

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Daxas 250 mikrogram tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 250 mikrogram roflumilast.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 49,7 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet.

Hvid til offwhite rund tablet, 5 mm i diameter, præget med "D" på den ene side og "250" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Daxas anvendes som vedligeholdelsesbehandling hos voksne patienter med svær, kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) (FEV₁ efter bronkodilatation mindre end 50% af forventet) associeret med kronisk bronkitis og med tidligere gentagne eksacerbationer. Daxas anvendes som tillæg til behandling med bronkodilatatorer.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Startdosering

Den anbefalede startdosis er én tablet på 250 mikrogram roflumilast en gang dagligt i 28 dage.

Denne startdosis er beregnet til at reducere bivirkninger og patientfracfald i begyndelsen af behandlingen, men det er en subterapeutisk dosis. Derfor bør 250 mikrogram dosis kun anvendes som startdosis (se pkt. 5.1 og 5.2).

Vedligeholdelsesdosering

Efter 28 dages behandling med 250 mikrogram startdosis, skal patienter titreres op til én tablet på 500 mikrogram roflumilast en gang dagligt.

Roflumilast 500 mikrogram skal muligvis tages i flere uger for at opnå fuld effekt (se pkt. 5.1 og 5.2). Roflumilast 500 mikrogram er undersøgt i kliniske studier i op til et år, og er beregnet til vedligeholdelsesbehandling.

Særlige populationer

Ældre

Der er ikke behov for dosisjustering.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke behov for dosisjustering.

Nedsat leverfunktion

De kliniske data for roflumilast for patienter med let nedsat leverfunktion klassificeret som Child-Pugh A er utilstrækkelige til at anbefale en dosisjustering (se pkt. 5.2), hvorfor Daxas bør anvendes med forsigtighed til disse patienter.

Patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion klassificeret som Child-Pugh B eller C må ikke tage Daxas (se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende Daxas i den pædiatriske population (under 18 år) til indikationen KOL.

Administration

Oral anvendelse.

Tabletten bør sluges med vand og indtages på samme tidspunkt hver dag. Tabletten kan tages med eller uden føde.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Moderat eller svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh B eller C).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Alle patienter skal informeres om risici forbundet med behandling med Daxas og om forholdsregler for sikker brug inden påbegyndt behandling.

Anfaldsmedicin

Daxas er ikke indiceret som anfaldsmedicin til lindring af akutte bronkospasmer.

Vægttab

I 1-års-studier (M2-124, M2-125) sås hyppigere et vægttab hos patienter behandlet med roflumilast sammenlignet med placebo-behandlede patienter. Efter seponering af roflumilast genvandt størstedelen af patienterne vægttabet efter 3 måneder.

Undervægtige patienter bør have kontrolleret kropsvægten ved hver konsultation. Patienter bør rådes til regelmæssigt selv at kontrollere deres kropsvægt. I tilfælde af et uforklarligt og klinisk betydende vægttab, bør behandling med roflumilast afbrydes, og kropsvægten bør følges yderligere.

Særlige kliniske tilstande

På grund af manglende relevant erfaring bør behandling med roflumilast ikke påbegyndes, og igangværende behandling med roflumilast bør afbrydes hos patienter med svære immunologiske sygdomme (f.eks. hiv-infektion, dissemineret sklerose, lupus erythematosus, progressiv multifokal leukoencefalopati), alvorlige akutte smitsomme sygdomme, kræftsygdomme (undtagen basalcellekarcinom), og hos patienter, der behandles med immunosuppressive lægemidler (f.eks. methotrexat, azathioprin, infliximab, etanercept eller orale kortikosteroider til langtidsbehandling; undtagen systemiske kortikosteroider til korttidsbehandling). Erfaring med patienter med latente infektioner så som tuberkulose, viral hepatitis, viral herpesinfektion og herpes zoster er begrænset. Patienter med hjertheinsufficiens (NYHA grad 3 og 4) er ikke undersøgt, hvorfor behandling af den type patienter ikke kan anbefales.

Psykiatriske forstyrrelser

Roflumilast er associeret med en øget risiko for psykiatriske forstyrrelser, såsom søvnløshed, angst, nervøsitet og depression. Sjældne tilfælde af selvmordsrelaterede tanker og adfærd, herunder selvmord, er observeret hos patienter med eller uden tidligere depression, ofte inden for de første uger af behandlingen (se pkt. 4.8). Risici og fordele skal nøje vurderes ved opstart eller ved fortsat behandling med roflumilast hos patienter, der fortæller om tidligere eller eksisterende psykiske forstyrrelser, eller hvis der er påtænkt samtidig behandling med andre lægemidler, der har en kendt psykiatrisk bivirkningsprofil. Behandling med roflumilast frarådes til patienter med depression associeret med selvmordslignende tanker eller adfærd i anamnesen. Patienter, pårørende og plejere skal informeres om at kontakte ordinerende læge ved enhver ændring i adfærd eller humør og ved selvmordslignende tanker. Hvis patienten får nye psykiske symptomer, eller de forværres, eller hvis selvmordstanker/forsøg opdages, anbefales det at afbryde behandling med roflumilast.

Vedvarende intolerabilitet

Bivirkninger som diarré, kvalme, mavesmerter og hovedpine opstår hovedsageligt inden for de første ugers behandling og aftager for det meste ved fortsat behandling. Hos patienter med vedvarende intolerabilitet bør behandlingen med roflumilast revurderes. Vedvarende intolerabilitet kan forekomme i visse populationer på grund af højere eksponering, som hos sorte, ikke-rygende kvinder (se pkt. 5.2) eller hos patienter, der samtidig behandles med CYP1A2/2C19/3A4-hæmmere (som fluvoxamin og cimetidin) eller CYP1A2/3A4-hæmmere enoxacin (se pkt. 4.5).

Kropsvægt < 60 kg

Behandling med roflumilast kan medføre en større risiko for søvnforstyrrelser (hovedsageligt søvnløshed) hos patienter med en kropsvægt < 60 kg ved *baseline* på grund af en højere samlet PDE4-hæmmende aktivitet, som er konstateret hos disse patienter (se pkt. 4.8).

Theofyllin

Der findes ikke kliniske data, som understøtter samtidig behandling med theofyllin som vedligeholdelsesbehandling. Derfor kan samtidig behandling med theofyllin ikke anbefales.

Lactoseindhold

Dette lægemiddel indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactose malabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsundersøgelser er kun udført hos voksne.

Et væsentligt trin i metaboliseringen af roflumilast er N-oxideringen af roflumilast til roflumilast N-oxid ved hjælp af CYP3A4 og CYP1A2. Både roflumilast og roflumilast N-oxid har *intrinsic* phosphodiesterase-4(PDE4)-hæmmende aktivitet. Efter administration af roflumilast anses den samlede PDE4-hæmning derfor at være den samlede effekt af både roflumilast og roflumilast N-oxid. Interaktionsstudier med CYP1A2/3A4-hæmmere enoxacin og CYP1A2/2C19/3A4-hæmmere cimetidin og fluvoxamin resulterede i stigninger i den samlede PDE4-hæmmende aktivitet på henholdsvis 25%, 47% og 59%. Den testede dosis fluvoxamin var 50 mg. Derfor kan behandling med roflumilast i kombination med disse aktive substanser føre til øget eksponering og vedvarende intolerans over for behandlingen. I et sådan tilfælde bør roflumilastbehandling revurderes (se pkt. 4.4).

Administration af CYP-induktoren rifampicin resulterede i en reduktion i den samlede PDE4-inhiberende aktivitet med omkring 60%. Derfor kan potente CYP-induktorer (fx phenobarbital, carbamazepin, phenytoin) reducere den terapeutiske effekt af roflumilast, hvorfor roflumilast frarådes til patienter i behandling med potente CYP-induktorer.

Kliniske interaktionsstudier med CYP3A4-hæmmerne erythromycin og ketoconazol viste stigninger på 9% i den totale PDE4-hæmmende aktivitet. Samtidig administration af theofyllin resulterede i en stigning på 8% i den samlede PDE4-hæmmende aktivitet (se pkt. 4.4). I et interaktionsstudie med et oralt præventionsmiddel indeholdende gestoden og ethinylestradiol, blev den samlede PDE4-hæmmende aktivitet øget med 17%. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter, der behandles med disse virksomme stoffer.

Der er ikke observeret interaktioner med inhaleret salbutamol, formoterol, budesonid, oral montelukast, digoxin, warfarin, sildenafil og midazolam.

Samtidig administration af et antacidum (en kombination af aluminiumhydroxid og magnesiumhydroxid) ændrede hverken absorptionen eller farmakokinetikken af roflumilast eller dets N-oxid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder

Kvinder i den fertile alder skal rådes til at anvende sikker kontraception under behandlingen. Roflumilast frarådes til kvinder i den fertile alder, der ikke anvender kontraception.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af roflumilast til gravide kvinder.

Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Roflumilast bør ikke anvendes under graviditet.

Det er påvist, at roflumilast passerer placenta hos drægtige rotter.

Amning

De tilgængelige farmakokinetiske data fra dyrestudier viser, at roflumilast eller dets metabolitter udskilles i mælk. En risiko for det ammede spædbarn kan ikke udelukkes. Roflumilast må ikke tages i ammeperioden.

Fertilitet

I et humant spermatogenesestudie havde roflumilast 500 mikrogram hverken effekt på sædparametre eller på reproduktionshormoner i løbet af en 3-måneders behandlingsperiode, og den efterfølgende 3 måneders behandlingsfri periode.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Daxas påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé over sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger er diarré (5,9%), vægttab (3,4%), kvalme (2,9%), abdominalsmerter (1,9%) og hovedpine (1,7%). Bivirkningerne optrådte hovedsageligt inden for de første uger af behandlingen for at aftage ved fortsat behandling.

Tabel over bivirkninger

I den nedenstående tabel er bivirkninger rangeret efter frekvens og grupperet efter MedDRA-klassificering:

Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

I hver frekvensgruppe er bivirkninger opstillet i rækkefølge efter faldende alvorlighed.

Tabel 1. Bivirkninger ved roflumilast i kliniske KOL-studier og post marketing erfaring.

Frekvens	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
Systemorganklasser			
Immunsystemet		Hypersensitivitet	Angioødem
Det endokrine system			Gynækomasti
Metabolisme og ernæring	Vægttab Nedsat appetit		
Psykiske forstyrrelser	Insomni	Angst	Selvmondsrelaterede tanker og adfærd Depression Nervøsitet Panikanfald
Nervesystemet	Hovedpine	Tremor Vertigo Svimmelhed	Dysgeusi
Hjerte		Palpitationer	
Luftveje, thorax og mediastinum			Luftvejsinfektioner (ekskl. pneumoni)
Mave-tarm-kanalen	Diarré Kvalme Abdominal smerter	Gastrit Opkastning Gastroesofagal refluks Dyspepsi	Hæmatokesi Obstipation
Lever og galdeveje			γ -GT forøget Forøget aspartat-transaminase (ASAT)
Hud og subkutane væv		Udslæt	Urticaria
Knogler, led, muskler og bindevæv		Muskelspasmer og muskelsvaghed Myalgi Rygsmærter	Forhøjet kreatinfosfokinase (CPK) i blodet
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Utilpashed Asteni Træthed	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Sjældne tilfælde af selvmordstanker og –adfærd, inklusive selvmord, er rapporteret efter markedsføring og i kliniske studier. Patienter, pårørende og plejere skal informeres om at kontakte ordinerende læge ved enhver tanke om selvmord (se også pkt. 4.4).

Andre særlige populationer

Ældre

I studie RO-2455-404-RD blev der observeret en højere forekomst af søvnforstyrrelser (hovedsageligt søvnløshed) hos patienter i alderen ≥ 75 år og derover i roflumilast-armen sammenlignet med patienter i placebo-armen (3,9 % kontra 2,3 %). Der blev også observeret en højere forekomst hos patienter yngre end 75 år i roflumilast-armen sammenlignet med placebo-armen (3,1 % kontra 2,0 %).

Kropsvægt < 60 kg

I studie RO-2455-404-RD blev der hos patienter med en kropsvægt < 60 kg ved *baseline* observeret en højere forekomst af søvnforstyrrelser (hovedsageligt søvnløshed) i roflumilast-armen sammenlignet med placebo-armen (6,0 % kontra 1,7 %). Hos patienter med en kropsvægt ≥ 60 kg var forekomsten 2,5 % kontra 2,2 % i henholdsvis roflumilast-armen og placebo-armen.

Samtidig behandling med langtidsvirkende muskarinreceptor-antagonister (LAMA)

I studie RO-2455-404-RD blev der observeret en højere forekomst af vægttab, appetitløshed, hovedpine og depression hos patienter, der samtidig fik roflumilast og en langtidsvirkende muskarinreceptor-antagonist (LAMA) plus inhalationskortikosteroid (ICS) og langtidsvirkende beta 2-agonist (LABA), sammenlignet med gruppen, som kun fik samtidig behandling med roflumilast, ICS og LABA.

Forskellen mellem roflumilast og placebo på forekomsten var kvantitativt større for vægttab (7,2 % kontra 4,2 %), nedsat appetit (3,7 % kontra 2,0 %), hovedpine (2,4 % kontra 1,1 %) og depression (1,4 % kontra -0,3 %) ved samtidig LAMA.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

I fase I-studier blev følgende symptomer observeret med øget hyppighed ved oral enkeltdosis på 2.500 mikrogram og en enkeltdosis på 5.000 mikrogram (ti gange anbefalet dosis): hovedpine, mavebesvær, svimmelhed, palpitationer, uklarhed, klamsved og arteriel hypotension.

Håndtering

I tilfælde af overdosering anbefales passende understøttende behandling. Da roflumilast er stærkt proteinbundet, vil hæmodialyse næppe være effektivt til at fjerne det. Det er uvist, om roflumilast kan fjernes ved peritonealdialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod obstruktive luftvejssygdomme, andre systemiske midler mod obstruktive luftvejssygdomme, ATC-kode: R03DX07

Virkningsmekanisme

Roflumilast er en PDE4-inhibitor, et non-steroidt, anti-inflammatorisk aktivt stof rettet mod både den systemiske og den pulmonale inflammation, som er associeret med KOL. Virkningsmekanismen er en hæmning af PDE4, som er et vigtigt cyklisk adenosinmonofosfat (cAMP)-metaboliserende enzym, fundet i de strukturelle og inflammatoriske celler, der er væsentlige for patogenesen af KOL. Roflumilast virker med samme potens på splejsningsvarianterne PDE4A, 4B og 4D i det nanomolære

område. Affiniteten til splejsningsvarianterne PDE4C er 5 til 10 gange lavere. Denne virkningsmekanisme og selektivitet omfatter også roflumilast N-oxid, som er den mest aktive metabolit af roflumilast.

Farmakodynamisk virkning

Hæmning af PDE4 fører til forhøjede intracellulære cAMP-niveauer og mindsker KOL-associerede dysfunktioner af leukocytter, glatte muskelceller i luftvejenes og lungernes kar, endotelceller og luftvejsepitelceller og fibroblaster i eksperimentelle modeller. Efter *in vitro*-stimulering af humane neutrofile granulocytter, monocytter, makrofager eller lymfocytter hæmmer roflumilast og roflumilast-N-oxid frigivelsen af inflammatoriske mediatorer f.eks leukotrin B₄, reaktive oxygenforbindelser, tumornekrosefaktor α , γ -interferon og granzym B.

Hos patienter med KOL reducerede roflumilast antallet af neutrofile granulocytter i opspyt. Desuden svækkede roflumilast tilstrømning af neutrofile og eosinofile granulocytter i luftvejene i raske forsøgspersoner udsat for endotoksin.

Klinisk virkning og sikkerhed

I to bekræftende repeterede 1-års-studier (M2-124 og M2-125) og to supplerende 6 måneders-studier (M2-127 og M2-128) blev i alt 4.768 patienter randomiseret og behandlet, heraf blev 2.374 patienter behandlet med roflumilast. Studierne var designet som dobbeltblindede og placebokontrollerede studier med parallelgruppebehandling.

1-års-studierne inkluderede patienter med svær til meget svær KOL [FEV₁ (forceret ekspiratorisk volumen på 1 sekund) $\leq$ 50% af forventet] associeret med kronisk bronkitis og mindst 1 dokumenteret eksacerbation i det forgangne år og med baselinesymptomer bestemt ud fra en hoste- og opspyt-score. Langtidsvirkende beta-agonister (LABA) var tilladt i studierne og blev anvendt af omkring 50% af studiepopulationen. Korttidsvirkende antikolinergika (SAMA) var tilladt for de patienter, der ikke tog LABA. Anfaldsmedicin (salbutamol og albuterol) var tilladt efter behov. Anvendelse af inhalerede kortikosteroider og theofyllin var ikke tilladt i studierne. Patienter uden tidligere eksacerbationer blev ekskluderet.

En poollet analyse af 1-års-studierne M2-124 og M2-125 viste, at roflumilast 500 mg 1 gang daglig forbedrede lungefunktionen signifikant sammenlignet med placebo med gennemsnitligt 48 ml (FEV₁ før bronkodilatation, primære endepunkt, $p < 0,0001$) og 55 ml (FEV₁ efter bronkodilatation, $p < 0,0001$). Forbedringen i lungefunktion sås ved første kontrol efter 4 ugers behandling og var vedvarende i op til 1 år (slut på behandlingsperioden). Antallet (pr. patient pr. år) af moderate eksacerbationer (krævende intervention med systemiske glukokortikosteroider) eller svære eksacerbationer (resulterende i indlæggelse og/eller førende til dødsfald) efter 1 år var 1,142 med roflumilast og 1,374 med placebo; svarende til en relativ risikoreduktion på 16,9% (95%KI: 8,2% til 24,8%) (primært endepunkt, $p = 0,0003$). Effekten var uafhængig af tidligere behandling med inhalationskortikosteroider eller af samtidig behandling med LABA. For subgruppen af patienter med tidligere gentagne eksacerbationer (mindst 2 eksacerbationer i det forgangne år) var antallet af eksacerbationer 1,526 med roflumilast og 1,941 med placebo svarende til en relativ risikoreduktion på 21,3% (95% KI: 7,5% til 33,1%). Roflumilast reducerede ikke antallet af eksacerbationer signifikant sammenlignet med placebo i subgruppen af patienter med moderat KOL.

For patienter behandlet med roflumilast og LABA reduceredes antallet af moderate eller svære eksacerbationer gennemsnitligt med 21% ($p = 0,0011$) sammenlignet med patienter behandlet med placebo- og LABA. Den tilsvarende reduktion i eksacerbationer hos patienter som var i samtidig LABA-behandling var gennemsnitligt 15% ($p = 0,0387$). Antallet af patienter, der døde af en vilkårlig årsag, var ens i placebo- og roflumilastgruppen (42 (2,7%) døde i hver gruppe; poollet analyse).

I alt 2.690 patienter blev inkluderet og randomiseret til 2 supplerende 1-års-studier (M2-111 og M2-112). I modsætning til de to bekræftende repeterede studier var kronisk bronkitis og tidligere KOL-eksacerbationer ikke et inklusionskriterium. Inhalerede kortikosteroider blev brugt af 809 (61%)

af de roflumilastbehandlede patienter, hvorimod anvendelse af LABA og theofyllin ikke var tilladt. Roflumilast 500 mikrogram 1 gang daglig forbedrede lungefunktionen (FEV₁) signifikant med, gennemsnitligt 51 ml før bronkodilatation ($p < 0,0001$) og 53 ml efter bronkodilatation ($p < 0,0001$) sammenlignet med placebo. Antallet af eksacerbationer (som defineret i protokollerne) blev ikke signifikant reduceret af roflumilast i de enkelte studier (relativ risikoreduktion 13,5% i studie M2-111 og 6,6% i studie M2-112; $p =$ ikke-signifikant). Bivirkningsfrekvenser var uafhængige af samtidig behandling med inhalerede kortikosteroider.

To understøttende 6 måneders-studier (M2-127 og M2-128) inkluderede patienter med KOL af mindst 12 måneders varighed. Begge studier inkluderede patienter med moderat til svær KOL med en ikke-reversibel luftvejsobstruktion og en FEV₁ på 40% til 70% af forventet. Roflumilast eller placebo blev lagt oven i fast behandling med en langtidsvirkende bronkodilatator, særligt salmeterol i studie M2-127 og tiotropium i studie M2-128. I de to 6 måneders-studier blev FEV₁ før bronkodilatation signifikant forbedret med 49 ml (primært endepunkt, $p < 0,0001$) udover effekten af den bronkodilaterende effekt som blev opnået ved samtidig behandling med salmeterol i studie M2-127 og med 80 ml (primært endepunkt, $p < 0,0001$) udover effekten af samtidig behandling med tiotropium i studie M2-128.

Studie RO-2455-404-RD var et 1-årigt studie med KOL-patienter med FEV₁ < 50 % af forventet normalværdi ved *baseline* (præ-bronkodilatator) og en anamnese med hyppige eksacerbationer. Studiet vurderede effekten af roflumilast på hyppigheden af KOL-eksacerbationer hos patienter, der blev behandlet med en fast kombination af LABA og inhalationskortikosteroid, *versus* placebo. I alt 1.935 patienter blev randomiseret til dobbeltblind medicinering, og ca. 70 % fik også en langtidsvirkende muskarinreceptor-antagonist (LAMA) gennem studieforløbet. Det primære endepunkt var reduktion i hyppigheden af moderate eller svære KOL-eksacerbationer pr. patient pr. år. Hyppigheden af svære KOL-eksacerbationer og ændringer i FEV₁ blev evalueret som væsentlige, sekundære endepunkter.

Tabel 2. Oversigt over endepunkter for KOL-eksacerbation i studie RO-2455-404-RD

Eksacerbationskategori	Analyse-model	Roflumilast (N=969) Rate (n)	Placebo (N=966) Rate (n)	Ratio Roflumilast/Placebo			2-sidet p-værdi
				Risiko-ratio	Ændring (%)	95% CI	
Moderat eller svær	Poisson-regression	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753-1,002	0,0529
Moderat	Poisson-regression	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775-1,078	0,2875
Svær	Negativ binomial regression	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601-0,952	0,0175

Der var en tendens til en reduktion af moderate og svære eksacerbationer hos forsøgspersoner, der blev behandlet over 52 uger med roflumilast sammenlignet med placebo; statistisk signifikans blev ikke nået (tabel 2). I en præspecificeret følsomhedsanalyse med anvendelse af den negative binomiale

regressionsmodel viste behandling en statistisk signifikant forskel på -14,2 % (risiko ratio: 0,86; 95 % CI: 0,74-0,99).

Risiko ratioer ved den protokolmæssige Poisson-regressionsanalyse og ved Poisson-regression *intention-to-treat*-analysen uden signifikant følsomhed over for *drop-out* var henholdsvis 0,81 (95 % CI: 0,69-0,94) og 0,89 (95 % CI: 0,77-1,02).

Reduktioner blev opnået i undergruppen af patienter i samtidig behandling med LAMA (risiko ratio: 0,88; 95 % CI: 0,75-1,04) og i undergruppen, som ikke blev behandlet med LAMA (risiko ratio: 0,83; 95 % CI: 0,62-1,12).

Hyppigheden af svære eksacerbationer blev reduceret i den samlede patientgruppe (risiko ratio: 0,76; 95% CI: 0,60-0,95) med en hyppighed på 0,24 pr. patient/år sammenlignet med en hyppighed på 0,32 pr. patient/år hos patienter, der fik placebo. En tilsvarende reduktion blev opnået i undergruppen af patienter, som var i samtidig behandling med LAMA (risiko ratio: 0,77; 95 % CI: 0,60-0,99) og i undergruppen, som ikke blev behandlet med LAMA (risiko ratio: 0,71; 95 % CI: 0,42-1,20).

Roflumilast forbedrede lungefunktionen efter 4 uger (fastholdt over 52 uger). Post-bronkodilatator- FEV_1 steg i roflumilast-gruppen med 52 ml (95% CI: 40-65 ml) og faldt i placebo-gruppen med 4 ml (95 % CI: -16; 9 ml). Post-bronkodilatator- FEV_1 viste en klinisk signifikant forbedring til fordel for roflumilast med 56 ml over placebo (95 % CI: 38-73 ml).

17 (1,8 %) af patienterne i roflumilast-gruppen og 18 (1,9 %) af patienterne i placebo-gruppen døde i løbet af den dobbeltblinde behandlingsperiode af forskellige årsager og 7 (0,7 %) af patienterne i hver gruppe på grund af en KOL-eksacerbation. Andelen af patienter, der oplevede mindst 1 bivirkning i den dobbeltblinde behandlingsperiode, var henholdsvis 648 (66,9 %) i roflumilast-gruppen og 572 (59,2 %) i placebo-gruppen. De observerede bivirkninger for roflumilast i studie RO-2455-404-RD var i overensstemmelse med dem, der allerede indgår under pkt. 4.8.

Flere patienter i roflumilast-gruppen (27,6 %) end i placebo-gruppen (19,8 %) seponerede studiemedicineringen af forskellige årsager (risikoratio: 1,40; 95 % CI: 1,19-1,65). De vigtigste årsager til at udgå af studiet var tilbagetrækning af samtykke og rapporterede bivirkninger.

Startdoserings-titrerings-studie

Tolerabiliteten af roflumilast blev evalueret i et 12 ugers randomiseret, dobbeltblindet, behandlingsstudie med parallelle grupper (RO-2455-302-RD) hos patienter med alvorlig KOL kombineret med kronisk bronkitis. Ved screeningen skulle patienterne have haft mindst en eksacerbation i det foregående år og været på standard KOL-vedligeholdelsesbehandling i mindst 12 uger. I alt 1323 patienter blev randomiseret til at få roflumilast 500 mikrogram 1 gang dagligt i 12 uger (n=443), roflumilast 500 mikrogram hver anden dag i 4 uger efterfulgt af roflumilast 500 mikrogram 1 gang dagligt i 8 uger (n=439), eller roflumilast 250 mikrogram 1 gang dagligt i 4 uger efterfulgt af roflumilast 500 mikrogram 1 gang dagligt i 8 uger (n=441).

Gennem hele studieperioden på 12 uger var andelen af patienter, som ophørte med behandlingen af hvilken som helst grund, signifikant lavere i gruppen af patienter, som startede på roflumilast 250 mikrogram 1 gang dagligt i 4 uger efterfulgt af roflumilast 500 mikrogram 1 gang dagligt i 8 uger (18,4%) sammenlignet med de, der fik roflumilast 500 mikrogram 1 gang dagligt i 12 uger (24,6%; odds ratio 0,66; 95% CI [0,47; 0,93], p=0,017). Andelen, der stoppede med behandlingen efter at have fået 500 mikrogram hver anden dag i 4 uger efterfulgt af 500 mikrogram 1 gang dagligt i 8 uger, var ikke statistisk signifikant forskellig fra den andel, der fik 500 mikrogram 1 gang dagligt i 12 uger. Andelen af patienter, der oplevede en bivirkning af interesse, defineret som diarré, kvalme, hovedpine, nedsat appetit, søvnløshed eller mavesmerter (sekundært endepunkt), som følge af behandlingen (Treatment Emergent Adverse Event (TEAE)), var nominelt statistisk signifikant lavere hos patienter, som startede på roflumilast 250 mikrogram 1 gang dagligt i 4 uger efterfulgt af roflumilast 500 mikrogram 1 gang dagligt i 8 uger (45,4%) sammenlignet med de, der fik roflumilast 500 mikrogram 1 gang dagligt i 12 uger (54,2%, odds ratio 0,63; 95% CI [0,47; 0,83], p=0,001).

Andelen, der oplevede en TEAE af interesse og fik 500 mikrogram hver anden dag i 4 uger efterfulgt af 500 mikrogram 1 gang dagligt i 8 uger, var ikke statistisk signifikant forskellig i forhold til de, der fik 500 mikrogram 1 gang dagligt i 12 uger.

Patienter, der fik en 500 mikrogram dosis én gang daglig, havde en median PDE4 inhibitor aktivitet på 1,2 (0,35; 2,03) og de som fik en 250 mikrogram dosis én gang daglig, havde en median PDE4 inhibitor aktivitet på 0,6 (0,20; 1,24). Langtidsbehandling med 250 mikrogram doseringen kan ikke inducere en tilstrækkelig PDE4-inhibition til at opnå klinisk effekt. 250 mikrogram én gang dagligt er en subterapeutisk dosering, der kun bør anvendes som startdosis de første 28 dage (se punkt 4.2 og 5.2).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med roflumilast i alle undergrupper af den pædiatriske population for kronisk obstruktiv lungesygdom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Roflumilast metaboliseres i udstrakt grad hos mennesker under dannelse af en væsentlig farmakodynamisk aktiv metabolit, roflumilast N-oxid. Da både roflumilast og roflumilast N-oxid bidrager til den PDE4-hæmmende aktivitet *in vivo*, er de farmakokinetiske overvejelser baseret på den samlede PDE4-hæmmende aktivitet (dvs. den samlede eksponering af roflumilast og roflumilast N-oxid).

Absorption

Den absolutte biotilgængelighed af roflumilast efter en 500 mikrogram oral dosis er ca. 80%. Maksimal plasmakoncentration af roflumilast opnås typisk ca. 1 time efter dosering (varierende fra 0,5 til 2 timer) i fastende tilstand. Maksimale koncentrationer af N-oxidmetabolitten opnås efter ca. 8 timer (varierende fra 4 til 13 timer). Fødeindtag påvirker ikke den totale PDE4-hæmmende aktivitet, men forlænger tiden til maksimumkoncentration (t_{max}) af roflumilast med 1 time og reducerer C_{max} med ca. 40%. Men C_{max} og t_{max} for roflumilast N-oxid er uændrede.

Fordeling

Plasmaproteinbindingen af roflumilast og dets N-oxidmetabolit er henholdsvis ca. 99% og 97%. Fordelingsvolumen for en enkelt dosis på 500 mikrogram roflumilast er ca. 2,9 l/kg. På grund af de fysiske-kemiske egenskaber fordeles roflumilast let til organer og væv, herunder fedtvæv hos mus, hamster og rotte. En tidlig distributionsfase med markant penetrering i væv er efterfulgt af en markant eliminationsfase ud af fedtvæv sandsynligvis på grund af en udtalt nedbrydning af roflumilast til roflumilast N-oxid. Disse rottestudier med radioaktivt mærket roflumilast indikerede også en lav penetration via blod-hjerne-barrieren. Der er ingen evidens for specifik akkumulering eller retention af roflumilast eller dets metabolitter i organer og fedtvæv.

Biotransformation

Roflumilast metaboliseres i udstrakt grad via fase I-(cytokrom P450) og fase II-(konjugerings)reaktioner. N-oxidmetabolitten er den mest aktive metabolit observeret i human plasma. AUC for N-oxidmetabolitten i plasma er gennemsnitligt omkring 10 gange større end plasma AUC for roflumilast. Således anses N-oxidmetabolitten for at være den væsentligste bidragsyder til den samlede PDE4-hæmmende aktivitet *in vivo*.

In vitro-studier og kliniske interaktionsstudier tyder på, at metabolisering af roflumilast til dets N-oxidmetabolit er medieret af CYP1A2 og 3A4. Baseret på yderligere *in vitro*-resultater i humane hepatiske mikrosomer hæmmer terapeutiske plasmakoncentrationer af roflumilast og roflumilast N-oxid ikke CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 eller 4A9/11. Der er derfor en lav

sandsynlighed for relevante interaktioner med substanser, der metaboliseres af disse P450-enzymmer. Endvidere viste *in vitro*-studier med roflumilast ingen induktion af CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 eller 3A4/5, og kun en svag induktion af CYP2B6.

Elimination

Plasmaclearance efter en kortvarig intravenøs infusion af roflumilast er omkring 9,6 l/t. Efter en oral dosis, er medianværdien af den effektive plasmahalveringstid for roflumilast og dens N-oxidmetabolit henholdsvis ca. 17 og 30 timer. *Steady state* plasmakoncentrationer af roflumilast og dets N-oxid-metabolit opnås efter ca. 4 dage for roflumilast og ca. 6 dage for roflumilast N-oxid efter dosering 1 gang dagligt. Efter intravenøs eller oral administration af radioaktivt mærket roflumilast genfindes ca. 20% af radioaktiviteten i fæces og 70% i urinen som inaktive metabolitter.

Linearitet/non-linearitet

Farmakokinetikken for roflumilast og dets N-oxidmetabolit er dosisproportionale over et dosisinterval fra 250 mikrogram til 1.000 mikrogram.

Særlige patientgrupper

Hos ældre, kvinder og hos ikke-kaukasere, var den totale PDE4-hæmmende aktivitet øget. Den totale PDE4-hæmmende aktivitet var lidt lavere hos rygere. Ingen af disse ændringer blev anset for at være klinisk relevante. Dosisjustering anbefales ikke hos disse patienter. En kombination af faktorer, såsom hos sorte, ikke-rygende kvinder, kan føre til en øgning i eksponering og vedvarende intolerabilitet. I sådanne tilfælde bør roflumilastbehandling genovervejes (se pkt. 4.4).

Sammenlignet med den generelle population blev den samlede PDE4-hæmmende aktivitet, bestemt ud fra *ex vivo* ubundne fraktioner, i studie RO-2455-404-DR fundet at være 15 % højere hos patienter ≥ 75 år og 11 % højere hos patienter med kropsvægt < 60 kg ved *baseline* (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Den totale PDE4-hæmmende aktivitet faldt med 9% hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 10-30 ml/min). Dosisjustering er ikke nødvendig.

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetikken af roflumilast 250 mikrogram 1 gang daglig blev testet hos 16 patienter med let til moderat nedsat leverfunktion klassificeret som Child-Pugh A og B. Hos disse patienter blev den samlede PDE4-hæmmende aktivitet øget med ca. 20% hos patienter med Child-Pugh A og med ca. 90% hos patienter med Child Pugh B. Simuleringer antyder dosisproportionalitet mellem roflumilast 250 og 500 mikrogram hos patienter med let og moderat nedsat leverfunktion. Forsigtighed er nødvendig hos Child-Pugh A-patienter (se pkt. 4.2). Patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion klassificeret som Child-Pugh B eller C bør ikke tage roflumilast (se pkt. 4.3).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er ikke evidens for immunotoksicitet, hudsensibilisering eller fototoksicitet.

En let nedsat mandlig fertilitet sås som følge af en toksisk påvirkning af btestikler hos rotter. Ingen toksisk påvirkning af btestikler eller ændringer i sædparametre var til stede hos nogen anden gnaver eller ikke-gnaverart inklusive abe og på trods af højere eksponering.

I et af to studier af embryoføtal udvikling hos rotter, observeredes en højere incidens af ufuldstændig ossifikation af kranieknogler ved en dosis, som forårsagede toksicitet hos moderen. I et af tre studier af fertilitet og embryoføtal udvikling hos rotter observeredes post-implantative tab. Post-implantative tab blev ikke observeret hos kaniner. Forlængelse af drægtighedsperioden blev observeret hos mus.

Det er usikkert, om disse observationer er relevante for mennesker.

De mest relevante fund i sikkerhedsfarmakologiske og toksikologiske studier forekom ved højere doser og eksponering end den, der er beregnet til klinisk brug. Disse fund bestod hovedsageligt af gastrointestinale fund (dvs. opkastning, øget gastrisk sekretion, gastriske erosioner, tarmbetændelse) og kardielle fund (dvs. fokale blødninger, hæmosiderinaflejringer og infiltration af lymfocytter og histiocytter i højre atrium hos hund, og nedsat blodtryk og øget hjerterefrekvens hos rotter, marsvin og hunde).

Gnaver-specifik toksicitet i næseslimhinden blev observeret i repeat-dose-toksicitetsstudier og carcinogenicitetsstudier. Denne virkning synes at være et resultat af et ADCP (4-amino-3,5-dichlor-pyridin)N-oxid-intermediat, som dannes specifikt i næseslimhinden hos gnavnere og med særlig bindingsaffinitet i disse arter (dvs. mus, rotte og hamster).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Lactosemonohydrat
Majsstivelse
Povidon
Magnesiumstearat

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PVDC-aluminium-blister i pakninger med 28 tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/10/636/008 28 tabletter

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 5. juli 2010

Dato for seneste fornyelse: 20. maj 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Daxas 500 mikrogram filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 500 mikrogram roflumilast.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver filmovertrukken tablet indeholder 198,64 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Gul, D-formet filmovertrukken tablet på 9 mm, præget med "D" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Daxas anvendes som vedligeholdelsesbehandling hos voksne patienter med svær, kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) (FEV₁ efter bronkodilatation mindre end 50% af forventet) associeret med kronisk bronkitis og med tidligere gentagne eksacerbationer. Daxas anvendes som tillæg til behandling med bronkodilatorer.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Startdosering

Den anbefalede startdosis er én tablet på 250 mikrogram roflumilast en gang dagligt i 28 dage.

Denne startdosis er beregnet til at reducere bivirkninger og patientfrafald i begyndelsen af behandlingen, men det er en subterapeutisk dosis. Derfor bør 250 mikrogram dosis kun anvendes som startdosis (se pkt 5.1 og 5.2).

Vedligeholdelsesdosering

Efter 28 dages behandling med 250 mikrogram startdosis, skal patienter titreres op til én tablet på 500 mikrogram roflumilast en gang dagligt.

Roflumilast 500 mikrogram skal muligvis tages i flere uger for at opnå fuld effekt (se pkt. 5.1 og 5.2). Roflumilast 500 mikrogram er undersøgt i kliniske studier i op til et år, og er beregnet til vedligeholdelsesbehandling.

Særlige populationer

Ældre

Der er ikke behov for dosisjustering.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke behov for dosisjustering.

Nedsat leverfunktion

De kliniske data for roflumilast for patienter med let nedsat leverfunktion klassificeret som Child-Pugh A er utilstrækkelige til at anbefale en dosisjustering (se pkt. 5.2), hvorfor Daxas bør anvendes med forsigtighed til disse patienter.

Patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion klassificeret som Child-Pugh B eller C må ikke tage Daxas (se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

Det er ikke relevant at anvende Daxas i den pædiatriske population (under 18 år) til indikationen KOL.

Administration

Oral anvendelse.

Tabletten bør sluges med vand og indtages på samme tidspunkt hver dag. Tabletten kan tages med eller uden føde.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne (anført i pkt 6.1). Moderat eller svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh B eller C).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Alle patienter skal informeres om risici forbundet med behandling med Daxas og om forholdsregler for sikker brug inden påbegyndt behandling.

Anfaldsmedicin

Daxas er ikke indiceret som anfaldsmedicin til lindring af akutte bronkospasmer.

Vægttab

I 1-års-studier (M2-124, M2-125) sås hyppigere et vægttab hos patienter behandlet med roflumilast sammenlignet med placebo-behandlede patienter. Efter seponering af roflumilast genvandt størstedelen af patienterne vægttabet efter 3 måneder.

Undervægtige patienter bør have kontrolleret kropsvægten ved hver konsultation. Patienter bør rådes til regelmæssigt selv at kontrollere deres kropsvægt. I tilfælde af et uforklarligt og klinisk betydende vægttab, bør behandling med roflumilast afbrydes, og kropsvægten bør følges yderligere.

Særlige kliniske tilstande

På grund af manglende relevant erfaring bør behandling med roflumilast ikke påbegyndes, og igangværende behandling med roflumilast bør afbrydes hos patienter med svære immunologiske sygdomme (f.eks. hiv-infektion, dissemineret sklerose, lupus erythematosus, progressiv multifokal leukoencefalopati), alvorlige akutte smitsomme sygdomme, kræftsygdomme (undtagen basalecellekarcinom), og hos patienter, der behandles med immunosuppressive lægemidler (f.eks. methotrexat, azathioprin, infliximab, etanercept eller orale kortikosteroider til langtidsbehandling; undtagen systemiske kortikosteroider til korttidsbehandling). Erfaring med patienter med latente infektioner så som tuberkulose, viral hepatitis, viral herpesinfektion og herpes zoster er begrænset. Patienter med hjerteinsufficiens (NYHA grad 3 og 4) er ikke undersøgt, hvorfor behandling af den type patienter ikke kan anbefales.

Psykiatriske forstyrrelser

Roflumilast er associeret med en øget risiko for psykiatriske forstyrrelser, såsom søvnløshed, angst, nervøsitet og depression. Sjældne tilfælde af selvmordsrelaterede tanker og adfærd, herunder

selv mord, er observeret hos patienter med eller uden tidligere depression, ofte inden for de første uger af behandlingen (se pkt. 4.8). Risici og fordele skal nøje vurderes ved opstart eller ved fortsat behandling med roflumilast hos patienter, der fortæller om tidligere eller eksisterende psykiske forstyrrelser, eller hvis der er påtænkt samtidig behandling med andre lægemidler, der har en kendt psykiatrisk bivirkningsprofil. Behandling med roflumilast frarådes til patienter med depression associeret med selvmordslignende tanker eller adfærd i anamnesen. Patienter, pårørende og plejere skal informeres om at kontakte ordinerende læge ved enhver ændring i adfærd eller humør og ved selvmordslignende tanker. Hvis patienten får nye psykiske symptomer, eller de forværres, eller hvis selvmordstanker/forsøg opdages, anbefales det at afbryde behandling med roflumilast.

Vedvarende intolerabilitet

Bivirkninger som diarré, kvalme, mavesmerter og hovedpine opstår hovedsageligt inden for de første ugers behandling og aftager for det meste ved fortsat behandling. Hos patienter med vedvarende intolerabilitet bør behandlingen med roflumilast revurderes. Vedvarende intolerabilitet kan forekomme i visse populationer på grund af højere eksponering, som hos sorte, ikke-rygende kvinder (se pkt. 5.2) eller hos patienter, der samtidig behandles med CYP1A2/2C19/3A4-hæmmere (som fluvoxamin og cimetidin) eller CYP1A2/3A4-hæmmeren enoxacin (se pkt. 4.5).

Kropsvægt < 60 kg

Behandling med roflumilast kan medføre en større risiko for søvnforstyrrelser (hovedsageligt søvnløshed) hos patienter med en kropsvægt < 60 kg ved *baseline* på grund af en højere samlet PDE4-hæmmende aktivitet, som er konstateret hos disse patienter (se pkt. 4.8).

Theofyllin

Der findes ikke kliniske data, som understøtter samtidig behandling med theofyllin som vedligeholdelsesbehandling. Derfor kan samtidig behandling med theofyllin ikke anbefales.

Lactoseindhold

Dette lægemiddel indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactose malabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsundersøgelser er kun udført hos voksne.

Et væsentligt trin i metabolismen af roflumilast er N-oxideringen af roflumilast til roflumilast N-oxid ved hjælp af CYP3A4 og CYP1A2. Både roflumilast og roflumilast N-oxid har *intrinsic* phosphodiesterase-4(PDE4)-hæmmende aktivitet. Efter administration af roflumilast anses den samlede PDE4-hæmning derfor at være den samlede effekt af både roflumilast og roflumilast N-oxid. Interaktionsstudier med CYP1A2/3A4-hæmmeren enoxacin og CYP1A2/2C19/3A4-hæmmerne cimetidin og fluvoxamin resulterede i stigninger i den samlede PDE4-hæmmende aktivitet på henholdsvis 25%, 47% og 59%. Den testede dosis fluvoxamin var 50 mg. Derfor kan behandling med roflumilast i kombination med disse aktive substanser føre til øget eksponering og vedvarende intolerans over for behandlingen. I et sådan tilfælde bør roflumilastbehandling revurderes (se pkt. 4.4).

Administration af CYP-induktoren rifampicin resulterede i en reduktion i den samlede PDE4-inhiberende aktivitet med omkring 60%. Derfor kan potente CYP-induktorer (fx phenobarbital, carbamazepin, phenytoin) reducere den terapeutiske effekt af roflumilast, hvorfor roflumilast frarådes til patienter i behandling med potente CYP-induktorer.

Kliniske interaktionsstudier med CYP3A4-hæmmerne erythromycin og ketoconazol viste stigninger på 9% i den totale PDE4-hæmmende aktivitet. Samtidig administration af theofyllin resulterede i en stigning på 8% i den samlede PDE4-hæmmende aktivitet (se pkt. 4.4). I et interaktionsstudie med et

oral præventionsmiddel indeholdende gestoden og ethinylestradiol, blev den samlede PDE4-hæmmende aktivitet øget med 17%. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter, der behandles med disse virksomme stoffer.

Der er ikke observeret interaktioner med inhaleret salbutamol, formoterol, budesonid, oral montelukast, digoxin, warfarin, sildenafil og midazolam.

Samtidig administration af et antacidum (en kombination af aluminiumhydroxid og magnesiumhydroxid) ændrede hverken absorptionen eller farmakokinetikken af roflumilast eller dets N-oxid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder

Kvinder i den fertile alder skal rådes til at anvende sikker kontraception under behandlingen. Roflumilast frarådes til kvinder i den fertile alder, der ikke anvender kontraception.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af roflumilast til gravide kvinder.

Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Roflumilast bør ikke anvendes under graviditet.

Det er påvist, at roflumilast passerer placenta hos drægtige rotter.

Amning

De tilgængelige farmakokinetiske data fra dyrestudier viser, at roflumilast eller dets metabolitter udskilles i mælk. En risiko for det ammede spædbarn kan ikke udelukkes. Roflumilast må ikke tages i ammeperioden.

Fertilitet

I et humant spermatogenesestudie havde roflumilast 500 mikrogram hverken effekt på sædparametre eller på reproduktionshormoner i løbet af en 3-måneders behandlingsperiode, og den efterfølgende 3 måneders behandlingsfri periode.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Daxas påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé over sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger er diarré (5,9%), vægttab (3,4%), kvalme (2,9%), abdominalsmerter (1,9%) og hovedpine (1,7%). Bivirkningerne optrådte hovedsageligt inden for de første uger af behandlingen for at aftage ved fortsat behandling.

Tabel over bivirkninger

I den nedenstående tabel er bivirkninger rangeret efter frekvens og grupperet efter MedDRA-klassificering:

Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

I hver frekvensgruppe er bivirkninger opstillet i rækkefølge efter faldende alvorlighed.

Tabel 1. Bivirkninger ved roflumilast i kliniske KOL-studier og post marketing erfaring.

Frekvens	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
Systemorganklasser			
Immunsystemet		Hypersensitivitet	Angioødem
Det endokrine system			Gynækomasti
Metabolisme og ernæring	Vægttab Nedsat appetit		
Psykiske forstyrrelser	Insomni	Angst	Selvmondsrelaterede tanker og adfærd Depression Nervøsitet Panikanfald
Nervesystemet	Hovedpine	Tremor Vertigo Svimmelhed	Dysgeusi
Hjerte		Palpitationer	
Luftveje, thorax og mediastinum			Luftvejsinfektioner (ekskl. pneumoni)
Mave-tarm-kanalen	Diarré Kvalme Abdominalsmærter	Gastrit Opkastning Gastroesofagal reflux Dyspepsi	Hæmatokesi Obstipation
Lever og galdeveje			γ -GT forøget Forøget aspartat-transaminase (ASAT)
Hud og subkutane væv		Udslæt	Urticaria
Knogler, led, muskler og bindevæv		Muskelspasmer og muskelsvaghed Myalgi Rygsmærter	Forhøjet kreatinfosfokinase (CPK) i blodet
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Utilpashed Asteni Træthed	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Sjældne tilfælde af selvmordstanker og -adfærd, inklusive selvmord, er rapporteret efter markedsføring og i kliniske studier. Patienter, pårørende og plejere skal informeres om at kontakte ordinerende læge ved enhver tanke om selvmord (se også pkt. 4.4).

Andre særlige populationer

Ældre

I studie RO-2455-404-RD blev der observeret en højere forekomst af søvnforstyrrelser (hovedsageligt søvnløshed) hos patienter i alderen ≥ 75 år og derover i roflumilast-armen sammenlignet med patienter i placebo-armen (3,9 % kontra 2,3 %). Der blev også observeret en højere forekomst hos patienter yngre end 75 år i roflumilast-armen sammenlignet med placebo-armen (3,1 % kontra 2,0 %).

Kropsvægt < 60 kg

I studie RO-2455-404-RD blev der hos patienter med en kropsvægt < 60 kg ved *baseline* observeret en højere forekomst af søvnforstyrrelser (hovedsageligt søvnløshed) i roflumilast-armen sammenlignet med placebo-armen (6,0 % kontra 1,7 %). Hos patienter med en kropsvægt ≥ 60 kg var forekomsten 2,5 % kontra 2,2 % i henholdsvis roflumilast-armen og placebo-armen.

Samtidig behandling med langtidsvirkende muskarinreceptor-antagonister (LAMA)

I studie RO-2455-404-RD blev der observeret en højere forekomst af vægttab, appetitløshed, hovedpine og depression hos patienter, der samtidig fik roflumilast og en langtidsvirkende muskarinreceptor-antagonist (LAMA) plus inhalationskortikosteroid (ICS) og langtidsvirkende beta-2-agonist (LABA), sammenlignet med gruppen, som kun fik samtidig behandling med roflumilast, ICS og LABA.

Forskellen mellem roflumilast og placebo på forekomsten var kvantitativt større for vægttab (7,2 % kontra 4,2 %), nedsat appetit (3,7 % kontra 2,0 %), hovedpine (2,4 % kontra 1,1 %) og depression (1,4 % kontra -0,3 %) ved samtidig LAMA.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

I fase I-studier blev følgende symptomer observeret med øget hyppighed ved oral enkeltdosis på 2.500 mikrogram og en enkeltdosis på 5.000 mikrogram (ti gange anbefalet dosis): Hovedpine, mavebesvær, svimmelhed, palpitationer, uklarhed, klamsved og arteriel hypotension.

Håndtering

I tilfælde af overdosering anbefales passende understøttende behandling. Da roflumilast er stærkt proteinbundet, vil hæmodialyse næppe være effektivt til at fjerne det. Det er uvist, om roflumilast kan fjernes ved peritonealdialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod obstruktive luftvejssygdomme, andre systemiske midler mod obstruktive luftvejssygdomme, ATC-kode: R03DX07

Virkningsmekanisme

Roflumilast er en PDE4-inhibitor, et non-steroidt, anti-inflammatorisk aktivt stof rettet mod både den systemiske og den pulmonale inflammation, som er associeret med KOL. Virkningsmekanismen er en hæmning af PDE4, som er et vigtigt cyklisk adenosinmonofosfat(cAMP)-metaboliserende enzym, fundet i de strukturelle og inflammatoriske celler, der er væsentlige for patogenesen af KOL. Roflumilast virker med samme potens på splejsningsvarianterne PDE4A, 4B og 4D i det nanomolære område. Affiniteten til splejsningsvarianterne PDE4C er 5 til 10 gange lavere. Denne virkningsmekanisme og selektivitet omfatter også roflumilast N-oxid, som er den mest aktive metabolit af roflumilast.

Farmakodynamisk virkning

Hæmning af PDE4 fører til forhøjede intracellulære cAMP-niveauer og mindsker KOL-associerede dysfunktioner af leukocytter, glatte muskelceller i luftvejenes og lungernes kar, endotelceller og luftvejsepitelceller og fibroblaster i eksperimentelle modeller. Efter *in vitro*-stimulering af humane neutrofile granulocytter, monocytter, makrofager eller lymfocytter hæmmer roflumilast og roflumilast-N-oxid frigivelsen af inflammatoriske mediatorer f.eks leukotrin B₄, reaktive oxygenforbindelser, tumornekrosefaktor α , γ -interferon og granzym B.

Hos patienter med KOL reducerede roflumilast antallet af neutrofile granulocytter i opspyt. Desuden svækkede roflumilast tilstrømning af neutrofile og eosinofile granulocytter i luftvejene i raske forsøgspersoner udsat for endotoksin.

Klinisk virkning og sikkerhed

I to bekræftende repeterede 1-års-studier (M2-124 og M2-125) og to supplerende 6 måneders-studier (M2-127 og M2-128) blev i alt 4.768 patienter randomiseret og behandlet, heraf blev 2.374 patienter behandlet med roflumilast. Studierne var designet som dobbeltblindede og placebokontrollerede studier med parallelgruppebehandling.

1-års-studierne inkluderede patienter med svær til meget svær KOL [FEV₁ (forceret ekspiratorisk volumen på 1 sekund) $\leq$ 50% af forventet] associeret med kronisk bronkitis og mindst 1 dokumenteret eksacerbation i det forgangne år og med baselinesymptomer bestemt ud fra en hoste- og opspyt-score. Langtidsvirkende beta-agonister (LABA) var tilladt i studierne og blev anvendt af omkring 50% af studiepopulationen. Korttidsvirkende antikolinergika (SAMA) var tilladt for de patienter, der ikke tog LABA. Anfaldsmedicin (salbutamol og albuterol) var tilladt efter behov. Anvendelse af inhalerede kortikosteroider og theofyllin var ikke tilladt i studierne. Patienter uden tidligere eksacerbationer blev ekskluderet.

En poollet analyse af 1-års-studierne M2-124 og M2-125 viste, at roflumilast 500 mg 1 gang daglig forbedrede lungefunktionen signifikant sammenlignet med placebo med gennemsnitligt 48 ml (FEV₁ før bronkodilatation, primære endepunkt, $p < 0,0001$) og 55 ml (FEV₁ efter bronkodilatation, $p < 0,0001$). Forbedringen i lungefunktion sås ved første kontrol efter 4 ugers behandling og var vedvarende i op til 1 år (slut på behandlingsperioden). Antallet (pr. patient pr. år) af moderate eksacerbationer (krævende intervention med systemiske glukokortikosteroider) eller svære eksacerbationer (resulterende i indlæggelse og/eller førende til dødsfald) efter 1 år var 1,142 med roflumilast og 1,374 med placebo; svarende til en relativ risikoreduktion på 16,9% (95%KI: 8,2% til 24,8%) (primært endepunkt, $p = 0,0003$). Effekten var uafhængig af tidligere behandling med inhalationskortikosteroider eller af samtidig behandling med LABA. For subgruppen af patienter med tidligere gentagne eksacerbationer (mindst 2 eksacerbationer i det forgangne år) var antallet af eksacerbationer 1,526 med roflumilast og 1,941 med placebo svarende til en relativ risikoreduktion på 21,3% (95% KI: 7,5% til 33,1%). Roflumilast reducerede ikke antallet af eksacerbationer signifikant sammenlignet med placebo i subgruppen af patienter med moderat KOL.

For patienter behandlet med roflumilast og LABA reduceredes antallet af moderate eller svære eksacerbationer gennemsnitligt med 21% ($p = 0,0011$) sammenlignet med patienter behandlet med placebo- og LABA. Den tilsvarende reduktion i eksacerbationer hos patienter som var i samtidig LABA-behandling var gennemsnitligt 15% ($p = 0,0387$). Antallet af patienter der døde af en vilkårlig årsag, var ens i placebo- og roflumilastgruppen (42 (2,7%) døde i hver gruppe; poollet analyse).

I alt 2.690 patienter blev inkluderet og randomiseret til 2 supplerende 1-års-studier (M2-111 og M2-112). I modsætning til de to bekræftende repeterede studier var kronisk bronkitis og tidligere KOL-eksacerbationer ikke et inklusionskriterium. Inhalerede kortikosteroider blev brugt af 809 (61%) af de roflumilastbehandlede patienter, hvorimod anvendelse af LABA og theofyllin ikke var tilladt. Roflumilast 500 mikrogram 1 gang daglig forbedrede lungefunktionen (FEV₁) signifikant med, gennemsnitligt 51 ml før bronkodilatation ($p < 0,0001$) og 53 ml efter bronkodilatation ($p < 0,0001$) sammenlignet med placebo. Antallet af eksacerbationer (som defineret i protokollerne) blev ikke signifikant reduceret af roflumilast i de enkelte studier (relativ risikoreduktion 13,5% i studie M2-111

og 6,6% i studie M2-112; $p =$ ikke-signifikant). Bivirkningsfrekvenser var uafhængige af samtidig behandling med inhalerede kortikosteroider.

To understøttende 6 måneders-studier (M2-127 og M2-128) inkluderede patienter med KOL af mindst 12 måneders varighed. Begge studier inkluderede patienter med moderat til svær KOL med en ikke-reversibel luftvejsobstruktion og en FEV_1 på 40% til 70% af forventet. Roflumilast eller placebo blev lagt oven i fast behandling med en langtidsvirkende bronkodilatator, salmeterol i studie M2-127 og tiotropium i studie M2-128. I de to 6 måneders-studier blev FEV_1 før bronkodilatation signifikant forbedret med 49 ml (primært endepunkt, $p < 0,0001$) udover effekten af den bronkodilaterende effekt som blev opnået ved samtidig behandling med salmeterol i studie M2-127 og med 80 ml (primært endepunkt, $p < 0,0001$) udover effekten af samtidig behandling med tiotropium i studie M2-128.

Studie RO-2455-404-RD var et 1-årigt studie med KOL-patienter med $FEV_1 < 50\%$ af forventet normalværdi ved *baseline* (præ-bronkodilatator) og en anamnese med hyppige eksacerbationer. Studiet vurderede effekten af roflumilast på hyppigheden af KOL-eksacerbationer hos patienter, der blev behandlet med en fast kombination af LABA og inhalationskortikosteroid, *versus* placebo. I alt 1.935 patienter blev randomiseret til dobbeltblind medicinering, og ca. 70 % fik også en langtidsvirkende muskarinreceptor-antagonist (LAMA) gennem studieforløbet. Det primære endepunkt var reduktion i hyppigheden af moderate eller svære KOL-eksacerbationer pr. patient pr. år. Hyppigheden af svære KOL-eksacerbationer og ændringer i FEV_1 blev evalueret som væsentlige, sekundære endepunkter.

Tabel 2. Oversigt over endepunkter for KOL-eksacerbation i studie RO-2455-404-RD

Eksacerbationskategori	Analyse-model	Roflumilast (N=969) Rate (n)	Placebo (N=966) Rate (n)	Ratio Roflumilast/Placebo			2-sidet p-værdi
				Risiko-ratio	Ændring (%)	95% CI	
Moderat eller svær	Poisson-regression	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753-1,002	0,0529
Moderat	Poisson-regression	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775-1,078	0,2875
Svær	Negativ binomial regression	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601-0,952	0,0175

Der var en tendens til en reduktion af moderate og svære eksacerbationer hos forsøgspersoner, der blev behandlet over 52 uger med roflumilast sammenlignet med placebo; statistisk signifikans blev ikke nået (tabel 2). I en præspecificeret følsomhedsanalyse med anvendelse af den negative binomiale regressionsmodel viste behandling en statistisk signifikant forskel på -14,2 % (risiko ratio: 0,86; 95 % CI: 0,74-0,99).

Risiko ratioer ved den protokolmæssige Poisson-regressionsanalyse og ved Poisson-regression *intention-to-treat*-analysen uden signifikant følsomhed over for *drop-out* var henholdsvis 0,81 (95 % CI: 0,69-0,94) og 0,89 (95 % CI: 0,77-1,02).

Reduktioner blev opnået i undergruppen af patienter i samtidig behandling med LAMA (risiko ratio: 0,88; 95 % CI: 0,75-1,04) og i undergruppen, som ikke blev behandlet med LAMA (risiko ratio: 0,83; 95 % CI: 0,62-1,12).

Hyppigheden af svære eksacerbationer blev reduceret i den samlede patientgruppe (risiko ratio: 0,76; 95% CI: 0,60-0,95) med en hyppighed på 0,24 pr. patient/år sammenlignet med en hyppighed på 0,32 pr. patient/år hos patienter, der fik placebo. En tilsvarende reduktion blev opnået i undergruppen af

patienter, som var i samtidig behandling med LAMA (risiko ratio: 0,77; 95 % CI: 0,60-0,99) og i undergruppen, som ikke blev behandlet med LAMA (risiko ratio: 0,71; 95 % CI: 0,42-1,20).

Roflumilast forbedrede lungefunktionen efter 4 uger (fastholdt over 52 uger). Post-bronkodilatator- FEV_1 steg i roflumilast-gruppen med 52 ml (95% CI: 40-65 ml) og faldt i placebo-gruppen med 4 ml (95 % CI: -16; 9 ml). Post-bronkodilatator- FEV_1 viste en klinisk signifikant forbedring til fordel for roflumilast med 56 ml over placebo (95 % CI: 38-73 ml).

17 (1,8 %) af patienterne i roflumilast-gruppen og 18 (1,9 %) af patienterne i placebo-gruppen døde i løbet af den dobbeltblinde behandlingsperiode af forskellige årsager og 7 (0,7 %) af patienterne i hver gruppe på grund af en KOL-eksacerbation. Andelen af patienter, der oplevede mindst 1 bivirkning i den dobbeltblinde behandlingsperiode, var henholdsvis 648 (66,9 %) i roflumilast-gruppen og 572 (59,2 %) i placebo-gruppen. De observerede bivirkninger for roflumilast i studie RO-2455-404-RD var i overensstemmelse med dem, der allerede indgår under pkt. 4.8.

Flere patienter i roflumilast-gruppen (27,6 %) end i placebo-gruppen (19,8 %) seponerede studiemedicineringen af forskellige årsager (risikoratio: 1,40; 95 % CI: 1,19-1,65). De vigtigste årsager til at udgå af studiet var tilbagetrækning af samtykke og rapporterede bivirkninger.

Startdoserings-titrerings-studie

Tolerabiliteten af roflumilast blev evalueret i et 12 ugers randomiseret, dobbeltblindet, behandlingsstudie med parallelle grupper (RO-2455-302-RD) hos patienter med alvorlig KOL kombineret med kronisk bronkitis. Ved screeningen skulle patienterne have haft mindst en eksacerbation i det foregående år og været på standard KOL-vedligeholdelsesbehandling i mindst 12 uger. I alt 1323 patienter blev randomiseret til at få roflumilast 500 mikrogram 1 gang dagligt i 12 uger (n=443), roflumilast 500 mikrogram hver anden dag i 4 uger efterfulgt af roflumilast 500 mikrogram 1 gang dagligt i 8 uger (n=439), eller roflumilast 250 mikrogram 1 gang dagligt i 4 uger efterfulgt af roflumilast 500 mikrogram 1 gang dagligt i 8 uger (n=441).

Gennem hele studieperioden på 12 uger var andelen af patienter, som ophørte med behandlingen af hvilken som helst grund, signifikant lavere i gruppen af patienter, som startede på roflumilast 250 mikrogram 1 gang dagligt i 4 uger efterfulgt af roflumilast 500 mikrogram 1 gang dagligt i 8 uger (18,4%) sammenlignet med de, der fik roflumilast 500 mikrogram 1 gang dagligt i 12 uger (24,6%; risiko ratio 0,66, 95% CI [0,47; 0,93], p=0,017). Andelen, der stoppede med behandlingen efter at have fået 500 mikrogram hver anden dag i 4 uger efterfulgt af 500 mikrogram 1 gang dagligt i 8 uger, var ikke statistisk signifikant forskellig fra den andel, der fik 500 mikrogram 1 gang dagligt i 12 uger. Andelen af patienter, der oplevede en bivirkning af interesse, defineret som diarré, kvalme, hovedpine, nedsat appetit, søvnløshed eller mavesmerter (sekundært endepunkt), som følge af behandlingen (Treatment Emergent Adverse Event (TEAE)), var nominelt statistisk signifikant lavere hos patienter, som startede på roflumilast 250 mikrogram 1 gang dagligt i 4 uger efterfulgt af roflumilast 500 mikrogram 1 gang dagligt i 8 uger (45,4%) sammenlignet med de, der fik roflumilast 500 mikrogram 1 gang dagligt i 12 uger (54,2%, risiko ratio 0,63; 95% CI [0,47; 0,83], p=0,001). Andelen, der oplevede en TEAE af interesse og fik 500 mikrogram hver anden dag i 4 uger fulgt af 500 mikrogram 1 gang dagligt i 8 uger, var ikke statistisk signifikant forskellig i forhold til den andel, der fik 500 mikrogram 1 gang dagligt i 12 uger.

Patienter, der fik en 500 mikrogram dosis én gang daglig, havde en median PDE4 inhibitor aktivitet på 1,2 (0,35, 2,03) og de som fik en 250 mikrogram dosis én gang daglig, havde en median PDE4 inhibitor aktivitet på 0,6 (0,20, 1,24). Langtidsbehandling med 250 mikrogram doseringen kan ikke inducere en tilstrækkelig PDE4-inhibition til at opnå klinisk effekt. 250 mikrogram én gang dagligt er en subterapeutisk dosering, der kun bør anvendes som startdosis de første 28 dage (se punkt 4.2 og 5.2)

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med roflumilast i alle undergrupper af den pædiatriske population for kronisk obstruktiv lungesygdom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Roflumilast metaboliseres i udstrakt grad hos mennesker under dannelse af en væsentlig farmakodynamisk aktiv metabolit, roflumilast N-oxid. Da både roflumilast og roflumilast N-oxid bidrager til den PDE4-hæmmende aktivitet *in vivo*, er de farmakokinetiske overvejelser baseret på den samlede PDE4-hæmmende aktivitet (dvs. den samlede eksponering af roflumilast og roflumilast N-oxid).

Absorption

Den absolutte biotilgængelighed af roflumilast efter en 500 mikrogram oral dosis er ca. 80%. Maksimal plasmakonzentration af roflumilast opnås typisk ca. 1 time efter dosering (varierende fra 0,5 til 2 timer) i fastende tilstand. Maksimale koncentrationer af N-oxidmetabolitten opnås efter ca. 8 timer (varierende fra 4 til 13 timer). Fødeindtag påvirker ikke den totale PDE4-hæmmende aktivitet, men forlænger tiden til maksimumkoncentration (t_{max}) af roflumilast med 1 time og reducerer C_{max} med ca. 40%. Men C_{max} og t_{max} for roflumilast N-oxid er uændrede.

Fordeling

Plasmaproteinbindingen af roflumilast og dets N-oxidmetabolit er henholdsvis ca. 99% og 97%. Fordelingsvolumen for en enkelt dosis på 500 mikrogram roflumilast er ca. 2,9 l/kg. På grund af de fysiske-kemiske egenskaber fordeles roflumilast let til organer og væv, herunder fedtvæv hos mus, hamster og rotte. En tidlig distributionsfase med markant penetrering i væv er efterfulgt af en markant eliminationsfase ud af fedtvæv sandsynligvis på grund af en udtalt nedbrydning af roflumilast til roflumilast N-oxid. Disse rottestudier med radioaktivt mærket roflumilast indikerede også en lav penetration via blod-hjerne-barrieren. Der er ingen evidens for specifik akkumulering eller retention af roflumilast eller dets metabolitter i organer og fedtvæv.

Biotransformation

Roflumilast metaboliseres i udstrakt grad via fase I-(cytokrom P450) og fase II-(konjugerings)reaktioner. N-oxidmetabolitten er den mest aktive metabolit observeret i human plasma. AUC for N-oxidmetabolitten i plasma er gennemsnitligt omkring 10 gange større end plasma AUC for roflumilast. Således anses N-oxidmetabolitten for at være den væsentligste bidragsyder til den samlede PDE4-hæmmende aktivitet *in vivo*.

In vitro-studier og kliniske interaktionsstudier tyder på, at metabolisering af roflumilast til dets N-oxidmetabolit er medieret af CYP1A2 og 3A4. Baseret på yderligere *in vitro*-resultater i humane hepatiske mikrosomer hæmmer terapeutiske plasmakonzentrationer af roflumilast og roflumilast N-oxid ikke CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, eller 4A9/11. Der er derfor en lav sandsynlighed for relevante interaktioner med substanser, der metaboliseres af disse P450-enzymet. Endvidere viste *in vitro*-studier med roflumilast ingen induktion af CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, eller 3A4/5, og kun en svag induktion af CYP2B6.

Elimination

Plasmaclearance efter en kortvarig intravenøs infusion af roflumilast er omkring 9,6 l/t. Efter en oral dosis, er medianværdien af den effektive plasmahalveringstid for roflumilast og dens N-oxidmetabolit henholdsvis ca. 17 og 30 timer. *Steady state* plasmakonzentrationer af roflumilast og dets N-oxid-metabolit opnås efter ca. 4 dage for roflumilast og ca. 6 dage for roflumilast N-oxid efter dosering 1 gang dagligt. Efter intravenøs eller oral administration af radioaktivt mærket roflumilast genfindes ca. 20% af radioaktiviteten i fæces og 70% i urinen som inaktive metabolitter.

Linearitet/non-linearitet

Farmakokinetikken for roflumilast og dets N-oxidmetabolit er dosisproportionale over et dosisinterval fra 250 mikrogram til 1.000 mikrogram.

Særlige patientgrupper

Hos ældre, kvinder og hos ikke-kaukasere, var den totale PDE4-hæmmende aktivitet øget. Den totale PDE4-hæmmende aktivitet var lidt lavere hos rygere. Ingen af disse ændringer blev anset for at være klinisk relevante. Dosisjustering anbefales ikke hos disse patienter. En kombination af faktorer, såsom hos sorte, ikke-rygende kvinder, kan føre til en øgning i eksponering og vedvarende intolerabilitet. I sådanne tilfælde bør roflumilastbehandling genovervejes (se pkt. 4.4).

Sammenlignet med den generelle population blev den samlede PDE4-hæmmende aktivitet, bestemt ud fra *ex vivo* ubundne fraktioner, i studie RO-2455-404-DR fundet at være 15 % højere hos patienter $\geq$ 75 år og 11 % højere hos patienter med kropsvægt < 60 kg ved *baseline* (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Den totale PDE4-hæmmende aktivitet faldt med 9% hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 10-30 ml/min). Dosisjustering er ikke nødvendig.

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetikken af roflumilast 250 mikrogram 1 gang daglig blev testet hos 16 patienter med let til moderat nedsat leverfunktion klassificeret som Child-Pugh A og B. Hos disse patienter blev den samlede PDE4-hæmmende aktivitet øget med ca. 20% hos patienter med Child-Pugh A og med ca. 90% hos patienter med Child Pugh B. Simuleringer antyder dosisproportionalitet mellem roflumilast 250 og 500 mikrogram hos patienter med let og moderat nedsat leverfunktion. Forsigtighed er nødvendig hos Child-Pugh A-patienter (se pkt. 4.2). Patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion klassificeret som Child-Pugh B eller C bør ikke tage roflumilast (se pkt. 4.3).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er ikke evidens for immunotoksicitet, hudsensibilisering eller fototoksicitet.

En let nedsat mandlig fertilitet sås som følge af en toksisk påvirkning af bitestikler hos rotter. Ingen toksisk påvirkning af bistestikler eller ændringer i sædparametre var til stede hos nogen anden gnaver eller ikke-gnaverart inklusive abe og på trods af højere eksponering.

I et af to studier af embryoføtal udvikling hos rotter, observeredes en højere incidens af ufuldstændig ossifikation af kranieknogler ved en dosis, som forårsagede toksicitet hos moderen. I et af tre studier af fertilitet og embryoføtal udvikling hos rotter observeredes post-implantative tab. Post-implantative tab blev ikke observeret hos kaniner. Forlængelse af drægtighedsperioden blev observeret hos mus.

Det er usikkert, om disse observationer er relevante for mennesker.

De mest relevante fund i sikkerhedsfarmakologiske og toksikologiske studier forekom ved højere doser og eksponering end den, der er beregnet til klinisk brug. Disse fund bestod hovedsageligt af gastrointestinale fund (dvs. opkastning, øget gastrisk sekretion, gastriske erosioner, tarmbetændelse) og kardielle fund (dvs. fokale blødninger, hæmosiderinaflejringer og infiltration af lymfocytter og histiocytter i højre atrium hos hund, og nedsat blodtryk og øget hjerterefrekvens hos rotter, marsvin og hunde).

Gnaver-specifik toksicitet i næseslimhinden blev observeret i repeat-dose-toksicitetsstudier og carcinogenicitetsstudier. Denne virkning synes at være et resultat af et ADCP (4-amino-3,5-dichlor-pyridin)N-oxid-intermediat, som dannes specifikt i næseslimhinden hos gnavere og med særlig bindingsaffinitet i disse arter (dvs. mus, rotte og hamster).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne

Lactosemonohydrat

Majsstivelse

Povidon

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose

Macrogol (4000)

Titandioxid (E171)

Jernoxid, gul (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PVDC-aluminium-blister i pakninger med 10, 14, 28, 30, 84, 90 eller 98 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 5. juli 2010

Dato for seneste fornyelse: 20. maj 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

Corden Pharma GmbH
Otto-Hahn-Strasse 1
68723 Plankstadt
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en periodisk, opdateret sikkerhedsindberetning (PSUR) og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE BLISTERKARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Daxas 250 mikrogram tabletter
roflumilast

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 250 mikrogram roflumilast.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter – 28 dages startpakning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/10/636/008

28 tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

daxas 250 mcg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Daxas 250 mikrogram tabletter
roflumilast

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE BLISTERKARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Daxas 500 mikrogram filmovertrukne tabletter
roflumilast

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 500 mikrogram roflumilast.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

daxas 500 mcg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTERKORT****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Daxas 500 mikrogram tabletter
roflumilast

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**KALENDERPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Daxas 500 mikrogram tabletter
roflumilast

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Mandag Tirsdag Onsdag Torsdag Fredag Lørdag Søndag

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Daxas 250 mikrogram tabletter roflumilast

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apoteketspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Daxas til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apoteketspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Daxas
3. Sådan skal du tage Daxas
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Daxas indeholder det aktive stof roflumilast, som er et anti-inflammatorisk lægemiddel, der kaldes fosfodiesterase 4-hæmmer. Roflumilast nedsætter aktiviteten af fosfodiesterase 4, der er et protein, der forekommer naturligt i kroppens celler. Når aktiviteten af dette protein er mindsket, er der mindre inflammation i lungerne. Dette hjælper til at stoppe den forsnævring af luftvejene, der opstår ved **kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)**. Dermed vil Daxas lette åndedrætsbesvær.

Daxas anvendes til vedligeholdelsesbehandling af svær KOL hos voksne, der tidligere har haft hyppige forværringer af symptomerne på sygdommen KOL (dette kaldes eksacerbationer), og som lider af kronisk bronkitis. KOL er en kronisk lungesygdom, som medfører en forsnævring af luftvejene (obstruktion) samt hævelse og irritation af væggene i de mindre luftveje (inflammation). Dette fører til symptomer som hoste, hvæsen, trykken for brystet eller vejrtrækningsbesvær. Daxas skal anvendes som tillæg til bronkodilatorer.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Daxas

Tag ikke Daxas

- hvis du er allergisk over for roflumilast eller et af de øvrige indholdsstoffer i Daxas (angivet i afsnit 6).
- hvis du har moderate eller alvorlige leverproblemer.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apoteketspersonalet, før du tager Daxas.

Pludseligt anfald af åndenød

Daxas er ikke beregnet til behandling af et pludseligt anfald af åndenød (akutte bronkospasmer). For at afhjælpe et pludseligt anfald af åndenød, er det meget vigtigt, at lægen forsyner dig med anden medicin, som du altid har til rådighed, og som kan klare et sådant anfald. Daxas vil ikke hjælpe dig i den situation.

Kropsvægt

Du skal tjekke din vægt regelmæssigt. Fortæl din læge, hvis du oplever et utilsigtet vægttab (som ikke er relateret til et kost- eller motionsprogram), mens du er i behandling med dette lægemiddel.

Andre sygdomme

Daxas anbefales ikke, hvis du har en eller flere af følgende sygdomme:

- svære immunologiske sygdomme som hiv-infektion, multipel sklerose (MS), lupus erythematosus (LE) eller progressiv multifokal leukoenkefalopati, (PML)
- alvorlige akutte infektionssygdomme som akut hepatitis
- kræft (bortset fra basalcellekarcinom, en langsomt voksende form for hudkræft)
- eller alvorlig forringelse af hjertefunktionen.

Der mangler relevante erfaringer med Daxasbehandling under disse omstændigheder. Du skal fortælle din læge, hvis du har en af disse sygdomme.

Erfaring er også begrænset hos patienter, som tidligere er diagnosticeret med tuberkulose, viral hepatitis, viral herpesinfektion eller herpes zoster. Tal med din læge, hvis du har en af disse sygdomme.

Symptomer, du skal være opmærksom på

Du kan måske opleve diarré, kvalme, mavesmerter eller hovedpine i løbet af de første uger af behandlingen med Daxas. Tal med din læge, hvis sådanne bivirkninger ikke fortager sig inden for de første uger af behandlingen.

Daxas anbefales ikke til patienter, der tidligere har haft depression forbundet med selvmordstanker eller selvmordslignende adfærd. Du kan også opleve søvnløshed, angst, nervøsitet eller føle dig nedtrykt. Før du begynder behandling med Daxas, skal du fortælle din læge, hvis du allerede har sådanne symptomer, eller hvis du tager anden medicin, da noget af denne medicin måske kan øge risikoen for, at disse symptomer opstår. Du eller din plejer skal også straks fortælle din læge, hvis du får humørsvingninger eller ændrer adfærd, eller hvis du får en hvilken som helst form for selvmordstanker.

Børn og unge

Du må ikke give denne medicin til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Daxas

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig, specielt følgende:

- medicin, der indeholder theofyllin (medicin til behandling af luftvejssygdomme), eller
- medicin, der bruges til behandling af immunologiske sygdomme, som methotrexat, azathioprin, infliximab, etanercept eller orale kortikosteroider til behandling i lang tid.
- medicin, der indeholder fluvoxamin (lægemidler til behandling af angst og depression), enoxacin (lægemiddel til behandling af bakterieinfektioner) eller cimetidin (lægemiddel til behandling af mavesår og halsbrand).

Virkningen af Daxas kan forringes, hvis det tages sammen med rifampicin (antibiotika) eller sammen med fenobarbital, karbamazepin eller fenytoin (medicin der normalt gives til behandling af epilepsi). Spørg din læge til råds.

Daxas kan tages sammen med andre lægemidler, der anvendes til behandling af KOL såsom inhalerede eller orale steroider eller bronkodilatorer. Du må ikke stoppe med at tage disse lægemidler eller tage en mindre dosis, medmindre det er anvist af din læge.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Du må ikke blive gravid under behandling med dette lægemiddel, og du skal benytte sikker prævention under behandlingen, da Daxas kan være skadeligt for det ufødte barn.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Daxas påvirker ikke arbejdssikkerheden eller evnen til at færdes sikkert i trafikken.

Daxas indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Daxas

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

- **I de første 28 dage** - den anbefalede startdosis er 1 tablet med 250 mikrogram en gang dagligt.
 - Startdosis er en lav dosis, der skal hjælpe din krop med at vænne sig medicinen, før du begynder at tage den fulde dosis. Med denne lave dosis vil du ikke få den fulde virkning af medicinen, så derfor er det vigtigt, at du går over til den fulde dosis (vedligeholdelsesdosis) efter 28 dage.
- **Efter 28 dage** - den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 1 tablet med 500 mikrogram en gang dagligt.

Slug tabletten med vand. Du kan tage dette lægemiddel sammen med et måltid eller mellem måltiderne. Tag tabletten på samme tidspunkt hver dag.

Det kan være nødvendigt at tage Daxas i flere uger, for at opnå den ønskede virkning.

Hvis du har taget for mange Daxas tabletter

Hvis du har taget flere tabletter, end du skulle, kan du opleve følgende symptomer: hovedpine, kvalme, diarré, svimmelhed, hjertebanken, uklarhed, klamsved og lavt blodtryk. Fortæl det til din læge eller apotekspersonalet med det samme. Tag om muligt din medicin og denne indlægsseddel med dig.

Hvis du har glemt at tage Daxas

Hvis du glemmer at tage en tablet til sædvanlig tid, tag da tabletten, så snart du husker det den samme dag. Hvis du en dag har glemt at tage en tablet Daxas, fortsætter du bare den næste dag med den næste tablet som sædvanligt. Fortsæt derefter med at tage din medicin på de sædvanlige tidspunkter. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Daxas

Det er vigtigt at fortsætte med at tage Daxas så længe, som din læge har foreskrevet, selv når du ingen symptomer har, for at fastholde kontrollen over din lungefunktion.

Spørg lægen eller på apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Du kan opleve diarré, kvalme, mavesmerter eller hovedpine under de første ugers behandling med Daxas. Kontakt lægen, hvis disse bivirkninger ikke forsvinder i løbet af de første uger af behandlingen.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige. I kliniske studier og efter markedsføring af lægemidlet er der i sjældne tilfælde rapporteret om selvmordstanker og selvmordslignende adfærd (inklusive selvmord). Du skal straks kontakte din læge, hvis du oplever noget, der bare minder om selvmordstanker. Du kan også opleve søvnløshed (almindelig), angst (ikke almindelig), nervøsitet (sjælden), panikanfald (sjælden) eller nedtrykthed/depressivt humør (sjælden).

I ikke almindelige tilfælde kan der opstå en allergisk reaktion. Allergiske reaktioner kan påvirke huden og i sjældne tilfælde forårsage hævelse af øjenlåg, ansigt, læber og tunge, hvilket muligvis kan medføre vejrtrækningsbesvær og/eller blodtryksfald og øget hjerterytme (puls). Hvis du får en allergisk reaktion, skal du stoppe med at tage Daxas og straks kontakte læge eller skadestue. Medbring al din medicin og denne indlægsseddel og videregiv al information om din aktuelle medicinske behandling.

Andre bivirkninger inkluderer følgende:

Almindelige bivirkninger (forekommer hos 1 ud af 10 personer)

- diarré, kvalme, mavesmerter
- vægttab, nedsat appetit
- hovedpine

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos 1 ud af 100 personer)

- rysten, en fornemmelse af at omgivelserne drejer rundt (vertigo), svimmelhed
- fornemmelse af hurtig eller uregelmæssig hjerterytme (hjerteranken)
- mavekatar, opkastning
- reflux af mavesyre til spiserøret (sure opstød), fordøjelsesbesvær
- udslæt
- muskelsmerter eller –kramper, kraftsløshed
- rygsmerter
- følelse af svaghed eller træthed; følelse af utilpashed.

Sjældne bivirkninger (forekommer hos 1 ud af 1.000 personer)

- brystforstørrelse hos mænd
- nedsat smagssans
- infektioner i luftvejene (eksklusive lungebetændelse)
- blodig afføring, forstoppelse
- forhøjet niveau af lever- eller muskelenzymer (set i blodprøver)
- hævelse og kløen i huden (nældefeber).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningstørrelser og yderligere oplysninger

Daxas indeholder:

Det aktive stof er roflumilast.

Hver Daxas 250 mikrogram tablet indeholder 250 mikrogram roflumilast. De øvrige indholdsstoffer er: lactosemonohydrat (se punkt 2 under ”Daxas indeholder lactose”), majsstivelse, povidon, magnesiumstearat.

Udseende og pakningsstørrelser

Daxas 250 mikrogram tabletter er hvide til offwhite, mærket med ”D” på den ene side og ”250” på den anden side.

Hver pakning indeholder 28 tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Fremstiller

Corden Pharma GmbH
Otto-Hahn-Strasse 1
68723 Plankstadt
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>

Indlægsseddel: Information til patienten

Daxas 500 mikrogram filmovertrukne tabletter roflumilast

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apoteketspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Daxas til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apoteketspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Daxas
3. Sådan skal du tage Daxas
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Daxas indeholder det aktive stof roflumilast, som er et anti-inflammatorisk lægemiddel, der kaldes fosfodiesterase 4-hæmmer. Roflumilast nedsætter aktiviteten af fosfodiesterase 4, der er et protein, der forekommer naturligt i kroppens celler. Når aktiviteten af dette protein er mindsket, er der mindre inflammation i lungerne. Dette hjælper til at stoppe den forsnævring af luftvejene, der opstår ved **kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)**. Dermed vil Daxas lette åndedrætsbesvær.

Daxas anvendes til vedligeholdelsesbehandling af svær KOL hos voksne, der tidligere har haft hyppige forværringer af symptomerne på sygdommen KOL (dette kaldes eksacerbationer), og som lider af kronisk bronkitis. KOL er en kronisk lungesygdom, som medfører en forsnævring af luftvejene (obstruktion) samt hævelse og irritation af væggene i de mindre luftveje (inflammation). Dette fører til symptomer som hoste, hvæsen, trykken for brystet eller vejrtrækningsbesvær. Daxas skal anvendes som tillæg til bronkodilatorer.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Daxas

Tag ikke Daxas

- hvis du er allergisk over for roflumilast eller et af de øvrige indholdsstoffer i Daxas (angivet i afsnit 6).
- hvis du har moderate eller alvorlige leverproblemer.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apoteketspersonalet, før du tager Daxas

Pludseligt anfald af åndenød

Daxas er ikke beregnet til behandling af et pludseligt anfald af åndenød (akutte bronkospasmer). For at afhjælpe et pludseligt anfald af åndenød, er det meget vigtigt, at lægen forsyner dig med anden medicin, som du altid har til rådighed, og som kan klare et sådant anfald. Daxas vil ikke hjælpe dig i den situation.

Kropsvægt

Du skal tjekke din vægt regelmæssigt. Fortæl din læge, hvis du oplever et utilsigtet vægttab (som ikke er relateret til et kost- eller motionsprogram), mens du er i behandling med dette lægemiddel.

Andre sygdomme

Daxas anbefales ikke, hvis du har en eller flere af følgende sygdomme:

- svære immunologiske sygdomme som hiv-infektion, multipel sklerose (MS), lupus erythematosus (LE) eller progressiv multifokal leukoenkefalopati, (PML)
- alvorlige akutte infektionssygdomme som akut hepatitis
- kræft (bortset fra basalcellekarcinom, en langsomt voksende form for hudkræft)
- eller alvorlig forringelse af hjertefunktionen.

Der mangler relevante erfaringer med Daxasbehandling under disse omstændigheder. Du skal fortælle din læge, hvis du har en af disse sygdomme.

Erfaring er også begrænset hos patienter, som tidligere er diagnosticeret med tuberkulose, viral hepatitis, viral herpesinfektion eller herpes zoster. Tal med din læge, hvis du har en af disse sygdomme.

Symptomer, du skal være opmærksom på

Du kan måske opleve diarré, kvalme, mavesmerter eller hovedpine i løbet af de første uger af behandlingen med Daxas. Tal med din læge, hvis sådanne bivirkninger ikke fortager sig inden for de første uger af behandlingen.

Daxas anbefales ikke til patienter, der tidligere har haft depression forbundet med selvmordstanker eller selvmordslignende adfærd. Du kan også opleve søvnløshed, angst, nervøsitet eller føle dig nedtrykt. Før du begynder behandling med Daxas, skal du fortælle din læge, hvis du allerede har sådanne symptomer, eller hvis du tager anden medicin, da noget af denne medicin måske kan øge risikoen for, at disse symptomer opstår. Du eller din plejer skal også straks fortælle din læge, hvis du får humørsvingninger eller ændrer adfærd, eller hvis du får en hvilken som helst form for selvmordstanker.

Børn og unge

Du må ikke give denne medicin til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Daxas

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig, specielt følgende:

- medicin, der indeholder theofyllin (medicin til behandling af luftvejssygdomme), eller
- medicin, der bruges til behandling af immunologiske sygdomme, som methotrexat, azathioprin, infliximab, etanercept eller orale kortikosteroider til behandling i lang tid.
- medicin, der indeholder fluvoxamin (lægemidler til behandling af angst og depression), enoxacin (lægemiddel til behandling af bakterieinfektioner) eller cimetidin (lægemiddel til behandling af mavesår og halsbrand).

Virkningen af Daxas kan forringes, hvis det tages sammen med rifampicin (antibiotika) eller sammen med fenobarbital, karbamazepin eller fenytoin (medicin der normalt gives til behandling af epilepsi). Spørg din læge til råds.

Daxas kan tages sammen med andre lægemidler, der anvendes til behandling af KOL såsom inhalerede eller orale steroider eller bronkodilatorer. Du må ikke stoppe med at tage disse lægemidler eller tage en mindre dosis, medmindre det er anvist af din læge.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Du må ikke blive gravid under behandling med dette lægemiddel, og du skal benytte sikker prævention under behandlingen, da Daxas kan være skadeligt for det ufødte barn.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Daxas påvirker ikke arbejdssikkerheden eller evnen til at færdes sikkert i trafikken.

Daxas indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Daxas

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

- **De første 28 dage** - den anbefalede startdosis er 1 tablet med 250 mikrogram en gang dagligt.
 - Startdosis er en lav dosis, der skal hjælpe din krop med at vænne sig til medicinen, før du begynder at tage den fulde dosis. Med denne lave dosis vil du ikke få den fulde virkning af medicinen, så derfor er det vigtigt, at du går over til den fulde dosis (vedligeholdelsesdosis) efter 28 dage.
- **Efter 28 dage** - den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 1 tablet med 500 mikrogram en gang dagligt.

Slug tabletten med vand. Du kan tage dette lægemiddel sammen med et måltid eller mellem måltiderne. Tag tabletten på samme tidspunkt hver dag.

Det kan være nødvendigt at tage Daxas i flere uger, for at opnå den ønskede virkning.

Hvis du har taget for mange Daxas tabletter

Hvis du har taget flere tabletter, end du skulle, kan du opleve følgende symptomer:

hovedpine, kvalme, diarré, svimmelhed, hjertebanken, uklarhed, klamsved og lavt blodtryk.

Fortæl det til din læge eller apotekspersonalet med det samme. Tag om muligt din medicin og denne indlægsseddel med dig.

Hvis du har glemt at tage Daxas

Hvis du glemmer at tage en tablet til sædvanlig tid, tag da tabletten, så snart du husker det den samme dag. Hvis du en dag har glemt at tage en tablet Daxas, fortsætter du bare den næste dag med den næste tablet som sædvanligt. Fortsæt derefter med at tage din medicin på de sædvanlige tidspunkter. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Daxas

Det er vigtigt at fortsætte med at tage Daxas så længe, som din læge har foreskrevet, selv når du ingen symptomer har, for at fastholde kontrollen over din lungefunktion.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Du kan opleve diarré, kvalme, mavesmerter eller hovedpine under de første ugers behandling med Daxas. Kontakt lægen, hvis disse bivirkninger ikke forsvinder i løbet af de første uger af behandlingen.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige. I kliniske studier og efter markedsføring af lægemidlet er der i sjældne tilfælde rapporteret om selvmordstanker og selvmordslignende adfærd (inklusive selvmord). Du skal straks kontakte din læge, hvis du oplever noget, der bare minder om selvmordstanker. Du kan også opleve søvnløshed (almindelig), angst (ikke almindelig), nervøsitet (sjælden), panikanfald (sjælden) eller nedtrykthed/depressivt humør (sjælden).

I ikke almindelige tilfælde kan der opstå en allergisk reaktion. Allergiske reaktioner kan påvirke huden og i sjældne tilfælde forårsage hævelse af øjenlåg, ansigt, læber og tunge, hvilket muligvis kan medføre vejrtrækningsbesvær og/eller blodtryksfald og øget hjerterytme (puls). Hvis du får en allergisk reaktion, skal du stoppe med at tage Daxas og straks kontakte læge eller skadestue. Medbring al din medicin og denne indlægsseddel og videregiv al information om din aktuelle medicinske behandling.

Andre bivirkninger inkluderer følgende:

Almindelige bivirkninger (forekommer hos 1 ud af 10 personer)

- diarré, kvalme, mavesmerter
- vægttab, nedsat appetit
- hovedpine

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos 1 ud af 100 personer)

- rysten, en fornemmelse af at omgivelserne drejer rundt (vertigo), svimmelhed
- fornemmelse af hurtig eller uregelmæssig hjerterytme (hjerteranken)
- mavekatar, opkastning
- reflux af mavesyre til spiserøret (sure opstød), fordøjelsesbesvær
- udslæt
- muskelsmerter eller –kramper, kraftsløshed
- rygsmerter
- følelse af svaghed eller træthed; følelse af utilpashed.

Sjældne bivirkninger (forekommer hos 1 ud af 1.000 personer)

- brystforstørrelse hos mænd
- nedsat smagssans
- infektioner i luftvejene (eksklusive lungebetændelse)
- blodig afføring, forstoppelse
- forhøjet niveau af lever- eller muskelenzymer (set i blodprøver)
- hævelse og kløen i huden (nældefeber).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningstørrelser og yderligere oplysninger

Daxas indeholder:

Det aktive stof er roflumilast.

Hver filmovertrukken tablet indeholder 500 mikrogram roflumilast

- De øvrige indholdsstoffer er:
 - Tabletterne: lactosemonohydrat (se punkt 2 under ”Daxas indeholder lactose”), majsstivelse, povidon, magnesiumstearat
 - Filmovertræk: hypromellose, macrogol (4000), titandioxid (E171), gul jernoxid (E172)

Udseende og pakningsstørrelser

Daxas 500 mikrogram filmovertrukne tabletter er gule, D-formede filmovertrukne tabletter, mærket med ”D” på den ene side.

Hver pakning indeholder 10, 14, 28, 30, 84, 90 eller 98 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Fremstiller

Corden Pharma GmbH
Otto-Hahn-Strasse 1
68723 Plankstadt
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.

Τηλ: +30 210 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca

Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC

Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor

Sími: +354 535 7000

Italia

Simesa S.p.A.

Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ

Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH

Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>