOL-exacerbation i studie RO-2455-404-RD

Exacerbations-kategori	Analys-modell	Roflumilast (N = 969) Frekvens (n)	Placebo (N = 966) Frekvens (n)	Kvot roflumilast/placebo			2-sidigt p-värde
				Frekvenskvot	Förändring (%)	95 % KI	
Måttlig eller svår	Poisson-regression	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753, 1,002	0,0529
Måttlig	Poisson-regression	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775, 1,078	0,2875
Svår	Negativ binomial regression	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601, 0,952	0,0175

Det fanns en tendens till en minskning av måttliga eller svåra exacerbationer hos patienter behandlade med roflumilast jämfört med placebo under 52 veckor, som inte uppnådde statistisk signifikans (tabell 2). En förspecificerad sensitivitetsanalys med hjälp av bearbetning med negativ binomial regressionsmodell påvisade en statistiskt signifikant skillnad på -14,2 % (frekvenskvot: 0,86; 95 % KI: 0,74 till 0,99).

Frekvenskvoterna för Poisson-regressionsanalysen enligt protokollet och ”intention-to-treat”-analysen (icke-signifikant sensitivitet för avhopp, Poisson-regression) var 0,81 (95 % KI: 0,69 till 0,94) respektive 0,89 (95 % KI: 0,77 till 1,02).

Minskningar uppnåddes i undergruppen av patienter som samtidigt behandlades med LAMA (frekvenskvot: 0,88; 95 % KI: 0,75 till 1,04) och i undergruppen som inte behandlades med LAMA (frekvenskvot: 0,83; 95 % KI: 0,62 till 1,12).

Frekvensen av svåra exacerbationer minskade i den totala patientgruppen (frekvenskvot: 0,76; 95 % KI: 0,60 till 0,95) med en frekvens på 0,24 per patient/år jämfört med en frekvens på 0,32 per patient/år hos patienter behandlade med placebo. En liknande minskning uppnåddes i undergruppen som samtidigt behandlades med LAMA (frekvenskvot: 0,77; 95 % KI: 0,60 till 0,99) och i undergruppen som inte behandlades med LAMA (frekvenskvot: 0,71; 95 % KI: 0,42 till 1,20).

Roflumilast förbättrade lungfunktionen efter 4 veckor (bibehölls i över 52 veckor). FEV<sub>1</sub>-värdet efter bronkdilaterande behandling för roflumilastgruppen ökade med 52 ml (95 % KI: 40, 65 ml) och minskade för placebogruppen med 4 ml (95 % KI: -16, 9 ml). FEV<sub>1</sub>-värdet efter bronkdilaterare visade en kliniskt signifikant förbättring för roflumilast med 56 ml jämfört med placebo (95 % KI: 38, 73 ml).

Sjutton (1,8 %) patienter i roflumilastgruppen och 18 (1,9 %) patienter i placebogruppen avled under den dubbelblinda behandlingsperioden av olika skäl och 7 (0,7 %) patienter i varje grupp avled på grund av en KOL-exacerbation. Andelen patienter som upplevde minst en biverkning under den dubbelblinda behandlingsperioden var 648 (66,9 %) patienter och 572 (59,2 %) patienter i roflumilast- respektive placebogruppen. De observerade biverkningarna för roflumilast i studie RO-2455-404-RD överensstämde med de som redan finns angivna i avsnitt 4.8.

Fler patienter i roflumilastgruppen (27,6 %) än i placebogruppen (19,8 %) avbröt studiebehandlingen av något skäl (riskkvot: 1,40; 95 % KI: 1,19 till 1,65). De huvudsakliga skälen till avbrott av studien var tillbakadragande av samtycke och rapporterade biverkningar.

### Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har tagit bort kravet att skicka in studieresultat för roflumilast för alla grupper av den pediatrika populationen för kroniskt obstruktiv lungsjukdom (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

I människor metaboliseras roflumilast i stor utsträckning genom bildningen av den primära farmakodynamiskt aktiva metaboliten roflumilast-N-oxid. Eftersom både roflumilast och roflumilast-N-oxid bidrar till den PDE4-hämmande aktiviteten *in vivo* bygger de farmakokinetiska egenskaperna på total PDE4-hämmande aktivitet (d.v.s. total exponering för roflumilast och roflumilast-N-oxid).

### Absorption

Roflumilasts absoluta biotillgänglighet efter en oral dos på 500 mikrogram är omkring 80 %. Maximala plasmakoncentrationer av roflumilast uppnås normalt en timme efter dosering (varierar från 0,5 till 2 timmar) i fastande tillstånd. Maximala plasmakoncentrationer av N-oxid-metaboliten nås efter omkring åtta timmar (varierar från 4 till 13 timmar). Födointag påverkar inte den totala PDE4-hämmande aktiviteten men fördröjer tiden till maximal plasmakoncentration ( $t_{max}$ ) av roflumilast med en timme och minskar  $C_{max}$  med omkring 40 %.  $C_{max}$  och  $t_{max}$  för roflumilast-N-oxid påverkas inte.

### Distribution

Plasmaproteinbindningsgraden för roflumilast och dess N-oxidmetabolit är ungefär 99 % respektive 97 %. Distributionsvolymen för singeldoser på 500 mikrogram roflumilast är omkring 2,9 l/kg. Roflumilasts fysikalisk-kemiska egenskaper gör att det enkelt distribueras till olika organ och vävnader. Hos råttor, hamstrar och möss har man observerat distribution till fettvävnad. En tidig distributionsfas med uttalat inflöde i vävnader följs av en uttalad eliminationsfas från fettvävnaden, vilket troligen orsakas av en markant nedbrytning av ursprungsföreningen till roflumilast-N-oxid. Dessa studier i råttor med radioaktivt märkt roflumilast tyder också på låg penetration av blod-hjärnbarriären. Det finns inga belägg för en specifik ansamling eller retention av roflumilast eller dess metaboliter i organ och fettvävnad.

### Metabolism

Roflumilast genomgår en omfattande metabolism via fas I-reaktioner (cytokrom P450) och fas II-reaktioner (konjugation). N-oxidmetaboliten är den främsta metaboliten i människors plasma. Plasma-AUC för N-oxidmetaboliten är i genomsnitt omkring 10 gånger högre än plasma-AUC för roflumilast. N-oxidmetaboliten anses därför svara för största delen av den PDE4-hämmande aktiviteten *in vivo*.

*In vitro*-studier och kliniska interaktionsstudier tyder på att roflumilast metaboliseras till N-oxidmetaboliten via CYP1A2 och 3A4. Ytterligare *in vitro*-resultat från försök med humana levermikrosomer tyder vidare på att terapeutiska plasmakoncentrationer av roflumilast och roflumilast-N-oxid inte hämmar CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 eller 4A9/11. Sannolikheten är därför liten för att det ska förekomma några betydande interaktioner med substanser som metaboliseras av dessa P450-enzymerna. *In vitro*-studierna visade dessutom att roflumilast inte inducerar CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 eller 3A4/5 och endast ger en svag induktion av CYP2B6.

#### Eliminering

Plasmaclearance efter intravenösa korttidsinfusioner med roflumilast är omkring 9,6 l/h. Efter en oral dos är den effektiva medianhalveringstiden i plasma för roflumilast omkring 17 timmar medan den för N-oxidmetaboliten är omkring 30 timmar. Roflumilast och dess N-oxidmetabolit når jämviktskoncentrationer i plasma efter omkring 4 dagar respektive 6 dagar efter dosering en gång dagligen. Efter intravenös eller oral administrering av radioaktivt märkt roflumilast återfanns omkring 20 % av radioaktiviteten i feces och 70 % i urinen som inaktiva metaboliter.

#### Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för roflumilast och dess N-oxidmetabolit är dosproportionell över doser från 250 mikrogram till 1 000 mikrogram.

#### Särskilda populationer

Den totala PDE4-hämmande aktiviteten var högre hos äldre personer, kvinnor och icke-kaukasier. Hos rökare var den totala PDE4-hämmande aktiviteten något minskad. Ingen av dessa förändringar ansågs vara kliniskt relevanta. Dosjusteringar rekommenderas inte för dessa patienter. En kombination av faktorer, t.ex. hos svarta, icke-rökande kvinnor, kan leda till ökad exponering och ihållande intolerabilitet. I dessa fall bör behandling med roflumilast omvärderas (se avsnitt 4.4).

I studien RO-2455-404-RD, vid jämförelse med den totala populationen, var den totala PDE4-hämmande aktiviteten, bestämd från obundna fraktioner *ex vivo*, 15 % högre hos patienter  $\geq 75$  år och 11 % högre hos patienter med en kroppsvikt  $< 60$  kg vid baslinjen (se avsnitt 4.4).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Total PDE4-hämmande aktivitet minskade med 9 % hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 10-30 ml/min). Inga dosjusteringar är nödvändiga.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Farmakokinetiken för roflumilast 250 mikrogram en gång dagligen undersöktes hos 16 patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion klassificerad som Child-Pugh A och B. Den totala PDE4-hämmande aktiviteten ökade med omkring 20 % hos patienter med Child-Pugh A och med omkring 90 % hos patienter med Child-Pugh B. Simuleringar tyder på att det föreligger dosproportionalitet mellan roflumilast 250 och 500 mikrogram hos patienter med lindrigt till kraftigt nedsatt leverfunktion. Försiktighet bör iaktas för patienter med Child-Pugh A (se avsnitt 4.2). Patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion klassificerad som Child-Pugh B eller C ska inte använda roflumilast (se avsnitt 4.3).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Det finns inga belägg för några immuntoxiska, hudsensibiliserande eller fototoxiska risker.

I djurförsök med råttor observerades bitestikeltotoxicitet som gav upphov till en något försämrad fertilitet hos råtthanarna. Denna bitestikeltotoxicitet eller förändringar av sädesvätskan sågs inte hos andra gnagare eller andra arter, däribland apor, trots högre exponering.

I en av två embryofetala utvecklingsstudier i råttor sågs en högre incidens av ofullständig skullbensbildning vid en dos som var toxisk för den dräktiga honan. I en av tre rättstudier avseende

fertilitet och embryofetal utveckling observerades postimplantationsförlust. Hos kaniner har inte postimplantationsförluster observerats. Hos möss har längre dräktighet observerats.

Relevansen av dessa fynd för människor är okänd.

De flesta relevanta fynden i studierna avseende säkerhetsfarmakologi och toxicitet observerades vid doser och exponering som var högre än dem som är avsedda vid klinisk användning. Fynden utgjordes främst av gastrointestinala störningar (d.v.s. kräkningar, ökad gastrisk utsöndring, gastrisk erosion, tarminflammation) och störningar relaterade till hjärtat (d.v.s. fokala blödningar, hemosiderin-inlagring och lymfo-histiocytisk cellinfiltration i höger förmak hos hundar, samt sänkt blodtryck och ökad hjärtfrekvens hos råttor, marsvin och hundar).

Toxicitet i nosslemhinnan, specifikt för gnagare, observerades i toxicitetsstudier med upprepade doser och i karcinogenicitetsstudier. Effekten orsakas troligen av en ADCP (4-amino-3,5-dikloro-pyridin)-N-oxid-intermediär som bildas specifikt i luktslemhinnan hos gnagare, med särskild bindingsaffinitet hos dessa arter (d.v.s. mus, råtta och hamster).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kärna

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Povidon (K90)

Magnesiumstearat

#### Dragering

Hypromellos

Makrogol 4000

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda anvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PVDC-aluminiumblistor i förpackningar om 10, 14, 28, 30, 84, 90 eller 98 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/10/636/001-007

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 5 juli 2010  
Datum för den senaste förnyelsen: 24 april 2015

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida  
<http://www.ema.europa.eu>

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Takeda GmbH  
Production Site Oranienburg  
Lehnitzstraße 70-98  
D-16515 Oranienburg  
Tyskland

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datumen för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller får de lämnas in samtidigt.

### **• Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan lansering av produkten i medlemslandet, ska den nationella myndigheten och MAH komma överens om innehållet och formatet för utbildningsmaterialet

Innehavaren av marknadsföringstillståndet (MAH) ska försäkra sig om att alla förskrivare inom sjukvården som förväntas förskriva Daxas har försetts med ett uppdaterat utbildningspaket.

Utbildningspaketet ska innehålla följande:

- Produktresumén och bipacksedeln för Daxas

- Utbildningsmaterial för läkaren
- Kopior av patientkortet som ska ges till patienter eller vårdgivare innan de får Daxas

Utbildningsmaterialet för förskrivaren bör innehålla följande nyckelinformation:

- Den godkända indikationen.
- Faktumet att Daxas inte är indicerat för KOL-patienter utanför den godkända indikationen, ej heller för behandling av patienter med astma eller alfa-1-antitrypsinbrist.
- Behovet av att informera patienter om risker med Daxas och om försiktighetsåtgärderna för en säker användning, vilket inkluderar:
  - Risken för viktminskning hos underviktiga patienter och behovet av monitorering av kroppsvikten vid varje vårdbesök och att stoppa behandlingen i de fall där en oförklarlig och kliniskt betydelsefull viktminskning observeras. Patienter ska uppmanas att väga sig regelbundet och att notera sin vikt på patientkortet.
  - Risken för psykiatriska tillstånd såsom insomni, ångest, depression och den potentiella risken för självmord. Sällsynta fall av suicidala tankar och suicidalt beteende, inklusive fullbordat självmord, har observerats hos patienter som har eller inte har någon sjukdomshistoria av depression, vanligtvis under de första veckorna av behandlingen. Läkare bör noggrant utvärdera balansen mellan risk och nytta av behandlingen hos patienter med existerande psykiatriska symtom eller med depression i sjukdomshistorien. Daxas är inte rekommenderat för patienter med depression i sjukdomshistorien associerad med suicidala tankar eller suicidalt beteende. Om patienten känner nya psykiatriska symtom eller om de förvärras eller om suicidala tankar noteras eller om självmordsförsök upptäcks rekommenderas att behandlingen med Daxas avslutas.
  - Patienter och vårdgivare ska uppmanas att rapportera förändringar i beteende eller sinnesstämning eller om självmordstankar.
- Den potentiella risken för maligna tumörer och bristen på erfarenhet av behandling av patienter som tidigare har haft cancer. Behandling med Daxas bör inte påbörjas och bör sättas ut hos patienter med cancer (förutom basalcancers).
- Att ökad exponering kan förekomma i vissa populationer med en ökad risk för ihållande intolerabilitet:
  - Särskilda populationer som har ökad hämning av PDE4, såsom svarta, icke-rökande kvinnor.
  - Patienter som samtidigt behandlas med CYP1A2/2C19/3A4-hämmare (såsom fluvoxamin och cimetidin) eller CYP1A2/3A4-hämmare (såsom enoxacin).
- Den potentiella risken för infektioner: Behandling med Daxas bör ej påbörjas, och behandling bör stoppas hos patienter med allvarliga akuta infektionssjukdomar. Den begränsade erfarenheten hos patienter med latent infektioner såsom tuberkulos, viral hepatit eller herpesinfektioner.
- Brist på erfarenhet hos patienter med HIV-infektion eller aktiv hepatit, med allvarliga immunologiska sjukdomar (t.ex. multipel skleros, lupus erythematosus, multifokal leukoencefalopati) eller vid immunsuppressiv behandling (andra än korttidsverkande systemiska kortikosteroider) och att behandling med Daxas inte bör påbörjas och bör stoppas hos dessa patienter.
- Potentiell hjärtrisk: Daxas har inte studerats hos patienter med hjärtsvikt (NYHA grad III och IV) och är därför inte rekommenderat för denna population.



- Den begränsade informationen eller avsaknaden på information för patienter med nedsatt leverfunktion. Daxas är kontraindicerat hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B eller C). Kliniska data bedöms vara otillräckliga för att rekommendera dosjustering och försiktighet bör iakttas hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A).
- Bristen på kliniska data för att stödja kombinationsbehandling med teofyllin varför den typen av kombination inte är rekommenderad.

### Patientkort

Patientkortet bör innehålla följande nyckelinformation:

Att patienter ska berätta för sin läkare om de tidigare har haft något av följande:

- Cancer
- Insomni, ångest, depression, suicidal tankar eller suicidalt beteende
- Multipel skleros eller SLE
- Infektion med tuberkulos, herpes, hepatit, HIV

Patienter eller deras vårdgivare ska berätta för sin läkare om patienten utvecklar symtom som tyder på:

- Insomni, ångest, depression, förändringar i beteende eller sinnesstämning, suicidal tankar eller suicidalt beteende
- Allvarlig infektion

Att patienterna ska berätta för sin läkare om de tar några andra läkemedel.

Att Daxas kan orsaka vikminskning och att patienter ska väga sig regelbundet och notera sin vikt på patientkortet.

Patientkortet ska ha ett ställe där patienter kan notera sin vikt och datumet de vägde sig och de ska ombes att ta med sig patientkortet vid varje vårdbesök.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
ANX 2.1 - Innehavaren av godkännandet för försäljning förbinder sig att genomföra en jämförande långtidsobservationssäkerhetsstudie. Studien ska vara utformad att jämföra KOL-patienter som behandlas med roflumilast i förhållande till KOL-patienter som inte behandlas med roflumilast med avseende på incidens av total mortalitet, betydande kardiovaskulära händelser, nydiagnosticerad cancer, samtliga sjukhusvistelser, sjukhusvistelse orsakad av lungsjukdom, självmord eller sjukhusvistelse på grund av självmordsförsök samt nya diagnoser av depression, tuberkulos eller virushepatit B eller C.	Interimsstudierapporter – i samband med varje PSUR  Slutrapport 31 mars 2021

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****YTTERKARTONG FÖR BLISTER****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Daxas 500 mikrogram filmdragerade tabletter  
roflumilast

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En tablett innehåller 500 mikrogram roflumilast.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

10 filmdragerade tabletter  
14 filmdragerade tabletter  
28 filmdragerade tabletter  
30 filmdragerade tabletter  
84 filmdragerade tabletter  
90 filmdragerade tabletter  
98 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Batch

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Daxas 500 mikrogram

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Daxas 500 mikrogram tabletter  
roflumilast

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

AstraZeneca AB

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Batch

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**KALENDERFÖRPACKNING**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Daxas 500 mikrogram tabletter  
roflumilast

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

AstraZeneca AB

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Batch

**5. ÖVRIGT**

Måndag Tisdag Onsdag Torsdag Fredag Lördag Söndag

## **B. BIPACKSEDEL**



## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Daxas 500 mikrogram filmdragerade tabletter** roflumilast

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

#### **Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finner du information om:**

1. Vad Daxas är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Daxas
3. Hur du tar Daxas
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Daxas ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Daxas är och vad det används för**

Daxas innehåller den aktiva substansen roflumilast som är ett antiinflammatoriskt medel som kallas fosfodiesteras-4-hämmare. Roflumilast minskar aktiviteten av fosfodiesteras-4, ett protein som förekommer naturligt i kroppens celler. När detta proteins aktivitet sänks minskar inflammationen i lungorna. Detta hjälper till att stoppa den förträngning av luftvägarna som sker vid kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL). Daxas lindrar på så vis andningsproblem.

Daxas används för underhållsbehandling av svår KOL hos vuxna vars KOL-symtom tidigare ofta har försämrats (så kallade exacerbationer) och som har kronisk bronkit. KOL är en kronisk sjukdom i lungorna som leder till att luftvägarna blir trängre (obstruktion) och till att väggarna i de små luftvägarna svullnar och blir irriterade (inflammation). Detta orsakar symtom som hosta, rosslig andning och röst, tryck över bröstet och andningssvårigheter. Daxas ska användas som tillägg till luftrörsvidgande medel.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Daxas**

##### **Ta inte Daxas**

- om du är allergisk mot roflumilast eller mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har måttliga eller svåra leverproblem.

##### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Daxas.

##### Plötsliga anfall av andnöd

Daxas ska inte användas för att lindra plötsliga anfall av andnöd (akuta bronkospasmer). För att lindra ett plötsligt anfall av andnöd är det mycket viktigt att din läkare skriver ut ett annat läkemedel som är avsett för detta och som du alltid kan bära med dig. Daxas hjälper inte i sådana situationer.

### Kroppsvikt

Du ska väga dig regelbundet. Tala med läkare om du oavsiktligt går ner i vikt medan du tar detta läkemedel (en viktminskning som inte är kopplad till något särskilt kost- eller motionsprogram).

### Andra sjukdomar

Daxas är inte rekommenderat om du har någon av följande sjukdomar:

- svåra immunologiska sjukdomar t.ex. HIV-infektion, multipel skleros (MS), lupus erythematosus (LE) eller progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)
- svåra akuta infektionssjukdomar t.ex. tuberkulos eller akut leverinflammation
- cancer (förutom basalcellscancer, en långsamt växande typ av hudcancer)
- eller svåra störningar av hjärtfunktionen

Detta på grund av att det saknas erfarenhet av användning av Daxas vid dessa tillstånd. Berätta för din läkare om du har en sådan sjukdom.

Erfarenheten är också begränsad vid behandling av patienter som tidigare har haft tuberkulos, leverinflammation som orsakats av en virusinfektion, herpesinfektion eller bältros. Tala med din läkare om du har någon av dessa sjukdomar.

### Symtom du bör vara uppmärksam på

Under de första behandlingsveckorna med Daxas kan du drabbas av diarré, illamående, magsmärtor eller huvudvärk. Tala med läkare om dessa biverkningar inte ger med sig efter de första behandlingsveckorna.

Daxas rekommenderas inte till patienter som har en sjukdomshistoria av depression associerad med självmordstankar eller självmordsbeteende. Du kan också uppleva sömnlöshet, oro, nervositet eller nedstämdhet. Berätta för läkaren om du lider av eller tar läkemedel mot något av dessa tillstånd. Sådana läkemedel kan öka risken för att få någon av dessa biverkningar. Du eller din vårdgivare ska genast berätta för din läkare om ditt beteende eller din sinnesstämning är förändrad och om du har några självmordstankar.

### **Barn och ungdomar**

Daxas ska inte användas av barn och ungdomar under 18 års ålder.

### **Andra läkemedel och Daxas**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, speciellt följande:

- ett läkemedel som innehåller teofyllin (ett läkemedel mot andningssjukdomar) eller
- ett läkemedel mot någon immunologisk sjukdom, t.ex. metotrexat, azatioprin, infliximab, etanercept eller orala kortikosteroider som ska tas under lång tid.
- läkemedel som innehåller fluvoxamin (ett läkemedel mot ångestsyndrom och depression), enoxacin (ett läkemedel mot bakterieinfektioner) eller cimetidin (ett läkemedel mot magsår och sura uppstötningar).

Effekten av Daxas kan minska om det tas tillsammans med rifampicin (ett antibiotikum) eller tillsammans med fenobarbital, karbamazepin eller fenytoin (läkemedel som vanligtvis används mot epilepsi). Rådfråga läkare.

Daxas kan tas med andra läkemedel som används för att behandla KOL, t.ex. inhalerade eller orala kortikosteroider eller luftvägsvidgande medel. Sluta inte använda dessa läkemedel eller sänk inte dosen av dem om inte din läkare gett klartecken för detta.

### **Graviditet och amning**

Använd inte Daxas om du är eller planerar att bli gravid, tror att du kan vara gravid eller ammar. Du får inte bli gravid under behandlingen med detta läkemedel och du ska använda en effektiv preventivmetod under behandlingen eftersom Daxas kan vara skadligt för det ofödda barnet.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Daxas påverkar inte förmågan att köra bil eller använda maskiner.

### **Daxas innehåller laktos**

Om du är intolerant mot vissa sockerarter bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

## **3. Hur du tar Daxas**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är en tablett om 500 mikrogram en gång dagligen.

Svälj tabletten med lite vatten. Du kan ta detta läkemedel i samband med eller mellan måltider. Ta tabletten vid samma tidpunkt varje dag.

Du kan behöva ta Daxas under flera veckor innan den avsedda effekten uppnås.

### **Om du har tagit för stor mängd av Daxas**

Om du har tagit för stor mängd tabletter kan du få följande symtom: huvudvärk, illamående, diarré, yrsel, hjärtklappning, svimfärdighet, klibbighet och lågt blodtryck.

Kontakta läkare eller apotekspersonal snarast. Ta om möjligt med dig återstående tabletter och denna bipacksedel.

### **Om du har glömt att ta Daxas**

Om du glömmer att ta en tablett vid den vanliga tidpunkten så ska du ta den så snart du kommer ihåg det under samma dag. Om du har glömt att ta din Daxas-tablett en dag, ska du ta nästa tablett som vanligt dagen efter. Fortsätt att ta läkemedlet vid de vanliga tidpunkterna. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

### **Om du slutar att ta Daxas**

För bästa möjliga lungfunktion är det viktigt att du fortsätter att ta Daxas under den tid som din läkare har ordinerat, även om du inte har några symtom.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Du kan få diarré, illamående, magsmärter eller huvudvärk under de första veckorna av behandlingen med Daxas. Tala med din läkare om dessa biverkningar inte avtar under de första veckorna av behandlingen.

Vissa biverkningar kan bli allvarliga. I kliniska studier och efter marknadsintroduktion har sällsynta fall av självmordstankar och självmordsbeteende (inklusive självmord) rapporterats. Berätta genast för din läkare om du har några självmordstankar. Du kan också få biverkningar såsom sömnlöshet (vanlig), ångest (mindre vanlig), nervositet (sällsynt), panikattack (sällsynt) eller nedstämdhet (sällsynt).

I mindre vanliga fall inträffar allergiska reaktioner. Allergiska reaktioner kan påverka huden och i sällsynta fall orsaka svullnad av ögonlock, ansikte, läpparna och tungan, vilket kan orsaka andningssvårigheter och/eller blodtrycksfall och ökad puls. Om du drabbas av en allergisk reaktion ska

du genast sluta att ta Daxas och kontakta läkare eller uppsöka akutavdelningen på närmaste sjukhus. Ta med dig återstående tabletter och denna bipacksedel och lämna full information om dina nuvarande behandlingar.

#### Andra förekommande biverkningar:

##### **Vanliga biverkningar (kan förekomma hos 1 av 10 användare)**

- diarré, illamående, magsmärtor
- viktminskning, minskad aptit
- huvudvärk.

##### **Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos 1 av 100 användare)**

- darrningar, känsla av att det snurrar i huvudet (svindel), yrsel
- känsla av oregelbundna hjärtslag eller ökat antal hjärtslag (hjärtklappning)
- magkatarr, kräkningar
- läckage av magsyra till matstrupen (sura uppstötningar), matsmältningsbesvär
- utslag
- muskelsmärtor, muskelsvaghet eller kramper
- ryggont
- svaghetskänsla eller trötthet, sjukdomskänsla.

##### **Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos 1 av 1000 användare)**

- förstorade bröst hos män
- försämrat smaksinne
- luftvägsinfektioner (förutom lunginflammation)
- blod i avföringen, förstoppning
- förhöjda lever- eller muskelenzymer (undersöks med hjälp av blodprover)
- svullnader på huden (nässelutslag).

##### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Daxas ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistret efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är roflumilast. En filmdragerad tablett (tablett) innehåller 500 mikrogram roflumilast.
- Övriga innehållsämnen är:
  - Kärna: laktosmonohydrat, majsstärkelse, povidon (K90), magnesiumstearat.
  - Dragering: hypromellos, Makrogol 4000, titandioxid (E171) och gul järnoxid (E172).

**Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Daxas 500 mikrogram filmdragerade tabletter är gula, D-formade filmdragerade tabletter märkta med "D" på ena sidan.

En förpackning innehåller 10, 14, 28, 30, 84, 90 eller 98 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

**Innehavare av godkännande för försäljning**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**Tillverkare**

Takeda GmbH  
Production site Oranienburg  
Lehnitzstraße 70-98  
16515 Oranienburg  
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>