

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Daxas 250 mikrogrammi tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 250 mikrogrammi roflumilasti.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab 49,7 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu, vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Valge kuni valkjass, ümmargune, 5 mm diameetriga tablett, mille ühel küljel on surutrükk „D“ ja teisel küljel „250“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Daxas on näidustatud kroonilise bronhiidina avalduva raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) (FEV₁ pärast bronhodilataatori manustamist alla 50 % eeldatavast) säilitusraviks lisaks bronhodilataatoritele täiskasvanud patsientidel, kellel on anamneesis sagedased ägenemised.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Algannus

Soovitatav algannus esimesed 28 päeva on üks tablett 250 mikrogrammi roflumilasti üks kord ööpäevas.

Sellise algannuse eesmärk on vähendada ravi alustamise ajal kõrval toimeid ja patsientide poolset ravi katkestamist, kuid see on subterapeutiline annus. Sellepärast tuleb 250 mikrogrammist annust kasutada ainult algannusena (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Säilitusannus

Pärast 28 päevast ravi 250 mikrogrammise algannusega, tuleb patsientidel raviannuseid suurendada ühe 500 mikrogrammi roflumilasti tabletini üks kord ööpäevas.

Täieliku ravitoime ilmnemine võib roflumilast 500 mikrogrammi kasutamisel aega võtta mitu nädalat (vt lõigud 5.1 ja 5.2). Kliinilistes uuringutes on roflumilast 500 mikrogrammi kasutatud kuni üks aasta ning see sobib ka säilitusraviks.

Patsientide erirühmad

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Neerukahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Maksakahjustus

Kliinilised andmed roflumilastiga kerge maksakahjustusega (Child-Pugh klass A) patsientidel ei ole piisavad, et esitada soovitusi annuse kohandamiseks (vt lõik 5.2), seetõttu tuleb Daxas'e kasutamisel nimetatud patsientidel olla ettevaatlik.

Keskmise raskusega või raske maksakahjustusega (Child-Pugh klass B või C) patsientidel ei tohi Daxas't kasutada (vt lõik 4.3).

Lapsed

Puudub Daxas'e asjakohane kasutus lastel (alla 18-aastastel patsientidel) KOK-i näidustusel.

Manustamisviis

Suukaudne.

Tablett tuleb neelata koos veega iga päev ühel ja samal ajal. Tableti võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Keskmise raskusega või raske maksakahjustus (Child-Pugh klass B või C).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõiki patsiente tuleb enne ravi alustamist informeerida Daxas'e võimalikest riskidest ja ettevaatusabinõudest ravimi ohutuks kasutamiseks.

Päästeravim

Daxas ei ole mõeldud kasutamiseks päästeravimina ägedate bronhospasmi hoogude leevendamiseks.

Kehakaalu vähenemine

Üheaastase kestusega uuringutes (M2-124 ja M2-125) täheldati roflumilastiga ravitud patsientidel platseebogrupiga võrreldes sagedamini kehakaalu vähenemist. Ravi lõpetamisel roflumilastiga taastus enamusel patsientidest endine kehakaal 3 kuuga.

Alakaalulistel patsientidel tuleb kehakaalu kontrollida igal visiidil. Patsientidel tuleb soovitada oma kehakaalu pidevalt jälgida. Muu põhjusega mitteseostatava ja kliiniliselt murettekitava kehakaalu languse korral tuleb ravi roflumilastiga lõpetada ning jälgida, kas patsiendi endine kehakaal taastub.

Teatud kliinilised seisundid

Vastava kogemuse puudumise tõttu ei tohi ravi roflumilastiga alustada või tuleb senine ravi roflumilastiga katkestada patsientidel, kellel on tõsised immuunsüsteemi haigused (nt HIV infektsioon, *sclerosis multiplex*, erütematoosne luupus, progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia), tõsised ägedad infektsioossed haigused, pahaloomulised kasvajad (välja arvatud basaarakuline nahavähk) või immunosupressiivsed ravimid (nt metotreksaat, asatiopriin, infliksimab, etanertsept või pikaajaliselt suukaudsed kortikosteroidide kasutatavad patsiendid, välja arvatud lühiaegne ravi süsteemsete kortikosteroididega). Daxas'e kasutamise kogemus on piiratud latentsete infektsioonidega (nt tuberkuloos, viirushepatiit, herpesviiruse infektsioon ja vöötohatis) patsientidel.

Südame paispuudulikkusega (NYHA klass III ja IV) patsientidel ei ole roflumilasti uuritud ja seetõttu ei ole selliste patsientide ravi roflumilastiga soovitatav.

Psühhiaatrilised häired

Roflumilast on seotud psühhiaatriliste häirete, nt unetus, ärevus, närvilisus ja depressioon, suurenenud tekkeriskiga. Harvadel juhtudel on täheldatud suitsidaalseid mõtteid ja käitumist, sealhulgas suitsiide, seda nii patsientidel, kellel oli või ei olnud anamneesis depressiooni, enamasti ravi esimestel nädalatel (vt lõik 4.8). Ravi alustamisel ja ravi jätkamisel roflumilastiga tuleb hoolikalt kaaluda riski ja kasu suhet, kui patsiendil on esinenud või esineb psühhiaatrilisi sümptomeid, või kui roflumilasti plaanitakse kasutada samaaegselt koos teiste psühhiaatrilisi häireid põhjustavate ravimitega. Roflumilasti kasutamine ei ole soovitatav patsientidel, kellel on anamneesis depressioon koos suitsidaalsete mõtetega või käitumisega. Patsiente ja nende hooldajaid tuleb teavitada, et nad informeeriksid arsti mistahes käitumis- või meeleolumuutustest ning mistahes suitsidaalsetest mõtetest. Kui patsiendil tekivad psühhiaatrilised sümptomid või kui need süvenevad, või kui tekivad suitsidaalsed mõtted või esineb suitsiidikatse, on soovitatav ravi roflumilastiga lõpetada.

Püsiv talumatus

Roflumilasti kõrvaltoimed nagu kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu ja peavalu tekivad peamiselt ravi esimestel nädalatel ja mööduvad ravi jätkamisel iseeneslikult. Püsiva talumatuse korral tuleb ravi jätkamise otstarbekust roflumilastiga uuesti hinnata. Eriti oluline on see patsiendirühmadel, kellel võib tekkida suurem ravimi ekspositsioon, nagu näiteks mustanahalised patsiendid, mittesuitsetavad naised (vt lõik 5.2) või patsiendid, kes saavad samaaegselt ravi CYP1A2/2C19/3A4 inhibiitoritega (nt fluvoksamiin ja tsimetidiin) või CYP1A2/3A4 inhibiitori enoksatsiiniga (vt lõik 4.5).

Kehakaal < 60 kg

Roflumilastiga ravi võib põhjustada suuremat unehäirete (peamiselt unetus) riski patsientidel, kelle kehakaal ravi alguses on < 60 kg. See on seotud nendel patsientidel leitud suurema summaarse PDE4 inhibeeriva toimega (vt lõik 4.8).

Teofülliin

Kliinilised andmed ei toeta roflumilasti ja teofülliooni samaaegset kasutamist KOK-i säilitusraviks. Seetõttu ei ole teofülliooni samaaegne kasutamine koos roflumilastiga soovitatav.

Laktoosi sisaldus

See ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoosi talumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid, ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Roflumilasti peamiseks metaboliseerumise teeks on N-oksüdatsioon roflumilast N-oksiidiks CYP3A4 ja CYP1A2 vahendusel. Nii roflumilastil kui ka roflumilast N-oksiidil on fosfodiesteras-4 (PDE4) inhibeeriv toime. Seetõttu arvatakse, et PDE4 inhibeeriv toime roflumilasti manustamise järgselt on roflumilasti ja roflumilast N-oksiidi kombineeritud toimet. Koostoimete uuringutes CYP1A2/3A4 inhibiitori enoksatsiiniga ja CYP1A2/2C19/3A4 inhibiitorite tsimetidiini ja fluvoksamiiniga suurenes roflumilasti summaarne PDE4 inhibeeriv toime vastavalt 25%, 47% ja 59%. Fluvoksamiini annus uuringus oli 50 mg. Roflumilasti samaaegsel kasutamisel koos eelpoolnimetatud toimeainetega võib viia ekspositsiooni suurenemisele ja püsivale talumatusele. Sellistel juhtudel tuleb ravi roflumilastiga uuesti hinnata (vt lõik 4.4).

Tsütokroom P450 ensüümide indutseerija rifampitsiini samaaegsel manustamisel vähenes roflumilasti summaarne PDE4 inhibeeriva toime ligikaudu 60%. Seetõttu võib tugevatoimeliste P450 indutseerijate (nt fenobarbitaal, karbamasepiin, fenütoin) samaaegne kasutamine vähendada roflumilasti terapeutilist efektiivsust. Seetõttu ei ole ravi roflumilastiga soovitatav patsientidel, kes saavad ravi tugevatoimeliste tsütokroom P450 ensüümi indutseerijatega.

Kliinilised koostoimete uuringud CYP3A4 inhibiitorite erütromütsiini ja ketokonasooliga näitasid 9%-list summaarse PDE4 inhibeeriva toime suurenemist. Roflumilasti samaaegsel manustamisel koos teofülliiniga suurenes summaarne PDE4 inhibeeriva toime 8% (vt lõik 4.4). Koostoimeuuringus suukaudse rasestumisvastase preparaadiga, mis sisaldas gestodeeni ja etinüülöstradioli, suurenes roflumilasti summaarne PDE4 inhibeeriva toime 17%. Nimetatud toimeaineid kasutataval patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Koostoimeid inhaleeritava salbutamooli, formoterooli ja budesoniidi ning suukaudselt manustatud montelukasti, digoksiini, varfariini, sildenafili ja midasolaamiga ei ole täheldatud.

Roflumilasti manustamine koos antatsiidiga (alumiiniumhüdroksiidi ja magneesiumhüdroksiidi sisaldav kombinatsioonravim) ei mõjutanud roflumilasti ega selle N-oksiidi imendumist ja farmakokineetikat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelises eas naistel tuleb soovitada kasutada ravi ajal mõnda tõhusat rasestumisvastast meetodit. Roflumilasti kasutamine rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta mõnda rasestumisvastast meetodit, ei ole soovitatav.

Rasedus

Andmed roflumilasti kasutamise kohta rasedatel on piiratud.

Loomuuringud on näidanud reproduktiivset toksilisust (vt lõik 5.3). Roflumilasti kasutamine rasedatel ei ole soovitatav.

Tiinetel rottidel läbis roflumilast platsentaarbarjääri.

Imetamine

Olemasolevad farmakokineetilised andmed katseloomadel näitavad, et roflumilast või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Võimalikku ohtu rinnaga toidetavale lapsele ei saa välistada. Rinnaga toitmise ajal ei tohi roflumilasti kasutada.

Fertiilsus

Spermatogeneesi uuringus inimestel ei täheldatud 500 mikrogrammi roflumilasti 3-kuulise manustamisperioodi vältel ja 3 kuu vältel pärast manustamise lõpetamist muutusi sperma parameetrites ega suguhormoonide sisalduses.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Daxas ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini esinevateks kõrvaltoimeteks on kõhulahtisus (5,9%), kehakaalu vähenemine (3,4%), iiveldus (2,9%), kõhuvalu (1,9%) ja peavalu (1,7%). Kõrvaltoimed tekkisid peamiselt ravi esimeste nädalate jooksul ning enamasti möödusid iseeneslikult ravi jätkamisel.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Allolevas tabelis on kõrvaltoimed reastatud MedDRA esinemissageduse klassifikatsiooni alusel:

väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $\leq 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $\leq 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $\leq 1/1000$), väga harv ($\leq 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Roflumilasti kõrvaltoimed, millest on teatatud KOK-i kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt

Esinemissagedus	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Organ-süsteemi klass			
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus	Angioödeem
Endokriinsüsteemi häired			Günekomastia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Kehakaalu vähenemine, söögiisu vähenemine		
Psühhiaatrilised häired	Unetus	Ärevus	Suitsiaalsed mõtted ja käitumine, depressioon, närvilisus Paanikahoog
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Treemor, vertiigo, pearinglus	Düsgeusia
Südame häired		Palpitatsioonid	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Hingamisteede infektsioonid (välja arvatud pneumoonia)
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu	Gastriit, oksendamine, gastroösofageaalne reflukshaigus, düspepsia	Verine väljaheide, kõhukinnisus
Maksa ja sapiteede häired			Gamma-glutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaat-aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve	Urtikaaria

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Lihasspasmid ja lihaste nõrkus, müalgia, seljavalu	Vere kreatiinfosfokinaasi (KFK) aktiivsuse suurenemine
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Üldine halb enesetunne, asteenia, jõuetus	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Harvadel juhtudel on kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud suitsidaalseid mõtteid ja käitumist, sealhulgas suitsiide. Patsiente ja nende hooldajaid tuleb informeerida, et nad teataksid arstile mistahes suitsidaalsetest mõtetest (vt lõik 4.4).

Teised erirühmad

Eakad

Uuringus RO-2455-404-RD täheldati unehäirete (peamiselt unetus) suurenenud esinemissagedust ≥ 75 -aastastel või vanematel patsientidel, keda raviti roflumilastiga, võrreldes platseebot saanutega (3,9% vs. 2,3%). Unehäirete esinemissagedus oli suurem ka alla 75-aastastel patsientidel, keda raviti roflumilastiga, võrreldes platseebot saanutega (3,1% vs. 2,0%).

Kehakaal <60 kg

Uuringus RO-2455-404-RD täheldati unehäirete (peamiselt unetus) suurenenud esinemissagedust roflumilastiga ravitud patsientidel, kelle kehakaal ravi alguses oli < 60 kg, võrreldes platseebot saanutega (6,0% vs. 1,7%). Patsientidel, kelle kehakaal oli ≥ 60 kg ja keda raviti roflumilastiga, oli unehäirete esinemissagedus võrreldes platseebot saanutega 2,5% vs. 2,2%.

Samaaegne ravi pikatoimelise muskariini antagonistiga (long-acting muscarinic antagonist, LAMA)

Uuringus RO-2455-404-RD täheldati kehakaalu languse, söögiisu vähenemise, peavalu ja depressiooni suurenenud esinemissagedust samaaegsel roflumilasti ja LAMA ning samaaegsel inhaleeritavate kortikosteroidide (IKS) ja pikatoimeliste B₂-agonistide (*long-acting beta-agonist*, LABA) kasutamisel võrreldes nende patsientidega, keda raviti samaaegselt ainult koos roflumilasti, IKS-i ja LABA-ga. Esinemissageduste vaheline erinevus roflumilasti ja platseebot vahel oli kvantitatiivselt suurem koosmanustamisel LAMA-ga: kehakaalu langus (7,2% vs. 4,2%), söögiisu vähenemine (3,7% vs. 2,0%), peavalu (2,4% vs. 1,1%) ja depressioon (1,4% vs. -0,3%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

I faasi uuringutes täheldati roflumilasti korduval manustamisel annuses 2500 mikrogrammi ja ühekordsel manustamisel annuses 5000 mikrogrammi (kümnekordne soovitatav annus) suureneva esinemissagedusega järgmisi sümptome: peavalu, seedetrakti häired, uimasus, palpitatsioonid, pearinglus, külm higi ja arteriaalne hüpertensioon.

Ravi

Üleannustamise korral tuleb kasutada vastavat toetavat ravi. Kuna roflumilast seondub ulatuslikult plasmavalkudega, siis ei ole hemodialüüsist ravimi eemaldamisel tõenäoliselt kasu. Ei ole teada, kas roflumilast on organismist eemaldatav peritoneaaldialüüsi abil.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad, teised süsteemse toimega hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, ATC-kood: R03DX07

Toimemehhanism

Roflumilast on PDE4 inhibiitor – mittesteroidne põletikuvastane toimeaine, mis mõjutab KOK-iga seotud süsteemset ja kopsukoe põletikku. Roflumilasti toimemehhanismiks on PDE4 inhibitsioon, mis on peamine tsüklilist adenosiinmonofosfaati (cAMP) metaboliseeriv ensüüm ja mida leidub KOK-i patogeneesis osalevates struktuurides ja põletikurakkudes. Nanomolaarse kontsentratsiooni juures inhibeerib roflumilast võrdse tugevusega PDE splaissitud variante 4A, 4B ja 4D. Roflumilasti affiinsus PDE4C splaissitud variantide suhtes on 5...10 korda väiksem. Sama toimemehhanism ja toime selektiivsus kehtivad ka roflumilast N-oksiidi kohta, mis on roflumilasti peamiseks aktiivseks metaboliidiks.

Farmakodünaamilised toimed

PDE4 inhibeerimine viib rakusiseses cAMP kontsentratsiooni suurenemisele, mis eksperimentaalsetes mudelites leevendab KOK-iga seotud leukotsüütide, hingamisteede ja kopsuveresoonte silelihaste, endoteeli- ja hingamisteede epiteeli rakkude ning fibroblastide malfunktsiooni. *In vitro* uuringutes inimese neutrofiilide, monotsüütide, makrofaagide või lümfotsüütidega pärssis roflumilasti ja roflumilast N-oksiidi manustamine põletikumediaatorite (näiteks leukotrieen B₄, reaktiivsed hapnikuosakesed, tuumorinekroosi faktor alfa, γ -interferoon ja gransüüm B) vabanemist.

KOK-iga patsientidel vähendas roflumilast neutrofiilide hulka rögas. Mis veelgi olulisem, tervetel vabatahtlikel vähendas roflumilast endotoksiini manustamise poolt esile kutsutud neutrofiilide ja eosinofiilide migratsiooni hingamisteedesse.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kahes identse ülesehitusega üheaastases põhiuuringus (M2-124 ja M2-125) ning kahes täiendavas kuuekuulisel uuringus (M2-127 ja M2-128) randomiseeriti ja raviti kokku 4768 patsienti, kellest 2374 said roflumilasti. Kõik uuringud olid oma ülesehituselt paralleelrühmadega, topeltpimedad, platseebokontrolliga uuringud.

Üheaastastes uuringutesse lülitati kroonilise bronhiidina avalduva raske või väga raske KOK-iga patsiendid [FEV₁ (maksimaalne ekspiratoorne väljutusmaht ühes sekundis) \leq 50% eeldatavast], kellel varasema aasta jooksul oli esinenud vähemalt üks dokumenteeritud KOK-i ägenemise episood ning kellel köha ja röga skoori kohaselt esinesid uuringusse lülitamise ajal KOK-i sümptomid. Uuringutes oli lubatud kasutada pikatoimelisi beeta-agoniste (LABA), mida kasutas ligikaudu 50% uuringute populatsioonist. LABA-sid mittekasutavatel patsientidel oli lubatud uuringus kasutada lühitoimelisi antikoliinergilisi aineid (SAMA). Vastavalt vajadusele võisid kõik uuringus osalenud patsiendid kasutada päästeravimina salbutamooli või albuterooli. Inhaleeritavate kortikosteroidide ja teofüllini kasutamine ei olnud uuringus lubatud. Uuringusse ei lülitatud patsiente, kellel anamneesis ei olnud KOK-i ägenemisi.

Uuringute M2-124 ja M2-125 summaarne analüüs näitas, et roflumilast annuses 500 mikrogrammi üks kord ööpäevas parandas platseeboga võrreldes oluliselt kopsufunktsiooni, keskmiselt 48 ml (bronhodilataatori manustamise eelne FEV₁, uuringu esmane tulemusnäitaja, $p < 0,0001$) ja 55 ml (bronhodilataatori manustamise järgne FEV₁, $p < 0,0001$). Kopsufunktsiooni paranemist täheldati esimesel uuringuviisil pärast neljanädalast ravi ja see püsis kuni üks aasta (raviperioodi pikkus

uuringu). Keskmise raskusega KOK-i ägenemiste (mis nõudsid ravi alustamist süsteemsete glükokortikosteroididega) ja raskete KOK-i ägenemiste (mis nõudsid hospitaliseerimist ja/või lõppesid surmaga) esinemissagedus (ühe patsiendi kohta aastas) pärast üheaastast ravi oli roflumilasti grupis 1,142 ja platseebogrupis 1,374, mis vastab suhtelise riski vähenemisele 16,9% võrra (95% usalduspiirid: 8,2-24,8%) (uuringu esmane tulemusnäitaja, $p=0,0003$). KOK-i ägenemiste vähenemise määr ei sõltunud varasemast ravist inhaleeritavate kortikosteroididega ega pikatoimeliste beeta-agonistide samaaegsest kasutamisest. Patsientide alagrupis, kellel olid anamneesis sagedased KOK-i ägenemised (vähemalt kaks ägenemist viimase aasta vältel), oli ägenemiste esinemissagedus roflumilasti grupis 1,526 ja platseebogrupis 1,941, mis vastab suhtelise riski vähenemisele 21,3% võrra (95% usalduspiirid: 7,5-33,1%). Mõõduka KOK-iga patsientide alagrupis ei vähendanud roflumilast platseeboga võrreldes ägenemiste arvu statistiliselt olulisel määral. Keskmise raskusega ja raskete KOK-i ägenemiste esinemissageduse vähenemine patsientidel, kes said uuringutes roflumilasti ja pikatoimelisi beeta-agoniste võrreldes patsientidega, kes said platseebot ja pikatoimelisi beeta-agoniste, oli keskmiselt 21% ($p=0,0011$). KOK-i ägenemiste vähenemine patsientidel, kes ei kasutanud samaaegselt pikatoimelisi beeta-agoniste, oli keskmiselt 15% ($p=0,0387$). Mistahes põhjusel surnud patsientide arv oli roflumilasti ja platseebogrupis võrdne (42 surmajuhtumit igas rühmas; 2,7% surmajuhtumit mõlemas grupis; summaarne analüüs).

Kahte toetavasse üheaastasessse uuringusse (M2-111 ja M2-112) lülitati ja randomiseeriti kokku 2690 patsienti. Erinevalt kahest põhiuuringuist ei pidanud patsiendil uuringusse lülitamiseks olema anamneesis kroonilise bronhiidi sümptome ning KOK-i varasemaid ägenemisi. Nendes uuringutes kasutas inhaleeritavaid kortikosteroide samaaegselt 809 (61%) roflumilastiga ravitud patsienti, samas kui pikatoimeliste beeta-agonistide ja teofüllini kasutamine ei olnud lubatud. Roflumilast annuses 500 mikrogrammi ööpäevas parandas platseeboga võrreldes oluliselt kopsufunktsiooni, keskmiselt 51 ml (bronhodilataatori manustamise eelne FEV₁, $p<0,0001$) ja 53 ml (bronhodilataatori manustamise järgne FEV₁, $p<0,0001$). Individuaalsetes uuringutes ei vähendanud roflumilast olulisel määral KOK-i ägenemiste (uuringuprotokollis definitsiooni kohaselt) esinemissagedust (uuringus M2-111 oli suhtelise riski vähenemine 13,5% ja uuringus M2-112 6,6%; p =statistiliselt mitteoluline). Kõrvaltoimete esinemissagedus uuringutes ei sõltunud samaaegsest ravist inhaleeritavate kortikosteroididega.

Kahte kuuekuulise kestusega täiendavasse uuringusse (M2-127 ja M2-128) lülitati patsiendid, kellel KOK oli diagnoositud vähemalt 12 kuud enne uuringu algust. Mõlemasse uuringusse lülitati mõõduka kuni raske KOK-iga patsiendid, kelle hingamisteede obstruktsioon ei olnud mõõduva iseloomuga ning kelle FEV₁ oli vahemikus 40...70% ennustatavast. Roflumilast või platseebo lisati senisele ravile pikatoimelise beeta-agonistiga (salmeterool uuringus M2-127 ja tiotropium uuringus M2-128). Mõlemas kuuekuulises uuringus parandas roflumilasti lisamine olulisel määral bronhodilataatori manustamise eelset FEV₁ väärtust: 49 ml (esmane tulemusnäitaja, $p<0,0001$) lisaks salmeterooli bronhelõõgastavale toimele uuringus M2-127 ja 80 ml (esmane tulemusnäitaja, $p<0,0001$) lisaks tiotropiumi bronhelõõgastavale toimele uuringus M2-128.

Üheaastase kestusega uuringusse RO-2455-404-RD lülitati KOK-iga patsiendid, kelle (bronhodilataatori manustamise eelne) FEV₁ oli enne uuringu algust < 50% eeldatavast normist ja kelle anamneesis esines sagedasi ägenemisi. Uuring hindas roflumilasti toimet KOK-i ägenemise määrale, kui patsiente raviti LABA ja IKS-i fikseeritud kombinatsiooniga, võrreldes platseeboga. Topeltpimedas uuringus randomiseeriti ja raviti kokku 1935 patsienti ja ligikaudu 70% neist kasutas uuringu käigus ka LAMA. Esmane tulemusnäitaja oli mõõduka või raske KOK-i ägenemise määra vähenemine patsiendi kohta aastas. Raske KOK-i ägenemise määra ja FEV₁ muutusi hinnati kui olulise tähtsusega sekundaarseid tulemusnäitajaid.

Tabel 2. KOK-i ägenemise näitajate kokkuvõte uuringus RO-2455-404-RD

Ägenemise aste	Analüüsi mudel	Roflumilast (N = 969) Määr (n)	Platseebo (N = 966) Määr (n)	Suhe roflumilast/platseebo			2-poolne p-väärtus
				Määrade suhe	Muutus (%)	95% usaldusintervall (CI)	
Möödukas või raske	Poissoni regressioon	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753...1,002	0,0529
Möödukas	Poissoni regressioon	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775...1,078	0,2875
Raske	Negatiivne kaheosaline regressioon	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601...0,952	0,0175

Suundumus oli möödukate või raskete ägenemiste vähenemisele roflumilastiga ravitud isikutel võrreldes platseeboga 52 nädala jooksul, mis ei olnud statistiliselt oluline (tabel 2). Eelnevalt kindlaksmääratud tundlikkuse analüüs, mis kasutas negatiivset kaheosalist regressioonimudelit, näitas statistiliselt olulist erinevust -14,2% (määrade suhe: 0,86; 95% CI: 0,74...0,99).

Protokollijärgse Poissoni regressiooni analüüsi ja Poissoni regressiooni väljalangemise ebaolulise tundlikkuse ravikavatsusega analüüsi määrade suhtarvud olid vastavalt 0,81 (95% CI: 0,69...0,94) ja 0,89 (95% CI: 0,77...1,02).

Langused saavutati patsientide alarühmas, keda raviti samaaegselt LAMA-ga (määrade suhe: 0,88; 95%CI: 0,75...1,04) ja alarühmas, keda ei ravitud LAMA-ga (määrade suhe: 0,83; 95% CI: 0,62...1,12).

Raskete ägenemiste määr vähenes üldises patsientide rühmas (määrade suhe: 0,76; 95% CI: 0,60...0,95) ja määr oli 0,24 patsiendi kohta aastas võrreldes määraga 0,32 patsiendi kohta aastas patsientidel, kes said platseebot. Sarnast vähenemist täheldati patsientide alarühmas, keda raviti samaaegselt LAMA-ga (määrade suhe: 0,77; 95% CI: 0,60...0,99) ja alarühmas, keda ei ravitud LAMA-ga (määrade suhe: 0,71; 95% CI: 0,42...1,20).

Roflumilast parandas kopsufunktsiooni 4 nädala järel (toime püsis üle 52 nädala). Bronhodilataatori manustamise järgne FEV₁ suurenes roflumilasti rühmas 52 ml võrra (95% CI: 40...65 ml) ning langes platseeborühmas 4 ml võrra (95% CI: -16...9 ml). Bronhodilataatori manustamise järgne FEV₁ näitas roflumilasti rühmas kliiniliselt olulist paranemist 56 ml võrra võrreldes platseeboga (95% CI: 38...73 ml).

Seitseteist (1,8%) patsienti roflumilastirühmas ja 18 (1,9%) patsienti platseeborühmas surid topeltpimeda raviperioodi jooksul mis tahes põhjusel ja 7 (0,7%) patsienti kummaski rühmas KOK-i ägenemise tõttu. Patsientide osakaal, kellel tekkis vähemalt 1 kõrvalnäht topeltpimeda raviperioodi jooksul, oli 648 (66,9%) patsienti roflumilastirühmas ja 572 (59,2%) patsienti platseeborühmas. Uuringus RO-2455-404-RD teatatud roflumilasti kõrvaltoimed olid kooskõlas juba lõigus 4.8 toodutega.

Roflumilasti rühmas loobus uuringuravimi kasutamisest mis tahes põhjusel rohkem patsiente (27,6%) kui platseeborühmas (19,8%) (riski suhe: 1,40; 95% CI: 1,19...1,65). Peamised uuringus osalemise lõpetamise põhjused olid nõusoleku tühistamine ja teatatud kõrvalnähud.

Algannuse tiitrimise uuring

Roflumilasti taluvust hinnati 12-nädalases randomiseeritud topeltpimedas paralleelrühmadega uuringus (RO-2455-302-RD) kroonilise bronhiidiga seotud raske KOK-iga patsientidel. Sõelumisel pidi patsientidel olema vähemalt üks ägenemine möödunud aasta jooksul ja nad pidid olema saanud standardset KOK-i säilitusravi vähemalt 12 nädala jooksul. Kokku 1323 patsienti randomiseeriti saama 500 mikrogrammi roflumilasti üks kord ööpäevas 12 nädala jooksul (n = 443), 500 mikrogrammi roflumilasti ülepäeva 4 nädala jooksul, millele järgnes 500 mikrogrammi roflumilasti

üks kord ööpäevas 8 nädala jooksul (n = 439) või 250 mikrogrammi roflumilasti üks kord ööpäevas 4 nädala jooksul, millele järgnes 500 mikrogrammi roflumilasti üks kord ööpäevas 8 nädala jooksul (n = 441).

Kogu 12-nädalase uuringuperioodi jooksul oli ükskõik mis põhjusel ravi katkestanud patsientide protsent statistiliselt oluliselt väiksem patsientidel, kes said algselt 250 mikrogrammi roflumilasti üks kord ööpäevas 4 nädala jooksul, millele järgnes 500 mikrogrammi roflumilasti üks kord ööpäevas 8 nädala jooksul (18,4%) võrreldes nendega, kes said 500 mikrogrammi roflumilasti üks kord ööpäevas 12 nädala jooksul (24,6%; šansside suhe 0,66, 95% CI [0,47, 0,93], p = 0,017). Ravi katkestamise sagedus neil, kes said 500 mikrogrammi ülepäeva 4 nädala jooksul, millele järgnes 500 mikrogrammi üks kord ööpäevas 8 nädala jooksul, ei olnud statistiliselt oluliselt erinev neist, kes said 500 mikrogrammi üks kord ööpäevas 12 nädala jooksul. Patsientide protsent, kellel esines ravi tõttu tekkinud huvipakkuv kõrvaltoime (*Treatment Emergent Adverse Event*, TEAE), mis oli määratletud kui kõhulahtisus, iiveldus, peavalu, söögiisu vähenemine, unetus ja kõhuvalu (teisene tulemusnäitaja), oli nominaalselt statistiliselt oluliselt väiksem patsientidel, kes algselt said 250 mikrogrammi roflumilasti üks kord ööpäevas 4 nädala jooksul, millele järgnes 500 mikrogrammi roflumilasti üks kord ööpäevas 8 nädala jooksul (45,4%) võrreldes nendega, kes said 500 mikrogrammi roflumilasti üks kord ööpäevas 12 nädala jooksul (54,2%, šansside suhe 0,63, 95% CI [0,47, 0,83], p = 0,001). Huvipakkuva TEAE esinemissagedus neil, kes said 500 mikrogrammi ülepäeva 4 nädala jooksul, millele järgnes 500 mikrogrammi üks kord ööpäevas 8 nädala jooksul, ei olnud statistiliselt oluliselt erinev neist, kes said 500 mikrogrammi üks kord ööpäevas 12 nädala jooksul.

Patsientidel kellele annustati 500 mikrogrammi üks kord ööpäevas, oli PDE4 inhibiitori aktiivsuse mediaan 1,2 (0,35; 2,03) ja nendel, kes said 250 mikrogrammi üks kord ööpäevas, oli PDE4 inhibiitori aktiivsuse mediaan 0,6 (0,20; 1,24). Pikaajaline 250 mikrogrammi tasemel annustamine ei pruugi indutseerida piisavat kliinilist toimet avaldavat PDE4 inhibitsiooni. 250 mikrogrammi üks kord ööpäevas on subterapeutiline annus ja seda tohib kasutada ainult algannusena esimese 28 päeva jooksul (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama roflumilastiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Roflumilast metaboliseerub inimestel olulisel määral farmakodünaamiliselt aktiivseks põhimetaboliidiks roflumilast N-oksiidiks. Kuna PDE4 inhibeeriv toime *in vivo* tuleneb nii roflumilasti kui ka roflumilast N-oksiidi toimest, siis on farmakokineetilised andmed esitatud summaarse PDE4 inhibeeriva toime kohta (st hõlmavad nii roflumilasti kui ka roflumilast N-oksiidi ekspositsiooni).

Imendumine

Roflumilasti absoluutne biosaadavus 500 mikrogrammise annuse manustamise järgselt on ligikaudu 80%. Roflumilasti maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub tühja kõhu korral tavaliselt üks tund pärast manustamist (kõikumine 0,5...2 tundi). Roflumilast N-oksiidi maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub umbes 8 tundi pärast roflumilasti manustamist (kõikumine 4...13 tundi). Toit ei mõjuta summaarset PDE4 inhibeerivat toimet, aga pikendab roflumilasti maksimaalse plasmakontsentratsiooni (t_{max}) saabumise aega ühe tunni võrra ja vähendab maksimaalset plasmakontsentratsiooni (C_{max}) ligikaudu 40% võrra. Roflumilast N-oksiidi t_{max} ja C_{max} jäävad aga muutumatuks.

Jaotumine

Vereplasma valkudega on seotud ligikaudu 99% roflumilastist ja 97% roflumilast N-oksiidist. Ühekordse roflumilasti 500 mikrogrammise annuse jaotusruumala on umbes 2,9 l/kg. Oma füüsikalise-keemiliste omaduste tõttu jaotub roflumilast hiirtel, hamstritel ja rottidel kiiresti organitesse ja kudedesse, sealhulgas ka rasvkoesse. Varasele jaotumisfaasile kiire penetratsiooniga kudedesse järgneb pikk eliminatsioonifaas rasvkoest, mis on tõenäoliselt tingitud roflumilasti ulatuslikust metaboliseerumisest roflumilast N-oksiidiks. Radioaktiivselt märgistatud roflumilastiga läbi viidud uuringud rottidel näitavad veel seda, et roflumilast ei läbi nimetamisväärselt hematoentsefaalbarjääri. Uuringute kohaselt ei kumuleeru ega peetu roflumilast või selle metaboliidid mitte üheski organisis ega ka rasvkoes.

Biotransformatsioon

Roflumilast metaboliseerub ulatuslikult I faasi (tsütokroom P450 ensüümide) ja II faasi (konjugeerimise) reaktsioonide vahendusel. Peamiseks inimese vereplasmast leitud metaboliidiks on roflumilast N-oksiid. Roflumilast N-oksiidi plasma kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) on umbes 10 korda suurem kui roflumilasti AUC. Seega tuleneb summaarne PDE4 inhibeeriv toime *in vivo* peamiselt roflumilast N-oksiidi toimest.

In vitro uuringud ja kliinilised koostoimeuuringud on näidanud, et roflumilasti metabolism roflumilast N-oksiidiks toimub peamiselt CYP1A2 ja CYP3A4 vahendusel. Täiendavad *in vitro* uuringud inimese maksa mikroosoomides on näidanud, et terapeutiliste plasmakontsentratsioonide juures ei inhibeeri roflumilast ja roflumilast N-oksiid CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 või CYP4A9/11. Seetõttu on tõenäosus koostoimete tekkeks nimetatud P450 ensüümide poolt metaboliseeritavate ainete väike. Lisaks sellele on *in vitro* uuringud näidanud, et roflumilast ei indutseeri CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 või CYP3A4/5 ning indutseerib CYP2B6 üksnes vähesel määral.

Eritumine

Plasmakliirens roflumilasti lühiaegse intravenoosse infusiooni järgselt on umbes 9,6 l/h. Suukaudsel manustamisel on roflumilasti ja roflumilast N-oksiidi keskmised plasma efektiivsed poolväärtusajad vastavalt umbes 17 tundi ja 30 tundi. Roflumilasti ja roflumilast N-oksiidi tasakaalukontsentratsiooni staadiumi plasmakontsentratsioonid saavutatakse üks kord ööpäevas manustamisel umbes 4 päevaga roflumilasti puhul ja umbes 6 päevaga roflumilast N-oksiidi puhul. Radioaktiivselt märgistatud roflumilasti intravenoosel ja suukaudsel manustamisel eritus umbes 20% radioaktiivsusest väljaheitega ja 70% uriiniga inaktiivsete metaboliitide kujul.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Annuste vahemikus 250 mikrogrammi kuni 1000 mikrogrammi on roflumilasti ja roflumilast N-oksiidi farmakokineetika proportsionaalne manustatud annusega.

Patsientide erirühmad

Vanematel inimestel, naistel ja mittevalgenahalistel patsientidel oli summaarne PDE4 inhibeeriv toime suurenenud. Suitsetajatel oli summaarne PDE4 inhibeeriv toime veidi vähenenud. Neid täheldatud erinevusi ei peetud aga kliiniliselt olulisteks. Seetõttu ei ole ka annuse kohandamine neil patsientidel vajalik. Samas võib eelpoolnimetatud faktorite kombinatsioon, nagu näiteks mustanahalistel mittesuitsetavatel naistel, viia ekspositsiooni suurenemisele ja püsivale talumatusele. Nimetatud juhtudel tuleb ravi vajadust roflumilastiga uuesti hinnata (vt lõik 4.4).

Võrreldes üldpopulatsiooniga oli uuringus RO-2455-404-DR *ex vivo* vaba fraktsiooni summaarne PDE4 inhibeeriv toime 15% kõrgem ≥ 75 -aastastel patsientidel ja 11% kõrgem patsientidel, kelle kehakaal oli < 60 kg (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniin kliirens 10...30 ml/min) oli summaarne PDE4 inhibeeriv toime 9% võrra vähenenud. Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Maksakahjustus

Roflumilasti farmakokineetikat annuse korral 250 mikrogrammi üks kord ööpäevas on uuritud kerge kuni keskmise raskusega maksakahjustusega 16 patsiendil (Child-Pugh klass A ja B). Nimetatud patsientidest on summaarne PDE4 inhibeeriv toime ligikaudu 20% suurenenud Child-Pugh klassi A patsientidel ja 90% suurenenud Child-Pugh klassi B patsientidel. Simulatsioonitendid näitavad, et 250 ja 500 mikrogrammiste annuste korral on kerge kuni keskmise raskusega maksakahjustusega patsientidel roflumilasti toime proportsionaalne manustatud annusega. Child-Pugh klassi A patsientide puhul tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.2). Keskmise raskusega või raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh klass B või C) on roflumilast vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Andmed immunotoksilise, nahka sensitiseeriva või fototoksilise toime kohta puuduvad.

Rottidel täheldati seoses toksilise toimega munandimanustele vähest viljakuse vähenemist isasloomadel. Teistel näriliste või mittenäriliste liikidel, sealhulgas ka ahvidel, ei ole toksilist toimet munandimanustele või seemnevedelikule täheldatud ka suuremate roflumilasti annuste manustamisel.

Ühes kahest embrüofetaalse arengu uuringust rottidel täheldati roflumilasti annuste juures, mis olid toksilised emasloomale, järglastel koljuluude ebatäieliku luustumise esinemissageduse suurenemist. Ühes kolmest viljakuse ja embrüofetaalse arengu uuringust rottidel täheldati implantatsioonijärgset tiinuse katkemist. Küülikutel implantatsioonijärgset tiinuse katkemist ei täheldatud. Hiirtel on täheldatud gestatsiooniaja pikenemist.

Nende leidude tähendus inimestele ei ole teada.

Enamus muutusi farmakoloogilise ohutuse ja toksilisuse uuringutes ilmnisid roflumilasti annuste ja ekspositsiooni korral, mis ületasid kliiniliseks kasutamiseks mõeldud annust ja ekspositsiooni. Nendeks muutusteks olid toimed seedetraktile (näiteks oksendamine, maohappe sekretsiooni suurenemine, maolimaskestas erosioonid, soolepõletik) ja südamele (näiteks lokaalsed verevalumid, hemosideriini ladestused ja lümfo-histiotsüütiline infiltratsioon südame paremas koores ning vererõhu langus ja südame löögisageduse suurenemine rottidel, merisigadel ja koertel).

Korduv toksilisuse ja kartsinogeensuse uuringutes täheldati näriliste-spetsiifilist toksilist toimet nina limaskestale. See toime näib olevat seotud roflumilasti metaboliidi ADCP (4-amino-3,5-dikloropüridiin) N-oksiidiga, mis tekib üksnes näriliste (näiteks hiired, rotid ja hamstrid) haistmiselundkonna limaskestas ja seondub spetsiifiliselt selle limaskestaga antud loomaliikidel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat
Maisitärklis
Povidoon
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC alumiiniumblistrid pakendis sisaldavad 28 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/636/008 28 tabletti

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05. juuli 2010
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. mai 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Daxas 500 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 500 mikrogrammi roflumilasti.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 198,64 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Kollane, D-kujuline õhukese polümeerikattega 9 mm tablett, mille ühel küljel on surutrükk „D“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Daxas on näidustatud kroonilise bronhiidina avalduva raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) (FEV₁ pärast bronhodilataatori manustamist alla 50 % eeldatavast) säilitusraviks lisaks bronhodilataatoritele täiskasvanud patsientidel, kellel on anamneesis sagedased ägenemised.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Algannus

Soovitatav algannus esimesed 28 päeva on üks tablett 250 mikrogrammi roflumilasti üks kord ööpäevas.

Sellise algannuse eesmärk on vähendada ravi alustamise ajal kõrval toimeid ja patsientide poolset ravi katkestamist, kuid see on subterapeutiline annus. Sellepärast tuleb 250 mikrogrammist annust kasutada ainult algannusena (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Säilitusannus

Pärast 28 päevast ravi 250 mikrogrammise algannusega, tuleb patsientidel raviannuseid suurendada ühe 500 mikrogrammi roflumilasti tabletini üks kord ööpäevas.

Täieliku ravitoime ilmnemine võib roflumilast 500 mikrogrammi kasutamisel aega võtta mitu nädalat (vt lõigud 5.1 ja 5.2). Kliinilistes uuringutes on roflumilast 500 mikrogrammi kasutatud kuni üks aasta ning see sobib ka säilitusraviks.

Patsientide erirühmad

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Neerukahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Maksakahjustus

Kliinilised andmed roflumilastiga kerge maksakahjustusega (Child-Pugh klass A) patsientidel ei ole piisavad, et esitada soovitusi annuse kohandamiseks (vt lõik 5.2), seetõttu tuleb Daxas'e kasutamisel nimetatud patsientidel olla ettevaatlik.

Keskmise raskusega või raske maksakahjustusega (Child-Pugh klass B või C) patsientidel ei tohi Daxas't kasutada (vt lõik 4.3).

Lapsed

Puudub Daxas'e asjakohane kasutus lastel (alla 18-aastastel patsientidel) KOK-i näidustusel.

Manustamisviis

Suukaudne.

Tablett tuleb neelata koos veega iga päev ühel ja samal ajal. Tableti võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Keskmise raskusega või raske maksakahjustus (Child-Pugh klass B või C).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõiki patsiente tuleb enne ravi alustamist informeerida Daxas'e võimalikest riskidest ja ettevaatusabinõudest ravimi ohutuks kasutamiseks.

Päästeravim

Daxas ei ole mõeldud kasutamiseks päästeravimina ägedate bronhospasmi hoogude leevendamiseks.

Kehakaalu vähenemine

Üheaastase kestvusega uuringutes (M2-124 ja M2-125) täheldati roflumilastiga ravitud patsientidel platseebogrupiga võrreldes sagedamini kehakaalu vähenemist. Ravi lõpetamisel roflumilastiga taastus enamusel patsientidest endine kehakaal 3 kuuga.

Alakaalulistel patsientidel tuleb kehakaalu kontrollida igal visiidil. Patsientidel tuleb soovitada oma kehakaalu pidevalt jälgida. Muu põhjusega mitteseostatava ja kliiniliselt murettekitava kehakaalu languse korral tuleb ravi roflumilastiga lõpetada ning jälgida, kas patsiendi endine kehakaal taastub.

Teatud kliinilised seisundid

Vastava kogemuse puudumise tõttu ei tohi ravi roflumilastiga alustada või tuleb senine ravi roflumilastiga katkestada patsientidel, kellel on tõsised immuunsüsteemi haigused (nt HIV infektsioon, *sclerosis multiplex*, erütematoosne luupus, progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia), tõsised ägedad infektsioossed haigused, pahaloomulised kasvaja (välja arvatud basaalarakuline nahavähk) või immunosupressiivsed ravimid (nt metotreksaat, asatiopriin, infliksimab, etanertsept või pikaajaliselt suukaudsed kortikosteroidide kasutavad patsiendid, välja arvatud lühiaegne ravi süsteemsete kortikosteroididega). Daxas'e kasutamise kogemus on piiratud latentsete infektsioonidega (nt tuberkuloos, viirushepatiit, herpesviiruse infektsioon ja vöötohatis) patsientidel.

Südame paispuudulikkusega (NYHA klass III ja IV) patsientidel ei ole roflumilasti uuritud ja seetõttu ei ole selliste patsientide ravi roflumilastiga soovitatav.

Psühhiaatrilised häired

Roflumilast on seotud psühhiaatriliste häirete, nt unetus, ärevus, närvilisus ja depressioon, suurenenud tekkeriskiga. Harvadel juhtudel on täheldatud suitsidaalseid mõtteid ja käitumist, sealhulgas suitsiide, seda nii patsientidel kellel oli või ei olnud anamneesis depressiooni, enamasti ravi esimestel nädalatel (vt lõik 4.8). Ravi alustamisel ja ravi jätkamisel roflumilastiga tuleb hoolikalt kaaluda riski ja kasu suhet, kui patsiendil on esinenud või esineb psühhiaatrilisi sümptomeid, või kui roflumilasti plaanitakse kasutada samaaegselt koos teiste psühhiaatrilisi häireid põhjustavate ravimitega. Roflumilasti kasutamine ei ole soovitatav patsientidel, kellel on anamneesis depressioon koos suitsidaalsete mõtetega või käitumisega. Patsiente ja nende hooldajaid tuleb teavitada, et nad informeeriksid arsti mistahes käitumis- või meeleolumuutustest ning mistahes suitsidaalsetest mõtetest. Kui patsiendil tekivad psühhiaatrilised sümptomid või kui need süvenevad, või kui tekivad suitsidaalsed mõtted või esineb suitsiidikatse, on soovitatav ravi roflumilastiga lõpetada.

Püsiv talumatus

Roflumilasti kõrvaltoimed nagu kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu ja peavalu tekivad peamiselt ravi esimestel nädalatel ja mööduvad ravi jätkamisel iseeneslikult. Püsiva talumatuse korral tuleb ravi jätkamise otstarbekust roflumilastiga uuesti hinnata. Eriti oluline on see patsiendirühmadel, kellel võib tekkida suurem ravimi ekspositsioon, nagu näiteks mustanahalised patsiendid, mittesuitsetavad naised (vt lõik 5.2) või patsiendid, kes saavad samaaegselt ravi CYP1A2/2C19/3A4 inhibiitoritega (nt fluvoksamiin ja tsimetidiin) või CYP1A2/3A4 inhibiitori enoksatsiiniga (vt lõik 4.5).

Kehakaal < 60 kg

Roflumilastiga ravi võib põhjustada suuremat unehäirete (peamiselt unetus) riski patsientidel, kelle kehakaal ravi alguses on < 60 kg. See on seotud nendel patsientidel leitud suurema summaarse PDE4 inhibeeriva toimega (vt lõik 4.8).

Teofülliin

Kliinilised andmed ei toeta roflumilasti ja teofülliooni samaaegset kasutamist KOK-i säilitusraviks. Seetõttu ei ole teofülliooni samaaegne kasutamine koos roflumilastiga soovitatav.

Laktoosi sisaldus

See ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Roflumilasti peamiseks metaboliseerumise teeks on N-oksüdatsioon roflumilast N-oksiidiks CYP3A4 ja CYP1A2 vahendusel. Nii roflumilastil kui ka roflumilast N-oksiidil on fosfodiesteras-4 (PDE4) inhibeeriv toime. Seetõttu arvatakse, et PDE4 inhibeeriv toime roflumilasti manustamise järgselt on roflumilasti ja roflumilast N-oksiidi kombineeritud toimet. Koostoimete uuringutes CYP1A2/3A4 inhibiitori enoksatsiiniga ja CYP1A2/2C19/3A4 inhibiitorite tsimetidiini ja fluvoksamiiniga suurenes roflumilasti summaarne PDE4 inhibeeriv toime vastavalt 25%, 47% ja 59%. Fluvoksamiini annus uuringus oli 50 mg. Roflumilasti samaaegsel kasutamisel koos eelpoolnimetatud toimeainetega võib viia ekspositsiooni suurenemisele ja püsivale talumatusele. Sellistel juhtudel tuleb ravi roflumilastiga uuesti hinnata (vt lõik 4.4).

Tsütokroom P450 ensüümide indutseerija rifampitsiini samaaegsel manustamisel vähenes roflumilasti summaarne PDE4 inhibeeriv toime ligikaudu 60%. Seetõttu võib tugevatoimeliste P450 indutseerijate (nt fenobarbitaal, karbamasepiin, fenütoin) samaaegne kasutamine vähendada roflumilasti terapeutilist efektiivsust. Seetõttu ei ole ravi roflumilastiga soovitatav patsientidel, kes saavad ravi tugevatoimeliste tsütokroom P450 ensüümi indutseerijatega.

Kliinilised koostoimete uuringud CYP3A4 inhibiitorite erütromütsiini ja ketokonasooliga näitasid 9%-list summaarse PDE4 inhibeeriva toime suurenemist. Roflumilasti samaaegsel manustamisel koos teofülliiniga suurenes summaarne PDE4 inhibeeriv toime 8% (vt lõik 4.4). Koostoimeuuringus suukaudse rasestumisvastase preparaadiga, mis sisaldas gestodeeni ja etinüülöstradioli, suurenes roflumilasti summaarne PDE4 inhibeeriv toime 17%. Nimetatud toimeaineid kasutataval patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Koostoimeid inhaleeritava salbutamooli, formoterooli ja budesoniidi ning suukaudselt manustatud montelukasti, digoksiini, varfariini, sildenafili ja midasolaamiga ei ole täheldatud.

Roflumilasti manustamine koos antatsiidiga (alumiiniumhüdroksiidi ja magneesiumhüdroksiidi sisaldav kombinatsioonravim) ei mõjutanud roflumilasti ega selle N-oksiidi imendumist ja farmakokineetikat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelises eas naistel tuleb soovitada kasutada ravi ajal mõnda tõhusat rasestumisvastast meetodit. Roflumilasti kasutamine rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta mõnda rasestumisvastast meetodit, ei ole soovitatav.

Rasedus

Andmed roflumilasti kasutamise kohta rasedatel on piiratud.

Loomuuringud on näidanud reproduktiivset toksilisust (vt lõik 5.3). Roflumilasti kasutamine rasedatel ei ole soovitatav.

Tiinetel rottidel läbis roflumilast platsentaarbarjääri.

Imetamine

Olemasolevad farmakokineetilised andmed katseloomadel näitavad, et roflumilast või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Võimalikku ohtu rinnaga toidetavale lapsele ei saa välistada. Rinnaga toitmise ajal ei tohi roflumilasti kasutada.

Fertiilsus

Spermatogeneesi uuringus inimestel ei täheldatud 500 mikrogrammi roflumilasti 3-kuulise manustamisperioodi vältel ja 3 kuu vältel pärast manustamise lõpetamist muutusi sperma parameetrites ega suguhormoonide sisalduses.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Daxas ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini esinevateks kõrvaltoimeteks on kõhulahtisus (5,9%), kehakaalu vähenemine (3,4%), iiveldus (2,9%), kõhuvalu (1,9%) ja peavalu (1,7%). Kõrvaltoimed tekkisid peamiselt ravi esimeste nädalate jooksul ning enamasti möödusid iseeneslikult ravi jätkamisel.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Allolevas tabelis on kõrvaltoimed reastatud MedDRA esinemissageduse klassifikatsiooni alusel:

väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $\leq 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $\leq 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $\leq 1/1000$), väga harv ($\leq 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Roflumilasti kõrvaltoimed, millest on teatatud KOK-i kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt

Esinemissagedus	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Organ-süsteemi klass			
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus	Angioödeem
Endokriinsüsteemi häired			Günekomastia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Kehakaalu vähenemine, söögiisu vähenemine		
Psühhiaatrilised häired	Unetus	Ärevus	Suitsidaalsed mõtted ja käitumine, depressioon, närvilisus Paanikahoog
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Treemor, vertiigo, pearinglus	Düsgeusia
Südame häired		Palpitatsioonid	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Hingamisteede infektsioonid (välja arvatud pneumoonia)
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu	Gastriit, oksendamine, gastroösofageaalne reflukshaigus, düspepsia	Verine väljaheide, kõhukinnisus
Maksa ja sapiteede häired			Gamma-glutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaat-aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve	Urtikaaria

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Lihasspasmid ja lihaste nõrkus, müalgia, seljavalu	Vere kreatiinfosfokinaasi (KFK) aktiivsuse suurenemine
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Üldine halb enesetunne, astenia, jõuetus	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Harvadel juhtudel on kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud suitsidaalseid mõtteid ja käitumist, sealhulgas suitsiide. Patsiente ja nende hooldajaid tuleb informeerida, et nad teataksid arstile mistahes suitsidaalsetest mõtetest (vt lõik 4.4).

Teised erirühmad

Eakad

Uuringus RO-2455-404-RD täheldati unehäirete (peamiselt unetus) suurenenud esinemissagedust ≥ 75 -aastastel või vanematel patsientidel, keda raviti roflumilastiga, võrreldes platseebot saanutega (3,9% vs. 2,3%). Unehäirete esinemissagedus oli suurem ka alla 75-aastastel patsientidel, keda raviti roflumilastiga, võrreldes platseebot saanutega (3,1% vs. 2,0%).

Kehakaal <60 kg

Uuringus RO-2455-404-RD täheldati unehäirete (peamiselt unetus) suurenenud esinemissagedust roflumilastiga ravitud patsientidel, kelle kehakaal ravi alguses oli < 60 kg, võrreldes platseebot saanutega (6,0% vs. 1,7%). Patsientidel, kelle kehakaal oli ≥ 60 kg ja keda raviti roflumilastiga, oli unehäirete esinemissagedus võrreldes platseebot saanutega 2,5% vs. 2,2%.

Samaaegne ravi pikatoimelise muskariini antagonistiga (*long-acting muscarinic antagonist*, LAMA)

Uuringus RO-2455-404-RD täheldati kehakaalu languse, söögiisu vähenemise, peavalu ja depressiooni suurenenud esinemissagedust samaaegsel roflumilasti ja LAMA ning samaaegsel inhaleeritavate kortikosteroidide (IKS) ja pikatoimeliste B₂-agonistide (*long-acting beta-agonist*, LABA) kasutamisel võrreldes nende patsientidega, keda raviti samaaegselt ainult koos roflumilasti, IKS-i ja LABA-ga. Esinemissageduste vaheline erinevus roflumilasti ja platseebot vahel oli kvantitatiivselt suurem koosmanustamisel LAMA-ga: kehakaalu langus (7,2% vs. 4,2%), söögiisu vähenemine (3,7% vs. 2,0%), peavalu (2,4% vs. 1,1%) ja depressioon (1,4% vs. -0,3%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

I faasi uuringutes täheldati roflumilasti korduval manustamisel annuses 2500 mikrogrammi ja ühekordsel manustamisel annuses 5000 mikrogrammi (kümnekordne soovitatav annus) suureneva esinemissagedusega järgmisi sümptome: peavalu, seedetrakti häired, uimasus, palpitatsioonid, pearinglus, külm higi ja arteriaalne hüpertensioon.

Ravi

Üleannustamise korral tuleb kasutada vastavat toetavat ravi. Kuna roflumilast seondub ulatuslikult plasmavalkudega, siis ei ole hemodialüüsist ravimi eemaldamisel tõenäoliselt kasu. Ei ole teada kas roflumilast on organismist eemaldatav peritoneaaldialüüsi abil.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad, teised süsteemse toimega hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavadained, ATC-kood: R03DX07

Toimemehhanism

Roflumilast on PDE4 inhibiitor – mittesteroidne põletikuvastane toimeaine, mis mõjutab KOK-iga seotud süsteemset ja kopsukoe põletikku. Roflumilasti toimemehhanismiks on PDE4 inhibitsioon, mis on peamine tsüklilist adenosiinmonofosfaati (cAMP) metaboliseeriv ensüüm ja mida leidub KOK-i patogeneesis osalevates struktuurides ja põletikurakkudes. Nanomolaarse kontsentratsiooni juures inhibeerib roflumilast võrdse tugevusega PDE splaissitud variante 4A, 4B ja 4D. Roflumilasti aafiinsus PDE4C splaissitud variantide suhtes on 5...10 korda väiksem. Sama toimemehhanism ja toime selektiivsus kehtivad ka roflumilast N-oksiidi kohta, mis on roflumilasti peamiseks aktiivseks metaboliidiks.

Farmakodünaamilised toimed

PDE4 inhibeerimine viib rakusisese cAMP kontsentratsiooni suurenemisele, mis eksperimentaalsetes mudelites leevendab KOK-iga seotud leukotsüütide, hingamisteede ja kopsuveresoonte silelihaste, endoteeli- ja hingamisteede epiteeli rakkude ning fibroblastide malfunktsiooni. *In vitro* uuringutes inimese neutrofiilide, monotsüütide, makrofaagide või lümfotsüütidega pärssis roflumilasti ja roflumilast N-oksiidi manustamine põletikumediaatorite (näiteks leukotrieen B₄, reaktiivsed hapnikuosakesed, tuumorinekroosi faktor alfa, γ -interferoon ja gransüüm B) vabanemist. KOK-iga patsientidel vähendas roflumilast neutrofiilide hulka rögas. Mis veelgi olulisem, tervetel vabatahtlikel vähendas roflumilast endotoksiini manustamise poolt esile kutsutud neutrofiilide ja eosinofiilide migratsiooni hingamisteedesse.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kahes identse ülesehitusega üheaastases põhiuuringus (M2-124 ja M2-125) ning kahes täiendavas kuuekuulises uuringus (M2-127 ja M2-128) randomiseeriti ja raviti kokku 4768 patsienti, kellest 2374 said roflumilasti. Kõik uuringud olid oma ülesehituselt paralleelrühmadega, topeltpimedad, platseebokontrolliga uuringud.

Üheaastastesse uuringutesse lülitati kroonilise bronhiidina avalduva raske või väga raske KOK-iga patsiendid [FEV₁ (maksimaalne ekspiratoorne maht ühes sekundis) \leq 50% eeldatavast], kellel varasema aasta jooksul oli esinenud vähemalt üks dokumenteeritud KOK-i ägenemise episood ning kellel köha ja röga skoori kohaselt esinesid uuringusse lülitamise ajal KOK-i sümptomid. Uuringutes oli lubatud kasutada pikatoimelisi beeta-agoniste (LABA), mida kasutas ligikaudu 50% uuringute populatsioonist. LABA-sid mittekasutatavatel patsientidel oli lubatud uuringus kasutada lühitoimelisi antikolinergilisi aineid (SAMA). Vastavalt vajadusele võisid kõik uuringus osalenud patsiendid kasutada päästeravimina salbutamooli või albuterooli. Inhaleeritavate kortikosteroidide ja teofüllüüni kasutamine ei olnud uuringus lubatud. Uuringusse ei lülitatud patsiente, kellel anamneesis ei olnud KOK-i ägenemisi.

Uuringute M2-124 ja M2-125 summaarne analüüs näitas, et roflumilast annuses 500 mikrogrammi üks kord ööpäevas parandas platseeboga võrreldes oluliselt kopsufunktsiooni, keskmiselt 48 ml (bronhodilataatori manustamise eelne FEV₁, uuringu esmane tulemusnäitaja, $p < 0,0001$) ja 55 ml (bronhodilataatori manustamise järgne FEV₁, $p < 0,0001$). Kopsufunktsiooni paranemist täheldati esimesel uuringuviisidil pärast neljanädalast ravi ja see püsis kuni üks aasta (raviperioodi pikkus uuringus). Keskmise raskusega KOK-i ägenemiste (mis nõudsid ravi alustamist süsteemsete glükokortikosteroididega) ja raskete KOK-i ägenemiste (mis nõudsid hospitaliseerimist ja/või lõppesid

surmaga) esinemissagedus (ühe patsiendi kohta aastas) pärast üheaastast ravi oli roflumilasti grupis 1,142 ja platseebogrupis 1,374, mis vastab suhtelise riski vähenemisele 16,9% võrra (95% usalduspiirid: 8,2-24,8%) (uuringu esmane tulemusnäitaja, $p=0,0003$). KOK-i ägenemiste vähenemise määr ei sõltunud varasemast ravist inhaleeritavate kortikosteroididega ega pikatoimeliste beeta-agonistide samaaegselt kasutamisest. Patsientide alamgrupis, kellel olid anamneesis sagedased KOK-i ägenemised (vähemalt kaks ägenemist viimase aasta vältel), oli ägenemiste esinemissagedus roflumilasti grupis 1,526 ja platseebogrupis 1,941, mis vastab suhtelise riski vähenemisele 21,3% võrra (95% usalduspiirid: 7,5-33,1%). Mõõduka KOK-iga patsientide alamgrupis ei vähendanud roflumilast platseeboga võrreldes ägenemiste arvu statistiliselt olulisel määral. Keskmise raskusega ja raskete KOK-i ägenemiste esinemissageduse vähenemine patsientidel, kes said uuringutes roflumilasti ja pikatoimelisi beeta-agoniste võrreldes patsientidega, kes said platseebot ja pikatoimelisi beeta-agoniste, oli keskmiselt 21% ($p=0,0011$). KOK-i ägenemiste vähenemine patsientidel, kes ei kasutanud samaaegselt pikatoimelisi beeta-agoniste, oli keskmiselt 15% ($p=0,0387$). Mistahes põhjusel surnud patsientide arv oli roflumilasti ja platseebogrupis võrdne (42 surmajuhtumit iga rühma; 2,7% surmajuhtumit mõlemas grupis; summaarne analüüs).

Kahte toetavasse üheaastasessse uuringusse (M2-111 ja M2-112) lülitati ja randomiseeriti kokku 2690 patsienti. Erinevalt kahest põhiuuringust ei pidanud patsiendil uuringusse lülitamiseks olema anamneesis kroonilise bronhiidi sümptome ning KOK-i varasemaid ägenemisi. Nendes uuringutes kasutas inhaleeritavaid kortikosteroide samaaegselt 809 (61%) roflumilastiga ravitud patsienti, samas kui pikatoimeliste beeta-agonistide ja teofüllini kasutamine ei olnud lubatud. Roflumilast annuses 500 mikrogrammi ööpäevas parandas platseeboga võrreldes oluliselt kopsufunktsiooni, keskmiselt 51 ml (bronhodilataatori manustamise eelne FEV₁, $p<0,0001$) ja 53 ml (bronhodilataatori manustamise järgne FEV₁, $p<0,0001$). Individuaalsetes uuringutes ei vähendanud roflumilast olulisel määral KOK-i ägenemiste (uuringuprotokollid definiitsiooni kohaselt) esinemissagedust (uuringus M2-111 oli suhtelise riski vähenemine 13,5% ja uuringus M2-112 6,6%; p =statistiliselt mitteoluline). Kõrvaltoimete esinemissagedus uuringutes ei sõltunud samaaegselt ravist inhaleeritavate kortikosteroididega.

Kahte kuuekuulise kestusega täiendavasse uuringusse (M2-127 ja M2-128) lülitati patsiendid, kelle KOK oli diagnoositud vähemalt 12 kuud enne uuringu algust. Mõlemasse uuringusse lülitati mõõduka kuni raske KOK-iga patsiendid, kelle hingamisteede obstruktsioon ei olnud mõõduva iseloomuga ning kelle FEV₁ oli vahemikus 40...70% ennustatavast. Roflumilast või platseebo lisati senisele ravile pikatoimelise beeta-agonistiga (salmeterool uuringus M2-127 ja tiotropium uuringus M2-128). Mõlemas kuuekuulises uuringus parandas roflumilasti lisamine olulisel määral bronhodilataatori manustamise eelset FEV₁ väärtust: 49 ml (esmane tulemusnäitaja, $p<0,0001$) lisaks salmeterooli bronhelõögastavale toimele uuringus M2-127 ja 80 ml (esmane tulemusnäitaja, $p<0,0001$) lisaks tiotropiumi bronhelõögastavale toimele uuringus M2-128.

Üheaastase kestusega uuringusse RO-2455-404-RD lülitati KOK-iga patsiendid, kelle (bronhodilataatori manustamise eelne) FEV₁ oli enne uuringu algust $< 50%$ eeldatavast normist ja kelle anamneesis esines sagedasi ägenemisi. Uuring hindas roflumilasti toimet KOK-i ägenemise määrale, kui patsiente raviti LABA ja IKS-i fikseeritud kombinatsiooniga, võrreldes platseeboga. Topeltpimedas uuringus randomiseeriti ja raviti kokku 1935 patsienti ja ligikaudu 70% neist kasutas uuringu käigus ka LAMA. Esmane tulemusnäitaja oli mõõduka või raske KOK-i ägenemise määra vähenemine patsiendi kohta aastas. Raske KOK-i ägenemise määra ja FEV₁ muutusi hinnati kui olulise tähtsusega sekundaarseid tulemusnäitajaid.

Tabel 2. KOK-i ägenemise näitajate kokkuvõte uuringus RO-2455-404-RD

Ägenemise aste	Analüüsi mudel	Roflumilast (N = 969) Määr (n)	Platseebo (N = 966) Määr (n)	Suhe roflumilast/platseebo			2-poolne p-väärtus
				Määr suhe	Muutus (%)	95% usaldusintervall (CI)	
Mõõdukas või raske	Poissoni regressioon	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753...1,002	0,0529
Mõõdukas	Poissoni regressioon	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775...1,078	0,2875
Raske	Negatiivne kaheosaline regressioon	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601...0,952	0,0175

Suundumus oli mõõdukate või raskete ägenemiste vähenemisele roflumilastiga ravitud isikutel võrreldes platseeboga 52 nädala jooksul, mis ei olnud statistiliselt oluline (tabel 2). Eelnevalt kindlaksmääratud tundlikkuse analüüs, mis kasutas negatiivset kaheosalist regressioonimudelit, näitas statistiliselt olulist erinevust -14,2% (määrade suhe: 0,86; 95% CI: 0,74...0,99).

Protokollijärgse Poissoni regressiooni analüüsi ja Poissoni regressiooni väljalangemise ebaolulise tundlikkuse ravikavatsusega analüüsi määrade suhtarvud olid vastavalt 0,81 (95% CI: 0,69...0,94) ja 0,89 (95% CI: 0,77...1,02).

Langused saavutati patsientide alarühmas, keda raviti samaaegselt LAMA-ga (määrade suhe: 0,88; 95%CI: 0,75...1,04) ja alarühmas, keda ei ravitud LAMA-ga (määrade suhe: 0,83; 95% CI: 0,62...1,12).

Raskete ägenemiste määr vähenes üldises patsientide rühmas (määrade suhe: 0,76; 95% CI: 0,60...0,95) ja määr oli 0,24 patsiendi kohta aastas võrreldes määraga 0,32 patsiendi kohta aastas patsientidel, kes said platseebot. Sarnast vähenemist täheldati patsientide alarühmas, keda raviti samaaegselt LAMA-ga (määrade suhe: 0,77; 95% CI: 0,60...0,99) ja alarühmas, keda ei ravitud LAMA-ga (määrade suhe: 0,71; 95% CI: 0,42...1,20).

Roflumilast parandas kopsufunktsiooni 4 nädala järel (toime püsis üle 52 nädala). Bronhodilataatori manustamise järgne FEV₁ suurenes roflumilastirühmas 52 ml võrra (95% CI: 40...65 ml) ning langes platseeborühmas 4 ml võrra (95% CI: -16...9 ml). Bronhodilataatori manustamise järgne FEV₁ näitas roflumilasti rühmas kliiniliselt olulist paranemist 56 ml võrra võrreldes platseeboga (95% CI: 38...73 ml).

Seitseteist (1,8%) patsienti roflumilastirühmas ja 18 (1,9%) patsienti platseeborühmas surid topeltpimeda raviperioodi jooksul mis tahes põhjusel ja 7 (0,7%) patsienti kummaski rühmas KOK-i ägenemise tõttu. Patsientide osakaal, kellel tekkis vähemalt 1 kõrvalnäht topeltpimeda raviperioodi jooksul, oli 648 (66,9%) patsienti roflumilastirühmas ja 572 (59,2%) patsienti platseeborühmas. Uuringus RO-2455-404-RD teatatud roflumilasti kõrvaltoimed olid kooskõlas juba lõigus 4.8 toodutega.

Roflumilastirühmas loobus uuringuravimi kasutamisest mis tahes põhjusel rohkem patsiente (27,6%) kui platseeborühmas (19,8%) (riski suhe: 1,40; 95% CI: 1,19...1,65). Peamised uuringus osalemise lõpetamise põhjused olid nõusoleku tühistamine ja teatatud kõrvalnähud.

Algannuse tiitrimise uuring

Roflumilasti taluvust hinnati 12-nädalases randomiseeritud topeltpimedas paralleelrühmadega uuringus (RO-2455-302-RD) kroonilise bronhiidiga seotud raske KOK-iga patsientidel. Sõelumisel pidi patsientidel olema vähemalt üks ägenemine möödunud aasta jooksul ja nad pidid olema saanud standardset KOK-i säilitusravi vähemalt 12 nädala jooksul. Kokku 1323 patsienti randomiseeriti saama 500 mikrogrammi roflumilasti üks kord ööpäevas 12 nädala jooksul (n = 443), 500

mikrogrammi roflumilasti ülepäeva 4 nädala jooksul, millele järgnes 500 mikrogrammi roflumilasti üks kord ööpäevas 8 nädala jooksul (n = 439) või 250 mikrogrammi roflumilasti üks kord ööpäevas 4 nädala jooksul, millele järgnes 500 mikrogrammi roflumilasti üks kord ööpäevas 8 nädala jooksul (n = 441).

Kogu 12-nädalase uuringuperioodi jooksul oli ükskõik mis põhjusel ravi katkestanud patsientide protsent statistiliselt oluliselt väiksem patsientidel, kes said algselt 250 mikrogrammi roflumilasti üks kord ööpäevas 4 nädala jooksul, millele järgnes 500 mikrogrammi roflumilasti üks kord ööpäevas 8 nädala jooksul (18,4%) võrreldes nendega, kes said 500 mikrogrammi roflumilasti üks kord ööpäevas 12 nädala jooksul (24,6%; šansside suhe 0,66, 95% CI [0,47, 0,93], p = 0,017). Ravi katkestamise sagedus neil, kes said 500 mikrogrammi ülepäeva 4 nädala jooksul, millele järgnes 500 mikrogrammi üks kord päevas 8 nädala jooksul, ei olnud statistiliselt oluliselt erinev neist, kes said 500 mikrogrammi üks kord ööpäevas 12 nädala jooksul. Patsientide protsent, kellel esines ravi tõttu tekkinud huvipakkuv kõrvaltoime (*Treatment Emergent Adverse Event*, TEAE), mis oli määratletud kui kõhulahtisus, iiveldus, peavalu, söögiisu vähenemine, unetus ja kõhuvalu (teisene tulemusnäitaja), oli nominaalselt statistiliselt oluliselt väiksem patsientidel, kes algselt said 250 mikrogrammi roflumilasti üks kord ööpäevas 4 nädala jooksul, millele järgnes 500 mikrogrammi roflumilasti üks kord ööpäevas 8 nädala jooksul (45,4%) võrreldes nendega, kes said 500 mikrogrammi roflumilasti üks kord ööpäevas 12 nädala jooksul (54,2%, šansside suhe 0,63, 95% CI [0,47, 0,83], p = 0,001). Huvipakkuva TEAE esinemissagedus neil, kes said 500 mikrogrammi ülepäeva 4 nädala jooksul, millele järgnes 500 mikrogrammi üks kord ööpäevas 8 nädala jooksul, ei olnud statistiliselt oluliselt erinev neist, kes said 500 mikrogrammi üks kord ööpäevas 12 nädala jooksul.

Patsientidel, kellele annustati 500 mikrogrammi üks kord ööpäevas, oli PDE4 inhibiitori aktiivsuse mediaan 1,2 (0,35; 2,03) ja nendel, kes said 250 mikrogrammi üks kord ööpäevas, oli PDE4 inhibiitori aktiivsuse mediaan 0,6 (0,20; 1,24). Pikaajaline 250 mikrogrammi tasemel annustamine ei pruugi indutseerida piisavat kliinilist toimet avaldavat PDE4 inhibitsiooni. 250 mikrogrammi üks kord ööpäevas on subterapeutiline annus ja seda tohib kasutada ainult algannusena esimese 28 päeva jooksul (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama roflumilastiga läbi viidud uuringute tulemusi kõikide alarühmade kohta kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Roflumilast metaboliseerub inimestel olulisel määral farmakodünaamiliselt aktiivseks põhimetaboliidiks roflumilast N-oksiidiks. Kuna PDE4 inhibeeriv toime *in vivo* tuleneb nii roflumilasti kui ka roflumilast N-oksiidi toimest, siis on farmakokineetilised andmed esitatud summaarse PDE4 inhibeeriva toime kohta (st hõlmavad nii roflumilasti kui ka roflumilast N-oksiidi ekspositsiooni).

Imendumine

Roflumilasti absoluutne biosaadavus 500 mikrogrammise annuse manustamise järgselt on ligikaudu 80%. Roflumilasti maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub tühja kõhu korral tavaliselt üks tund pärast manustamist (kõikumine 0,5...2 tundi). Roflumilast N-oksiidi maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub umbes 8 tundi pärast roflumilasti manustamist (kõikumine 4...13 tundi). Toit ei mõjuta summaarset PDE4 inhibeerivat toimet, aga pikendab roflumilasti maksimaalse plasmakontsentratsiooni (t_{max}) saabumise aega ühe tunni võrra ja vähendab maksimaalset plasmakontsentratsiooni (C_{max}) ligikaudu 40% võrra. Roflumilast N-oksiidi t_{max} ja C_{max} jäävad aga muutumatuks.

Jaotumine

Vereplasma valkudega on seotud ligikaudu 99% roflumilastist ja 97% roflumilast N-oksiidist. Ühekordse roflumilasti 500 mikrogrammise annuse jaotusruumala on umbes 2,9 l/kg. Oma füüsikalise-keemiliste omaduste tõttu jaotub roflumilast hiirtel, hamstritel ja rottidel kiiresti organitesse ja kudedesse, sealhulgas ka rasvkoesse. Varasele jaotumisfaasile kiire penetratsiooniga kudedesse järgneb pikk eliminatsioonifaas rasvkoest, mis on tõenäoliselt tingitud roflumilasti ulatuslikust metaboliseerumisest roflumilast N-oksiidiks. Radioaktiivselt märgistatud roflumilastiga läbi viidud uuringud rottidel näitavad veel seda, et roflumilast ei läbi nimetamisväärselt hematoentsefaalbarjääri. Uuringute kohaselt ei kumuleeru ega peetu roflumilast või selle metaboliidid mitte üheski organisis ega ka rasvkoes.

Biotransformatsioon

Roflumilast metaboliseerub ulatuslikult I faasi (tsütokroom P450 ensüümide) ja II faasi (konjugeerimise) reaktsioonide vahendusel. Peamiseks inimese vereplasmast leitud metaboliidiks on roflumilast N-oksiid. Roflumilast N-oksiidi plasma kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) on umbes 10 korda suurem kui roflumilasti AUC. Seega tuleneb summaarne PDE4 inhibeeriv toime *in vivo* peamiselt roflumilast N-oksiidi toimest.

In vitro uuringud ja kliinilised koostoimeuuringud on näidanud, et roflumilasti metabolism roflumilast N-oksiidiks toimub peamiselt CYP1A2 ja CYP3A4 vahendusel. Täiendavad *in vitro* uuringud inimese maksa mikroosoomides on näidanud, et terapeutiliste plasmakontsentratsioonide juures ei inhibeeritud roflumilast ja roflumilast N-oksiid CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 või CYP4A9/11. Seetõttu on tõenäosus koostoimete tekkeks nimetatud P450 ensüümide poolt metaboliseeritavate ainete väike. Lisaks sellele on *in vitro* uuringud näidanud, et roflumilast ei indutseeri CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 või CYP3A4/5 ning indutseerib CYP2B6 üksnes vähesel määral.

Eritumine

Plasmakliirens roflumilasti lühiaegse intravenoosse infusiooni järgselt on umbes 9,6 l/h. Suukaudsel manustamisel on roflumilasti ja roflumilast N-oksiidi keskmised plasma efektiivsed poolväärtusajad vastavalt umbes 17 tundi ja 30 tundi. Roflumilasti ja roflumilast N-oksiidi tasakaalukontsentratsiooni staadiumi plasmakontsentratsioonid saavutatakse üks kord ööpäevas manustamisel umbes 4 päevaga roflumilasti puhul ja umbes 6 päevaga roflumilast N-oksiidi puhul. Radioaktiivselt märgistatud roflumilasti intravenoosel ja suukaudsel manustamisel eritus umbes 20% radioaktiivsusest väljaheitega ja 70% uriiniga inaktiivsete metaboliitide kujul.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Annuste vahemikus 250 mikrogrammi kuni 1000 mikrogrammi on roflumilasti ja roflumilast N-oksiidi farmakokineetika proportsionaalne manustatud annusega.

Patsientide erirühmad

Vanematel inimestel, naistel ja mittevalgenahalistel patsientidel oli summaarne PDE4 inhibeeriv toime suurenenud. Suitsetajatel oli summaarne PDE4 inhibeeriv toime veidi vähenenud. Neid täheldatud erinevusi ei peetud aga kliiniliselt olulisteks. Seetõttu ei ole ka annuse kohandamine neil patsientidel vajalik. Samas võib eelpoolnimetatud faktorite kombinatsioon, nagu näiteks mustanahalistel mitesuitsetavatel naistel, viia ekspositsiooni suurenemisele ja püsivale talumatusele. Nimetatud juhtudel tuleb ravi vajadust roflumilastiga uuesti hinnata (vt lõik 4.4).

Võrreldes üldpopulatsiooniga oli uuringus RO-2455-404-DR *ex vivo* vaba fraktsiooni summaarne PDE4 inhibeeriv toime 15% kõrgem ≥ 75 -aastastel patsientidel ja 11% kõrgem patsientidel, kelle kehakaal oli < 60 kg (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniin kliirens 10...30 ml/min) oli summaarne PDE4 inhibeeriv toime 9% võrra vähenenud. Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Maksakahjustus

Roflumilasti farmakokineetikat annuse korral 250 mikrogrammi üks kord ööpäevas on uuritud kerge kuni keskmise raskusega maksakahjustusega 16 patsiendil (Child-Pugh klass A ja B). Nimetatud patsientidest on summaarne PDE4 inhibeeriv toime ligikaudu 20% suurenenud Child-Pugh klassi A patsientidel ja 90% suurenenud Child-Pugh klassi B patsientidel. Simulatsioonitendid näitavad, et 250 ja 500 mikrogrammiste annuste korral on kerge kuni keskmise raskusega maksakahjustusega patsientidel roflumilasti toime proportsionaalne manustatud annusega. Child-Pugh klassi A patsientide puhul tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.2). Keskmise raskusega või raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh klass B või C) on roflumilast vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Andmed immunotoksilise, nahka sensitiseeriva või fototoksilise toime kohta puuduvad.

Rottidel täheldati seoses toksilise toimega munandimanustele vähest viljakuse vähenemist isasloomadel. Teistel näriliste või mittenäriliste liikidel, sealhulgas ka ahvidel, ei ole toksilist toimet munandimanustele või seemnevedelikule täheldatud ka suuremate roflumilasti annuste manustamisel.

Ühes kahest embrüofetaalse arengu uuringust rottidel täheldati roflumilasti annuste juures, mis olid toksilised emasloomale, järglastel koljuluude ebatäieliku luustumise esinemissageduse suurenemist. Ühes kolmest viljakuse ja embrüofetaalse arengu uuringust rottidel täheldati implantatsioonijärgset tiinuse katkemist. Küülikutel implantatsioonijärgset tiinuse katkemist ei täheldatud. Hiirtel on täheldatud gestatsiooniaja pikenemist.

Nende leidude tähendus inimestele ei ole teada.

Enamus muutusi farmakoloogilise ohutuse ja toksilisuse uuringutes ilmnisid roflumilasti annuste ja ekspositsiooni korral, mis ületasid kliiniliseks kasutamiseks mõeldud annust ja ekspositsiooni. Nendeks muutusteks olid toimed seedetraktile (näiteks oksendamine, maohappe sekretsiooni suurenemine, maolimaskestas erosioonid, soolepõletik) ja südamele (näiteks lokaalsed verevalumid, hemosideriini ladestused ja lümfo-histiotsüütiline infiltratsioon südame paremas koores ning vererõhu langus ja südame löögisageduse suurenemine rottidel, merisigadel ja koertel).

Korduv toksilisuse ja kartsinogeensuse uuringutes täheldati näriliste-spetsiifilist toksilist toimet nina limaskestale. See toime näib olevat seotud roflumilasti metaboliidi ADCP (4-amino-3,5-dikloropüridiin) N-oksiidiga, mis tekib üksnes näriliste (näiteks hiired, rotid ja hamstrid) haistmiselundkonna limaskestas ja seondub spetsiifiliselt selle limaskestaga antud loomaliikidel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat

Maisitärklis

Povidoon

Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos

Makrogool (4000)

Titaandioksiid (E171)

Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC alumiiniumblistrid pakendis sisaldavad 10, 14, 28, 30, 84, 90 või 98 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/636/001	10 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/636/002	30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/636/003	90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/636/004	14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/636/005	28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/636/006	84 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/636/007	98 õhukese polümeerikattega tabletti

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05. juuli 2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. mai 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Takeda GmbH
Production Site Oranienburg
Lehnitzstrasse 70-98
D-16515 Oranienburg
Saksamaa

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamise ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
ANX 2.1 – müügiloa hoidja kohustub läbi viima pikaajalise võrdleva vaatlusliku ohutusuringu. Uuring peab võimaldama võrrelda mistahes põhjusel suremuse, oluliste kardiovaskulaarsete juhtude esmaselt diagnoositud pahaloomuliste kasvajate, mistahes põhjusel hospitaliseerimiste, hingamisteede haiguste tõttu hospitaliseerimiste, enesetapu või enesetapukatse tõttu hospitaliseerimiste ja esmaselt diagnoositud depressiooni, tuberkuloosi või B- või C- viirushepatiidi esinemissagedust roflumilastiga ravitud KOK-i haigete ja roflumilastiga mitteravitud KOK-i haigete vahel.	Uuringu lõppraport – hiljemalt 31.12.2022

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Daxas 250 mikrogrammi tabletid
roflumilast

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 250 mikrogrammi roflumilasti.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lugege täiendavat informatsiooni pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 tabletti – 28 päevane stardipakend

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/636/008

28 tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

daxas 250 mcg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Daxas 250 mikrogrammi tabletid
roflumilast

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Daxas 500 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid
roflumilast

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 500 mikrogrammi roflumilasti.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lugege täiendavat informatsiooni pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 õhukese polümeerikattega tabletti
14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/636/001	10 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/636/002	30 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/636/003	90 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/636/004	14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/636/005	28 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/636/006	84 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/10/636/007	98 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

daxas 500 mcg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Daxas 500 mikrogrammi tabletid
roflumilast

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
KALENDERBLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Daxas 500 mikrogrammi tabletid
roflumilast

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Esmaspäev Teisipäev Kolmapäev Neljapäev Reede Laupäev Pühapäev

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Daxas 250 mikrogrammi tabletid roflumilast

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt. lõik 4.

Infolehe sisukord:

1. Mis ravim on Daxas ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Daxas'e võtmist
3. Kuidas Daxas't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Daxas't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Daxas ja milleks seda kasutatakse

Daxas sisaldab toimeainena roflumilasti, mis on põletikuvastane ravim, mida nimetatakse fosfodiesteraas-4 inhibiitoriks. Roflumilast vähendab fosfodiesteraas-4 aktiivsust – see on valk, mida leidub organismi rakkudes. Selle valgu aktiivsuse vähendamine vähendab põletikku kopsudes. See omakorda aitab leevendada **kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK)** korral esinevat hingamisteede ahenemist. Seega aitab Daxas vähendada hingamise probleeme.

Daxas't kasutatakse raske KOK-i säilitusraviks täiskasvanud patsientidel, kellel on varem sageli esinenud KOK-i sümptomite halvenemisi (neid nimetatakse ka KOK-i ägenemisteks), ja kellel on krooniline bronhiit. KOK on krooniline kopsuhaigus, mis põhjustab hingamisteede ahenemise (obstruktsioon) ning väikeste kopsutorukeste turse ja ärrituse (põletiku), mille tagajärjel tekivad sellised sümptomid nagu köha, vilistav hingamine, survetunne rinnus või hingamisraskus. Daxas't kasutatakse lisaks bronhilõõgastitele.

2. Mida on vaja teada enne Daxas'e võtmist

Ärge võtke Daxas't:

- kui te olete roflumilasti või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on keskmise raskusega või raske maksahäire.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Daxas'e võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Äkk tekkinud õhupuuduse hoog

Daxas ei ole mõeldud äkki tekkinud õhupuuduse hoogude (ägedate bronhospasmide) raviks. Selleks, et leevendada äkki tekkinud õhupuuduse hooge, on väga oluline et teie arst kirjutaks teile välja teist tüüpi ravimi, mis peab teil selliste hoogude raviks alati käepärast olema. Nende hoogude korral ei ole Daxas'e võtmisest abi.

Kehakaal

Kontrollige ravi ajal regulaarselt oma kehakaalu. Teatage oma arstile, kui te täheldate selle ravimi võtmise ajal tahtmatut kehakaalu langust (st kehakaalu langus, mis ei ole seotud dieedi või kehalise aktiivsuse programmiga).

Teised haigused

Daxas'e kasutamine ei ole soovitatav, kui teil on üks või mitu järgmistest haigustest:

- tõsised immuunsüsteemi haigused (näiteks HIV infektsioon, *sclerosis multiplex*, erütematoosne luupus, progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia);
- raske äge nakkushaigus (näiteks äge hepatiit);
- pahaloomuline kasvaja (välja arvatud basaalarakuline nahavähk, aeglase kuluga nahavähi tüüp);
- või südamefunktsiooni raske puudulikkus.

Daxas'e kasutamise kogemus nende haiguste korral on piiratud. Teatage oma arstile, kui teil on diagnoositud mõni eelpoolnimetatud haigustest.

Daxas'e kasutamise kogemus on vähene veel patsientidel, kellel on varasemalt diagnoositud tuberkuloos, viirushepatiit, viiruslik ohatise infektsioon või vöötohatis. Informeerige oma arsti, kui teil on mõni nendest haigustest.

Sümptomid, millest te peate teadlik olema

Esimestel ravinädalatel Daxas'ega võivad esineda kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu või peavalu. Konsulteerige oma arstiga kui need kõrvaltoimed ei möödu pärast mõnenädalast ravi.

Daxas'e kasutamine ei ole soovitatav patsientidel, kellel on varem esinenud depressioon, millele on kaasnud enesetapumõtted või enesetapukäitumine. Ravi ajal võivad tekkida unetus, ärevus, närvilisus või meeleolu langus. Teatage enne ravi alustamist Daxas'ega oma arsti, kui teil esineb mõni eelpoolnimetatud sümptomitest, ja kõigist samaaegselt kasutatavatest ravimitest, sest mõned ravimid võivad nende kõrvaltoimete tekke tõenäosust suurendada. Teie või teie hooldaja peate samuti teavitama kohe oma arsti ravi ajal tekkinud mistahes käitumis- või meeleolumuutustest või mistahes enesetapumõtetest.

Lapsed ja noorukid

Lapsed ja noorukid vanuses alla 18 aasta ei tohi seda ravimit kasutada.

Muud ravimid ja Daxas

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, eriti kui võtate:

- teofüllüüni sisaldavaid ravimeid (hingamisteede haiguste korral kasutatav ravim);
- immunoloogiliste haiguste raviks kasutatavaid ravimeid, näiteks metotreksaat, asatiopriin, infliksimab, etanertsept või suukaudseid kortikosteroidide pikaajalist;
- fluvoksamiini (ärevushäirete ja depressiooni korral kasutatav ravim), enoksatsiini (bakteriaalsete infektsioonide korral kasutatav ravim) või tsimetidiini (maohaavandite või kõrvetiste korral kasutatav ravim) sisaldavaid ravimeid.

Daxas'e toime võib väheneda kui seda võetakse koos rifampitsiiniga (antibiootikum) või koos fenobarbitaali, karbamasepiini või fenütoiiniga (epilepsiaravimid). Pidage sellisel juhul nõu oma arstiga.

Daxas't võib võtta koos teiste KOK-i raviks mõeldud ravimitega, näiteks inhaleeritavad või suukaudsed kortikosteroidid või bronhodilataatorid. Ärge katkestage nende ravimite võtmist ega vähendage nende annust, välja arvatud juhul kui arst seda soovib.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Te ei tohi rasestuda ravi ajal selle ravimiga ning peate

ravi ajal kasutama mõnda tõhusat rasestumisvastast meetodit, sest Daxas võib olla kahjulik teie sündimata lapsele.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Daxas ei mõjuta autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Daxas sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Daxas't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- **Esimesed 28 päeva** - soovitatav algannus on üks 250 mikrogrammine tablett üks kord ööpäevas.
 - Algannus on väike annus, mis aitab teie kehal ravimiga kohaneda enne, kui te hakkate võtma täisannust. Selle väikese ravimiannuse juures te ei saavuta siiski ravimi täielikku mõju - seega on väga tähtis, et te läheksite üle täisannustele (nimetatakse „säilitusannuseks”) pärast 28 päeva.
- **Pärast 28 päeva** - soovitatav säilitusannus on üks 500 mikrogrammine tablett üks kord ööpäevas.

Neelake tablett koos vähese hulga veega. Seda ravimit võib võtta koos toiduga või ilma. Võtke tablett iga päev ühel ja samal ajal.

Teil tuleb Daxas't võtta mitme nädala vältel enne kui te täheldate ravitoimet.

Kui te võtate Daxas't rohkem kui ette nähtud

Kui te olete võtnud rohkem tablette kui ette nähtud, siis võivad tekkida järgmised sümptomid: peavalu, iiveldus, kõhulahtisus, uimasus, südamepekslemine, pearinglus, naha kattumine külma higiga ja madal vererõhk. Teatage kohe oma arstile või apteekrile. Kui võimalik, siis võtke ravim ja käesolev infoleht endaga kaasa.

Kui te unustate Daxas't võtta

Kui te unustate Daxas't tavalisel ajal võtta, siis võtke tablett samal päeval niipea kui see teile meenub. Kui teil jääb mõni päev tablett võtmata, siis võtke tablett järgmisel päeval tavalisel ajal. Seejärel jätkake tablettide võtmist iga päev tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Daxas'e võtmise

On oluline, et te jätkaksite Daxas'e võtmist nii kaua kui arst on teile öelnud, seda ka juhul, kui teil ei ole sümptome, et säilitada kontroll kopsufunktsiooni üle.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Esimeste ravinädalate ajal Daxas'ega võivad teil tekkida kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu või peavalu. Rääkige oma arstiga, kui need kõrvaltoimed ei möödu pärast mõnenädalast ravi.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on harvadel juhtudel teatatud enesetapumõtetest ja käitumisest (sealhulgas enesetapud). Palun teatage kohe oma

arstile, kui teil tekivad mistahes enesetapumõtted. Samuti võivad teil tekkida unisus (sageli), ärevus (aeg-ajalt), närvilisus (harva), paanikahoog (harva) või depressiivne meeleolu (harva).

Aeg-ajalt võivad tekkida allergilised reaktsioonid. Allergilised reaktsioonid võivad haarata nahka ning harvadel juhtudel põhjustada silmalaugude, nää, huulte ja keele turset, mis võib viia hingamisraskuse tekkele ja/või vererõhu langusele ning südametegevuse kiirenemisele. Allergiliste reaktsioonide korral lõpetage Daxas' e võtmine ja võtke kohe ühendust oma arstiga või minge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda. Võtke oma ravim ja käesolev infoleht endaga kaasa, et arstil oleks täielik informatsioon teie ravi kohta.

Teisteks kõrvaltoimeteks võivad olla:

Sagedad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu;
- kehakaalu langus, söögiisu vähenemine;
- peavalu.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- värisemine, peeringlus (vertiigo), peeringlus;
- palpitatsioonid (kiirete või ebaregulaarsete südamelöökide tundmine);
- gastriit, oksendamine;
- maohappe tagasipaiskumine söögitorru (happe regurgitatsioon), seedehäire;
- lööve;
- lihaskrambid, lihaskrambid või lihaskrambid;
- seljavalu;
- nõrkus- või väsimustunne, üldine halb enesetunne.

Harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st):

- rindade suurenemine meestel;
- maitsetundlikkuse vähenemine;
- hingamisteede infektsioonid (välja arvatud kopsupõletik);
- verine väljaheide, kõhukinnisus;
- maksa- või lihaseensüümide sisalduse suurenemine veres (sedastatav vereanalüüsil);
- nõgeslööve (kublaline nahalööve).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Daxas't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Daxas sisaldab

Toimeaine on roflumilast.

Üks Daxase 250 mikrogrammine tablett sisaldab 250 mikrogrammi roflumilasti. Abiained on laktoosmonohüdraat (vt lõik 2 “Daxas sisaldab laktoosi”), maisitärklis, povidoon, magneesiumstearaat.

Kuidas Daxas välja näeb ja pakendi sisu

Daxas 250 mikrogrammised tabletid on värvuselt valged kuni valkjad, mille ühel küljel on surutrükk „D“ ja teisel küljel „250“.

Üks pakend sisaldab 28 tabletti.

Müügiloo hoidja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

Tootja

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

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 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

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 hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Daxas 500 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid roflumilast

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt. lõik 4.

Infolehe sisukord:

1. Mis ravim on Daxas ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Daxas'e võtmist
3. Kuidas Daxas't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Daxas't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Daxas ja milleks seda kasutatakse

Daxas sisaldab toimeainena roflumilasti, mis on põletikuvastane ravim, mida nimetatakse fosfodiesteraas-4 inhibiitoriks. Roflumilast vähendab fosfodiesteraas-4 aktiivsust – see on valk, mida leidub organismi rakkudes. Selle valgu aktiivsuse vähendamine vähendab põletikku kopsudes. See omakorda aitab leevendada **kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK)** korral esinevat hingamisteede ahenemist. Seega aitab Daxas vähendada hingamise probleeme.

Daxas't kasutatakse raske KOK-i säilitusraviks täiskasvanud patsientidel, kellel on varem sageli esinenud KOK-i sümptomite halvenemisi (neid nimetatakse ka KOK-i ägenemisteks), ja kellel on krooniline bronhiit. KOK on krooniline kopsuhaigus, mis põhjustab hingamisteede ahenemise (obstruktsioon) ning väikeste kopsutorukeste turse ja ärrituse (põletiku), mille tagajärjel tekivad sellised sümptomid nagu köha, vilistav hingamine, survetunne rinnus või hingamisraskus. Daxas't kasutatakse lisaks bronhilõõgastitele.

2. Mida on vaja teada enne Daxas'e võtmist

Ärge võtke Daxas't:

- kui te olete roflumilasti või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on keskmise raskusega või raske maksahäire.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Daxas'e võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Äkki tekkinud õhupuuduse hoog

Daxas ei ole mõeldud äkki tekkinud õhupuuduse hoogude (ägedate bronhospasmide) raviks. Selleks, et leevendada äkki tekkinud õhupuuduse hooge, on väga oluline et teie arst kirjutaks teile välja teist

tüüpi ravimi, mis peab teil selliste hoogude raviks alati käepärast olema. Nende hoogude korral ei ole Daxas'e võtmisest abi.

Kehakaal

Kontrollige ravi ajal regulaarselt oma kehakaalu. Teatage oma arstile, kui te täheldate selle ravimi võtmise ajal tahtmatu kehakaalu langust (st kehakaalu langus, mis ei ole seotud dieedi või kehalise aktiivsuse programmiga).

Teised haigused

Daxas'e kasutamine ei ole soovitatav, kui teil on üks või mitu järgmistest haigustest:

- tõsised immuunsüsteemi haigused (näiteks HIV infektsioon, *sclerosis multiplex*, erütematoosne luupus, progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia);
- raske äge nakkushaigus (näiteks äge hepatiit);
- pahaloomuline kasvaja (välja arvatud basaarakuline nahavähk, aeglase kuluga nahavähi tüüp);
- või südamefunktsiooni raske puudulikkus.

Daxas'e kasutamise kogemus nende haiguste korral on piiratud. Teatage oma arstile, kui teil on diagnoositud mõni eelpoolnimetatud haigustest.

Daxas'e kasutamise kogemus on vähene veel patsientidel, kellel on varasemalt diagnoositud tuberkuloos, viirushepatiit, viiruslik ohatise infektsioon või vöötohatis. Informeerige oma arsti, kui teil on mõni nendest haigustest.

Sümptomid, millest te peate teadlik olema

Esimestel ravinädalatel Daxas'ega võivad esineda kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu või peavalu. Konsulteerige oma arstiga kui need kõrvaltoimed ei möödu pärast mõnenädalast ravi.

Daxas'e kasutamine ei ole soovitatav patsientidel, kellel on varem esinenud depressioon, millele on kaasnud enesetapumõtted või enesetapukäitumine. Ravi ajal võivad tekkida unetus, ärevus, närvilisus või meeleolu langus. Teatage enne ravi alustamist Daxas'ega oma arstile, kui teil esineb mõni eelpoolnimetatud sümptomitest, ja kõigest samaaegselt kasutatavatest ravimitest, sest mõned ravimid võivad nende kõrvaltoimete tekke tõenäosust suurendada. Teie või teie hooldaja peate samuti teavitama kohe oma arsti ravi ajal tekkinud mistahes käitumis- või meeleolumuutustest või mistahes enesetapumõtetest.

Lapsed ja noorukid

Lapsed ja noorukid vanuses alla 18 aasta ei tohi seda ravimit kasutada.

Muud ravimid ja Daxas

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, eriti kui võtate:

- teofüllüüni sisaldavaid ravimeid (hingamisteede haiguste korral kasutatav ravim);
- immunoloogiliste haiguste raviks kasutatavaid ravimeid, näiteks metotreksaat, asatiopriin, infliksimab, etanertsept või suukaudseid kortikosteroidide pikaajakselt;
- fluvoksamiini (ärevushäirete ja depressiooni korral kasutatav ravim), enoksatsiini (bakteriaalsete infektsioonide korral kasutatav ravim) või tsimetidiini (maohaavandite või kõrvetiste korral kasutatav ravim) sisaldavaid ravimeid.

Daxas'e toime võib väheneda kui seda võetakse koos rifampitsiiniga (antibiootikum) või koos fenobarbitaali, karbamasepiini või fenütoiiniga (epilepsiaravimid). Pidage sellisel juhul nõu oma arstiga.

Daxas't võib võtta koos teiste KOK-i raviks mõeldud ravimitega, näiteks inhaleeritavad või suukaudsed kortikosteroidid või bronhodilataatorid. Ärge katkestage nende ravimite võtmist ega vähendage nende annust, välja arvatud juhul kui arst seda soovib.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Te ei tohi rasestuda ravi ajal selle ravimiga ning peate ravi ajal kasutama mõnda tõhusat rasestumisvastast meetodit, sest Daxas võib olla kahjulik teie sündimata lapsele.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Daxas ei mõjuta autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Daxas sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Daxas't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- **Esimesed 28 päeva** – soovitatav algannus on üks 250 mikrogrammine tablett üks kord ööpäevas.
 - Algannus on väike annus, mis aitab teie kehal ravimiga kohaneda enne, kui te hakkate võtma täisannust. Selle väikese ravimiannuse juures te ei saavuta siiski ravimi täielikku mõju - seega on väga tähtis, et te läheksite üle täisannustele (nimetatakse „säilitusannuseks”) pärast 28 päeva.
- **Pärast 28 päeva** – soovitatav säilitusannus on üks 500 mikrogrammine tablett üks kord ööpäevas.

Neelake tablett koos vähese hulga veega. Seda ravimit võib võtta koos toiduga või ilma. Võtke tablett iga päev ühel ja samal ajal.

Teil tuleb Daxas't võtta mitme nädala vältel enne kui te täheldate ravitoimet.

Kui te võtate Daxas't rohkem kui ette nähtud

Kui te olete võtnud rohkem tablette kui ette nähtud, siis võivad tekkida järgmised sümptomid: peavalu, iiveldus, kõhulahtisus, uimasus, südamepekslemine, pearinglus, naha kattumine külma higiga ja madal vererõhk. Teatage kohe oma arstile või apteekrile. Kui võimalik, siis võtke ravim ja käesolev infoleht endaga kaasa.

Kui te unustate Daxas't võtta

Kui te unustate Daxas't tavalisel ajal võtta, siis võtke tablett samal päeval niipea kui see teile meenub. Kui teil jääb mõni päev tablett võtmata, siis võtke tablett järgmisel päeval tavalisel ajal. Seejärel jätkake tablettide võtmist iga päev tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Daxas'e võtmise

On oluline, et te jätkaksite Daxas'e võtmist nii kaua kui arst on teile öelnud, seda ka juhul, kui teil ei ole sümptome, et säilitada kontroll kopsufunktsiooni üle.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Esimeste ravinädalate ajal Daxas'ega võivad teil tekkida kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu või peavalu. Rääkige oma arstiga, kui need kõrvaltoimed ei möödu pärast mõnenädalast ravi.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on harvadel juhtudel teatatud enesetapumõtetest ja käitumisest (sealhulgas enesetapud). Palun teatage kohe oma arstile, kui teil tekivad mistahes enesetapumõtted. Samuti võivad teil tekkida unisus (sageli), ärevus (aeg-ajalt), närvilisus (harva), paanikahoog (harva) või depressiivne meeleolu (harva).

Aeg-ajalt võivad tekkida allergilised reaktsioonid. Allergilised reaktsioonid võivad haarata nahka ning harvadel juhtudel põhjustada silmalaugude, näo, huulte ja keele turset, mis võib viia hingamisraskuse tekkele ja/või vererõhu langusele ning südametegevuse kiirenemisele. Allergiliste reaktsioonide korral lõpetage Daxas' e võtmine ja võtke kohe ühendust oma arstiga või minge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda. Võtke oma ravim ja käesolev infoleht endaga kaasa, et arstil oleks täielik informatsioon teie ravi kohta.

Teisteks kõrvaltoimeteks võivad olla:

Sagedad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu;
- kehakaalu langus, söögiisu vähenemine;
- peavalu.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- värisemine, pearinglus (vertiigo), pearinglus;
- palpitatsioonid (kiirete või ebaregulaarsete südamelöökide tundmine);
- gastriit, oksendamine;
- maohappe tagasipaikumine söögitorru (happe regurgitatsioon), seedehäire;
- lööve;
- lihasvalu, lihasnõrkus või lihaskrambid;
- seljavalu;
- nõrkus- või väsimustunne, üldine halb enesetunne.

Harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st):

- rindade suurenemine meestel;
- maitsetundlikkuse vähenemine;
- hingamisteede infektsioonid (välja arvatud kopsupõletik);
- verine väljaheide, kõhukinnisus;
- maksa- või lihaseensüümide sisalduse suurenemine veres (sedastatav vereanalüüsil);
- nõgeslööve (kubliline nahalööve).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Daxas't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast tähist „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Daxas sisaldab

- Toimeaine on roflumilast.
- Üks õhukese polümeerikattega tablett (tablett) sisaldab 500 mikrogrammi roflumilasti.
- Abiained on:
 - Tableti sisu: laktoosmonohüdraat (vt lõik 2 “Daxas sisaldab laktoosi”), maisitärklis, povidoon, magneesiumstearaat.
 - Tableti kate: hüpromelloos, makrogool (4000), titaandioksiid (E171) ja kollane raudoksiid (E172).

Kuidas Daxas välja näeb ja pakendi sisu

Daxas 500 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid on kollased, D-kujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on surutrükk „D“.

Üks pakend sisaldab 10, 14, 28, 30, 84, 90 või 98 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

Tootja

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>