

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Daxas 250 mikrogrammaa tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 250 mikrogrammaa roflumilastia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 49,7 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen tai luonnonvalkoinen pyöreä tabletti, jonka halkaisija on 5 mm ja jonka toisella puolella on kohokuviona ”D” ja toisella puolella ”250”.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Daxas-valmistetta käytetään vaikean keuhkoastuman taudin (COPD) (FEV<sub>1</sub> bronkodilataation jälkeen alle 50 % viitearvosta) ylläpitohoitoon aikuisille, joilla on ollut toistuvasti pahenemisvaiheita, kun tautiin liittyy krooninen keuhkoputkitulehdus. Valmistetta käytetään bronkodilataattorihoidon lisänä.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

##### *Aloitusannos*

Suosittelun aloitusannos on yksi 250 mikrogrammaa roflumilastia sisältävä tabletti kerran vuorokaudessa 28 päivän ajan.

Aloitusannoksen tarkoituksena on vähentää haittavaikutuksia ja hoidon keskeyttämissä hoidon alkuvaiheessa, mutta se on terapeuttista annosta pienempi annos. Siksi 250 mikrogramman annosta käytetään vain aloitusannoksena (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

##### *Ylläpitoannos*

Kun hoito 250 mikrogramman aloitusannoksella on kestänyt 28 päivää, potilaan annos pitää suurentaa yhteen 500 mikrogrammaa roflumilastia sisältävään tablettiin kerran vuorokaudessa.

500 mikrogramman roflumilastiannosta pitää ehkä käyttää useita viikkoja täyden tehon saavuttamiseksi (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). 500 mikrogramman roflumilastiannosta on tutkittu korkeintaan vuoden kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, ja se on tarkoitettu ylläpitohoitoon.

## Erityisryhmät

### *Iäkkäät*

Annosta ei ole tarpeen muuttaa.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei ole tarpeen muuttaa.

### *Maksan vajaatoiminta*

Roflumilastin käytöstä lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh A) sairastavien potilaiden hoitoon ei ole riittävästi tietoa, jotta voitaisiin suositella annoksen muuttamista (ks. kohta 5.2). Siksi varovaisuutta pitää noudattaa hoidettaessa Daxas-valmisteella näitä potilaita.

Keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat (Child-Pugh B tai C) eivät saa käyttää Daxas-valmistetta (ks. kohta 4.3).

### *Pediatriset potilaat*

Ei ole asianmukaista käyttää Daxas-valmistetta pediatrisille potilaille (alle 18-vuotiaille) keuhkohtaumataudin hoitoon.

## Antotapa

Suun kautta.

Tabletti niellään kokonaisena veden kera ja se otetaan samaan aikaan joka päivä. Tabletti voidaan ottaa aterioista riippumatta.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh B tai C).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Kaikille potilaille pitää kertoa Daxas-valmisteen käytön riskeistä ja turvallisesta käytöstä ennen hoidon aloittamista.

## Kohtauslääkkeet

Daxas-valmistetta ei ole tarkoitettu kohtauslääkkeeksi akuutin bronkospasmin hoitoon.

## Painonlasku

Vuoden kestäneissä tutkimuksissa painonlaskua ilmeni useammin roflumilastilla hoidetuilla kuin lumelääkettä käyttäneillä potilailla. Kun roflumilastihoito lopetettiin, useimpien potilaiden paino oli noussut takaisin 3 kuukauden kuluttua.

Alipainoiset potilaat pitää punnita joka käynnillä. Potilaita pitää neuvoa punnitsemaan itsensä säännöllisesti. Jos painonlasku on selittämätöntä ja kliinisesti huolestuttavaa, roflumilastin käyttö pitää lopettaa ja painoa pitää seurata edelleen.

## Kliiniset erikoistilanteet

Roflumilastihoitoa ei pidä aloittaa tai jo aloitettu hoito pitää lopettaa, jos potilaalla on vaikea immunologinen sairaus (esim. HIV-infektio, MS-tauti, lupus erythematosus, progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia), vaikea akuutti infektio tauti, syöpä (lukuun ottamatta tyvisolusyöpää) tai jos potilasta hoidetaan immunosuppressiolääkkeillä (esim. metotreksaatti, atsatiopriini, infliksimabi, etanersepti tai pitkään käytettävät oraaliset kortikosteroidit; lukuun ottamatta lyhytaikaista hoitoa systeemisillä kortikosteroideilla), koska kokemusta näiden potilaiden

hoidosta ei ole. Latenttia infektiota, kuten tuberkuloosia, virushepatiittia, herpesvirusinfektiota tai herpes zosteria, sairastavien potilaiden hoidosta on vain vähän kokemusta.

Sydämen vajaatoimintaa (NYHA III ja IV) sairastavia potilaita ei ole tutkittu, ja sen vuoksi roflumilastin käyttöä ei suositella heille.

### Psyykkiset häiriöt

Roflumilastin käyttöön liittyy psyykkisten häiriöiden, kuten unettomuuden, ahdistuneisuuden, hermostuneisuuden ja masennuksen, suurentunut riski. Harvoissa tapauksissa on havaittu itsetuhoisia ajatuksia ja käyttäytymistä, myös itsemurhaa. Näitä oireita on havaittu riippumatta siitä, onko potilailla aiemmin ollut masennusta, ja oireita on tavallisesti esiintynyt muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana (ks. kohta 4.8.). Roflumilastihoidon aloittamisen ja jatkamisen riskit ja hyödyt on arvioitava huolellisesti, jos potilas kertoo, että hänellä on tai on ollut psyykkisiä oireita, tai jos samanaikaisesti suunnitellaan hoitoa muilla lääkkeillä, jotka todennäköisesti aiheuttavat psyykkisiä oireita. Roflumilastin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on aiemmin ollut masennusta, johon on liittynyt itsetuhoisia ajatuksia tai käyttäytymistä. Potilaita, heidän läheisiään ja potilaita hoitavia henkilöitä pitää neuvoa kertomaan lääkkeen määränneelle lääkärille kaikista käytöksen ja mielialan muutoksista tai itsetuhoisia ajatuksista. Jos potilaalla ilmenee psyykkisiä oireita ensimmäisen kerran tai jos potilaan psyykkiset oireet pahenevat tai havaitaan itsetuhoisia ajatuksia tai itsemurhayritys, on suositeltavaa lopettaa roflumilastin käyttö.

### Jatkuvat haittavaikutukset

Haittavaikutuksia, kuten ripulia, pahoinvointia, vatsakipua ja päänsärkyä, ilmenee pääasiassa ensimmäisten hoitoviikkojen aikana, ja yleensä ne lievittyvät hoidon jatkuessa. Jos haittavaikutukset jatkuvat, roflumilastihoidon jatkaminen pitää arvioida uudelleen. Näin voi olla tarpeen tehdä hoidettaessa erityisryhmiä, joiden altistus on ehkä suurempi, esimerkiksi mustaihoisia, tupakoimattomia naishenkilöitä (ks. kohta 5.2), tai potilaita, jotka käyttävät samanaikaisesti CYP1A2/2C19/3A4:n estäjiä (kuten fluvoksamiinia ja simetidiiniä) tai CYP1A2/3A4:n estäjää enoksasiinia (ks. kohta 4.5).

### Paino < 60 kg

Roflumilastihoito voi suurentaa unihäiriöiden (lähinnä unettomuuden) riskiä potilailla, joiden paino on lähtötilanteessa < 60 kg, sillä näillä potilailla PDE4-kokonaisestovaikutus on tavallista voimakkaampi (ks. kohta 4.8).

### Teofylliini

Ei ole olemassa kliinistä tietoa, joka tukisi teofylliinin samanaikaista käyttöä ylläpito-hoidossa. Näin ollen samanaikaista teofylliinihoitoa ei suositella.

### Sisältää laktoosia

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuispotilaille.

Merkittävä vaihe roflumilastin metaboliassa on roflumilastin N-oksidaatio roflumilasti-N-oksidiksi CYP3A4:n ja CYP1A2:n kautta. Sekä roflumilastilla että roflumilasti-N-oksidilla on fosfodiesteri-4-estäjä (PDE4) estävä ominaisvaikutus. Siksi roflumilastin käytön jälkeen PDE4:n kokonaiseston katsotaan aiheutuvan roflumilastin ja roflumilasti-N-oksidin yhteisvaikutuksesta.

Yhteisvaikutustutkimuksissa CYP1A2/3A4:n estäjä enoksasiinin kanssa PDE4:n esto voimistui 25 % ja CYP1A2/2C19/3A4:n estäjien simetidiinin ja fluvoksamiinin kanssa 47 % ja 59 %. Käytetty fluvoksamiiniannos oli 50 mg. Samanaikainen roflumilastin ja näiden vaikuttavien aineiden käyttö saattaa lisätä roflumilastialtistusta ja aiheuttaa jatkuvia haittavaikutuksia. Tällaisessa tapauksessa roflumilastihoito pitää arvioida uudelleen (ks. kohta 4.4).

Sytokromi P450 -entsyymien induktori rifampisiinin käyttö vähensi PDE4:n esto noin 60 %:lla. Siksi voimakkaiden sytokromi P450 -entsyymien induktoreiden (esim. fenobarbitaali, karbamatsepiini, fenytoiini) käyttö saattaa heikentää roflumilastin terapeuttista tehoa. Näin ollen roflumilastihoitoa ei suositella potilaille, jotka käyttävät voimakkaita sytokromi P450 -entsyymien induktoreita.

Kun kliinisissä tutkimuksissa tarkasteltiin yhteisvaikutuksia CYP3A4:n estäjien erytromysiinin ja ketokonatsolin kanssa, PDE4:n esto lisääntyi 9 %. Teofylliinin samanaikainen käyttö lisäsi PDE4:n esto 8 % (ks. kohta 4.4). Gestodeeniä ja etinyyliestradiolia sisältävän ehkäisyvalmisteen ja roflumilastin yhteisvaikutustutkimuksessa PDE4:n esto lisääntyi 17 %:lla. Annosta ei tarvitse muuttaa, kun potilas käyttää näitä vaikuttavia aineita.

Roflumilastin ja inhaloitavien salbutamolien, formoterolin, budesonidin sekä suun kautta otettavien montelukastin, digoksiinin, varfariinin ja midatsolaamin välillä ei havaittu yhteisvaikutuksia.

Samanaikainen käyttö antasidin (alumiinihydroksidin ja magnesiumhydroksidin yhdistelmä) kanssa ei muuttanut roflumilastin tai sen N-oksidin imeytymistä tai farmakokinetiikkaa.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää neuvoa käyttämään luotettavaa ehkäisymenetelmää hoidon aikana. Roflumilastin käyttöä ei suositella sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

##### Raskaus

Roflumilastin käytöstä raskauden aikana on vain vähän tietoa.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Roflumilastin käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Roflumilastin on osoitettu läpäisevän istukan tiineissä rotissa.

##### Imetys

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että roflumilasti tai sen metaboliitit erittyvät rintamaitoon. Imetettävälle lapselle aiheutuvaa riskiä ei voida sulkea pois. Roflumilastia ei pidä käyttää imetyksen aikana.

##### Hedelmällisyys

Ihmisille tehdyssä spermatogeneesitutkimuksessa 500 mikrogramman roflumilastiannos ei vaikuttanut siemennesteen parametreihin tai lisääntymishormoneihin 3 kuukautta kestäneen hoidon aikana tai sitä seuranneiden 3 kuukauden aikana.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Daxas-valmisteella ei ole vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat ripuli (5,9 %), painonlasku (3,4 %), pahoinvointi (2,9 %), vatsakipu (1,9 %) ja päänsärky (1,7 %). Haittavaikutuksia esiintyi pääasiassa muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana, ja ne loppuivat useimmiten hoidon jatkuessa.

### Haittavaikutustaulukko

Alla olevassa taulukossa haittavaikutukset on jaoteltu MedDRA:n yleisyysluokittelun mukaan:

Hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysryhmässä alenevassa vakavuusjärjestyksessä.

*Taulukko 1. Roflumilastin aiheuttamat haittavaikutukset kliinisissä keuhkoahautautitkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen.*

<b>Yleisyys</b>	<b>Yleiset</b>	<b>Melko harvinaiset</b>	<b>Harvinaiset</b>
<b>Elinluokka</b>			
<b>Immuunijärjestelmä</b>		Yliherkkyys	Angioedeema
<b>Umpieritys</b>			Gynekomastia
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Painonlasku Ruokahalun väheneminen		
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Unettomuus	Ahdistuneisuus	Itsetuhoiset ajatukset ja käyttäytyminen Masennus Hermostuneisuus Paniikkikohtaus
<b>Hermosto</b>	Päänsärky	Vapina Kiertohuimaus Heitehuimaus	Makuaistin häiriöt
<b>Sydän</b>		Palpitaatiot	
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>			Hengitystieinfektiot (ei keuhkokuume)
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Ripuli Pahoinvointi Vatsakipu	Gastriitti Oksentelu Ruokatorven refluksitauti Dyspepsia	Veriulosteet Ummetus
<b>Maksa ja sappi</b>			Gamma-GT-arvon suureneminen ASAT-arvon suureneminen
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>		Ihottuma	Urtikaria
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		Lihasspasmi ja -heikkous Myalgia Selkäkipu	Veren kreatiinifosfokinaasiarvon suureneminen

Yleisyys	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset
<b>Elinluokka</b>			
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Huonovointisuus Heikkous Väsytys	

#### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen on harvoissa tapauksissa havaittu itsetuhoisia ajatuksia ja käyttäytymistä, myös itsemurhaa. Potilaita, heidän läheisiään ja potilaita hoitavia henkilöitä pitää neuvoa ottamaan yhteyttä Daxas-valmisteen määränneeseen lääkäriin, jos potilaille tulee itsemurha-ajatuksia (ks. myös kohta 4.4).

#### Muut erityisryhmät

##### *Iäkkäät*

RO-2455-404-RD-tutkimuksessa havaittiin unihäiriöiden (lähinnä unettomuuden) esiintyvyyden suurentuneen  $\geq 75$ -vuotiailla roflumilastihoitoa saaneilla potilailla lumeryhmään verrattuna (3,9 % vs. 2,3 %). Myös alle 75-vuotiailla roflumilastihoitoa saaneilla potilailla esiintyvyys oli suurempi kuin lumeryhmässä (3,1 % vs. 2,0 %).

##### *Paino < 60 kg*

RO-2455-404-RD-tutkimuksessa unihäiriöiden (lähinnä unettomuuden) esiintyvyyden havaittiin suurentuneen roflumilastiryhmässä lumeryhmään verrattuna (6,0 % vs. 1,7 %) potilailla, joiden paino oli lähtötilanteessa < 60 kg. Potilailla, joiden paino oli lähtötilanteessa  $\geq 60$  kg, esiintyvyys oli roflumilastiryhmässä 2,5 % ja lumeryhmässä 2,2 %.

#### Samanaikainen pitkävaikutteinen antikolinergihoito

RO-2455-404-RD-tutkimuksessa potilailla, jotka saivat samanaikaisesti roflumilastia ja pitkävaikutteista antikolinergihoitoa plus samanaikaista inhaloitavaa kortikosteroidihoitoa ja pitkävaikutteista beeta<sub>2</sub>-agonistihoidoa, painon laskun, ruokahalun heikentymisen, päänsäryn ja masennuksen esiintyvyys oli suurentunut verrattuna potilaisiin, jotka saivat samanaikaisesti vain roflumilastia, inhaloitavaa kortikosteroidia ja pitkävaikutteista beeta<sub>2</sub>-agonistia. Esiintyvyyden ero roflumilastin ja lumeen välillä oli kvantitatiivisesti suurempi samanaikaisen pitkävaikutteisen antikolinergihoidon yhteydessä painon laskun (7,2 % vs. 4,2 %), ruokahalun heikkenemisen (3,7 % vs. 2,0 %), päänsäryn (2,4 % vs. 1,1 %) ja masennuksen (1,4 % vs. -0,3 %) osalta.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

#### Oireet

Vaiheen 1 tutkimuksissa havaittiin seuraavien oireiden lisääntymistä, kun potilaat olivat ottaneet 2 500 mikrogramman annoksia ja 5 000 mikrogramman annoksen (suositeltu annos kymmenkertaisena): päänsärky, maha-suolikanavan häiriöt, heitehuimaus, palpitaatiot, pyöräytyksen tunne, kylmänhikisyys ja valtimohypotensio.

## Hoito

Yliannostustapauksessa on suositeltavaa antaa asianmukaista tukihoidoa. Koska roflumilasti sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, hemodialyysi ei todennäköisesti poista sitä elimistöstä. Ei tiedetä, poistuuko roflumilasti peritoneaalidialyysillä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, muut systeemisesti käytettävät obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, ATC-koodi: R03DX07

#### Vaikutusmekanismi

Roflumilasti on fosfodiesteraasi-4:n (PDE4) estäjä, steroideihin kuulumaton anti-inflammatorinen vaikuttava aine, joka on suunniteltu vaikuttamaan sekä systeemiseen että keuhkoissa olevaan tulehdukseen, joka liittyy keuhkohtaumatautiin. Vaikutusmekanismi on PDE4:n esto; PDE4 on tärkein syklistä adenosiinimonofosfaattia (cAMP) metaboloiva entsyymi, jota esiintyy keuhkohtaumataudin patogeneesin kannalta tärkeissä rakenne- ja tulehdussoluissa. Roflumilasti sitoutuu PDE4A-, -4B- ja -4D-variantteihin yhtä voimakkaasti. Roflumilastin affiniteetti PDE4C-variantteihin on 5–10 kertaa pienempi. Sama vaikutusmekanismi ja selektiivisyys ovat myös roflumilasti-N-oksidilla, joka on roflumilastin pääasiallinen metaboliitti.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

PDE4:n esto suurentaa solunsisäisen cAMP:n pitoisuutta ja vähentää keuhkohtaumatautiin liittyviä leukosyyttien, hengitysteiden ja keuhkoverisuonten sileälihassolujen, endoteelisolujen sekä hengitysteiden epiteelisolujen ja fibroblastien toimintahäiriöitä kokeellisissa malleissa. Ihmisen neutrofiilien, monosyyttien, makrofagien tai lymfosyyttien *in vitro* -stimulaatiossa roflumilasti ja roflumilasti-N-oksidi vähentävät tulehdusvälittäjäaineiden, kuten leukotrieeni B<sub>4</sub>:n, reaktiivisen hapen, tuumorinekroositekijä  $\alpha$ :n,  $\gamma$ -interferonin ja grantsyymi-B:n, vapautumista.

Keuhkohtaumatautipotilaissa roflumilasti vähensi yskösten neutrofiilejä. Lisäksi se vähensi endotoksiinialtistuksen jälkeistä neutrofiilien ja eosinofiilien kertymistä terveiden tutkimushenkilöiden hengitysteihin.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Kahdessa yhden vuoden pivotaalitutkimuksessa ja kahdessa 6 kuukauden lisätutkimuksessa satunnaistettiin ja hoidettiin kaikkiaan 4 768 potilasta, joista 2 374 sai roflumilastihoitoa. Tutkimukset olivat kaksoissokkoutettuja ja lumekontrolloituja rinnakkaisryhmätutkimuksia.

Yhden vuoden tutkimuksiin osallistui potilaita, joilla oli vaikea tai hyvin vaikea keuhkohtaumatauti [FEV<sub>1</sub> (ulohengityksen sekuntikapasiteetti)  $\leq$  50 % viitearvosta], johon liittyi krooninen keuhkoputkitulehdus, vähintään yksi dokumentoitu pahenemisvaihe edeltävän vuoden aikana ja lähtötilanteen oireet (yskä ja yskökset), jotka pisteytettiin. Pitkävaikutteisten beeta-agonistien (LABA) käyttö oli sallittua tutkimuksissa, ja noin 50 % tutkimushenkilöistä käytti niitä. Lyhytvaikutteisten antikolinergien (SAMA) käyttö oli sallittua niille potilaille, jotka eivät käyttäneet pitkävaikutteisia beeta-agonisteja. Kohtauslääkkeiden (salbutamoli) käyttö tarvittaessa oli sallittua. Inhaloitavien kortikosteroidien ja teofylliinin käyttö oli kiellettyä tutkimusten aikana. Tutkimuksiin ei otettu potilaita, joilla ei ollut todettu pahenemisvaiheita.

Yhden vuoden tutkimusten M2-124 ja M2-125 yhdistetyn analyysin perusteella kerran vuorokaudessa käytetty 500 mikrogramman roflumilastiannos paransi keuhkojen toimintaa merkitsevästi verrattuna lumelääkkeeseen, keskimäärin 48 ml:lla (FEV<sub>1</sub> ennen bronkodilataattorin käyttöä, ensisijainen



päätetapahtuma,  $p < 0,0001$ ) ja 55 ml:lla (FEV<sub>1</sub> bronkodilataattorin käytön jälkeen,  $p < 0,0001$ ). Keuhkojen toiminnan paraneminen havaittiin ensimmäisellä seurantakäynnillä 4 viikon kuluttua tutkimuksen aloittamisesta, ja se säilyi vuoden ajan (tutkimusjakson loppuun). Keskivaikeiden pahenemisvaiheiden (tarvittiin hoitoa systeemisillä kortikosteroideilla) tai vaikeiden pahenemisvaiheiden (johtivat sairaalahoitoon ja/tai aiheuttivat kuoleman) määrä (potilasta kohden vuodessa) 1 vuoden kuluttua oli 1,142 roflumilastiryhmässä ja 1,374 lumeryhmässä. Tämä vastaa 16,9 %:n suhteellista riskin pienenemää (95 %:n luottamusväli 8,2 % – 24,8 %) (ensisijainen päätetapahtuma,  $p = 0,0003$ ). Vaikutus oli samanlainen riippumatta siitä, oliko potilasta hoidettu aiemmin inhaloitavilla kortikosteroideilla tai oliko potilaalla pitkävaikutteinen beeta-agonistilääkitys. Siinä alaryhmässä, jonka potilailla oli aiemmin ollut usein toistuvia pahenemisvaiheita (vähintään 2 pahenemisvaihetta edeltävän vuoden aikana), pahenemisvaiheiden määrä oli 1,526 roflumilastiryhmässä ja 1,941 lumeryhmässä. Tämä vastaa 21,3 %:n suhteellista riskin pienenemää (95 %:n luottamusväli 7,5 % – 33,1 %). Roflumilasti ei vähentänyt pahenemisvaiheita merkitsevästi verrattuna lumelääkkeeseen alaryhmässä, jonka potilailla oli keskivaikea keuhkohtaumatauti.

Keskivaikeiden tai vaikeiden pahenemisvaiheiden väheneminen roflumilasti- ja LABA-hoidolla verrattuna lumelääke- ja LABA-hoitoon oli keskimäärin 21 % ( $p = 0,0011$ ). Vastaava väheneminen potilailla, jotka eivät käyttäneen samanaikaisesti pitkävaikutteisia beeta-agonisteja, oli keskimäärin 15 % ( $p = 0,0387$ ). Mistä tahansa syystä kuolleiden potilaiden määrät olivat samat lume- ja roflumilastiryhmissä (42 kuolemaa kummassakin ryhmässä; 2,7 % kummassakin ryhmässä; yhdistetty analyysi).

Kaikkiaan 2 690 potilasta osallistui ja satunnaistettiin kahteen 1 vuoden tukitutkimukseen (M2-111 ja M2-112). Toisin kuin kahdessa pivotaalitutkimuksessa, mukaan otettavilla potilailla ei tarvinnut olla aiempaa kroonista keuhkoputkitulehdusta eikä keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheita. Inhaloitavia kortikosteroideja käytti 809 (61 %) roflumilastilla hoidetuista potilaista, sen sijaan pitkävaikutteisten beeta-agonistien ja teofylliinin käyttö kiellettiin. 500 mikrogrammaa roflumilastia kerran vuorokaudessa otettuna paransi keuhkojen toimintaa merkitsevästi verrattuna lumelääkkeeseen, keskimäärin 51 ml:lla (FEV<sub>1</sub> ennen bronkodilataattorin käyttöä,  $p < 0,0001$ ) ja 53 ml:lla (FEV<sub>1</sub> bronkodilataattorin käytön jälkeen,  $p < 0,0001$ ). Roflumilasti ei vähentänyt merkitsevästi (tutkimussuunnitelmien määritelmien mukaisia) pahenemisvaiheita näissä tutkimuksissa (suhteelliset riskin pienenemät 13,5 % ja 6,6 %;  $p =$  ei merkitsevä). Samanaikainen hoito inhaloitavilla kortikosteroideilla ei vaikuttanut haittatapahtumien määrään.

Kahteen kuuden kuukauden tukitutkimukseen (M2-127 ja M2-128) osallistui potilaita, joilta oli diagnosoitu keuhkohtaumatauti vähintään 12 kuukautta ennen tutkimuksen alkua. Molempien tutkimusten potilailla oli keskivaikea tai vaikea keuhkohtaumatauti ja pysyvä hengitystieahtauma sekä FEV<sub>1</sub> 40–70 % viitearvoista. Roflumilasti- tai lumelääkehoito lisättiin potilaan jatkuvaan pitkävaikutteisella bronkodilataattorilla (salmeterolilla tai tiotropiumilla) toteutettuun perushoitoon. Näissä kahdessa kuuden kuukauden tutkimuksessa FEV<sub>1</sub> ennen bronkodilataattorin käyttöä parani keskimäärin 49 ml:lla (ensisijainen päätetapahtuma,  $p < 0,0001$ ) bronkodilataattorin vaikutuksen lisäksi, kun samanaikaisesti käytettiin salmeterolia, ja 80 ml:lla (ensisijainen päätetapahtuma,  $p < 0,0001$ ), kun samanaikaisesti käytettiin tiotropiumia.

RO-2455-404-RD oli yhden vuoden pituinen tutkimus keuhkohtaumatautipotilailla, joiden lähtötilanteen (bronkodilataatiokoetta edeltävä) FEV<sub>1</sub> oli  $< 50$  % ennustearvosta ja joilla oli anamneesissa tiheästi esiintyneitä pahenemisvaiheita. Tutkimuksessa arvioitiin roflumilastin vaikutusta keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheiden esiintyvyyteen lumeeseen verrattuna potilailla, jotka saivat pitkävaikutteisen beeta<sub>2</sub>-agonistin ja inhaloitavan kortikosteroidin kiinteää yhdistelmähoitoa. Yhteensä 1 935 potilasta satunnaistettiin saamaan kaksoissokkoutettua hoitoa, ja näistä noin 70 % käytti myös pitkävaikutteista antikolinergihoitoa tutkimuksen aikana. Ensisijaisena päätetapahtumana oli keskivaikeiden tai vaikeiden keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheiden väheneminen potilasta ja vuotta kohden. Vaikeiden keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheiden esiintyvyyttä ja FEV<sub>1</sub>-arvojen muutosta arvioitiin keskeisinä toissijaisina päätetapahtumina.

Taulukko 2. Yhteenvedo keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheiden päätapahtumista RO-2455-404-RD-tutkimuksessa

Pahenemisvaihe- luokka	Analyysimalli	Roflumilasti (N = 969) Esiintyvyys (n)	Lume (N = 966) Esiintyvyys (n)	Roflumilasti/lume-suhde			2- tahoinen p-arvo
				Esiintyvyyssuhde	Muutos (%)	95 % lv	
Keskivaikea tai vaikea	Poissonin regressio	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753– 1,002	0,0529
Keskivaikea	Poissonin regressio	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775– 1,078	0,2875
Vaikea	Negatiivinen kaksi- luokkainen regressio	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601– 0,952	0,0175

Keskivaikeat tai vaikeat pahenemisvaiheet vähenivät roflumilastia saaneilla tutkittavilla tendenssinomaisesti lumeeseen verrattuna 52 viikon kuluessa, mutta tilastollista merkitsevyyttä ei saavutettu (taulukko 2). Ennaltamääritellyssä herkkyysanalyysissä, jossa käytettiin negatiivista kaksiluokkaista regressiomallia, havaittiin tilastollisesti merkitsevä -14,2 % ero (esiintyvyyssuhde: 0,86; 95 % lv: 0,74–0,99).

Tutkimussuunnitelman mukaisen populaation Poissonin regressioanalyysissä esiintyvyyssuhde oli 0,81 (95 % lv: 0,69–0,94), ja hoitoaikomuspopulaation Poissonin regressioanalyysissä, jossa tutkimuksen keskeyttäminen oli huomioitu, esiintyvyyssuhde oli ei-merkitsevästi 0,89 (95 % lv: 0,77–1,02).

Vähentämistä saavutettiin samanaikaista pitkävaikutteista antikolinergihoidoa saaneiden potilaiden alaryhmässä (esiintyvyyssuhde: 0,88; 95 % lv: 0,75–1,04) ja alaryhmässä, jossa pitkävaikutteista antikolinergihoidoa ei käytetty (esiintyvyyssuhde: 0,83; 95 % lv: 0,62–1,12).

Vaikeiden pahenemisvaiheiden määrä pieneni koko potilasryhmässä (esiintyvyyssuhde: 0,76; 95 % lv: 0,60–0,95), ja esiintyvyys oli 0,24 per potilas/vuosi, verrattuna lumeryhmän lukuun 0,32 per potilas/vuosi. Samankaltainen pieneneminen saavutettiin samanaikaista pitkävaikutteista antikolinergihoidoa saaneiden potilaiden alaryhmässä (esiintyvyyssuhde: 0,77; 95 % lv: 0,60–0,99) ja alaryhmässä, jossa pitkävaikutteista antikolinergihoidoa ei käytetty (esiintyvyyssuhde: 0,71; 95 % lv: 0,42–1,20).

Roflumilastihoito kohensi keuhkotoimintaa 4 viikon kuluttua (vaikutus säilyi 52 viikon ajan). Bronkodilataatiokokeen jälkeinen FEV<sub>1</sub> suureni roflumilastiryhmässä 52 ml (95 % lv: 40–65 ml) ja pieneni lumeryhmässä 4 ml (95 % lv: -16–9 ml). Bronkodilataatiokokeen jälkeinen FEV<sub>1</sub> oli roflumilastiryhmässä kliinisesti merkittävät 56 ml parempi kuin lumeryhmässä (95 % lv: 38–73 ml).

Mistä tahansa syystä johtuneita kuolemantapauksia esiintyi kaksoissokkoihoidon aikana roflumilastiryhmässä seitsemäntoista (1,8 %) ja lumeryhmässä 18 (1,9 %), ja keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheesta johtuneita kuolemantapauksia oli kummassakin ryhmässä 7 (0,7 %). Potilaita, joilla oli vähintään 1 haittatapahtuma kaksoissokkoutetun hoitovaiheen aikana, oli roflumilastiryhmässä 648 (66,9 %) ja lumeryhmässä 572 (59,2 %). RO-2455-404-RD-tutkimuksessa havaitut haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin kohdassa 4.8 jo mainitut haitat.

Tutkimuslääkityksen keskeyttäminen mistä tahansa syystä oli yleisempää roflumilastiryhmässä (27,6 %) kuin lumeryhmässä (19,8 %) (riskisuhde: 1,40; 95 % lv: 1,19–1,65). Pääasialliset syyt tutkimuksesta vetäytymiseen olivat suostumuksen peruuttaminen ja ilmoitetut haittatapahtumat.

## Aloitussnoksen titrausta koskeva tutkimus

Roflumilastin siedettävyyttä arvioitiin 12 viikon mittaisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa tutkimuksessa (RO-2455-302-RD) potilailla, joilla oli vaikea keuhkohtaumatauti, johon liittyi krooninen keuhkoputkitulehdus. Seulonnassa edellytettiin, että potilailla oli ilmennyt ainakin yksi pahenemisvaihe edellisen vuoden aikana ja että he olivat saaneet tavanomaista keuhkohtaumataudin ylläpitohoitoa vähintään 12 viikon ajan. Yhteensä 1 323 potilasta satunnaistettiin saamaan roflumilastia 500 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 12 viikon ajan (n = 443), roflumilastia 500 mikrogrammaa joka toinen päivä 4 viikon ajan ja sen jälkeen roflumilastia 500 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 8 viikon ajan (n = 439) tai roflumilastia 250 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan ja sen jälkeen roflumilastia 500 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 8 viikon ajan (n = 441).

Koko 12 viikon mittaisen tutkimusjakson aikana mistä tahansa syystä hoitonsa keskeyttäneiden potilaiden prosentuaalinen osuus oli tilastollisesti merkitsevästi pienempi potilailla, jotka saivat aluksi roflumilastia 250 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan ja sen jälkeen roflumilastia 500 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 8 viikon ajan (18,4 %) kuin potilailla, jotka saivat roflumilastia 500 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 12 viikon ajan (24,6 %, kerroinsuhde 0,66, 95 %:n luottamusväli [0,47, 0,93], p = 0,017). Niiden keskeyttäneiden potilaiden määrä, jotka saivat 500 mikrogrammaa joka toinen päivän 4 viikon ajan ja sen jälkeen 500 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 8 viikon ajan, ei eronnut tilastollisesti merkitsevästi potilaista, jotka saivat 500 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 12 viikon ajan. Niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla ilmeni tarkasteltavana oleva hoidon aiheuttama haittatapahtuma, jonka määritelmänä oli ripuli, pahoinvointi, päänsärky, ruokahalun heikkeneminen, unettomuus ja vatsakipu (toissijainen päätemuuttuja), oli nominaalisesti tilastollisesti merkitsevästi pienempi potilailla, jotka saivat aluksi roflumilastia 250 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan ja sen jälkeen roflumilastia 500 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 8 viikon ajan (45,4 %), verrattuna potilaisiin, jotka saivat roflumilastia 500 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 12 viikon ajan (54,2 %, kerroinsuhde 0,63, 95 %:n luottamusväli [0,47, 0,83], p = 0,001). Tarkasteltavana olevien hoidon aiheuttamien haittatapahtumien määrä potilailla, jotka saivat 500 mikrogrammaa joka toinen päivä 4 viikon ajan ja sen jälkeen 500 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 8 viikon ajan, ei eronnut tilastollisesti merkitsevästi potilaista, jotka saivat 500 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 12 viikon ajan.

500 mikrogramman annosta kerran vuorokaudessa saaneilla potilailla PDE4:ää estävän vaikutuksen mediaani oli 1,2 (0,35, 2,03) ja 250 mikrogramman annosta kerran vuorokaudessa saaneilla 0,6 (0,20, 1,24). 250 mikrogramman annoksen pitkäaikainen käyttö ei välttämättä saa aikaan riittävää kliinisen tehon edellyttämää PDE4:n inhibitiota. 250 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa on pienempi kuin terapeuttinen annos ja sitä käytetään vain aloitusannoksena ensimmäisten 28 päivän ajan (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

## Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset roflumilastin käytöstä keuhkohtaumataudin hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Roflumilasti metaboloituu laajasti, ja pääasiallinen metaboliitti on roflumilasti-N-oksidi, joka on farmakodynaamisesti aktiivinen. Koska sekä roflumilastilla että roflumilasti-N-oxidilla on PDE4:ää estävä vaikutus *in vivo*, farmakokinetiikassa otetaan huomioon PDE4:n kokonaisesto (eli kokonaisaltistus roflumilastille ja roflumilasti-N-oxidille).

## Imeytyminen

Roflumilastin absoluuttinen biologinen hyötyosuus suun kautta otetusta 500 mikrogramman annoksesta on noin 80 %. Roflumilastin maksimipitoisuus plasmassa saavutetaan paastotilassa

tyypillisesti n. tunti annoksen ottamisen jälkeen (vaihtelu 0,5–2 tuntia). N-oksidi­metaboliitin maksimipitoisuus saavutetaan noin 8 tunnin jälkeen (vaihtelu 4–13 tuntia). Ruuan nauttiminen ei vaikuta PDE4:n kokonaisuuteen, mutta viivyttää roflumilastin maksimipitoisuuden saavuttamiseen kulu­vaa aikaa ( $t_{max}$ ) tunnilla ja pienentää  $C_{max}$ -arvoa noin 40 %:lla. Roflumilasti-N-oksidi­nin  $C_{max}$ - ja  $t_{max}$ -arvot eivät muutu.

### Jakautuminen

Roflumilasti sitoutuu plasman proteiineihin noin 99-prosenttisesti, ja sen N-oksidi­metaboliitti 97-prosenttisesti. Yhden 500 mikrogramman roflumilastiannoksen jakautumistilavuus on noin 2,9 l/kg. Hiiressä, hamsterissa ja rotassa roflumilasti jakautuu fysikokemiallisten ominaisuuksiensa vuoksi nopeasti elimiin ja kudoksiin, myös rasvakudokseen. Varhaista jakautumisvaihetta, jossa lääkeaine penetroituu tehokkaasti kudoksiin, seuraa eliminaatiovaihe, jossa lääkeaine poistuu erityisesti rasvakudoksesta; tämä johtuu todennäköisesti kanta-aineen hajoamisesta roflumilasti-N-oksidi­ksi. Edellä mainitut rottatutkimukset, joissa käytettiin radioaktiivisesti leimattua roflumilastia, osoittavat myös, että lääkeaine läpäisee veri-aivoesteen heikosti. Roflumilastin tai sen metaboliittien kumuloitumisesta tai retentiosta elimiin ja rasvakudokseen ei ole näyttöä.

### Biotransformaatio

Roflumilasti metaboloituu laajasti vaiheen 1 (sytokromi P450) ja vaiheen 2 (konjugaatio) reaktioiden kautta. N-oksidi­metaboliitti on pääasiallinen ihmisen plasmassa havaittava metaboliitti. N-oksidi­metaboliitin plasman AUC-arvo on keskimäärin noin kymmenkertaisesti suurempi kuin roflumilastin AUC-arvo. Siksi N-oksidi­metaboliittia pidetään pääasiallisena PDE4:n kokonaisuuteen aiheuttajana *in vivo*.

*In vitro* -tutkimuksista ja kliinisistä yhteisvaikutustutkimuksista voidaan päätellä, että roflumilastin metaboloituminen N-oksidi­metaboliitiksi tapahtuu CYP1A2:n ja 3A4:n välityksellä. Ihmisen maksan mikrosomeilla tehtyjen *in vitro* -lisätutkimusten perusteella roflumilastin ja roflumilasti-N-oksidi­nin terapeuttiset pitoisuudet plasmassa eivät estä CYP1A2-, 2A6-, 2B6-, 2C8-, 2C9-, 2C19-, 2D6-, 2E1-, 3A4/5- tai 4A9/11-isoentsyymejä. Siksi ei ole kovin todennäköistä, että näiden P450-entsyymien kautta metaboloituvien aineiden kanssa esiintyisi merkittäviä yhteisvaikutuksia. Lisäksi *in vitro* -tutkimuksissa roflumilastin ei todettu aiheuttavan CYP1A2-, 2A6-, 2C9-, 2C19- tai 3A4/5-isoentsyymien induktiota, ja sen todettiin aiheuttavan vain heikon CYP2B6-entsyymien induktion.

### Eliminaatio

Plasmapuhdistuma lyhytkestoisen laskimoon annetun roflumilasti-infuusion jälkeen on noin 9,6 l/h. Suun kautta otetun annoksen jälkeen roflumilastin keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on noin 17 tuntia, ja sen N-oksidi­metaboliitin puoliintumisaika on noin 30 tuntia. Roflumilastin vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutetaan noin 4 vuorokauden kuluttua lääkityksen aloittamisesta, ja N-oksidi­metaboliitin vakaan tilan pitoisuus noin 6 vuorokauden kuluttua, kun lääkettä otetaan kerran vuorokaudessa. Laskimoon tai suun kautta annetun radioaktiivisesti leimatun roflumilastin inaktiivisten metaboliittien radioaktiivisuudesta noin 20 % todettiin ulosteessa ja noin 70 % virtsassa.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Roflumilastin ja sen N-oksidi­metaboliitin farmakokinetiikka on annosriippuvaista, kun annos on 250 – 1 000 mikrogrammaa.

### Erityisryhmät

Iäkkäiden henkilöiden, naisten ja muiden kuin valkoihoiseen rotuun kuuluvien elimistössä PDE4:n esto oli keskimääräistä voimakkaampaa. Tupakoivien elimistössä PDE4:n esto oli hieman keskimääräistä heikompaa. Mitään näistä muutoksista ei pidetty kliinisesti merkityksellisenä. Annosta ei tarvitse muuttaa näitä potilaita hoidettaessa. Jos nämä tekijät yhdistyvät (esim. mustaihoinen,

tupakoimaton naishenkilö), altistus saattaa lisääntyä ja haittavaikutukset saattavat olla jatkuvia. Tällaisessa tapauksessa roflumilastihoito pitää arvioida uudelleen (ks. kohta 4.4).

RO-2455-404-RD-tutkimuksessa *ex vivo* -sitoutumattoman fraktion perusteella määritetty PDE4-kokonaisestovaikutus oli koko populaatioon verrattuna 15 % suurempi  $\geq 75$ -vuotiailla potilailla ja 11 % suurempi potilailla, joiden paino oli lähtötilanteessa  $< 60$  kg (ks. kohta 4.4).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

PDE4:n esto väheni 9 %:lla, kun potilaalla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 10–30 ml/min). Annosta ei tarvitse muuttaa.

#### *Maksan vajaatoiminta*

250 mikrogramman roflumilastiannoksen farmakokinetiikkaa tutkittiin 8 potilaalla, joilla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh A tai B). Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden elimistössä PDE4:n esto oli noin 20 % ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien elimistössä noin 90 % tavanomaista voimakkaampaa. Simulaatioiden tulokset viittaavat siihen, että vaikutus on annosriippuvainen lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavissa potilaissa 250–500 mikrogramman roflumilastiannoksilla. Varovaisuus on tarpeen hoidettaessa lievää maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita (ks. kohta 4.2). Keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat eivät saa käyttää roflumilastia (ks. kohta 4.3).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Immunotoksisuudesta, ihoherkistymisestä tai valotoksisuudesta ei ole näyttöä.

Urosrotissa havaittiin vähäistä hedelmällisyyden heikkenemistä, joka liittyi lisäkivestoksisuuteen. Lisäkivestoksisuutta tai muutoksia siemennesteen parametreissa ei havaittu missään muissa jyrsijöissä tai muissa eläinlajeissa, ei myöskään apinoissa, vaikka altistus oli suuri.

Toisessa kahdesta rotilla tehdystä alkion ja sikiön kehitystä tarkastelleesta tutkimuksesta havaittiin enemmän epätäydellistä kallon luutumista käytettäessä annosta, joka oli tiineille naaraille toksinen. Yhdessä kolmesta rotilla tehdystä hedelmällisyyttä ja alkion ja sikiön kehitystä tarkastelleesta tutkimuksesta havaittiin alkion menetyksiä kohtuun kiinnittymisen jälkeen. Alkionmenetyksiä kohtuun kiinnittymisen jälkeen ei havaittu kaniineissa. Hiirissä havaittiin tiineyden pitenemistä.

Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Prekliinisten farmakologia- ja toksikologiatutkimusten oleelliset löydökset turvallisuuden suhteen ilmenivät käytettäessä supratherapeuttisia annoksia. Löydökset olivat pääasiassa maha-suolikanavaan kohdistuneita haittavaikutuksia (oksentelua, mahanesteen erityksen lisääntymistä, mahalaukun limakalvon eroosioita ja suolistotulehdusta) ja sydämeen kohdistuneita haittavaikutuksia (paikallisia verenvuotoja, hemosideriiniä ja lymfosyyttien ja histiosyyttien infiltraatioita oikeassa eteisessä koirilla sekä verenpaineen alenemista ja sydämensykkeen nopeutumista rotilla, marsuilla ja koirilla).

Valikoivasti jyrsijöihin kohdistuvaa toksisuutta nenän limakalvolle havaittiin toistuvan altistuksen toksisuutta ja karsinogeenisuutta tarkastelleissa tutkimuksissa. Tämä vaikutus näyttää johtuvan ADCP (4-amino-3,5-diklooripyridiini) -N-oksidivälituotteesta, jota muodostuu erityisesti jyrsijöiden hajuepiteelissä ja jolla on erityinen affiniteetti näissä lajeissa (hiirissä, rotassa ja hamsterissa).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti  
Maissitärkkelys  
Povidoni

Magnesiumstearaatti

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

4 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

PVC/PVDC-alumiiniläpipainopakkaus, 28 tabletin pakkaus.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/10/636/008          28 tablettia

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5. heinäkuuta 2010  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. toukokuuta 2020

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tähän lääkevalmisteseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Daxas 500 mikrogrammaa tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 500 mikrogrammaa roflumilastia.

### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 198,64 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti)

Keltainen, D:n muotoinen ja 9 mm:n kokoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kohokuviona ”D”.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Daxas-valmistetta käytetään vaikean keuhkoastman (COPD) (FEV<sub>1</sub> bronkodilataation jälkeen alle 50 % viitearvosta) ylläpitohoitoon aikuisille, joilla on ollut toistuvasti pahenemisvaiheita, kun tautiin liittyy krooninen keuhkoputkitulehdus. Valmistetta käytetään bronkodilataattorihoidon lisänä.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

##### *Aloitusannos*

Suosittelun aloitusannos on yksi 250 mikrogrammaa roflumilastia sisältävä tabletti kerran vuorokaudessa 28 päivän ajan.

Aloitusannoksen tarkoituksena on vähentää haittavaikutuksia ja hoidon keskeyttämissä hoidon alkuvaiheessa, mutta se on terapeuttista annosta pienempi annos. Siksi 250 mikrogramman annosta käytetään vain aloitusannoksena (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

##### *Ylläpitoannos*

Kun hoito 250 mikrogramman aloitusannoksella on kestänyt 28 päivää, potilaan annos täytyy suurentaa yhteensä 500 mikrogrammaa roflumilastia sisältävään tablettiin kerran vuorokaudessa.

500 mikrogramman roflumilastiannosta pitää ehkä käyttää useita viikkoja täyden tehon saavuttamiseksi (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). 500 mikrogramman roflumilastiannosta on tutkittu korkeintaan vuoden kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, ja se on tarkoitettu ylläpitohoitoon.

## Erityisryhmät

### *Iäkkäät*

Annosta ei ole tarpeen muuttaa.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei ole tarpeen muuttaa.

### *Maksan vajaatoiminta*

Roflumilastin käytöstä lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh A) sairastavien potilaiden hoitoon ei ole riittävästi tietoa, jotta voitaisiin suositella annoksen muuttamista (ks. kohta 5.2). Siksi varovaisuutta pitää noudattaa hoidettaessa Daxas-valmisteella näitä potilaita.

Keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat (Child-Pugh B tai C) eivät saa käyttää Daxas-valmistetta (ks. kohta 4.3).

### *Pediatriset potilaat*

Ei ole asianmukaista käyttää Daxas-valmistetta pediatrisille potilaille (alle 18-vuotiaille) keuhkohtaumataudin hoitoon.

## Antotapa

Suun kautta.

Tabletti niellään kokonaisena veden kera ja se otetaan samaan aikaan joka päivä. Tabletti voidaan ottaa aterioista riippumatta.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh B tai C).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Kaikille potilaille pitää kertoa Daxas-valmisteen käytön riskeistä ja turvallisesta käytöstä ennen hoidon aloittamista.

## Kohtauslääkkeet

Daxas-valmistetta ei ole tarkoitettu kohtauslääkkeeksi akuutin bronkospasmin hoitoon.

## Painonlasku

Vuoden kestäneissä tutkimuksissa painonlaskua ilmeni useammin roflumilastilla hoidetuilla kuin lumelääkettä käyttäneillä potilailla. Kun roflumilastihoito lopetettiin, useimpien potilaiden paino oli noussut takaisin 3 kuukauden kuluttua.

Alipainoiset potilaat pitää punnita joka käynnillä. Potilaita pitää neuvoa punnitsemaan itsensä säännöllisesti. Jos painonlasku on selittämätöntä ja kliinisesti huolestuttavaa, roflumilastin käyttö pitää lopettaa ja painoa pitää seurata edelleen.

## Kliiniset erikoistilanteet

Roflumilastihoitoa ei pidä aloittaa tai jo aloitettu hoito pitää lopettaa, jos potilaalla on vaikea immunologinen sairaus (esim. HIV-infektio, MS-tauti, lupus erythematosus, progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia), vaikea akuutti infektio tauti, syöpä (lukuun ottamatta tyvisolusyöpää) tai jos potilasta hoidetaan immunosuppressiolääkkeillä (esim. metotreksaatti, atsatiopriini, infliksimabi, etanersepti tai pitkään käytettävät oraaliset kortikosteroidit; lukuun ottamatta lyhytaikaista hoitoa systeemisillä kortikosteroideilla), koska kokemusta näiden potilaiden



hoidosta ei ole. Latenttia infektiota, kuten tuberkuloosia, virushepatiittia, herpesvirusinfektiota tai herpes zosteria, sairastavien potilaiden hoidosta on vain vähän kokemusta. Sydämen vajaatoimintaa (NYHA III ja IV) sairastavia potilaita ei ole tutkittu, ja sen vuoksi roflumilastin käyttöä ei suositella heille.

### Psyykkiset häiriöt

Roflumilastin käyttöön liittyy psyykkisten häiriöiden, kuten unettomuuden, ahdistuneisuuden, hermostuneisuuden ja masennuksen, suurentunut riski. Harvoissa tapauksissa on havaittu itsetuhoisia ajatuksia ja käyttäytymistä, myös itsemurhaa. Näitä oireita on havaittu riippumatta siitä, onko potilailla aiemmin ollut masennusta, ja oireita on tavallisesti esiintynyt muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana (ks. kohta 4.8.). Roflumilastihoidon aloittamisen ja jatkamisen riskit ja hyödyt on arvioitava huolellisesti, jos potilas kertoo, että hänellä on tai on ollut psyykkisiä oireita, tai jos samanaikaisesti suunnitellaan hoitoa muilla lääkkeillä, jotka todennäköisesti aiheuttavat psyykkisiä oireita. Roflumilastin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on aiemmin ollut masennusta, johon on liittynyt itsetuhoisia ajatuksia tai käyttäytymistä. Potilaita, heidän läheisiään ja potilaita hoitavia henkilöitä pitää neuvoa kertomaan lääkkeen määränneelle lääkärille kaikista käytöksen ja mielialan muutoksista tai itsetuhoisia ajatuksista. Jos potilaalla ilmenee psyykkisiä oireita ensimmäisen kerran tai jos potilaan psyykkiset oireet pahenevat tai havaitaan itsetuhoisia ajatuksia tai itsemurhayritys, on suositeltavaa lopettaa roflumilastin käyttö.

### Jatkuvat haittavaikutukset

Haittavaikutuksia, kuten ripulia, pahoinvointia, vatsakipua ja päänsärkyä, ilmenee pääasiassa ensimmäisten hoitoviikkojen aikana, ja yleensä ne lievittyvät hoidon jatkuessa. Jos haittavaikutukset jatkuvat, roflumilastihoidon jatkaminen pitää arvioida uudelleen. Näin voi olla tarpeen tehdä hoidettaessa erityisryhmiä, joiden altistus on ehkä suurempi, esimerkiksi mustaihoisia, tupakoimattomia naishenkilöitä (ks. kohta 5.2), tai potilaita, jotka käyttävät samanaikaisesti CYP1A2/2C19/3A4:n estäjiä (kuten fluvoksamiinia ja simetidiiniä) tai CYP1A2/3A4:n estäjää enoksasiinia (ks. kohta 4.5).

### Paino < 60 kg

Roflumilastihoito voi suurentaa unihäiriöiden (lähinnä unettomuuden) riskiä potilailla, joiden paino on lähtötilanteessa < 60 kg, sillä näillä potilailla PDE4-kokonaisestovaikutus on tavallista voimakkaampi (ks. kohta 4.8).

### Teofylliini

Ei ole olemassa kliinistä tietoa, joka tukisi teofylliinin samanaikaista käyttöä ylläpito-hoidossa. Näin ollen samanaikaista teofylliinihoitoa ei suositella.

### Sisältää laktoosia

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuispotilaille.

Merkittävä vaihe roflumilastin metaboliassa on roflumilastin N-oksidaatio roflumilasti-N-oksidiksi CYP3A4:n ja CYP1A2:n kautta. Sekä roflumilastilla että roflumilasti-N-oksidilla on fosfodiesteri-4-estäjä (PDE4) estävä ominaisvaikutus. Siksi roflumilastin käytön jälkeen PDE4:n kokonaiseston katsotaan aiheutuvan roflumilastin ja roflumilasti-N-oksidin yhteisvaikutuksesta. Yhteisvaikutustutkimuksissa CYP1A2/3A4:n estäjä enoksasiinin kanssa PDE4:n esto voimistui 25 %

ja CYP1A2/2C19/3A4:n estäjien simetidiinin ja fluvoksamiinin kanssa 47 % ja 59 %. Käytetty fluvoksamiiniannos oli 50 mg. Samanaikainen roflumilastin ja näiden vaikuttavien aineiden käyttö saattaa lisätä roflumilastialtistusta ja aiheuttaa jatkuvia haittavaikutuksia. Tällaisessa tapauksessa roflumilastihoito pitää arvioida uudelleen (ks. kohta 4.4).

Sytokromi P450 -entsyymien induktori rifampisiinin käyttö vähensi PDE4:n estoa noin 60 %:lla. Siksi voimakkaiden sytokromi P450 -entsyymien induktoreiden (esim. fenobarbitaali, karbamatsipiini, fenytoiini) käyttö saattaa heikentää roflumilastin terapeuttista tehoa. Näin ollen roflumilastihoitoa ei suositella potilaille, jotka käyttävät voimakkaita sytokromi P450 -entsyymien induktoreita.

Kun kliinisissä tutkimuksissa tarkasteltiin yhteisvaikutuksia CYP3A4:n estäjien erytromysiinin ja ketokonatsolin kanssa, PDE4:n esto lisääntyi 9 %. Teofylliinin samanaikainen käyttö lisäsi PDE4:n estoa 8 % (ks. kohta 4.4). Gestodeeniä ja etinyyliestradiolia sisältävän ehkäisyvalmisteen ja roflumilastin yhteisvaikutustutkimuksessa PDE4:n esto lisääntyi 17 %:lla. Annosta ei tarvitse muuttaa, kun potilas käyttää näitä vaikuttavia aineita.

Roflumilastin ja inhaloitavien salbutamolien, formoterolin, budesonidin sekä suun kautta otettavien montelukastin, digoksiinin, varfariinin ja midatsolaamin välillä ei havaittu yhteisvaikutuksia.

Samanaikainen käyttö antasidin (alumiinihydroksidin ja magnesiumhydroksidin yhdistelmä) kanssa ei muuttanut roflumilastin tai sen N-oksidin imeytymistä tai farmakokinetiikkaa.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää neuvoa käyttämään luotettavaa ehkäisymenetelmää hoidon aikana. Roflumilastin käyttöä ei suositella sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

##### Raskaus

Roflumilastin käytöstä raskauden aikana on vain vähän tietoa.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Roflumilastin käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Roflumilastin on osoitettu läpäisevän istukan tiineissä rotissa.

##### Imetys

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että roflumilasti tai sen metaboliitit erittyvät rintamaitoon. Imetettävälle lapselle aiheutuvaa riskiä ei voida sulkea pois. Roflumilastia ei pidä käyttää imetyksen aikana.

##### Hedelmällisyys

Ihmisille tehdyssä spermatogeneesitutkimuksessa 500 mikrogramman roflumilastiannos ei vaikuttanut siemennesteen parametreihin tai lisääntymishormoneihin 3 kuukautta kestäneen hoidon aikana tai sitä seuranneiden 3 kuukauden aikana.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Daxas-valmisteella ei ole vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat ripuli (5,9 %), painonlasku (3,4 %), pahoinvointi (2,9 %), vatsakipu (1,9 %) ja päänsärky (1,7 %). Haittavaikutuksia esiintyi pääasiassa muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana, ja ne loppuivat useimmiten hoidon jatkuessa.

### Haittavaikutustaulukko

Alla olevassa taulukossa haittavaikutukset on jaoteltu MedDRA:n yleisyysluokittelun mukaan:

Hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysryhmässä alenevassa vakavuusjärjestyksessä.

*Taulukko 1. Roflumilastin aiheuttamat haittavaikutukset kliinisissä keuhkoahautautitkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen.*

<b>Yleisyys</b>	<b>Yleiset</b>	<b>Melko harvinaiset</b>	<b>Harvinaiset</b>
<b>Elinluokka</b>			
<b>Immuunijärjestelmä</b>		Yliherkkyys	Angioedeema
<b>Umpieritys</b>			Gynekomastia
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Painonlasku Ruokahalun väheneminen		
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Unettomuus	Ahdistuneisuus	Itsetuhoiset ajatukset ja käyttäytyminen Masennus Hermostuneisuus Paniikkikohtaus
<b>Hermosto</b>	Päänsärky	Vapina Kierto huimaus Heitehuimaus	Makuaistin häiriöt
<b>Sydän</b>		Palpitaatiot	
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>			Hengitystieinfektiot (ei keuhkokuume)
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Ripuli Pahoinvointi Vatsakipu	Gastriitti Oksentelu Ruokatorven refluksitauti Dyspepsia	Veriulosteet Ummetus
<b>Maksa ja sappi</b>			Gamma-GT-arvon suureneminen ASAT-arvon suureneminen
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>		Ihottuma	Urtikaria
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		Lihasspasmi ja -heikkous Myalgia Selkäkipu	Veren kreatiini-fosfokinaasiarvon suureneminen

Yleisyys	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset
<b>Elinluokka</b>			
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Huonovointisuus Heikkous Väsytys	

#### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen on harvoissa tapauksissa havaittu itsetuhoisia ajatuksia ja käyttäytymistä, myös itsemurhaa. Potilaita, heidän läheisiään ja potilaita hoitavia henkilöitä pitää neuvoa ottamaan yhteyttä Daxas-valmisteen määränneeseen lääkäriin, jos potilaille tulee itsemurha-ajatuksia (ks. myös kohta 4.4).

#### Muut erityisryhmät

##### *Iäkkäät*

RO-2455-404-RD-tutkimuksessa havaittiin unihäiriöiden (lähinnä unettomuuden) esiintyvyyden suurentuneen  $\geq 75$ -vuotiailla roflumilastihoitoa saaneilla potilailla lumeryhmään verrattuna (3,9 % vs. 2,3 %). Myös alle 75-vuotiailla roflumilastihoitoa saaneilla potilailla esiintyvyys oli suurempi kuin lumeryhmässä (3,1 % vs. 2,0 %).

##### *Paino < 60 kg*

RO-2455-404-RD-tutkimuksessa unihäiriöiden (lähinnä unettomuuden) esiintyvyyden havaittiin suurentuneen roflumilastiryhmässä lumeryhmään verrattuna (6,0 % vs. 1,7 %) potilailla, joiden paino oli lähtötilanteessa < 60 kg. Potilailla, joiden paino oli lähtötilanteessa  $\geq 60$  kg, esiintyvyys oli roflumilastiryhmässä 2,5 % ja lumeryhmässä 2,2 %.

#### Samanaikainen pitkävaikutteinen antikolinergihoito

RO-2455-404-RD-tutkimuksessa potilailla, jotka saivat samanaikaisesti roflumilastia ja pitkävaikutteista antikolinergihoitoa plus samanaikaista inhaloitavaa kortikosteroidihoitoa ja pitkävaikutteista beeta<sub>2</sub>-agonistihoitoa, painon laskun, ruokahalun heikentymisen, päänsäryn ja masennuksen esiintyvyys oli suurentunut verrattuna potilaisiin, jotka saivat samanaikaisesti vain roflumilastia, inhaloitavaa kortikosteroidia ja pitkävaikutteista beeta<sub>2</sub>-agonistia. Esiintyvyyden ero roflumilastin ja lumeen välillä oli kvantitatiivisesti suurempi samanaikaisen pitkävaikutteisen antikolinergihoidon yhteydessä painon laskun (7,2 % vs. 4,2 %), ruokahalun heikkenemisen (3,7 % vs. 2,0 %), päänsäryn (2,4 % vs. 1,1 %) ja masennuksen (1,4 % vs. -0,3 %) osalta.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

#### Oireet

Vaiheen 1 tutkimuksissa havaittiin seuraavien oireiden lisääntymistä, kun potilaat olivat ottaneet 2 500 mikrogramman annoksia ja 5 000 mikrogramman annoksen (suositeltu kymmenkertaisena): päänsärky, maha-suolikanavan häiriöt, heitehuimaus, palpitaatiot, pyöräytyksen tunne, kylmänhikisyys ja valtimohypotensio.

## Hoito

Yliannostustapauksessa on suositeltavaa antaa asianmukaista tukihoidoa. Koska roflumilasti sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, hemodialyysi ei todennäköisesti poista sitä elimistöstä. Ei tiedetä, poistuuko roflumilasti peritoneaalidialyysillä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, muut systeemisesti käytettävät obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, ATC-koodi: R03DX07

#### Vaikutusmekanismi

Roflumilasti on fosfodiesteraasi-4:n (PDE4) estäjä, steroideihin kuulumaton anti-inflammatorinen vaikuttava aine, joka on suunniteltu vaikuttamaan sekä systeemiseen että keuhkoissa olevaan tulehdukseen, joka liittyy keuhkohtaumatautiin. Vaikutusmekanismi on PDE4:n esto; PDE4 on tärkein syklistä adenosiinimonofosfaattia (cAMP) metaboloiva entsyymi, jota esiintyy keuhkohtaumataudin patogeneesin kannalta tärkeissä rakenne- ja tulehdussoluissa. Roflumilasti sitoutuu PDE4A-, -4B- ja -4D-variantteihin yhtä voimakkaasti. Roflumilastin affiniteetti PDE4C-variantteihin on 5–10 kertaa pienempi. Sama vaikutusmekanismi ja selektiivisyys ovat myös roflumilasti-N-oksidilla, joka on roflumilastin pääasiallinen metaboliitti.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

PDE4:n esto suurentaa solunsisäisen cAMP:n pitoisuutta ja vähentää keuhkohtaumatautiin liittyviä leukosyyttien, hengitysteiden ja keuhkoverisuonten sileälihassolujen, endoteelisolujen sekä hengitysteiden epiteelisolujen ja fibroblastien toimintahäiriöitä kokeellisissa malleissa. Ihmisen neutrofiilien, monosyyttien, makrofagien tai lymfosyyttien *in vitro* -stimulaatiossa roflumilasti ja roflumilasti-N-oksidi vähentävät tulehdusvälittäjäaineiden, kuten leukotrieeni B<sub>4</sub>:n, reaktiivisen hapen, tuumorinekroositekijä  $\alpha$ :n,  $\gamma$ -interferonin ja grantsyymi-B:n, vapautumista.

Keuhkohtaumatautipotilaissa roflumilasti vähensi yskösten neutrofiilejä. Lisäksi se vähensi endotoksiinialtistuksen jälkeistä neutrofiilien ja eosinofiilien kertymistä terveiden tutkimushenkilöiden hengitysteihin.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Kahdessa yhden vuoden pivotaalitutkimuksessa ja kahdessa 6 kuukauden lisätutkimuksessa satunnaistettiin ja hoidettiin kaikkiaan 4 768 potilasta, joista 2 374 sai roflumilastihoitoa. Tutkimukset olivat kaksoissokkoutettuja ja lumekontrolloituja rinnakkaisryhmätutkimuksia.

Yhden vuoden tutkimuksiin osallistui potilaita, joilla oli vaikea tai hyvin vaikea keuhkohtaumatauti [FEV<sub>1</sub> (ulohengityksen sekuntikapasiteetti)  $\leq$  50 % viitearvosta], johon liittyi krooninen keuhkoputkitulehdus, vähintään yksi dokumentoitu pahenemisvaihe edeltävän vuoden aikana ja lähtötilanteen oireet (yskä ja yskökset), jotka pisteytettiin. Pitkävaikutteisten beeta-agonistien (LABA) käyttö oli sallittua tutkimuksissa, ja noin 50 % tutkimushenkilöistä käytti niitä. Lyhytvaikutteisten antikolinergien (SAMA) käyttö oli sallittua niille potilaille, jotka eivät käyttäneet pitkävaikutteisia beeta-agonisteja. Kohtauslääkkeiden (salbutamoli) käyttö tarvittaessa oli sallittua. Inhaloitavien kortikosteroidien ja teofylliinin käyttö oli kiellettyä tutkimusten aikana. Tutkimuksiin ei otettu potilaita, joilla ei ollut todettu pahenemisvaiheita.

Yhden vuoden tutkimusten M2-124 ja M2-125 yhdistetyn analyysin perusteella kerran vuorokaudessa käytetty 500 mikrogramman roflumilastiannos paransi keuhkojen toimintaa merkittävästi verrattuna lumelääkkeeseen, keskimäärin 48 ml:lla (FEV<sub>1</sub> ennen bronkodilataattorin käyttöä, ensisijainen

päätetapahtuma,  $p < 0,0001$ ) ja 55 ml:lla (FEV<sub>1</sub> bronkodilataattorin käytön jälkeen,  $p < 0,0001$ ). Keuhkojen toiminnan paraneminen havaittiin ensimmäisellä seurantakäynnillä 4 viikon kuluttua tutkimuksen aloittamisesta, ja se säilyi vuoden ajan (tutkimusjakson loppuun). Keskivaikeiden pahenemisvaiheiden (tarvittiin hoitoa systeemisillä kortikosteroideilla) tai vaikeiden pahenemisvaiheiden (johtivat sairaalahoitoon ja/tai aiheuttivat kuoleman) määrä (potilasta kohden vuodessa) 1 vuoden kuluttua oli 1,142 roflumilastiryhmässä ja 1,374 lumeryhmässä. Tämä vastaa 16,9 %:n suhteellista riskin pienenemää (95 %:n luottamusväli 8,2 % – 24,8 %) (ensisijainen päätetapahtuma,  $p = 0,0003$ ). Vaikutus oli samanlainen riippumatta siitä, oliko potilasta hoidettu aiemmin inhaloitavilla kortikosteroideilla tai oliko potilaalla pitkävaikutteinen beeta-agonistilääkitys. Siinä alaryhmässä, jonka potilailla oli aiemmin ollut usein toistuvia pahenemisvaiheita (vähintään 2 pahenemisvaihetta edeltävän vuoden aikana), pahenemisvaiheiden määrä oli 1,526 roflumilastiryhmässä ja 1,941 lumeryhmässä. Tämä vastaa 21,3 %:n suhteellista riskin pienenemää (95 %:n luottamusväli 7,5 % – 33,1 %). Roflumilasti ei vähentänyt pahenemisvaiheita merkittävästi verrattuna lumelääkkeeseen alaryhmässä, jonka potilailla oli keskivaikea keuhkohtaumatauti.

Keskivaikeiden tai vaikeiden pahenemisvaiheiden väheneminen roflumilasti- ja LABA-hoidolla verrattuna lumelääke- ja LABA-hoitoon oli keskimäärin 21 % ( $p = 0,0011$ ). Vastaava väheneminen potilailla, jotka eivät käyttäneen samanaikaisesti pitkävaikutteisia beeta-agonisteja, oli keskimäärin 15 % ( $p = 0,0387$ ). Mistä tahansa syystä kuolleiden potilaiden määrät olivat samat lume- ja roflumilastiryhmissä (42 kuolemaa kummassakin ryhmässä; 2,7 % kummassakin ryhmässä; yhdistetty analyysi).

Kaikkiaan 2 690 potilasta osallistui ja satunnaistettiin kahteen 1 vuoden tukitutkimukseen (M2-111 ja M2-112). Toisin kuin kahdessa pivotaalitutkimuksessa, mukaan otettavilla potilailla ei tarvinnut olla aiempaa kroonista keuhkoputkitulehdusta eikä keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheita. Inhaloitavia kortikosteroideja käytti 809 (61 %) roflumilastilla hoidetuista potilaista, sen sijaan pitkävaikutteisten beeta-agonistien ja teofylliinin käyttö kiellettiin. 500 mikrogrammaa roflumilastia kerran vuorokaudessa otettuna paransi keuhkojen toimintaa merkittävästi verrattuna lumelääkkeeseen, keskimäärin 51 ml:lla (FEV<sub>1</sub> ennen bronkodilataattorin käyttöä,  $p < 0,0001$ ) ja 53 ml:lla (FEV<sub>1</sub> bronkodilataattorin käytön jälkeen,  $p < 0,0001$ ). Roflumilasti ei vähentänyt merkittävästi (tutkimussuunnitelmien määritelmien mukaisia) pahenemisvaiheita näissä tutkimuksissa (suhteelliset riskin pienenemät 13,5 % ja 6,6 %;  $p =$  ei merkittävä). Samanaikainen hoito inhaloitavilla kortikosteroideilla ei vaikuttanut haittatapahtumien määrään.

Kahteen kuuden kuukauden tukitutkimukseen (M2-127 ja M2-128) osallistui potilaita, joilta oli diagnosoitu keuhkohtaumatauti vähintään 12 kuukautta ennen tutkimuksen alkua. Molempien tutkimusten potilailla oli keskivaikea tai vaikea keuhkohtaumatauti ja pysyvä hengitystieahtauma sekä FEV<sub>1</sub> 40–70 % viitearvoista. Roflumilasti- tai lumelääkehoito lisättiin potilaan jatkuvaan pitkävaikutteisella bronkodilataattorilla (salmeterolilla tai tiotropiumilla) toteutettuun perushoitoon. Näissä kahdessa kuuden kuukauden tutkimuksessa FEV<sub>1</sub> ennen bronkodilataattorin käyttöä parani keskimäärin 49 ml:lla (ensisijainen päätetapahtuma,  $p < 0,0001$ ) bronkodilataattorin vaikutuksen lisäksi, kun samanaikaisesti käytettiin salmeterolia, ja 80 ml:lla (ensisijainen päätetapahtuma,  $p < 0,0001$ ), kun samanaikaisesti käytettiin tiotropiumia.

RO-2455-404-RD oli yhden vuoden pituinen tutkimus keuhkohtaumatautipotilailla, joiden lähtötilanteen (bronkodilataatiokoetta edeltävä) FEV<sub>1</sub> oli  $< 50$  % ennustearvosta ja joilla oli anamneesissa tiheästi esiintyneitä pahenemisvaiheita. Tutkimuksessa arvioitiin roflumilastin vaikutusta keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheiden esiintyvyyteen lumeeseen verrattuna potilailla, jotka saivat pitkävaikutteisen beeta<sub>2</sub>-agonistin ja inhaloitavan kortikosteroidin kiinteää yhdistelmähoitoa. Yhteensä 1 935 potilasta satunnaistettiin saamaan kaksoissokkoutettua hoitoa, ja näistä noin 70 % käytti myös pitkävaikutteista antikolinergihoitoa tutkimuksen aikana. Ensisijaisena päätetapahtumana oli keskivaikeiden tai vaikeiden keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheiden väheneminen potilasta ja vuotta kohden. Vaikeiden keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheiden esiintyvyyttä ja FEV<sub>1</sub>-arvojen muutosta arvioitiin keskeisinä toissijaisina päätetapahtumina.

Taulukko 2. Yhteenvedo keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheiden päätapahtumista RO-2455-404-RD-tutkimuksessa

Pahenemisvaihe- luokka	Analyysimalli	Roflumilasti (N = 969) Esiintyvyys (n)	Lume (N = 966) Esiintyvyys (n)	Roflumilasti/lume-suhde			2- tahoinen p-arvo
				Esiintyvyyssuhde	Muutos (%)	95 % lv	
Keskivaikea tai vaikea	Poissonin regressio	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753– 1,002	0,0529
Keskivaikea	Poissonin regressio	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775– 1,078	0,2875
Vaikea	Negatiivinen kaksi- luokkainen regressio	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601– 0,952	0,0175

Keskivaikeat tai vaikeat pahenemisvaiheet vähenivät roflumilastia saaneilla tutkittavilla tendenssinomaisesti lumeeseen verrattuna 52 viikon kuluessa, mutta tilastollista merkitsevyyttä ei saavutettu (taulukko 2). Ennaltamääritellyssä herkkyysanalyysissä, jossa käytettiin negatiivista kaksiluokkaista regressiomallia, havaittiin tilastollisesti merkitsevä -14,2 % ero (esiintyvyyssuhde: 0,86; 95 % lv: 0,74–0,99).

Tutkimussuunnitelman mukaisen populaation Poissonin regressioanalyysissä esiintyvyyssuhde oli 0,81 (95 % lv: 0,69–0,94), ja hoitoaikomuspopulaation Poissonin regressioanalyysissä, jossa tutkimuksen keskeyttäminen oli huomioitu, esiintyvyyssuhde oli ei-merkitsevästi 0,89 (95 % lv: 0,77–1,02).

Vähentämistä saavutettiin samanaikaista pitkävaikutteista antikolinergihoidoa saaneiden potilaiden alaryhmässä (esiintyvyyssuhde: 0,88; 95 % lv: 0,75–1,04) ja alaryhmässä, jossa pitkävaikutteista antikolinergihoidoa ei käytetty (esiintyvyyssuhde: 0,83; 95 % lv: 0,62–1,12).

Vaikeiden pahenemisvaiheiden määrä pieneni koko potilasryhmässä (esiintyvyyssuhde: 0,76; 95 % lv: 0,60–0,95), ja esiintyvyys oli 0,24 per potilas/vuosi, verrattuna lumeryhmän lukuun 0,32 per potilas/vuosi. Samankaltainen pieneneminen saavutettiin samanaikaista pitkävaikutteista antikolinergihoidoa saaneiden potilaiden alaryhmässä (esiintyvyyssuhde: 0,77; 95 % lv: 0,60–0,99) ja alaryhmässä, jossa pitkävaikutteista antikolinergihoidoa ei käytetty (esiintyvyyssuhde: 0,71; 95 % lv: 0,42–1,20).

Roflumilastihoito kohensi keuhkotoimintaa 4 viikon kuluttua (vaikutus säilyi 52 viikon ajan). Bronkodilataatiokokeen jälkeinen FEV<sub>1</sub> suureni roflumilastiryhmässä 52 ml (95 % lv: 40–65 ml) ja pieneni lumeryhmässä 4 ml (95 % lv: -16–9 ml). Bronkodilataatiokokeen jälkeinen FEV<sub>1</sub> oli roflumilastiryhmässä kliinisesti merkittävät 56 ml parempi kuin lumeryhmässä (95 % lv: 38–73 ml).

Mistä tahansa syystä johtuneita kuolemantapauksia esiintyi kaksoissokkivaiheen aikana roflumilastiryhmässä seitsemäntoista (1,8 %) ja lumeryhmässä 18 (1,9 %), ja keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheesta johtuneita kuolemantapauksia oli kummassakin ryhmässä 7 (0,7 %). Potilaita, joilla oli vähintään 1 haittatapahtuma kaksoissokkoutetun hoitovaiheen aikana, oli roflumilastiryhmässä 648 (66,9 %) ja lumeryhmässä 572 (59,2 %). RO-2455-404-RD-tutkimuksessa havaitut haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin kohdassa 4.8 jo mainitut haitat.

Tutkimuslääkityksen keskeyttäminen mistä tahansa syystä oli yleisempää roflumilastiryhmässä (27,6 %) kuin lumeryhmässä (19,8 %) (riskisuhde: 1,40; 95 % lv: 1,19–1,65). Pääasialliset syyt tutkimuksesta vetäytymiseen olivat suostumuksen peruuttaminen ja ilmoitetut haittatapahtumat.

## Annostitruuksen aloittamista koskeva tutkimus

Roflumilastin siedettävyyttä arvioitiin 12 viikon mittaisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa tutkimuksessa (RO-2455-302-RD) potilailla, joilla oli vaikea keuhkohtaumatauti, johon liittyi krooninen keuhkoputkitulehdus. Seulonnassa edellytettiin, että potilailla oli ilmennyt ainakin yksi pahenemisvaihe edellisen vuoden aikana ja että he olivat saaneet tavanomaista keuhkohtaumataudin ylläpitohoitoa vähintään 12 viikon ajan. Yhteensä 1 323 potilasta satunnaistettiin saamaan roflumilastia 500 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 12 viikon ajan (n = 443), roflumilastia 500 mikrogrammaa joka toinen päivä 4 viikon ajan ja sen jälkeen roflumilastia 500 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 8 viikon ajan (n = 439) tai roflumilastia 250 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan ja sen jälkeen roflumilastia 500 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 8 viikon ajan (n = 441).

Koko 12 viikon mittaisen tutkimusjakson aikana mistä tahansa syystä hoitonsa keskeyttäneiden potilaiden prosentuaalinen osuus oli tilastollisesti merkitsevästi pienempi potilailla, jotka saivat aluksi roflumilastia 250 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan ja sen jälkeen roflumilastia 500 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 8 viikon ajan (18,4 %) kuin potilailla, jotka saivat roflumilastia 500 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 12 viikon ajan (24,6 %, kerroinsuhde 0,66, 95 %:n luottamusväli [0,47, 0,93], p = 0,017). Niiden keskeyttäneiden potilaiden määrä, jotka saivat 500 mikrogrammaa joka toinen päivän 4 viikon ajan ja sen jälkeen 500 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 8 viikon ajan, ei eronnut tilastollisesti merkitsevästi potilaista, jotka saivat 500 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 12 viikon ajan. Niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla ilmeni tarkasteltavana oleva hoidon aiheuttama haittatapahtuma, jonka määritelmänä oli ripuli, pahoinvointi, päänsärky, ruokahalun heikkeneminen, unettomuus ja vatsakipu (toissijainen päätemuuttuja), oli nominaalisesti tilastollisesti merkitsevästi pienempi potilailla, jotka saivat aluksi roflumilastia 250 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan ja sen jälkeen roflumilastia 500 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 8 viikon ajan (45,4 %), verrattuna potilaisiin, jotka saivat roflumilastia 500 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 12 viikon ajan (54,2 %, kerroinsuhde 0,63, 95 %:n luottamusväli [0,47, 0,83], p = 0,001). Tarkasteltavana olevien hoidon aiheuttamien haittatapahtumien määrä potilailla, jotka saivat 500 mikrogrammaa joka toinen päivä 4 viikon ajan ja sen jälkeen 500 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 8 viikon ajan, ei eronnut tilastollisesti merkitsevästi potilaista, jotka saivat 500 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 12 viikon ajan.

500 mikrogramman annosta kerran vuorokaudessa saaneilla potilailla PDE4:ää estävän vaikutuksen mediaani oli 1,2 (0,35, 2,03) ja 250 mikrogramman annosta kerran vuorokaudessa saaneilla 0,6 (0,20, 1,24). 250 mikrogramman annoksen pitkäaikainen käyttö ei välttämättä saa aikaan riittävää kliinisen tehon edellyttämää PDE4:n inhibitiota. 250 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa on pienempi kuin terapeuttinen annos ja sitä käytetään vain aloitusannoksena ensimmäisten 28 päivän ajan (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

## Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset roflumilastin käytöstä keuhkohtaumataudin hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Roflumilasti metaboloituu laajasti, ja pääasiallinen metaboliitti on roflumilasti-N-oksidi, joka on farmakodynaamisesti aktiivinen. Koska sekä roflumilastilla että roflumilasti-N-oxidilla on PDE4:ää estävä vaikutus *in vivo*, farmakokinetiikassa otetaan huomioon PDE4:n kokonaisesto (eli kokonaisaltistus roflumilastille ja roflumilasti-N-oxidille).

## Imeytyminen

Roflumilastin absoluuttinen biologinen hyötyosuus suun kautta otetusta 500 mikrogramman annoksesta on noin 80 %. Roflumilastin maksimipitoisuus plasmassa saavutetaan paastotilassa



tyypillisesti n. tunti annoksen ottamisen jälkeen (vaihtelu 0,5–2 tuntia). N-oksidi­metaboliitin maksimipitoisuus saavutetaan noin 8 tunnin jälkeen (vaihtelu 4–13 tuntia). Ruuan nauttiminen ei vaikuta PDE4:n kokonaisuuteen, mutta viivyttää roflumilastin maksimipitoisuuden saavuttamiseen kulu­vaa aikaa ( $t_{max}$ ) tunnilla ja pienentää  $C_{max}$ -arvoa noin 40 %:lla. Roflumilasti-N-oksidi­nin  $C_{max}$ - ja  $t_{max}$ -arvot eivät muutu.

### Jakautuminen

Roflumilasti sitoutuu plasman proteiineihin noin 99-prosenttisesti, ja sen N-oksidi­metaboliitti 97-prosenttisesti. Yhden 500 mikrogramman roflumilastiannoksen jakautumistilavuus on noin 2,9 l/kg. Hiiressä, hamsterissa ja rotassa roflumilasti jakautuu fysikokemiallisten ominaisuuksiensa vuoksi nopeasti elimiin ja kudoksiin, myös rasvakudokseen. Varhaista jakautumisvaihetta, jossa lääkeaine penetroituu tehokkaasti kudoksiin, seuraa eliminaatiovaihe, jossa lääkeaine poistuu erityisesti rasvakudoksesta; tämä johtuu todennäköisesti kanta-aineen hajoamisesta roflumilasti-N-oksidi­ksi. Edellä mainitut rottatutkimukset, joissa käytettiin radioaktiivisesti leimattua roflumilastia, osoittavat myös, että lääkeaine läpäisee veri-aivoesteen heikosti. Roflumilastin tai sen metaboliittien kumuloitumisesta tai retentiosta elimiin ja rasvakudokseen ei ole näyttöä.

### Biotransformaatio

Roflumilasti metaboloituu laajasti vaiheen 1 (sytokromi P450) ja vaiheen 2 (konjugaatio) reaktioiden kautta. N-oksidi­metaboliitti on pääasiallinen ihmisen plasmassa havaittava metaboliitti. N-oksidi­metaboliitin plasman AUC-arvo on keskimäärin noin kymmenkertaisesti suurempi kuin roflumilastin AUC-arvo. Siksi N-oksidi­metaboliittia pidetään pääasiallisena PDE4:n kokonaisuuden aiheuttajana *in vivo*.

*In vitro* -tutkimuksista ja kliinisistä yhteisvaikutustutkimuksista voidaan päätellä, että roflumilastin metaboloituminen N-oksidi­metaboliitiksi tapahtuu CYP1A2:n ja 3A4:n välityksellä. Ihmisen maksan mikrosomeilla tehtyjen *in vitro* -lisätutkimusten perusteella roflumilastin ja roflumilasti-N-oksidi­nin terapeuttiset pitoisuudet plasmassa eivät estä CYP1A2-, 2A6-, 2B6-, 2C8-, 2C9-, 2C19-, 2D6-, 2E1-, 3A4/5- tai 4A9/11-isoentsyymejä. Siksi ei ole kovin todennäköistä, että näiden P450-entsyymien kautta metaboloituvien aineiden kanssa esiintyisi merkittäviä yhteisvaikutuksia. Lisäksi *in vitro* -tutkimuksissa roflumilastin ei todettu aiheuttavan CYP1A2-, 2A6-, 2C9-, 2C19- tai 3A4/5-isoentsyymien induktiota, ja sen todettiin aiheuttavan vain heikon CYP2B6-entsyymien induktion.

### Eliminaatio

Plasmapuhdistuma lyhytkestoisen laskimoon annetun roflumilasti-infuusion jälkeen on noin 9,6 l/h. Suun kautta otetun annoksen jälkeen roflumilastin keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on noin 17 tuntia, ja sen N-oksidi­metaboliitin puoliintumisaika on noin 30 tuntia. Roflumilastin vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutetaan noin 4 vuorokauden kuluttua lääkityksen aloittamisesta, ja N-oksidi­metaboliitin vakaan tilan pitoisuus noin 6 vuorokauden kuluttua, kun lääkettä otetaan kerran vuorokaudessa. Laskimoon tai suun kautta annetun radioaktiivisesti leimatun roflumilastin inaktiivisten metaboliittien radioaktiivisuudesta noin 20 % todettiin ulosteessa ja noin 70 % virtsassa.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Roflumilastin ja sen N-oksidi­metaboliitin farmakokinetiikka on annosriippuvaista, kun annos on 250 – 1 000 mikrogrammaa.

### Erityisryhmät

Iäkkäiden henkilöiden, naisten ja muiden kuin valkoihoiseen rotuun kuuluvien elimistössä PDE4:n esto oli keskimääräistä voimakkaampaa. Tupakoivien elimistössä PDE4:n esto oli hieman keskimääräistä heikompaa. Mitään näistä muutoksista ei pidetty kliinisesti merkityksellisenä. Annosta ei tarvitse muuttaa näitä potilaita hoidettaessa. Jos nämä tekijät yhdistyvät (esim. mustaihoinen,

tupakoimaton naishenkilö), altistus saattaa lisääntyä ja haittavaikutukset saattavat olla jatkuvia. Tällaisessa tapauksessa roflumilastihoito pitää arvioida uudelleen (ks. kohta 4.4).

RO-2455-404-RD-tutkimuksessa *ex vivo* -sitoutumattoman fraktion perusteella määritetty PDE4-kokonaisestovaikutus oli koko populaatioon verrattuna 15 % suurempi  $\geq 75$ -vuotiailla potilailla ja 11 % suurempi potilailla, joiden paino oli lähtötilanteessa  $< 60$  kg (ks. kohta 4.4).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

PDE4:n esto väheni 9 %:lla, kun potilaalla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 10–30 ml/min). Annosta ei tarvitse muuttaa.

#### *Maksan vajaatoiminta*

250 mikrogramman roflumilastiannoksen farmakokinetiikkaa tutkittiin 8 potilaalla, joilla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh A tai B). Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden elimistössä PDE4:n esto oli noin 20 % ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien elimistössä noin 90 % tavanomaista voimakkaampaa. Simulaatioiden tulokset viittaavat siihen, että vaikutus on annosriippuvainen lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavissa potilaissa 250–500 mikrogramman roflumilastiannoksilla. Varovaisuus on tarpeen hoidettaessa lievää maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita (ks. kohta 4.2). Keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat eivät saa käyttää roflumilastia (ks. kohta 4.3).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Immunotoksisuudesta, ihoherkistymisestä tai valotoksisuudesta ei ole näyttöä.

Urosrotissa havaittiin vähäistä hedelmällisyyden heikkenemistä, joka liittyi lisäkivestoksisuuteen. Lisäkivestoksisuutta tai muutoksia siemennesteen parametreissa ei havaittu missään muissa jyrksijöissä tai muissa eläinlajeissa, ei myöskään apinoissa, vaikka altistus oli suuri.

Toisessa kahdesta rotilla tehdystä alkion ja sikiön kehitystä tarkastelleesta tutkimuksesta havaittiin enemmän epätodellista kallon luutumista käytettäessä annosta, joka oli tiineille naaraille toksinen. Yhdessä kolmesta rotilla tehdystä hedelmällisyyttä ja alkion ja sikiön kehitystä tarkastelleesta tutkimuksesta havaittiin alkion menetyksiä kohtuun kiinnittymisen jälkeen. Alkionmenetyksiä kohtuun kiinnittymisen jälkeen ei havaittu kaniineissa. Hiirissä havaittiin tiineyden pitenemistä.

Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Prekliinisten farmakologia- ja toksikologiatutkimusten oleellimmat löydökset turvallisuuden suhteen ilmenivät käytettäessä supratherapeuttisia annoksia. Löydökset olivat pääasiassa maha-suolikanavaan kohdistuneita haittavaikutuksia (oksentelua, mahanesteen erityksen lisääntymistä, mahalaukun limakalvon eroosioita ja suolistotulehdusta) ja sydämeen kohdistuneita haittavaikutuksia (paikallisia verenvuotoja, hemosideriiniä ja lymfosyyttien ja histiosyyttien infiltraatioita oikeassa eteisessä koirilla sekä verenpaineen alenemista ja sydämensykkeen nopeutumista rotilla, marsuilla ja koirilla).

Valikoivasti jyrksijöihin kohdistuvaa toksisuutta nenän limakalvolle havaittiin toistuvan altistuksen toksisuutta ja karsinogeenisuutta tarkastelleissa tutkimuksissa. Tämä vaikutus näyttää johtuvan ADCP (4-amino-3,5-diklooripyridiini) -N-oksidiväliuotteesta, jota muodostuu erityisesti jyrksijöiden hajuepiteelissä ja jolla on erityinen affiniteetti näissä lajeissa (hiirissä, rotassa ja hamsterissa).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tablettiydin

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys

Povidoni  
Magnesiumstearaatti

#### Päällyste

Hypromelloosi  
Makrogoli (4000)  
Titaanidioksidi (E171)  
Keltainen rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PVC/PVDC-alumiiniläpipainopakkaus, 10, 14, 28, 30, 84, 90 tai 98 kalvopäällysteisen tabletin pakkaukset.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5. heinäkuuta 2010  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. toukokuuta 2020

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

### Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden velvoitteiden mukaisesti, jotka on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa ja joka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittamisen ja riskienhallintasuunnitelman päivityksen päivämäärät osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

### **• Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

<b>Kuvaus</b>	<b>Määräaika</b>
<p>LIITE 2.1 – Myyntiluvan haltija sitoutuu tekemään pitkäkestoisen vertailevan havainnoivan turvallisuustutkimuksen. Tutkimuksen pitää olla sellainen, että se tarkastelee kaikista syistä johtuvan kuolleisuuden, merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien, uusien syöpädiagnoosien, kaikista syistä johtuvien sairaalahoitojen, keuhkosairauksista johtuvien sairaalahoitojen, itsemurhien tai itsemurhayrityksestä johtuvien sairaalahoitojen sekä uusien masennus-, tuberkuloosi- tai virushepatiitti B tai C -diagnoosien ilmaantuvuutta roflumilastilla hoidetuilla keuhkohtaumatautipotilaila verrattuna keuhkohtaumatautipotilaisiin, joita ei ole hoidettu roflumilastilla.</p>	<p>Lopullinen tutkimusraportti 31/12/2022 mennessä.</p>

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**



## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Daxas 250 mikrogrammaa tabletti  
roflumilasti

**2. VAIKUTTAVA AINE**

Yksi tabletti sisältää 250 mikrogrammaa roflumilastia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

28 tablettia – 28 tabletin aloituspakkaus

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Ruotsi

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/10/636/008      28 tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

daxas 250 mcg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSET**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Daxas 250 mikrogrammaa tabletti  
roflumilasti

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

AstraZeneca (AstraZenecan logo)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Daxas 500 mikrogrammaa tabletti, kalvopäällysteinen  
roflumilasti

**2. VAIKUTTAVA AINE**

Yksi tabletti sisältää 500 mikrogrammaa roflumilastia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

10 kalvopäällysteistä tablettia  
14 kalvopäällysteistä tablettia  
28 kalvopäällysteistä tablettia  
30 kalvopäällysteistä tablettia  
84 kalvopäällysteistä tablettia  
90 kalvopäällysteistä tablettia  
98 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET****10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Ruotsi

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

daxas 500 mcg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSET**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Daxas 500 mikrogrammaa tabletti  
roflumilasti

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

AstraZeneca (AstraZenecan logo)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**KALENTERIPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Daxas 500 mikrogrammaa tabletti  
roflumilasti

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

AstraZeneca (AstraZenecan logo)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Maanantai Tiistai Keskiviikko Torstai Perjantai Lauantai Sunnuntai



## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **Daxas 250 mikrogrammaa tabletti** roflumilasti

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Daxas on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Daxas-valmistetta
3. Miten Daxas-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Daxas-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Daxas on ja mihin sitä käytetään**

Daxas sisältää vaikuttavana aineena roflumilastia, joka on tulehdusta ehkäisevä ja lievittävä lääke, fosfodiesteraasi-4:n estäjä. Fosfodiesteraasi-4 on proteiini, jota on luonnostaan elimistön soluissa, ja roflumilasti vähentää sen vaikutusta. Kun tämän proteiinin vaikutus vähenee, vähenee myös tulehdusreaktio keuhkoissa, mikä ehkäisee hengitysteiden ahtautumista **keuhkohtaumataudin (COPD)** yhteydessä. Daxas siis lievittää hengitysvaikeuksia.

Daxas-valmistetta käytetään vaikean keuhkohtaumataudin ylläpitohoitoon aikuisilla, joilla on aiemmin ollut useita keuhkohtaumataudin oireiden pahenemisvaiheita ja joilla on krooninen keuhkoputkitulehdus. Keuhkohtaumatauti on krooninen keuhkosairaus, joka aiheuttaa hengitysteiden ahtautumista ja pienten hengitysteiden seinämien turvotusta ja ärsytystä (inflammaatio). Oireita ovat mm. yskä, hengityksen vinkuminen, puristava tunne rinnassa ja hengitysvaikeudet. Daxas-valmistetta käytetään keuhkoputkia avaavan lääkkeen lisänä.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Daxas-valmistetta**

**Älä käytä Daxas-valmistetta**

- jos olet allerginen roflumilastille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on keskivaikea tai vaikea maksaongelma.

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Daxas-valmistetta.

Äkillinen hengenahdistuskohtaus

Daxas ei ole tarkoitettu äkillisen hengenahdistuskohtauksen (akuutin bronkospasmin) hoitoon. On hyvin tärkeää, että lääkäri määrää sinulle äkillisen hengenahdistuskohtauksen hoitoon toista lääkettä,

joka sinulla on aina käytettävissä ja joka auttaa kohtauksen hoidossa. Daxas ei auta tällaisessa tilanteessa.

### Paino

Seuraa painoasi säännöllisesti. Keskustele lääkärin kanssa, jos tämän lääkkeen käytön aikana huomaat tahatonta painonlaskua (joka ei liity ruokavalioon tai liikuntaan).

### Muut sairaudet

Daxas-valmisteen käyttöä ei suositella, jos sinulla on yksi tai useampia alla mainituista sairauksista:

- vaikea immunologinen sairaus, kuten HIV-infektio, MS-tauti, lupus erythematosus tai progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia (PML)
- vaikea akuutti infektio, kuten akuutti hepatiitti
- syöpä (lukuun ottamatta tyvisolusyöpää, joka on hitaasti etenevä ihosyövän tyyppi)
- tai vaikea sydämen vajaatoiminta.

Daxas-valmisteen käytöstä näiden sairauksien yhteydessä ei ole kokemusta. Keskustele asiasta lääkärin kanssa, jos sinulla on todettu jokin näistä sairauksista.

Myös sellaisten potilaiden hoidosta, joilla on aiemmin todettu tuberkuloosi, virushepatiitti, herpesvirusinfektio tai vyöruusu, on vain vähän kokemusta. Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on joku näistä sairauksista.

### Huomioon otettavat oireet

Sinulle saattaa tulla ripulia, pahoinvointia, vatsakipua tai päänsärkyä ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Ota yhteyttä lääkäriin, jos nämä haittavaikutukset eivät häviä ensimmäisten viikkojen kuluessa.

Daxas-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on aiemmin ollut masennusta, johon on liittynyt itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä. Sinulle saattaa tulla myös unettomuutta, ahdistuneisuutta, hermostuneisuutta tai masentuneisuutta. Kerro ennen Daxas-hoidon aloittamista lääkärille, jos sinulla on tällaisia oireita tai jos näitä oireita ilmaantuu Daxas-hoidon aikana. Kerro myös muista käyttämästäsi lääkkeitä, sillä jotkut lääkkeet saattavat lisätä näiden haittavaikutusten todennäköisyyttä. Kerro tai pyydä läheistäsi tai sinua hoitavaa henkilöä kertomaan välittömästi lääkärille myös siitä, jos sinulle tulee käytöksen tai mielialan muutoksia tai itsemurha-ajatuksia.

### **Lapset ja nuoret**

Älä anna tätä lääkettä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Daxas**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, erityisesti seuraavia:

- teofylliiniä sisältävää lääkettä (käytetään hengityselinsairauksien hoitoon)
- immunologisten sairauksien hoitoon käytettävää lääkettä, kuten metotreksaattia, atsatiopriiniä, infliksimabia, etanerseptia tai pitkäaikaisesti suun kautta otettavia kortikosteroideja
- fluvoksamiinia (ahdistuneisuushäiriöiden ja masennuksen hoitoon käytettävä lääke), enoksasiinia (bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävä lääke) tai simetidiiniä (mahahaavan tai närästyksen hoitoon käytettävä lääke) sisältävää lääkettä.

Daxas-valmisteen teho saattaa heikentyä jos sitä käytetään samanaikaisesti rifampisiinin (antibiotti), fenobarbitaalin, karbamatsipiinin tai fenytoiinin (tavallisesti epilepsian hoitoon käytettäviä lääkkeitä) kanssa. Kysy neuvoa lääkäriltä.

Daxas-tabletteja voidaan ottaa samanaikaisesti muiden keuhkohtaumataudin hoitoon käytettävien lääkkeiden, esim. inhaloitavien kortikosteroidien tai keuhkoputkia laajentavien lääkkeiden kanssa. Älä lopeta näiden lääkkeiden käyttöä tai pienennä niiden annosta, ellei lääkäri niin määrää.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Tämän lääkkeen käytön aikana ei pitäisi tulla raskaaksi, joten käytä hoidon aikana tehokasta ehkäisymenetelmää. Daxas voi vahingoittaa syntymätöntä lasta.

### **Ajaminen tai koneiden käyttö**

Daxas ei vaikuta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

### **Daxas sisältää laktoosia**

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

## **3. Miten Daxas-valmistetta käytetään**

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

- **Ensimmäisten 28 päivän ajan** – suositeltu aloitusannos on yksi 250 mikrogramman tabletti kerran vuorokaudessa.
  - Aloitusannos on pieni, ja sen tarkoituksena on totuttaa elimistösi lääkkeeseen, ennen kuin aloitat täyden annoksen käyttämisen. Tällä pienellä annoksella ei saavuteta lääkkeen täyttä tehoa, joten on tärkeää, että siirryt käyttämään täyttä annosta (ylläpitoannosta) 28 päivän kuluttua.
- **28 päivän jälkeen** – suositeltu ylläpitoannos on yksi 500 mikrogramman tabletti kerran vuorokaudessa.

Niele tabletti veden kera. Voit ottaa lääkkeen ruokailun yhteydessä tai aterioiden välissä. Ota tabletti joka päivä samaan aikaan.

Daxas-valmistetta pitää ehkä käyttää useita viikkoja ennen kuin se alkaa tehot.

### **Jos otat enemmän Daxas-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos olet ottanut useampia tabletteja kuin pitäisi, sinulle saattaa tulla seuraavia oireita: päänsärky, pahoinvointi, ripuli, huimaus, sydämentykytys, huteruus, kylmänhikisyys ja alhainen verenpaine. Kerro asiasta heti lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Jos mahdollista, ota lääke ja tämä pakkausseloste mukaasi.

### **Jos unohdat ottaa Daxas-valmistetta**

Jos unohdat ottaa tabletin tavanomaiseen aikaan, ota se heti kun muistat samana päivänä. Jos unohdat jonain päivänä ottaa Daxas-tabletin, jatka lääkkeen käyttöä seuraavana päivänä tavalliseen tapaan. Jatka tablettien ottamista tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

### **Jos lopetat Daxas-valmisteen käytön**

On tärkeää, että jatkat Daxas-valmisteen käyttöä niin kauan kuin lääkäri on määrännyt, vaikka sinulla ei olisikaan oireita. Näin keuhkojesi toiminta säilyy hyvänä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Sinulle saattaa tulla ripulia, pahoinvointia, vatsakipua tai päänsärkyä ensimmäisen hoitoviikkojen aikana. Keskustele lääkärin kanssa, jos nämä oireet eivät häviä ensimmäisen viikkojen aikana.

Osa haittavaikutuksista voi olla vakavia. Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoitiin harvoja tapauksia, joissa potilailla oli itsemurha-ajatuksia ja itsemurhakäyttäytymistä (mukaan lukien itsemurha). Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulle tulee itsemurha-ajatuksia. Sinulle voi myös tulla unettomuutta (yleinen haittavaikutus), ahdistuneisuutta (melko harvinainen haittavaikutus), hermostuneisuutta (harvinainen haittavaikutus), paniikkikohtaus (harvinainen haittavaikutus) tai masentuneisuutta (harvinainen haittavaikutus).

Melko harvinaisissa tapauksissa voi esiintyä allergisia reaktioita. Allergiset reaktiot voivat ilmetä iholla ja harvoissa tapauksissa aiheuttaa silmäluomien, kasvojen, huulten ja kielen turvotusta, josta voi seurata hengitysvaikeuksia ja/tai verenpaineen alenemista ja sydämensykkeen nopeutumista. Jos sinulle tulee allerginen reaktio, lopeta Daxas-valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai mene välittömästi lähimmän sairaalan ensiapuun. Ota kaikki lääkkeesi ja tämä pakkausseloste mukaasi, jotta sinua hoitavat henkilöt saavat tiedot senhetkisestä lääkityksestäsi.

Muita haittavaikutuksia ovat mm. seuraavat:

**Yleiset haittavaikutukset** (voi esiintyä korkeintaan 1 potilaalla kymmenestä)

- ripuli, pahoinvointi, vatsakipu
- painonlasku, ruokahalun heikkeneminen
- päänsärky.

**Melko harvinaiset haittavaikutukset** (voi esiintyä korkeintaan 1 potilaalla sadasta)

- vapina, pyörrytyksen tunne, huimaus
- nopean tai epäsäännöllisen sydämensykkeen tunne (palpitaatiot)
- mahalaukun limakalvon tulehdus, oksentelu
- mahahapon takaisinvirtaus ruokatorveen (refluksi), ruuansulatushäiriöt
- ihottuma
- lihaskipu, -heikkous tai -kouristukset
- selkäkipu
- heikkouden tai väsymyksen tunne, pahoinvointi.

**Harvinaiset haittavaikutukset** (voi esiintyä korkeintaan 1 potilaalla tuhannesta)

- rintojen suureneminen miehillä
- makuuain heikkeneminen
- hengitystietulehdukset (lukuun ottamatta keuhkokuumetta)
- veriset ulosteet, ummetus
- maksa- tai lihasentsyymiarvojen suureneminen (havaitaan verikokeessa)
- paukammat (nokkosihottuma).

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Daxas-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Daxas sisältää

Vaikuttava aine on roflumilasti.

Yksi Daxas 250 mikrogramman tabletti sisältää 250 mikrogrammaa roflumilastia.

Muut aineet ovat: laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2 ”Daxas sisältää laktoosia”), maissitärkkelys, povidoni, magnesiumstearaatti.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Daxas 250 mikrogrammaa tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, ja niiden toisella puolella on kohokuviona ”D” ja toisella puolella ”250”.

Tabletit on pakattu 28 tabletin pakkauksiin.

### Myyntiluvan haltija

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Ruotsi

### Valmistaja

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

### Corden Pharma GmbH

Otto-Hahn-Str.  
68723 Plankstadt  
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### 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

#### Nederland

AstraZeneca BV

Tel: +49 40 809034100

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

Tel: +31 79 363 2222

**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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### Daxas 500 mikrogrammaa tabletti, kalvopäällysteinen roflumilasti

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Daxas on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Daxas-valmistetta
3. Miten Daxas-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Daxas-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Daxas on ja mihin sitä käytetään**

Daxas sisältää vaikuttavana aineena roflumilastia, joka on tulehdusta ehkäisevä ja lievittävä lääke, fosfodiesteri-4:n estäjä. Fosfodiesteri-4 on proteiini, jota on luonnostaan elimistön soluissa, ja roflumilasti vähentää sen vaikutusta. Kun tämän proteiinin vaikutus vähenee, vähenee myös tulehdusreaktio keuhkoissa, mikä ehkäisee hengitysteiden ahtautumista **keuhkohtaumataudin (COPD)** yhteydessä. Daxas siis lievittää hengitysvaikeuksia.

Daxas-valmistetta käytetään vaikean keuhkohtaumataudin ylläpitohoitoon aikuisilla, joilla on aiemmin ollut useita keuhkohtaumataudin oireiden pahenemisvaiheita ja joilla on krooninen keuhkoputkitulehdus. Keuhkohtaumatauti on krooninen keuhkosairaus, joka aiheuttaa hengitysteiden ahtautumista ja pienten hengitysteiden seinämien turvotusta ja ärsytystä (inflammaatio). Oireita ovat mm. yskä, hengityksen vinkuminen, puristava tunne rinnassa ja hengitysvaikeudet. Daxas-valmistetta käytetään keuhkoputkia avaavan lääkkeen lisänä.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Daxas-valmistetta**

**Älä käytä Daxas-valmistetta**

- jos olet allerginen roflumilastille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on keskivaikea tai vaikea maksaongelma.

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Daxas-valmistetta.

Äkillinen hengenahdistuskohtaus

Daxas ei ole tarkoitettu äkillisen hengenahdistuskohtauksen (akuutin bronkospasmin) hoitoon. On hyvin tärkeää, että lääkäri määrää sinulle äkillisen hengenahdistuskohtauksen hoitoon toista lääkettä,



joka sinulla on aina käytettävissä ja joka auttaa kohtauksen hoidossa. Daxas ei auta tällaisessa tilanteessa.

### Paino

Seuraa painoasi säännöllisesti. Keskustele lääkärin kanssa, jos tämän lääkkeen käytön aikana huomaat tahatonta painonlaskua (joka ei liity ruokavalioon tai liikuntaan).

### Muut sairaudet

Daxas-valmisteen käyttöä ei suositella, jos sinulla on yksi tai useampia alla mainituista sairauksista:

- vaikea immunologinen sairaus, kuten HIV-infektio, MS-tauti, lupus erythematosus tai progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia (PML)
- vaikea akuutti infektio, kuten akuutti hepatiitti
- syöpä (lukuun ottamatta tyvisolusyöpää, joka on hitaasti etenevä ihosyövän tyyppi)
- tai vaikea sydämen vajaatoiminta.

Daxas-valmisteen käytöstä näiden sairauksien yhteydessä ei ole kokemusta. Keskustele asiasta lääkärin kanssa, jos sinulla on todettu jokin näistä sairauksista.

Myös sellaisten potilaiden hoidosta, joilla on aiemmin todettu tuberkuloosi, virushepatiitti, herpesvirusinfektio tai vyöruusu, on vain vähän kokemusta. Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on joku näistä sairauksista.

### Huomioon otettavat oireet

Sinulle saattaa tulla ripulia, pahoinvointia, vatsakipua tai päänsärkyä ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Ota yhteyttä lääkäriin, jos nämä haittavaikutukset eivät häviä ensimmäisten viikkojen kuluessa.

Daxas-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on aiemmin ollut masennusta, johon on liittynyt itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä. Sinulle saattaa tulla myös unettomuutta, ahdistuneisuutta, hermostuneisuutta tai masentuneisuutta. Kerro ennen Daxas-hoidon aloittamista lääkärille, jos sinulla on tällaisia oireita tai jos näitä oireita ilmaantuu Daxas-hoidon aikana. Kerro myös muista käyttämästäsi lääkkeitä, sillä jotkut lääkkeet saattavat lisätä näiden haittavaikutusten todennäköisyyttä. Kerro tai pyydä läheistäsi tai sinua hoitavaa henkilöä kertomaan välittömästi lääkärille myös siitä, jos sinulle tulee käytöksen tai mielialan muutoksia tai itsemurha-ajatuksia.

### **Lapset ja nuoret**

Älä anna tätä lääkettä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Daxas**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, erityisesti seuraavia:

- teofylliiniä sisältävää lääkettä (käytetään hengityselinsairauksien hoitoon)
- immunologisten sairauksien hoitoon käytettävää lääkettä, kuten metotreksaattia, atsatiopriiniä, infliksimabia, etanerseptia tai pitkäaikaisesti suun kautta otettavia kortikosteroideja
- fluvoksamiinia (ahdistuneisuushäiriöiden ja masennuksen hoitoon käytettävä lääke), enoksasiinia (bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävä lääke) tai simetidiiniä (mahahaavan tai närästyksen hoitoon käytettävä lääke) sisältävää lääkettä.

Daxas-valmisteen teho saattaa heikentyä jos sitä käytetään samanaikaisesti rifampisiinin (antibiotti), fenobarbitaalin, karbamatsipiinin tai fenytoiinin (tavallisesti epilepsian hoitoon käytettäviä lääkkeitä) kanssa. Kysy neuvoa lääkäriltä.

Daxas-tabletteja voidaan ottaa samanaikaisesti muiden keuhkohtaumataudin hoitoon käytettävien lääkkeiden, esim. inhaloitavien kortikosteroidien tai keuhkoputkia laajentavien lääkkeiden kanssa. Älä lopeta näiden lääkkeiden käyttöä tai pienennä niiden annosta, ellei lääkäri niin määrää.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Tämän lääkkeen käytön aikana ei pitäisi tulla raskaaksi, joten käytä hoidon aikana tehokasta ehkäisymenetelmää. Daxas voi vahingoittaa syntymätöntä lasta.

### **Ajaminen tai koneiden käyttö**

Daxas ei vaikuta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

### **Daxas sisältää laktoosia**

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

## **3. Miten Daxas-valmistetta käytetään**

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

- **Ensimmäisten 28 päivän ajan** – suositeltu aloitusannos on yksi 250 mikrogramman tabletti kerran vuorokaudessa.
  - Aloitusannos on pieni, ja sen tarkoituksena on totuttaa elimistösi lääkkeeseen, ennen kuin aloitat täyden annoksen käyttämisen. Tällä pienellä annoksella ei saavuteta lääkkeen täyttä tehoa, joten on tärkeää, että siirryt käyttämään täyttä annosta (ylläpitoannosta) 28 päivän kuluttua.
- **28 päivän jälkeen** – suositeltu ylläpitoannos on yksi 500 mikrogramman tabletti kerran vuorokaudessa.

Niele tabletti veden kera. Voit ottaa lääkkeen ruokailun yhteydessä tai aterioiden välissä. Ota tabletti joka päivä samaan aikaan.

Daxas-valmistetta pitää ehkä käyttää useita viikkoja ennen kuin se alkaa tehot.

### **Jos otat enemmän Daxas-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos olet ottanut useampia tabletteja kuin pitäisi, sinulle saattaa tulla seuraavia oireita: päänsärky, pahoinvointi, ripuli, huimaus, sydämentykytys, huterata olo, kylmänhikisyys ja alhainen verenpaine. Kerro asiasta heti lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Jos mahdollista, ota lääke ja tämä pakkausseloste mukaasi.

### **Jos unohdat ottaa Daxas-valmistetta**

Jos unohdat ottaa tabletin tavanomaiseen aikaan, ota se heti kun muistat samana päivänä. Jos unohdat jonain päivänä ottaa Daxas-tabletin, jatka lääkkeen käyttöä seuraavana päivänä tavalliseen tapaan. Jatka tablettien ottamista tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

### **Jos lopetat Daxas-valmisteen käytön**

On tärkeää, että jatkat Daxas-valmisteen käyttöä niin kauan kuin lääkäri on määrännyt, vaikka sinulla ei olisikaan oireita. Näin keuhkojesi toiminta säilyy hyvänä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Sinulle saattaa tulla ripulia, pahoinvointia, vatsakipua tai päänsärkyä ensimmäisen hoitoviikkojen aikana. Keskustele lääkärin kanssa, jos nämä oireet eivät häviä ensimmäisen viikkojen aikana.

Osa haittavaikutuksista voi olla vakavia. Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoitiin harvoja tapauksia, joissa potilailla oli itsemurha-ajatuksia ja itsemurhakäyttäytymistä (mukaan lukien itsemurha). Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulle tulee itsemurha-ajatuksia. Sinulle voi myös tulla unettomuutta (yleinen haittavaikutus), ahdistuneisuutta (melko harvinainen haittavaikutus), hermostuneisuutta (harvinainen haittavaikutus), paniikkikohtaus (harvinainen haittavaikutus) tai masentuneisuutta (harvinainen haittavaikutus).

Melko harvinaisissa tapauksissa voi esiintyä allergisia reaktioita. Allergiset reaktiot voivat ilmetä iholla ja harvoissa tapauksissa aiheuttaa silmäluomien, kasvojen, huulten ja kielen turvotusta, josta voi seurata hengitysvaikeuksia ja/tai verenpaineen alenemista ja sydämensykkeen nopeutumista. Jos sinulle tulee allerginen reaktio, lopeta Daxas-valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai mene välittömästi lähimmän sairaalan ensiapuun. Ota kaikki lääkkeesi ja tämä pakkausseloste mukaasi, jotta sinua hoitavat henkilöt saavat tiedot senhetkisestä lääkityksestäsi.

Muita haittavaikutuksia ovat mm. seuraavat:

**Yleiset haittavaikutukset** (voi esiintyä korkeintaan 1 potilaalla kymmenestä)

- ripuli, pahoinvointi, vatsakipu
- painonlasku, ruokahalun heikkeneminen
- päänsärky.

**Melko harvinaiset haittavaikutukset** (voi esiintyä korkeintaan 1 potilaalla sadasta)

- vapina, pyörrytyksen tunne, huimaus
- nopean tai epäsäännöllisen sydämensykkeen tunne (palpitaatiot)
- mahalaukun limakalvon tulehdus, oksentelu
- mahahapon takaisinvirtaus ruokatorveen (refluksi), ruuansulatushäiriöt
- ihottuma
- lihaskipu, -heikkous tai -kouristukset
- selkäkipu
- heikkouden tai väsymyksen tunne, pahoinvointi.

**Harvinaiset haittavaikutukset** (voi esiintyä korkeintaan 1 potilaalla tuhannesta)

- rintojen suureneminen miehillä
- makuuistin heikkeneminen
- hengitystietulehdukset (lukuun ottamatta keuhkokuumetta)
- veriset ulosteet, ummetus
- maksa- tai lihasentsyymiarvojen suureneminen (havaitaan verikokeessa)
- paukammat (nokkosihottuma).

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Daxas-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Daxas sisältää

Vaikuttava aine on roflumilasti.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mikrogrammaa roflumilastia.

- Muut aineet ovat:
  - Tablettiytimessä: laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2 ”Daxas sisältää laktoosia”), maissitärkkelys, povidoni, magnesiumstearaatti
  - Päällysteessä: hypromelloosi, makrogoli (4000), titaanidioksidi (E171) ja keltainen rautaoksidi (E172).

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Kalvopäällysteiset Daxas 500 mikrogrammaa tabletit ovat keltaisia, D:n muotoisia tabletteja, ja niiden toisella puolella on kohokuviona 'D'.

Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu 10, 14, 28, 30, 84, 90 tai 98 tabletin pakkauksiin.

Kaikkia pakkauskookoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Ruotsi

### Valmistaja

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **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

#### **Malta**

Associated Drug Co. Ltd

Tlf: +45 43 66 64 62

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.