

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Daxas 250 míkrogrömm töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 250 míkrogrömm af roflumilasti.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver tafla inniheldur 49,7 mg laktósaeinhýdrat.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Hvít til beinhvít, kringlótt tafla, 5 mm að þvermáli, með upphleyptu „D“ á annarri hliðinni og „250“ á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Daxas er ætlað til viðhaldsmeðferðar við alvarlegri langvinnri lungnateppu (COPD) (FEV₁ eftir notkun berkjuvíkkandi lyfja minna en 50% forspárgildis) í tengslum við langvinna berkjubólgu hjá fullorðnum sjúklingum með sögu um tíða versnun, sem viðbót við meðferð með berkjuvíkkandi lyfjum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Upphafsskammtur

Ráðlagður upphafsskammtur er ein tafla með 250 míkrogrömmum af roflumilasti einu sinni á dag, í 28 daga.

Þessi upphafsskammtur er ætlaður til að draga úr aukaverkunum og minnka brottfall sjúklinga við upphaf meðferðar en hann er undir meðferðarskammti. Því skal nota 250 míkrogramma skammtinn eingöngu sem upphafsskammt (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Viðhaldsskammtur

Eftir 28 daga meðferð með 250 míkrogramma upphafsskammti verður að stækka skammtinn smám saman í eina töflu með 500 míkrogrömmum af roflumilasti einu sinni á dag.

Hugsanlega þarf að taka roflumilast 500 míkrogrömm í nokkrar vikur til að ná fullum áhrifum (sjá kafla 5.1 og 5.2). Roflumilast 500 míkrogrömm hefur verið rannsakað í klínískum rannsóknum í allt að eitt ár og er ætlað sem viðhaldsmeðferð.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Engin þörf er á skammtaaðlögun.

Skert nýrnastarfsemi

Engin þörf er á skammtaaðlögun.

Skert lifrarstarfsemi

Klínískar upplýsingar varðandi roflumilast hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi sem flokkast sem Child-Pugh stig A eru ekki nægar til þess að hægt sé að mæla með skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2) og því skal sýna aðgát við notkun Daxas hjá þessum sjúklingum.

Sjúklingar með miðlungs eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi sem flokkast sem Child-Pugh stig B eða C skulu ekki taka Daxas (sjá kafla 4.3).

Börn

Notkun Daxas á ekki við hjá börnum (yngri en 18 ára) við ábendingunni langvinnri lungnateppu.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Gleypa skal töfluna ásamt vatni og taka hana á sama tíma á hverjum degi. Taka má töfluna með eða án fæðu.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Miðlungs eða alvarlega skert lifrarstarfsemi (Child-Pugh stig B eða C).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Upplýsa skal alla sjúklinga um áhættu tengda Daxas og varúðarráðstafanir varðandi örugga notkun áður en meðferð er hafin.

Björgunarlyf

Daxas er ekki ætlað sem björgunarlyf til þess að draga úr bráðum berkjukrampa.

Þyngdartap

Í 1 árs rannsóknnum (M2-124, M2-125) varð oftast vart við þyngdartap hjá sjúklingum sem fengu roflumilast en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Þegar notkun roflumilasts var hætt hafði meirihluti sjúklinga náð fyrri þyngd eftir 3 mánuði.

Athuga skal líkamsþyngd of léttu sjúklinga við hverja skoðun. Ráðleggja skal sjúklingum að athuga líkamsþyngd sína reglulega. Ef vart verður við óútskýranlegt þyngdartap sem veldur áhyggjum klínískt skal hætta töku roflumilasts og fylgjast áfram með líkamsþyngd.

Sérstök önnur veikindi

Vegna skorts á viðeigandi reynslu skal ekki hefja meðferð með roflumilasti eða hætta meðferð með roflumilasti sem þegar er hafin hjá sjúklingum með alvarlega ónæmisfræðilega sjúkdóma (t.d. HIV sýkingu, mænisigg, rauða úlfa, ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (*progressive multifocal leukoencephalopathy, PML*)), alvarlegar bráðar sýkingar, krabbamein (nema grunnfrumukrabbamein) eða sjúklingum sem fá ónæmisbælandi lyf (t.d. metótrexat, azatíoprín, infliximab, etanercept, eða barkstera tekna um munn til lengri tíma; nema barkstera til inntöku í styttri tíma). Takmörkuð reynsla er fyrir hendi hjá sjúklingum með duldar sýkingar eins og berkla, lifrabólgu af völdum veirusýkingar, herpes veirusýkingu og ristil.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á sjúklingum með hjartabilun (NYHA stig 3 og 4) og því er ekki mælt með meðferð fyrir þessa sjúklinga.

Geðræn vandamál

Roflumilast tengist aukinni hættu á geðrænum vandamálum svo sem svefnleysi, kvíða, taugaveiklun og þunglyndi. Mjög sjaldgæf tilfelli um sjálfsvígshugsanir og hegðun, þar með talin sjálfsvíg, hafa komið fram hjá sjúklingum með eða án sögu um þunglyndi og yfirleitt innan fyrstu vikna meðferðar (sjá kafla 4.8). Meta skal vandlega kosti og galla þess að hefja eða halda áfram meðferð með roflumilasti ef sjúklingur segir frá fyrri eða yfirstandandi geðrænum einkennum eða ef samhliða meðferð með öðrum lyfjum sem líklegt er að valdi geðrænum aukaverkunum er áformuð. Ekki er mælt með roflumilasti fyrir sjúklinga með sögu um þunglyndi í tengslum við sjálfsvígshugsanir eða hegðun. Sjúklingum og umsjónarmönnum skal sagt að láta lækinn sem ávísar lyfinu vita ef vart verður við breytingar á hegðun eða skapi og sjálfsvígshugsanir. Ef sjúklingar þjást af nýjum eða versnandi geðeinkennum eða vart verður við sjálfsvígshugsanir eða tilraun til sjálfsvígs er ráðlagt að hætta meðferð með roflumilasti.

Viðvarandi óþol

Þó aukaverkanir eins og niðurgangur, ógleði, kviðverkur og höfuðverkur komi að mestu leyti fram á fyrstu vikum meðferðar og hverfi yfirleitt þegar meðferð er haldið áfram skal endurmeta meðferð með roflumilasti ef vart verður við viðvarandi óþol. Þetta kann að gerast hjá sérstökum sjúklingahópum sem hugsanlega verða fyrir meiri útsetningu, svo sem blökkukonum sem ekki reykja (sjá kafla 5.2) eða sjúklingum sem fá samhliða meðferð með CYP1A2/2C19/3A4 hemlum (svo sem flúvoxamíni og címetidíni) eða CYP1A2/3A4 hemlinum enoxacíni (sjá kafla 4.5).

Líkamsþyngd <60 kg

Meðferð með roflumilasti getur aukið hættu á svefntruflunum (aðallega svefnleysi) hjá sjúklingum með líkamsþyngd <60 kg við upphaf vegna aukinnar heildarhömlunar fosfódiesterasa 4 (PDE4) sem komið hefur í ljós hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.8).

Teófillín

Engin klínísk gögn liggja fyrir til stuðnings samhliða meðferð með teófillíni sem viðhaldsmeðferð. Því er ekki mælt með samhliða meðferð með teófillíni.

Laktósi

Lyfið inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Mikilvægt skref við umbrot roflumilasts er N-oxun roflumilasts yfir í roflumilast N-oxíð fyrir tilstilli CYP3A4 og CYP1A2. Bæði roflumilast og roflumilast N-oxíð hafa innbyggða hamlandi verkun á fosfódiesterasa 4 (PDE4). Í kjölfar lyfjagjafar með roflumilasti er heildar PDE4 hömlun því talin vera sameinuð verkun bæði roflumilasts og roflumilast N-oxíðs. Rannsóknir á milliverkunum með CYP1A2/3A4 hemlinum enoxacíni og CYP1A2/2C19/3A4 hemlunum címetidíni og flúvoxamíni leiddu til aukningar á heildar PDE4 hömlunarvirkni sem nam 25%, 47% og 59%, í sömu röð. Prófunarskammturinn af flúvoxamíni var 50 mg. Samhliða notkun á roflumilasti og þessum virku efnum kann að leiða til aukinnar útsetningar og viðvarandi óþols. Ef slík staða kemur upp skal endurmeta meðferð með roflumilasti (sjá kafla 4.4).

Lyfjagjöf með cýtókróms P450 ensímhvatanum rifampicíni leiddi til minnkun heildar PDE4 hömlunarvirkni um 60%. Því kann notkun öflugra cýtókróms P450 ensímhvata (t.d. fenóbarbítals, karbamazepíns, fenýtóíns) að draga úr tilætlaðri verkun roflumilasts. Meðferð með roflumilasti er því ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem fá öfluga cýtókróm P450 ensímhvata.

Klínískar rannsóknir á milliverkunum með CYP3A4 hemlunum erytrómýcíní og ketókónasólí sýndu fram á 9% aukningu á heildar PDE4 hömlunarvirkni. Samhliða lyfjagjöf ásamt teófyllíní leiddi til 8% aukningar á heildar PDE4 hömlunarvirkni (sjá kafla 4.4). Í rannsókn á milliverkunum við getnaðarvarnarlyf til inntöku sem innihélt gestoden og etínýl estradíól jókst heildar PDE4 hömlunarvirkni um 17%. Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum sem fá þessi virku efni.

Engar milliverkanir komu fram við salbútamól, formoteról og búdesóníð til innöndunar eða montelukast, dígoxín, warfarín, sildenafil og midazolam til inntöku.

Samhliða lyfjagjöf með sýrubindandi lyfjum (samsetning úr álhýdroxíði og magnesíum hydroxíði) breytti ekki frásogi eða lyfjahvörfum roflumilasts eða N-oxíðs þess.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn á meðan á meðferðinni stendur. Roflumilast er ekki ætlað til notkunar hjá konum á barneignaraldri sem nota ekki getnaðarvarnir.

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun roflumilasts á meðgöngu.

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Roflumilast er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu.

Komið hefur í ljós að roflumilast berst yfir fylgju hjá ungafullum rottum.

Brjóstgjöf

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfjahvörf hjá dýrum sýna að roflumilast eða umbrotsefni þess skiljast út í móðurmjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota roflumilast.

Frjósemi

Í rannsókn á sæðismyndun hjá mönnum hafði roflumilast 500 míkrogrömm ekki áhrif á sæðisbreytur eða kynhormón meðan á 3 mánaða meðferðartímabili stóð eða á 3 mánaða tímabili án meðferðar eftir það.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Daxas hefur engin áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Öryggissamantekt

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt hefur verið um eru niðurgangur (5,9%), þyngdartap (3,4%), ógleði (2,9%), kvíðverkur (1,9%) og höfuðverkur (1,7%). Þessar aukaverkanir komu að mestu leyti fram á fyrstu vikum meðferðar og hurfu yfirleitt þegar meðferð var haldið áfram.

Tafla yfir aukaverkanir

Í eftirfarandi töflu er aukaverkunum raðað niður eftir MeDRA tíðniflokkun:

Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1. Aukaverkanir af roflumilasti í klínískum rannsóknum á langvinnri lungnateppu og reynsla eftir markaðssetningu

Tíðni	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Flokkun eftir líffærum			
Ónæmiskerfi		Ofnæmi	Ofsabjúgur
Innkirtlar			Brjóstastækkun
Efnaskipti og næring	Þyngdartap Minnkuð matarlyst		
Geðræn vandamál	Svefnleysi	Kvíði	Sjálfsvígshugsanir og hegðun Þunglyndi Taugaveiklun Kvíðakast
Taugakerfi	Höfuðverkur	Skjálfti Svimi Sundl	Truflað bragðskyn
Hjarta		Hjartsláttarónot	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Sýkingar í öndunarvegi (aðrar en lungnabólga)
Meltingarfæri	Niðurgangur Ógleði Kviðverkur	Magabólga Uppköst Maga- og vélindabakflæði Meltingarónot	Blóð í hægðum Hægðatregða
Lifur og gall			Aukið gamma-GT Aukinn aspartat amínótransferasi (ASAT)
Húð og undirhúð		Útbrot	Ofsakláði
Stoðkerfi og bandvefur		Krampar og slappleiki í vöðvum Vöðvaþrautir Bakverkur	Aukinn kreatín fosfókínasi (CPK) í blóði
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Vanlíðan Þróttleysi Þreyta	

Lýsing á tilteknum aukaverkunum

Í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu var tilkynnt um mjög sjaldgæf tilfelli sjálfsvígshugsana og hegðunar, þar með talin sjálfsvíg. Sjúklingum og umsjónarmönnum skal ráðlagt að láta þann sem skrifar út lyfið vita um allar sjálfsvígshugsanir (sjá einnig kafla 4.4).

Aðrir sérstakir hópar

Aldraðir

Aukin tíðni svefntruflana (aðallega svefnleysi) kom fram hjá sjúklingum ≥ 75 ára eða eldri í rannsókn RO-2455-404-RD hjá sjúklingum sem fengu roflumilast miðað við hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (3,9% á móti 2,3%). Einnig voru fleiri tilvik hjá sjúklingum yngri en 75 ára sem fengu roflumilast miðað við þá sem fengu lyfleysu (3,1% á móti 2,0%).

Líkamsþyngd <60 kg

Aukin tíðni svefntruflana (aðallega svefnleysi) kom fram hjá sjúklingum með líkamsþyngd <60 kg við upphaf í rannsókn RO-2455-404-RD hjá sjúklingum sem fengu roflumilast miðað við hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (6,0% á móti 1,7%). Tíðnin var 2,5% á móti 2,2% hjá sjúklingum með líkamsþyngd ≥ 60 kg við upphaf sem fengu roflumilast miðað við þá sem fengu lyfleysu.

Samhliða meðferð með langverkandi múskarín viðtakablokkum (long acting muscarinic antagonists, LAMA)

Aukin tíðni þyngdarminnkunar, minnkaðrar matarlystar, höfuðverkjær og þunglyndis kom fram meðan á rannsókn RO-2455-404-RD stóð hjá sjúklingum sem fengu roflumilast samhliða langverkandi múskarín viðtakablokkum ásamt barksterum til innöndunar og langverkandi B₂ örvmum (LABA) miðað við hjá þeim sem fengu eingöngu roflumilast, barkstera til innöndunar og LABA samhliða. Munur á tíðni roflumilasts og lyfleysu var meiri við samhliða notkun LAMA varðandi þyngdarminnkun (7,2% á móti 4,2%), minnkaða matarlyst (3,7% á móti 2,0%), höfuðverk (2,4% á móti 1,1%) og þunglyndi (1,4% á móti -0,3%).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Í I. fasa rannsóknum varð vart við eftirfarandi einkenni af aukinni tíðni í kjölfar stakra 2.500 míkrogramma skammta til inntöku og staks 5.000 míkrogramma skammts (tíu sinnum meira en ráðlagður skammtur): höfuðverk, meltingartruflanir, sundl, hjartsláttarónot, yfirliðstilfinningu (light-headedness), þvala og slagæðalágþrýsting.

Meðferð

Ef vart verður við ofskömmun er mælt með viðeigandi stuðningsmeðferð. Þar sem roflumilast er mjög prótínbundið er ólíklegt að blóðskilun henti vel til þess að fjarlægja það. Ekki er vitað hvort hægt er að framkvæma skilun á roflumilasti með kviðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við teppusjúkdómum í öndunarvegi, önnur altæk (systemic) lyf við teppusjúkdómum í öndunarvegi, ATC flokkur: R03DX07

Verkunarháttur

Roflumilast er PDE4 hemill og virkt bólgueyðandi efni sem ekki inniheldur stera og er hannað til þess að hafa áhrif á bæði almenna bólgu og bólgu í lungum í tengslum við langvinna lungnateppu. Verkunarhátturinn er hömlun á PDE4, sem er mikilvægt hringtengt adenósín mónófosfat (cAMP)-umbrotsensím og finnst í byggingar- og bólgufrumum sem gegna mikilvægu hlutverki við meingerð langvinnrar lungnateppu. Roflumilast hefur áhrif á PDE4A, 4B og 4D splæsingarafbrigðin (splicing variants) af svipuðum krafti á nanómólsbilinu. Sæknin í PDE4C splæsingarafbrigðin er 5 til 10 sinnum minni. Þessi verkunarháttur og sértækni eiga einnig við um roflumilast N-oxíð sem er helsta umbrotsefni roflumilasts.

Lyfhrif

Hömlun á PDE4 leiðir til hækkaðra cAMP gilda innan frumna og dregur úr vanstarfsemi hvítfrumna, sléttvöðvafrumna í öndunarvegum og lungnæðum, æðapelsfrumna, þekjufrumna í öndunarfærum og trefjakímfrumna í tengslum við langvinna lungnateppu í rannsóknarlíkönum. Við *in vitro* örvun á daufkýrningum, einkýrningum, átfrumum eða eitilfrumum bæla roflumilast og roflumilast N-oxíð losun bólgumiðlandi efna, t.d. lúkótríns B4, hvarfgjarnra tegunda súrefnis, æxlisdrepsþáttar α , interferons γ og gransíms B (granzyme B).

Hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu dró roflumilast úr fjölda daufkýrninga í hráka. Auk þess minnkaði roflumilast innstreymi daufkýrninga og eósínófila í öndunarvegi hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum sem höfðu orðið fyrir áhrifum af inneitri (endotoxin).

Verkun og öryggi

Í tveimur eins árs endurteknum staðfestingarrannsóknum (M2-124 og M2-125) og tveimur viðbótar sex mánaða rannsóknum (M2-127 og M2-128) var alls 4.768 sjúklingum slembiraðað og þeir meðhöndlaðir, en 2.374 af þeim voru meðhöndlaðir með roflumilasti. Rannsóknirnar voru með samanburðarhópum, tvíblindar og samanburður var gerður við lyfleysu.

Í eins árs rannsóknunum tóku þátt sjúklingar með sögu um alvarlega eða mjög alvarlega langvinna lungnateppu [FEV_1 (Fráblástur á einni sekúndu) $\leq 50\%$ af forspárgildi] í tengslum við langvinna berkjubólgu, með minnst eina skráða versnun síðasta árið og með einkenni við grunnviðmið samkvæmt hósta- og hrákaskala. Beta-örvar með langtímavirkni (LABAs) voru leyfðir í rannsóknunum og voru notaðir hjá u.þ.b. 50% rannsóknarþýðisins. Andkólinvirk lyf með styttri tíma virkni (SAMAs) voru leyfð hjá sjúklingum sem ekki tóku LABAs. Björgunarlyf (salbútamól eða albúteról) voru leyfð eftir þörfum. Notkun barkstera til innöndunar og teófillíns var bönnuð meðan á rannsóknunum stóð. Sjúklingar sem ekki höfðu sögu um versnun voru útilokaðir.

Í safngreiningu á eins árs rannsóknunum M2-124 og M2-125 bættu 500 míkrogrömm af roflumilasti á dag lungnastarfsemi marktækt samanborið við lyfleysu, að meðaltali um 48 ml (FEV_1 fyrir notkun berkjuvíkkandi lyfs, megin endapunktur, $p < 0,0001$) og 55 ml (FEV_1 eftir notkun berkjuvíkkandi lyfs, $p < 0,0001$). Bætt lungnastarfsemi var greinileg við fyrstu skoðun eftir 4 vikur og hélst í allt að eitt ár (lok meðferðartímabils). Tíðni (sjúklingur/ár) miðlungs alvarlegra versnana (sem kallaði á inngrip með sykursteram til almennrar verkunar) eða alvarlegra versnana (sem leiddi til sjúkrahúsinnlagnar og/eða leiddi til dauða) eftir 1 ár var 1,142 með roflumilasti og 1,374 með lyfleysu sem samsvarar hlutfallslegri áhættuminnkun um 16,9% (95%CI: 8,2% til 24,8%) (megin endapunktur, $p = 0,0003$). Áhrifin voru svipuð burtséð frá fyrri meðferð með barksterum til innöndunar eða samtímis meðferð með LABAs. Í undirhópi sjúklinga með sögu um tíða versnun (a.m.k. 2 versnanir á síðastliðnu ári) var versnanatíðnin 1,526 með roflumilasti og 1,941 með lyfleysu sem samsvarar hlutfallslegri áhættuminnkun um 21,3% (95% CI: 7,5% til 33,1%). Roflumilast dró ekki verulega úr versnun miðað við lyfleysu í undirhópi sjúklinga með miðlungs alvarlega langvinna lungnateppu.

Fækkun miðlungs alvarlegra og alvarlegra versnana með roflumilasti og LABA miðað við lyfleysu og LABA var að meðaltali 21% ($p = 0,0011$). Tilsvarandi fækkun versnana hjá sjúklingum sem ekki fengu LABAs var að meðaltali 15% ($p = 0,0387$). Fjöldi sjúklinga sem lést af einhverjum ástæðum var eins

hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu og roflumilast (42 dauðsföll í hvorum hópi; 2,7% hver hópur; safngreining).

Alls 2.690 sjúklingar tóku þátt og var slembiraðað í tvær 1 árs stuðningsrannsóknir (M2-111 og M2-112). Öfugt við staðfestingarrannsóknirnar tvær var ekki krafist sögu um langvinna berkjubólgu og versnun langvinnrar lungnateppu til þess að sjúklingar fengju að taka þátt. Barksterar til innöndunar voru notaðir af 809 (61%) af sjúklingunum sem fengu roflumilast en notkun LABAs og teófillíns var bönnuð. Roflumilast 500 míkrogrömm einu sinni á dag bættu verulega lungnastarfsemi miðað við lyfleysu, að meðaltali um 51 ml (FEV₁ fyrir notkun berkjuvíkkandi lyfs, p<0,0001) og 53 ml (FEV₁ eftir notkun berkjuvíkkandi lyfs, p<0,0001). Tíðni versnana (skilgreint í rannsóknaráætlun) var ekki verulega minnkuð af roflumilasti í þessum einstöku rannsóknum (hlutfallsleg áhættuminnkun: 13,5% í rannsókn M2-111 og 6,6% í rannsókn M-112; p= ómarkvert). Tíðni aukaverkana var óháð samhliða meðferð með barksterum til innöndunar.

Í tveimur sex mánaða stuðningsrannsóknum (M2-127 og M2-128) tóku þátt sjúklingar með sögu um langvinna lungnateppu í minnst 12 mánuði fyrir grunnviðmið. Í báðum rannsóknunum tóku þátt miðlungs alvarlega til alvarlega veikir sjúklingar með óafturkræfa teppu í öndunarvegi og FEV₁ sem nam 40% til 70% af forspárgildi. Roflumilasti eða lyfleysu var bætt við áframhaldandi meðferð með berkjuvíkkandi lyfi með langtíma virkni, það er salmeteróli í rannsókn M2-127 og tíótrópíum í rannsókn M2-128. Í sex mánaða rannsóknunum tveimur batnaði FEV₁ fyrir notkun berkjuvíkkandi lyfs verulega eða um 49 ml (megin endapunktur, p<0,0001) fram yfir berkjuvíkkandi áhrif samhliða meðferðar með salmeteróli í rannsókn M2-127 og um 80 ml (megin endapunktur, p<0,0001) fram yfir samhliða meðferð með tíótrópíum í rannsókn M2-128.

Rannsókn RO-2455-404-RD stóð í eitt ár hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu með upphafsgildi (fyrir notkun berkjuvíkkandi lyfs) FEV₁ <50% af áætluðu eðlilegu gildi og sögu um tíða versnun. Í rannsókninni voru áhrif roflumilasts á versnun langvinnrar lungnateppu metin hjá sjúklingum sem fengu fasta samsetningu LABA og barkstera til innöndunar í samanburði við lyfleysu. Alls var 1.935 sjúklingum slembiraðað í tvíblinda lyfjarannsókn og u.þ.b. 70% notuðu einnig langverkandi múskarín viðtakablokka alla meðferðarlotu rannsóknarinnar. Aðalendapunkturinn var minnkuð tíðni miðlungs alvarlegrar og alvarlegrar versnunar á langvinnri lungnateppu fyrir hvern sjúkling á einu ári. Tíðni alvarlegrar versnunar langvinnrar lungnateppu og breytinga á FEV₁ var metið sem lykilaukaendapunktur.

Tafla 2. Samantekt á endapunktum versnunar langvinnrar lungnateppu í rannsókn RO-2455-404-RD

Versnun	Greiningar- líkan	Roflumilast (N=969) Tíðni (n)	Lyfleysa (N=966) Tíðni (n)	Hlutfall roflumilast/lyfleysa			2-hliða p-gildi
				Tíðnihlut- fall	Breyting (%)	95% CI	
Miðlungs alvarleg eða alvarleg	Poisson aðhvarfs- greining	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753, 1,002	0,0529
Miðlungs alvarleg	Poisson aðhvarfs- greining	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775, 1,078	0,2875
Alvarleg	Neikvæð tvíliða aðhvarfs- greining	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601, 0,952	0,0175

Tilhneiging var til minnkunar á miðlungs og alvarlegri versnun hjá þeim sem fengu roflumilast samanborið við lyfleysu í 52 vikur, en var þó ekki tölfræðilega marktækt (tafla 2). Í fyrirframskilgreindri næmisgreiningu með neikvæðu tvíliða aðhvarfslíkani sýndi meðferðin tölfræðilega marktækan mun sem var -14.2% (tíðnihlutfall: 0,86; 95% CI: 0,74 til 0,99).

Tíðnihlutfall samkvæmt Poisson aðhvarfsgreiningu á meðferðartíma var 0,81 (95% CI: 0,69 til 0,94) og tíðnihlutfall hjá þeim sem til stóð að meðhöndla að teknu tilliti til ómarktæks næmis fyrir brottfalli úr rannsókninni var 0,89 (95% CI: 0,77 til 1,02).

Minnkun kom fram hjá undirhóp sjúklinga sem fengu samhliða meðferð með LAMA (tíðnihlutfall: 0,88; 95% CI: 0,75 til 1,04) og undirhóp sem fékk ekki meðferð með LAMA (tíðnihlutfall: 0,83; 95% CI: 0,62 til 1,12).

Tíðni alvarlegrar versnunar minnkað hjá öllum sjúklingahópnum (tíðnihlutfall: 0,76; 95% CI: 0,60 til 0,95) með tíðninni 0,24 fyrir sjúkling/ár miðað við tíðnina 0,32 fyrir sjúkling/ár hjá þeim sem fengu lyfleysu. Sambærileg minnkun náðist hjá undirhóp sjúklinga sem fékk LAMA samhliða (tíðnihlutfall: 0,77; 95% CI: 0,60 til 0,99) og hjá undirhóp sem fékk ekki meðferð með LAMA (tíðnihlutfall: 0,71; 95% CI: 0,42 til 1,20).

Roflumilast bætti lungnastarfsemi eftir 4 vikur (viðvarandi í 52 vikur). FEV₁ eftir notkun berkjuvíkkandi lyfja jókst hjá roflumilast hópnum um 52 ml (95% CI: 40, 65 ml) og minnkaði um 4 ml (95% CI: -16, 9 ml) hjá lyfleysuhópnum. FEV₁ eftir notkun berkjuvíkkandi lyfja sýndi fram á klínískt marktækan bata roflumilasts í hag um 56 ml miðað við lyfleysu (95% CI: 38, 73 ml).

Sautján (1,8%) sjúklingar í roflumilast hópnum og 18 (1,9%) sjúklingar í lyfleysuhópnum létust meðan á tvíblindu meðferðartímabilinu stóð af hvaða ástæðu sem er og 7 (0,7%) sjúklingar í hvorum hóp vegna versnunar langvinnrar lungnateppu. Sjúklingar sem fengu a.m.k. eina aukaverkun meðan á tvíblindu tímabilinu stóð voru 648 (66,9%) í roflumilast hópnum og 572 (59,2%) í lyfleysuhópnum. Aukaverkanir roflumilasts í rannsókn RO-2455-404-RD voru í samræmi við það sem þegar liggur fyrir í kafla 4.8.

Fleiri sjúklingar í roflumilast hópnum (27,6%) miðað við í lyfleysuhópnum (19,8%) hættu á rannsóknarlyfinu af hvaða ástæðu sem er (áhættuhlutfall: 1,40; 95% CI: 1,19 til 1,65). Yfirleitt var ástæða þess að hætt var í rannsókninni samþykktar aukaverkanir og aukaverkanir sem greint hafði verið frá.

Rannsókn á skammtastillingu upphafsskammts

Þolanleiki roflumilasts var metinn í 12-vikna slembaðri, tvíblindri rannsókn með samsíða hópnum (RO-2455-302-RD) hjá sjúklingum með alvarlega langvinna lungnateppu í tengslum við langvinna berkjubólgu. Við skimun þurftu sjúklingar að hafa fengið a.m.k. eina versnun á undangengnu ári og hafa verið á hefðbundinni viðhaldsmeðferð við langvinnri lungnateppu í a.m.k. 12 vikur. Samtals 1.323 sjúklingum var slembiraðað til að fá roflumilast 500 míkrogrömm einu sinni á dag í 12 vikur (n=443), roflumilast 500 míkrogrömm annan hvern dag í 4 vikur og síðan roflumilast 500 míkrogrömm einu sinni á dag í 8 vikur (n=439) eða roflumilast 250 míkrogrömm einu sinni á dag í 4 vikur og síðan roflumilast 500 míkrogrömm einu sinni á dag í 8 vikur (n=441).

Á öllum tímabilinu sem rannsóknin stóð yfir í 12 vikur var hlutfall sjúklinga sem hættu meðferð af einhverjum ástæðum tölfræðilega marktækt lægra hjá sjúklingum sem fengu í upphafi roflumilast 250 míkrogrömm einu sinni á dag í 4 vikur og síðan roflumilast 500 míkrogrömm einu sinni á dag í 8 vikur (18,4%) samanborið við þá sem fengu roflumilast 500 míkrogrömm einu sinni á dag í 12 vikur (24,6%; líkindahlutfall 0,66, 95% CI [0,47; 0,93], p=0,017). Hlutfall þeirra sem hættu meðferð hjá þeim sem fengu roflumilast 500 míkrogrömm annan hvern dag í 4 vikur og síðan roflumilast 500 míkrogrömm einu sinni á dag í 8 vikur var ekki tölfræðilega marktækt frábrugðið því sem var hjá þeim sem fengu roflumilast 500 míkrogrömm einu sinni á dag í 12 vikur. Hlutfall sjúklinga sem fengu aukaverkun vegna meðferðar sem skipti máli, skilgreindar sem niðurgangur, ógleði, höfuðverkur, minnkuð matarlyst, svefnleysi og kviðverkur (auka-endapunktur), var að nafngildi tölfræðilega marktækt lægra hjá sjúklingum sem fengu í upphafi roflumilast 250 míkrogrömm einu sinni á dag í 4 vikur og síðan roflumilast 500 míkrogrömm einu sinni á dag í 8 vikur (45,4%) samanborið við þá sem fengu roflumilast 500 míkrogrömm einu sinni á dag í 12 vikur (54,2%; líkindahlutfall 0,63, 95% CI [0,47; 0,83], p=0,001). Hlutfallið sem fékk aukaverkun vegna meðferðar sem skipti máli hjá þeim sem fengu, 500 míkrogrömm annan hvern dag í 4 vikur og síðan 500 míkrogrömm einu sinni á dag í

8 vikur var ekki tölfræðilega marktækt ólíkt og hjá þeim sem fengu 500 míkrogrömm einu sinni á dag í 12 vikur.

Hjá sjúklingum sem fengu skammtinn 500 míkrogrömm einu sinni á dag var miðgildi PDE4 hömlunarvirkni 1,2 (0,35; 2,03) og hjá þeim sem fengu skammtinn 250 míkrogrömm einu sinni á dag var miðgildi PDE4 hömlunarvirkni 0,6 (0,20; 1,24). Verið getur að langtíma lyfjagjöf 250 míkrogramma skammtsins leiði ekki til fullnægjandi PDE4 hömlunar til að ná klínískri verkun. 250 míkrogrömm einu sinni á dag er skammtur undir meðferðarskammti og á aðeins að nota fyrstu 28 dagana (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á roflumilasti hjá öllum undirhópum barna með langvinna lungnateppu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun hjá börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Roflumilast umbrotnar verulega hjá mönnum og myndar mikilvægt umbrotsefni með virk lyfhrif, roflumilast N-oxíð. Þar sem bæði roflumilast og roflumilast N-oxíð stuðla að PDE4 hömlunarverkun *in vivo* eru lyfjahvarfaupplýsingar byggðar á heildar PDE4 hömlunarvirkni (þ.e. heildar útsetningu fyrir roflumilasti og roflumilast N-oxíði).

Frásog

Heildar aðgengi roflumilasts í kjölfar 500 míkrogramma skammts til inntöku er u.þ.b. 80%. Hámarks styrkur roflumilasts í blóðvökva kemur venjulega fram u.þ.b. einni klukkustund eftir inntöku (á bilinu 0,5 til 2 klst.) á fastandi maga. Hámarks styrkur N-oxíð umbrotsefnisins næst eftir u.þ.b. átta klukkustundir (á bilinu 4 til 13 klst.). Neysla fæðu hefur ekki áhrif á heildar PDE4 hömlunarverkun en lengir tímann fram að hámarks styrk (t_{max}) roflumilasts um eina klukkustund og minnkar C_{max} um u.þ.b. 40%. Hins vegar verða C_{max} og t_{max} roflumilast N-oxíðs ekki fyrir áhrifum.

Dreifing

Binding roflumilasts og N-oxíð umbrotsefnisins við blóðvökvaprótín er u.þ.b. 99% og 97%, í sömu röð. Dreifingarrúmmál fyrir stakan 500 míkrogramma skammt af roflumilasti er u.þ.b. 2,9 l/kg. Vegna eðlis- og efnafræðilegra eiginleika roflumilasts dreifist það auðveldlega í líffæri og vefi, svo sem fituvef hjá músum, hömstrum og rottum. Í kjölfar fyrra dreifingarskeiðs þar sem talsvert innflæði verður í vefi verður verulegt brotthvarfsskeið úr fituvef, líklega vegna mikils niðurbrots móðurefnisins í roflumilast N-oxíð. Þessar rannsóknir á rottum með geislamerktu roflumilasti gefa einnig til kynna lítið gegnflæði yfir blóð-heila þröskuld. Engin gögn liggja fyrir um sértæka uppsöfnun eða teppu roflumilasts eða umbrotsefna þess í líffærum og fituvef.

Umbrot

Roflumilast umbrotnar verulega fyrir tilstilli Fasa I (cýtókróm P450) og Fasa II (samtinging) hvarfa. N-oxíð umbrotsefnið er helsta umbrotsefnið sem kemur fram í blóðvökva manna. Að meðaltali er AUC gildi N-oxíð umbrotsefnisins í blóðvökva u.þ.b. 10 sinnum hærra en AUC gildi roflumilasts í blóðvökva. Því er N-oxíð umbrotsefnið álitid vera helsti áhrifavaldur heildar PDE4 hömlunarverkunar *in vivo*.

In vitro rannsóknir og klínískar rannsóknir á milliverkunum gefa til kynna að umbrot roflumilasts í N-oxíð umbrotsefni þess sé miðlað af CYP1A2 og 3A4. Samkvæmt frekari niðurstöðum úr *in vitro* rannsóknum á frymisögnum úr lifur manna, hamlar meðferðarstyrkur roflumilasts og roflumilast N-oxíðs í blóðvökva ekki CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 eða 4A9/11. Því eru litlar líkur á teljandi milliverkunum við efni sem umbrotna fyrir tilstilli þessara P450 ensíma. Að auki

sýndu *in vitro* rannsóknir ekki fram á neina framköllun á CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 eða 3A4/5 og aðeins litla framköllun á CYP2B6 af völdum roflumilasti.

Brotthvarf

Úthreinsun úr blóðvökva í kjölfar skammtíma innrennslis í bláæð með roflumilasti er u.þ.b. 9,6 l/klst. Í kjölfar skammts til inntöku er meðal helmingunartími roflumilasts og N-oxíð umbrotsefnis þess í blóðvökva u.þ.b. 17 og 30 klst., í sömu röð. Stöðugur blóðvökvastyrkur roflumilasts og N-oxíð umbrotsefnis þess næst eftir u.þ.b. 4 daga hvað varðar roflumilast og 6 daga hvað varðar roflumilast N-oxíð í kjölfar daglegrar inntöku. Í kjölfar lyfjagjafar geislamerkts roflumilasts í bláæð eða til inntöku skilaði u.þ.b. 20% geislavirkninnar sér í hægðum og 70% í þvagi sem óvirk umbrotsefni.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf roflumilasts og N-oxíð umbrotsefnis þess eru í hlutfalli við skammta á skammtabilinu 250 míkrogrömm til 1.000 míkrogrömm.

Sérstakir sjúklingahópar

Hjá öldruðum, konum og öðrum kynþáttum en hvítum var heildar PDE4 hömlunarverkun aukin. Heildar PDE4 hömlunarverkun var örlítið minnkuð hjá reykingarmönnum. Engar af þessum breytingum töldust hafa klínískt vægi. Ekki er mælt með neinni skammtaaðlögun hjá þessum sjúklingum. Samsetning þátta, svo sem hjá blökkukonum sem ekki reykja, kann að valda aukinni útsetningu og viðvarandi óþoli. Ef slík staða kemur upp skal endurmeta meðferðina með roflumilasti (sjá kafla 4.4).

Í samanburði við heildarþýði í rannsókn RO-2455-404-RD var heildar PDE4 hömlun sem var ákvörðuð út frá óbundnum hluta *ex vivo* 15% hærri hjá sjúklingum ≥ 75 ára og 11% hærri hjá sjúklingum með líkamsþyngd < 60 kg við upphaf (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Heildar PDE4 hömlunarverkun minnkaði um 9% hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínin úthreinsun 10-30 ml/mín). Ekki er þörf á skammtaaðlögun.

Skert lifr starfsemi

Lyfjahlvörf roflumilasts 250 míkrogramma einu sinni á dag voru prófuð hjá 16 sjúklingum með væga eða miðlungs alvarlega skerðingu á lifr starfsemi sem flokkast sem Child-Pugh stig A og B. Hjá þessum sjúklingum var heildar PDE4 heildarverkun aukin um u.þ.b. 20% hjá sjúklingum með Child-Pugh stig A og u.þ.b. 90% hjá sjúklingum með Child-Pugh stig B. Hermiprófanir gefa til kynna skammta samhluftöllum milli roflumilasts 250 og 500 míkrogramma hjá sjúklingum með væga eða miðlungs alvarlega skerðingu á lifr starfsemi. Sýna þarf varúð hvað varðar sjúklinga með Child-Pugh stig A (sjá kafla 4.2). Sjúklingar með miðlungs alvarlega eða alvarlega skerðingu á lifr starfsemi sem flokkuð er sem Child-Pugh stig B eða C eiga ekki að taka roflumilast (sjá kafla 4.3).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engin gögn liggja fyrir um hugsanlegar ónæmiseiturverkanir, húðnæmisáhrif eða ljósnæmi.

Vart varð við örlitla minnkun á frjósemi karldýra samhliða eiturverkunum á eistalyppur í rottum. Ekki varð vart við eiturverkanir á eistalyppur eða breytingar á sæðisbreytum hjá neinu öðru nagdýri eða öðrum dýrategundum, þar með töldum öpum, þrátt fyrir meiri útsetningu.

Í annarri af tveimur rannsóknum á fóstur- og fósturvísapróska hjá rottum kom fram aukið nýgengi vanmyndunar beina í höfuðkúpu við skammta sem ollu eiturverkunum á móður. Í einum af þremur rannsóknum á rottum á frjósemi og fóstur- og fósturvísapróska varð vart við fósturlát. Ekki varð vart við fósturlát hjá kaninum. Lenging á meðgöngu kom fram hjá músum.

Vægi þessara niðurstaða hvað varðar menn er óþekkt.

Flestar mikilvægar niðurstöður úr rannsóknum á sviði öryggislyfjafræði og eiturverkana komu fram við stærri skammta en ætlaðir eru fyrir klíniska notkun. Þessar niðurstöður tengdust aðallega meltingarfærum (þ.e. uppköst, aukin seyting í maga, eyðing slímhúðar í maga, bólga í þörmum) og hjarta (þ.e. staðbundin blæðing, hemosíderínútfellingar og íferð eitla-traffrumna í hægri gáttum hjá hundum, lækkaður blóðþrýstingur og aukinn hjartsláttur hjá rottum, naggrísum og hundum).

Vart varð við eiturverkanir á slímhúð í nefi hjá nagdýrum í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta og á krabbameinsvaldandi áhrifum. Þessi áhrif virðast vera af völdum ADCP (4-Aminó-3,5-díklóró-pyridín) N-oxíð milliefnis sem myndast sérstaklega í lyktarskynsslímhúð nagdýra og hefur sérstaka sækni í bindingu hjá þessum dýrategundum (þ.e. mýs, rottur og hamstrar).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Laktósaeinhýdrat
Maíssterkja
Póvídón
Magnesíum sterat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PVDC álþynnur í pakkningum með 28 töflum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/636/008 28 töflur

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 5. júlí 2010
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. maí 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Daxas 500 míkrogrömm filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 500 míkrogrömm af roflumilasti.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 198,64 mg laktósaeinhýdrat.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Gul, D-laga 9 mm filmuhúðuð tafla, með upphleyptu „D“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Daxas er ætlað til viðhaldsmeðferðar við alvarlegri langvinnri lungnateppu (COPD) (FEV₁ eftir notkun berkjuvíkkandi lyfja minna en 50% forspárgildis) í tengslum við langvinna berkjubólgu hjá fullorðnum sjúklingum með sögu um tíða versnun, sem viðbót við meðferð með berkjuvíkkandi lyfjum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Upphafsskammtur

Ráðlagður upphafsskammtur er ein tafla með 250 míkrogrömmum af roflumilasti einu sinni á dag, í 28 daga.

Þessi upphafsskammtur er ætlaður til að draga úr aukaverkunum og minnka brottfall sjúklinga við upphaf meðferðar en hann er undir meðferðarskammti. Því skal nota 250 míkrogramma skammtinn eingöngu sem upphafsskammt (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Viðhaldsskammtur

Eftir 28 daga meðferð með 250 míkrogramma upphafsskammti verður að stækka skammtinn smám saman í eina töflu með 500 míkrogrömmum af roflumilasti einu sinni á dag.

Hugsanlega þarf að taka roflumilast 500 míkrogrömm í nokkrar vikur til að ná fullum áhrifum (sjá kafla 5.1 og 5.2). Roflumilast 500 míkrogrömm hefur verið rannsakað í klínískum rannsóknum í allt að eitt ár og er ætlað sem viðhaldsmeðferð.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Engin þörf er á skammtaaðlögun.

Skert nýrnastarfsemi

Engin þörf er á skammtaaðlögun.

Skert lifrarstarfsemi

Klínískar upplýsingar varðandi roflumilast hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi sem flokkast sem Child-Pugh stig A eru ekki nægar til þess að hægt sé að mæla með skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2) og því skal sýna aðgát við notkun Daxas hjá þessum sjúklingum.

Sjúklingar með miðlungs eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi sem flokkast sem Child-Pugh stig B eða C skulu ekki taka Daxas (sjá kafla 4.3).

Börn

Notkun Daxas á ekki við hjá börnum (yngri en 18 ára) við ábendingunni langvinnri lungnateppu.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Gleypa skal töfluna ásamt vatni og taka hana á sama tíma á hverjum degi. Taka má töfluna með eða án fæðu.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Miðlungs eða alvarlega skert lifrarstarfsemi (Child-Pugh stig B eða C).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Upplýsa skal alla sjúklinga um áhættu tengda Daxas og varúðarráðstafanir varðandi örugga notkun áður en meðferð er hafin.

Björgunarlyf

Daxas er ekki ætlað sem björgunarlyf til þess að draga úr bráðum berkjukrampa.

Þyngdartap

Í 1 árs rannsóknnum (M2-124, M2-125) varð oftast vart við þyngdartap hjá sjúklingum sem fengu roflumilast en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Þegar notkun roflumilasts var hætt hafði meirihluti sjúklinga náð fyrri þyngd eftir 3 mánuði.

Athuga skal líkamsþyngd of léttu sjúklinga við hverja skoðun. Ráðleggja skal sjúklingum að athuga líkamsþyngd sína reglulega. Ef vart verður við óútskýranlegt þyngdartap sem veldur áhyggjum klínískt skal hætta töku roflumilasts og fylgjast áfram með líkamsþyngd.

Sérstök önnur veikindi

Vegna skorts á viðeigandi reynslu skal ekki hefja meðferð með roflumilasti eða hætta meðferð með roflumilasti sem þegar er hafin hjá sjúklingum með alvarlega ónæmisfræðilega sjúkdóma (t.d. HIV sýkingu, mænisigg, rauða úlfa, ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (*progressive multifocal leukoencephalopathy, PML*)), alvarlegar bráðar sýkingar, krabbamein (nema grunnfrumukrabbamein) eða sjúklingum sem fá ónæmisbælandi lyf (t.d. metótrexat, azatíoprín, infliximab, etanercept, eða barkstera tekna um munn til lengri tíma; nema barkstera til inntöku í styttri tíma). Takmörkuð reynsla er fyrir hendi hjá sjúklingum með duldar sýkingar eins og berkla, lifrabólgu af völdum veirusýkingar, herpes veirusýkingu og ristil.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á sjúklingum með hjartabilun (NYHA stig 3 og 4) og því er ekki mælt með meðferð fyrir þessa sjúklinga.

Geðræn vandamál

Roflumilast tengist aukinni hættu á geðrænum vandamálum svo sem svefnleysi, kvíða, taugaveiklun og þunglyndi. Mjög sjaldgæf tilfelli um sjálfsvígshugsanir og hegðun, þar með talin sjálfsvíg, hafa komið fram hjá sjúklingum með eða án sögu um þunglyndi og yfirleitt innan fyrstu vikna meðferðar (sjá kafla 4.8). Meta skal vandlega kosti og galla þess að hefja eða halda áfram meðferð með roflumilasti ef sjúklingur segir frá fyrri eða yfirstandandi geðrænum einkennum eða ef samhliða meðferð með öðrum lyfjum sem líklegt er að valdi geðrænum aukaverkunum er áformuð. Ekki er mælt með roflumilasti fyrir sjúklinga með sögu um þunglyndi í tengslum við sjálfsvígshugsanir eða hegðun. Sjúklingum og umsjónarmönnum skal sagt að láta lækinn sem ávísar lyfinu vita ef vart verður við breytingar á hegðun eða skapi og sjálfsvígshugsanir. Ef sjúklingar þjást af nýjum eða versnandi geðeinkennum eða vart verður við sjálfsvígshugsanir eða tilraun til sjálfsvígs er ráðlagt að hætta meðferð með roflumilasti.

Viðvarandi óþol

Þó aukaverkanir eins og niðurgangur, ógleði, kviðverkur og höfuðverkur komi að mestu leyti fram á fyrstu vikum meðferðar og hverfi yfirleitt þegar meðferð er haldið áfram skal endurmeta meðferð með roflumilasti ef vart verður við viðvarandi óþol. Þetta kann að gerast hjá sérstökum sjúklingahópum sem hugsanlega verða fyrir meiri útsetningu, svo sem blökkukonum sem ekki reykja (sjá kafla 5.2) eða sjúklingum sem fá samhliða meðferð með CYP1A2/2C19/3A4 hemlum (svo sem flúvoxamíni og címetidíni) eða CYP1A2/3A4 hemlinum enoxacíni (sjá kafla 4.5).

Líkamsþyngd <60 kg

Meðferð með roflumilasti getur aukið hættu á svefntruflunum (aðallega svefnleysi) hjá sjúklingum með líkamsþyngd <60 kg við upphaf vegna aukinnar heildarhömlunar fosfódiesterasa 4 (PDE4) sem komið hefur í ljós hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.8).

Teófillín

Engin klínísk gögn liggja fyrir til stuðnings samhliða meðferð með teófillíni sem viðhaldsmeðferð. Því er ekki mælt með samhliða meðferð með teófillíni.

Laktósi

Lyfið inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Mikilvægt skref við umbrot roflumilasts er N-oxun roflumilasts yfir í roflumilast N-oxíð fyrir tilstilli CYP3A4 og CYP1A2. Bæði roflumilast og roflumilast N-oxíð hafa innbyggða hamlandi verkun á fosfódiesterasa 4 (PDE4). Í kjölfar lyfjagjafar með roflumilasti er heildar PDE4 hömlun því talin vera sameinuð verkun bæði roflumilasts og roflumilast N-oxíðs. Rannsóknir á milliverkunum með CYP1A2/3A4 hemlinum enoxacíni og CYP1A2/2C19/3A4 hemlunum címetidíni og flúvoxamíni leiddu til aukningar á heildar PDE4 hömlunarvirgni sem nam 25%, 47% og 59%, í sömu röð. Prófunarskammturinn af flúvoxamíni var 50 mg. Samhliða notkun á roflumilasti og þessum virku efnum kann að leiða til aukinnar útsetningar og viðvarandi óþols. Ef slík staða kemur upp skal endurmeta meðferð með roflumilasti (sjá kafla 4.4).

Lyfjagjöf með cýtókróms P450 ensímhvatanum rifampicíni leiddi til minnkun heildar PDE4 hömlunarvirkni um 60%. Því kann notkun öflugra cýtókróms P450 ensímhvata (t.d. fenóbarbítals, karbamazepíns, fenýtóíns) að draga úr tilætlaðri verkun roflumilasts. Meðferð með roflumilasti er því ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem fá öfluga cýtókróm P450 ensímhvata.

Klínískar rannsóknir á milliverkunum með CYP3A4 hemlunum erytrómýcíní og ketókónasólí sýndu fram á 9% aukningu á heildar PDE4 hömlunarvirkni. Samhliða lyfjagjöf ásamt teófyllíní leiddi til 8% aukningar á heildar PDE4 hömlunarvirkni (sjá kafla 4.4). Í rannsókn á milliverkunum við getnaðarvarnarlyf til inntöku sem innihélt gestoden og etínýl estradíól jókst heildar PDE4 hömlunarvirkni um 17%. Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum sem fá þessi virku efni.

Engar milliverkanir komu fram við salbútamól, formoteról og búdesóníð til innöndunar eða montelukast, dígoxín, warfarín, sildenafil og midazolam til inntöku.

Samhliða lyfjagjöf með sýrubindandi lyfjum (samsetning úr álhýdroxíði og magnesíum hydroxíði) breytti ekki frásogi eða lyfjahvörfum roflumilasts eða N-oxíðs þess.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn á meðan á meðferðinni stendur. Roflumilast er ekki ætlað til notkunar hjá konum á barneignaraldri sem nota ekki getnaðarvarnir.

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun roflumilasts á meðgöngu.

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Roflumilast er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu.

Komið hefur í ljós að roflumilast berst yfir fylgju hjá ungafullum rottum.

Brjóstgjöf

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfjahvörf hjá dýrum sýna að roflumilast eða umbrotsefni þess skiljast út í móðurmjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota roflumilast.

Frjósemi

Í rannsókn á sæðismyndun hjá mönnum hafði roflumilast 500 míkrogrömm ekki áhrif á sæðisbreytur eða kynhormón meðan á 3 mánaða meðferðartímabili stóð eða á 3 mánaða tímabili án meðferðar eftir það.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Daxas hefur engin áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Öryggissamantekt

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt hefur verið um eru niðurgangur (5,9%), þyngdartap (3,4%), ógleði (2,9%), kvíðverkur (1,9%) og höfuðverkur (1,7%). Þessar aukaverkanir komu að mestu leyti fram á fyrstu vikum meðferðar og hurfu yfirleitt þegar meðferð var haldið áfram.

Tafla yfir aukaverkanir

Í eftirfarandi töflu er aukaverkunum raðað niður eftir MeDRA tíðniflokkun:

Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1. Aukaverkanir af roflumilasti í klínískum rannsóknum á langvinnri lungnateppu og reynsla eftir markaðssetningu

Tíðni	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Flokkun eftir líffærum			
Ónæmiskerfi		Ofnæmi	Ofsabjúgur
Innkirtlar			Brjóstastækkun
Efnaskipti og næring	Þyngdartap Minnkuð matarlyst		
Geðræn vandamál	Svefnleysi	Kvíði	Sjálfsvígshugsanir og hegðun Þunglyndi Taugaveiklun Kvíðakast
Taugakerfi	Höfuðverkur	Skjálfti Svimi Sundl	Truflað bragðskyn
Hjarta		Hjartsláttarónot	
Öndunarferi, brjósthol og miðmæti			Sýkingar í öndunarvegi (aðrar en lungnabólga)
Meltingarferi	Niðurgangur Ógleði Kviðverkur	Magabólga Uppköst Maga- og vélindabakflæði Meltingarónot	Blóð í hægðum Hægðatregða
Lifur og gall			Aukið gamma-GT Aukinn aspartat amínótransferasi (ASAT)
Húð og undirhúð		Útbrot	Ofsakláði
Stoðkerfi og bandvefur		Krampar og slappleiki í vöðvum Vöðvaþrautir Bakverkur	Aukinn kreatín fosfókínasi (CPK) í blóði
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Vanlíðan Þróttleysi Þreyta	

Lýsing á tilteknum aukaverkunum

Í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu var tilkynnt um mjög sjaldgæf tilfelli sjálfsvígshugsana og hegðunar, þar með talin sjálfsvíg. Sjúklingum og umsjónarmönnum skal ráðlagt að láta þann sem skrifar út lyfið vita um allar sjálfsvígshugsanir (sjá einnig kafla 4.4).

Aðrir sérstakir hópar

Aldraðir

Aukin tíðni svefntruflana (aðallega svefnleysi) kom fram hjá sjúklingum ≥ 75 ára eða eldri í rannsókn RO-2455-404-RD hjá sjúklingum sem fengu roflumilast miðað við hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (3,9% á móti 2,3%). Einnig voru fleiri tilvik hjá sjúklingum yngri en 75 ára sem fengu roflumilast miðað við þá sem fengu lyfleysu (3,1% á móti 2,0%).

Líkamsþyngd <60 kg

Aukin tíðni svefntruflana (aðallega svefnleysi) kom fram hjá sjúklingum með líkamsþyngd <60 kg við upphaf í rannsókn RO-2455-404-RD hjá sjúklingum sem fengu roflumilast miðað við hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (6,0% á móti 1,7%). Tíðnin var 2,5% á móti 2,2% hjá sjúklingum með líkamsþyngd ≥ 60 kg við upphaf sem fengu roflumilast miðað við þá sem fengu lyfleysu.

Samhliða meðferð með langverkandi múskarín viðtakablokkum (long acting muscarinic antagonists, LAMA)

Aukin tíðni þyngdarminnkunar, minnkaðrar matarlystar, höfuðverkjur og þunglyndis kom fram meðan á rannsókn RO-2455-404-RD stóð hjá sjúklingum sem fengu roflumilast samhliða langverkandi múskarín viðtakablokkum ásamt barksterum til innöndunar og langverkandi B₂ örvm (LABA) miðað við hjá þeim sem fengu eingöngu roflumilast, barkstera til innöndunar og LABA samhliða. Munur á tíðni roflumilasts og lyfleysu var meiri við samhliða notkun LAMA varðandi þyngdarminnkun (7,2% á móti 4,2%), minnkaða matarlyst (3,7% á móti 2,0%), höfuðverk (2,4% á móti 1,1%) og þunglyndi (1,4% á móti -0,3%).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Í I. fasa rannsóknum varð vart við eftirfarandi einkenni af aukinni tíðni í kjölfar stakra 2.500 míkrógramma skammta til inntöku og staks 5.000 míkrógramma skammts (tíu sinnum meira en ráðlagður skammtur): höfuðverk, meltingartruflanir, sundl, hjartsláttarónot, yfirliðstilfinningu (light-headedness), þvala og slagæðalágþrýsting.

Meðferð

Ef vart verður við ofskömmun er mælt með viðeigandi stuðningsmeðferð. Þar sem roflumilast er mjög prótínbundið er ólíklegt að blóðskilun henti vel til þess að fjarlægja það. Ekki er vitað hvort hægt er að framkvæma skilun á roflumilasti með kviðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við teppusjúkdómum í öndunarvegi, önnur altæk (systemic) lyf við teppusjúkdómum í öndunarvegi, ATC flokkur: R03DX07

Verkunarháttur

Roflumilast er PDE4 hemill og virkt bólgueyðandi efni sem ekki inniheldur stera og er hannað til þess að hafa áhrif á bæði almenna bólgu og bólgu í lungum í tengslum við langvinna lungnateppu. Verkunarhátturinn er hömlun á PDE4, sem er mikilvægt hringtengt adenósín mónófosfat (cAMP)-umbrotsensím og finnst í byggingar- og bólgufrumum sem gegna mikilvægu hlutverki við meingerð langvinnrar lungnateppu. Roflumilast hefur áhrif á PDE4A, 4B og 4D splæsingarafbrigðin (splicing variants) af svipuðum krafti á nanómólsbilinu. Sæknin í PDE4C splæsingarafbrigðin er 5 til 10 sinnum minni. Þessi verkunarháttur og sértækni eiga einnig við um roflumilast N-oxíð sem er helsta umbrotsefni roflumilasts.

Lyfhrif

Hömlun á PDE4 leiðir til hækkaðra cAMP gilda innan frumna og dregur úr vanstarfsemi hvítfrumna, sléttvöðvafrumna í öndunarvegum og lungnaæðum, æðapelsfrumna, þekjufrumna í öndunarfærum og trefjakímfrumna í tengslum við langvinna lungnateppu í rannsóknarlíkönum. Við *in vitro* örvun á daufkýrningum, einkýrningum, átfrumum eða eitilfrumum bæla roflumilast og roflumilast N-oxíð losun bólgumiðlandi efna, t.d. lúkótríns B4, hvarfgjarnra tegunda súrefnis, æxlisdrepsþáttar α , interferons γ og gransíms B (granzyme B).

Hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu dró roflumilast úr fjölda daufkýrninga í hráka. Auk þess minnkaði roflumilast innstreymi daufkýrninga og eósínófila í öndunarvegi hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum sem höfðu orðið fyrir áhrifum af inneitri (endotoxin).

Verkun og öryggi

Í tveimur eins árs endurteknum staðfestingarrannsóknum (M2-124 og M2-125) og tveimur viðbótar sex mánaða rannsóknum (M2-127 og M2-128) var alls 4.768 sjúklingum slembiraðað og þeir meðhöndlaðir, en 2.374 af þeim voru meðhöndlaðir með roflumilasti. Rannsóknirnar voru með samanburðarhópum, tvíblindar og samanburður var gerður við lyfleysu.

Í eins árs rannsóknunum tóku þátt sjúklingar með sögu um alvarlega eða mjög alvarlega langvinna lungnateppu [FEV_1 (Fráblástur á einni sekúndu) $\leq 50\%$ af forspárgildi] í tengslum við langvinna berkjubólgu, með minnst eina skráða versnun síðasta árið og með einkenni við grunnviðmið samkvæmt hósta- og hrákaskala. Beta-örvar með langtímavirkni (LABAs) voru leyfðir í rannsóknunum og voru notaðir hjá u.þ.b. 50% rannsóknarþýðisins. Andkólinvirk lyf með styttri tíma virkni (SAMAs) voru leyfð hjá sjúklingum sem ekki tóku LABAs. Björgunarlyf (salbútamól eða albúteról) voru leyfð eftir þörfum. Notkun barkstera til innöndunar og teófillíns var bönnuð meðan á rannsóknunum stóð. Sjúklingar sem ekki höfðu sögu um versnun voru útilokaðir.

Í safngreiningu á eins árs rannsóknunum M2-124 og M2-125 bættu 500 míkrogrömm af roflumilasti á dag lungnastarfsemi marktækt samanborið við lyfleysu, að meðaltali um 48 ml (FEV_1 fyrir notkun berkjuvíkkandi lyfs, megin endapunktur, $p < 0,0001$) og 55 ml (FEV_1 eftir notkun berkjuvíkkandi lyfs, $p < 0,0001$). Bætt lungnastarfsemi var greinileg við fyrstu skoðun eftir 4 vikur og hélst í allt að eitt ár (lok meðferðartímabils). Tíðni (sjúklingur/ár) miðlungs alvarlegra versnana (sem kallaði á inngrip með sykursteram til almennrar verkunar) eða alvarlegra versnana (sem leiddi til sjúkrahúsinnlagnar og/eða leiddi til dauða) eftir 1 ár var 1,142 með roflumilasti og 1,374 með lyfleysu sem samsvarar hlutfallslegri áhættuminnkun um 16,9% (95%CI: 8,2% til 24,8%) (megin endapunktur, $p = 0,0003$). Áhrifin voru svipuð burtséð frá fyrri meðferð með barksterum til innöndunar eða samtímis meðferð með LABAs. Í undirhópi sjúklinga með sögu um tíða versnun (a.m.k. 2 versnanir á síðastliðnu ári) var versnanatíðnin 1,526 með roflumilasti og 1,941 með lyfleysu sem samsvarar hlutfallslegri áhættuminnkun um 21,3% (95% CI: 7,5% til 33,1%). Roflumilast dró ekki verulega úr versnun miðað við lyfleysu í undirhópi sjúklinga með miðlungs alvarlega langvinna lungnateppu.

Fækkun miðlungs alvarlegra og alvarlegra versnana með roflumilasti og LABA miðað við lyfleysu og LABA var að meðaltali 21% ($p = 0,0011$). Tilsvarandi fækkun versnana hjá sjúklingum sem ekki fengu LABAs var að meðaltali 15% ($p = 0,0387$). Fjöldi sjúklinga sem lést af einhverjum ástæðum var eins

hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu og roflumilast (42 dauðsföll í hvorum hópi; 2,7% hver hópur; safngreining).

Alls 2.690 sjúklingar tóku þátt og var slembiraðað í tvær 1 árs stuðningsrannsóknir (M2-111 og M2-112). Öfugt við staðfestingarrannsóknirnar tvær var ekki krafist sögu um langvinna berkjubólgu og versnun langvinnrar lungnateppu til þess að sjúklingar fengju að taka þátt. Barksterar til innöndunar voru notaðir af 809 (61%) af sjúklingunum sem fengu roflumilast en notkun LABAs og teófillíns var bönnuð. Roflumilast 500 míkrogrömm einu sinni á dag bættu verulega lungnastarfsemi miðað við lyfleysu, að meðaltali um 51 ml (FEV₁ fyrir notkun berkjuvíkkandi lyfs, p<0,0001) og 53 ml (FEV₁ eftir notkun berkjuvíkkandi lyfs, p<0,0001). Tíðni versnana (skilgreint í rannsóknaráætlun) var ekki verulega minnkuð af roflumilasti í þessum einstöku rannsóknum (hlutfallsleg áhættuminnkun: 13,5% í rannsókn M2-111 og 6,6% í rannsókn M-112; p= ómarkvert). Tíðni aukaverkana var óháð samhliða meðferð með barksterum til innöndunar.

Í tveimur sex mánaða stuðningsrannsóknum (M2-127 og M2-128) tóku þátt sjúklingar með sögu um langvinna lungnateppu í minnst 12 mánuði fyrir grunnviðmið. Í báðum rannsóknunum tóku þátt miðlungs alvarlega til alvarlega veikir sjúklingar með óafturkræfa teppu í öndunarvegi og FEV₁ sem nam 40% til 70% af forspárgildi. Roflumilasti eða lyfleysu var bætt við áframhaldandi meðferð með berkjuvíkkandi lyfi með langtíma virkni, það er salmeteróli í rannsókn M2-127 og tíótrópíum í rannsókn M2-128. Í sex mánaða rannsóknunum tveimur batnaði FEV₁ fyrir notkun berkjuvíkkandi lyfs verulega eða um 49 ml (megin endapunktur, p<0,0001) fram yfir berkjuvíkkandi áhrif samhliða meðferðar með salmeteróli í rannsókn M2-127 og um 80 ml (megin endapunktur, p<0,0001) fram yfir samhliða meðferð með tíótrópíum í rannsókn M2-128.

Rannsókn RO-2455-404-RD stóð í eitt ár hjá sjúklingum með langvinna lungnateppu með upphafsgildi (fyrir notkun berkjuvíkkandi lyfs) FEV₁ <50% af áætluðu eðlilegu gildi og sögu um tíða versnun. Í rannsókninni voru áhrif roflumilasts á versnun langvinnrar lungnateppu metin hjá sjúklingum sem fengu fasta samsetningu LABA og barkstera til innöndunar í samanburði við lyfleysu. Alls var 1.935 sjúklingum slembiraðað í tvíblinda lyfjarannsókn og u.þ.b. 70% notuðu einnig langverkandi múskarín viðtakablokka alla meðferðarlotu rannsóknarinnar. Aðalendapunkturinn var minnkuð tíðni miðlungs alvarlegrar og alvarlegrar versnunar á langvinnri lungnateppu fyrir hvern sjúkling á einu ári. Tíðni alvarlegrar versnunar langvinnrar lungnateppu og breytinga á FEV₁ var metið sem lykilaukaendapunktur.

Tafla 2. Samantekt á endapunktum versnunar langvinnrar lungnateppu í rannsókn RO-2455-404-RD

Versnun	Greiningar- líkan	Roflumilast (N=969) Tíðni (n)	Lyfleysa (N=966) Tíðni (n)	Hlutfall roflumilast/lyfleysa			2-hliða p-gildi
				Tíðnihlut- fall	Breyting (%)	95% CI	
Miðlungs alvarleg eða alvarleg	Poisson aðhvarfs- greining	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753, 1,002	0,0529
Miðlungs alvarleg	Poisson aðhvarfs- greining	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775, 1,078	0,2875
Alvarleg	Neikvæð tvíliða aðhvarfs- greining	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601, 0,952	0,0175

Tilhneiging var til minnkunar á miðlungs og alvarlegri versnun hjá þeim sem fengu roflumilast samanborið við lyfleysu í 52 vikur, en var þó ekki tölfræðilega marktækt (tafla 2). Í fyrirframskilgreindri næmisgreiningu með neikvæðu tvíliða aðhvarfslíkani sýndi meðferðin tölfræðilega marktækan mun sem var -14.2% (tíðnihlutfall: 0,86; 95% CI: 0,74 til 0,99).

Tíðnihlutfall samkvæmt Poisson aðhvarfsgreiningu á meðferðartíma var 0,81 (95% CI: 0,69 til 0,94) og tíðnihlutfall hjá þeim sem til stóð að meðhöndla að teknu tilliti til ómarktæks næmis fyrir brottfalli úr rannsókninni var 0,89 (95% CI: 0,77 til 1,02).

Minnkun kom fram hjá undirhóp sjúklinga sem fengu samhliða meðferð með LAMA (tíðnihlutfall: 0,88; 95% CI: 0,75 til 1,04) og undirhóp sem fékk ekki meðferð með LAMA (tíðnihlutfall: 0,83; 95% CI: 0,62 til 1,12).

Tíðni alvarlegrar versnunar minnkað hjá öllum sjúklingahópnum (tíðnihlutfall: 0,76; 95% CI: 0,60 til 0,95) með tíðninni 0,24 fyrir sjúkling/ár miðað við tíðnina 0,32 fyrir sjúkling/ár hjá þeim sem fengu lyfleysu. Sambærileg minnkun náðist hjá undirhóp sjúklinga sem fékk LAMA samhliða (tíðnihlutfall: 0,77; 95% CI: 0,60 til 0,99) og hjá undirhóp sem fékk ekki meðferð með LAMA (tíðnihlutfall: 0,71; 95% CI: 0,42 til 1,20).

Roflumilast bætti lungnastarfsemi eftir 4 vikur (viðvarandi í 52 vikur). FEV₁ eftir notkun berkjuvíkkandi lyfja jókst hjá roflumilast hópnum um 52 ml (95% CI: 40, 65 ml) og minnkaði um 4 ml (95% CI: -16, 9 ml) hjá lyfleysuhópnum. FEV₁ eftir notkun berkjuvíkkandi lyfja sýndi fram á klínískt marktækan bata roflumilasts í hag um 56 ml miðað við lyfleysu (95% CI: 38, 73 ml).

Sautján (1,8%) sjúklingar í roflumilast hópnum og 18 (1,9%) sjúklingar í lyfleysuhópnum létust meðan á tvíblindu meðferðartímabilinu stóð af hvaða ástæðu sem er og 7 (0,7%) sjúklingar í hvorum hóp vegna versnunar langvinnrar lungnateppu. Sjúklingar sem fengu a.m.k. eina aukaverkun meðan á tvíblindu tímabilinu stóð voru 648 (66,9%) í roflumilast hópnum og 572 (59,2%) í lyfleysuhópnum. Aukaverkanir roflumilasts í rannsókn RO-2455-404-RD voru í samræmi við það sem þegar liggur fyrir í kafla 4.8.

Fleiri sjúklingar í roflumilast hópnum (27,6%) miðað við í lyfleysuhópnum (19,8%) hættu á rannsóknarlyfinu af hvaða ástæðu sem er (áhættuhlutfall: 1,40; 95% CI: 1,19 til 1,65). Yfirleitt var ástæða þess að hætt var í rannsókninni samþykktar aukaverkanir og aukaverkanir sem greint hafði verið frá.

Rannsókn á skammtastillingu upphafsksammts

Þolanleiki roflumilasts var metinn í 12-vikna slembaðri, tvíblindri rannsókn með samsíða hópnum (RO-2455-302-RD) hjá sjúklingum með alvarlega langvinna lungnateppu í tengslum við langvinna berkjubólgu. Við skimun þurftu sjúklingar að hafa fengið a.m.k. eina versnun á undangengnu ári og hafa verið á hefðbundinni viðhaldsmeðferð við langvinnri lungnateppu í a.m.k. 12 vikur. Samtals 1.323 sjúklingum var slembiraðað til að fá roflumilast 500 míkrogrömm einu sinni á dag í 12 vikur (n=443), roflumilast 500 míkrogrömm annan hvern dag í 4 vikur og síðan roflumilast 500 míkrogrömm einu sinni á dag í 8 vikur (n=439) eða roflumilast 250 míkrogrömm einu sinni á dag í 4 vikur og síðan roflumilast 500 míkrogrömm einu sinni á dag í 8 vikur (n=441).

Á öllum tímabilinu sem rannsóknin stóð yfir í 12 vikur var hlutfall sjúklinga sem hættu meðferð af einhverjum ástæðum tölfræðilega marktækt lægra hjá sjúklingum sem fengu í upphafi roflumilast 250 míkrogrömm einu sinni á dag í 4 vikur og síðan roflumilast 500 míkrogrömm einu sinni á dag í 8 vikur (18,4%) samanborið við þá sem fengu roflumilast 500 míkrogrömm einu sinni á dag í 12 vikur (24,6%; líkindahlutfall 0,66, 95% CI [0,47; 0,93], p=0,017). Hlutfall þeirra sem hættu meðferð hjá þeim sem fengu roflumilast 500 míkrogrömm annan hvern dag í 4 vikur og síðan roflumilast 500 míkrogrömm einu sinni á dag í 8 vikur var ekki tölfræðilega marktækt frábrugðið því sem var hjá þeim sem fengu roflumilast 500 míkrogrömm einu sinni á dag í 12 vikur. Hlutfall sjúklinga sem fengu aukaverkun vegna meðferðar sem skipti máli, skilgreindar sem niðurgangur, ógleði, höfuðverkur, minnkuð matarlyst, svefnleysi og kviðverkur (auka-endapunktur), var að nafngildi tölfræðilega marktækt lægra hjá sjúklingum sem fengu í upphafi roflumilast 250 míkrogrömm einu sinni á dag í 4 vikur og síðan roflumilast 500 míkrogrömm einu sinni á dag í 8 vikur (45,4%) samanborið við þá sem fengu roflumilast 500 míkrogrömm einu sinni á dag í 12 vikur (54,2%; líkindahlutfall 0,63, 95% CI [0,47; 0,83], p=0,001). Hlutfallið sem fékk aukaverkun vegna meðferðar sem skipti máli hjá þeim sem fengu 500 míkrogrömm annan hvern dag í 4 vikur og síðan 500 míkrogrömm einu sinni á

dag í 8 vikur var ekki tölfræðilega marktækt ólíkt og hjá þeim sem fengu 500 míkrogrömm einu sinni á dag í 12 vikur.

Hjá sjúklingum sem fengu skammtinn 500 míkrogrömm einu sinni á dag var miðgildi PDE4 hömlunarvirgni 1,2 (0,35; 2,03) og hjá þeim sem fengu skammtinn 250 míkrogrömm einu sinni á dag var miðgildi PDE4 hömlunarvirgni 0,6 (0,20; 1,24). Verið getur að langtíma lyfjagjöf 250 míkrogramma skammtsins leiði ekki til fullnægjandi PDE4 hömlunar til að ná klínískri verkun. 250 míkrogrömm einu sinni á dag er skammtur undir meðferðarskammti og á aðeins að nota fyrstu 28 dagana (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á roflumilasti hjá öllum undirhópum barna með langvinna lungnateppu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun hjá börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Roflumilast umbrotnar verulega hjá mönnum og myndar mikilvægt umbrotsefni með virk lyfhrif, roflumilast N-oxíð. Þar sem bæði roflumilast og roflumilast N-oxíð stuðla að PDE4 hömlunarverkun *in vivo* eru lyfjahvarfaupplýsingar byggðar á heildar PDE4 hömlunarvirgni (þ.e. heildar útsetningu fyrir roflumilasti og roflumilast N-oxíði).

Frásog

Heildar aðgengi roflumilasts í kjölfar 500 míkrogramma skammts til inntöku er u.þ.b. 80%. Hámarks styrkur roflumilasts í blóðvökva kemur venjulega fram u.þ.b. einni klukkustund eftir inntöku (á bilinu 0,5 til 2 klst.) á fastandi maga. Hámarks styrkur N-oxíð umbrotsefnisins næst eftir u.þ.b. átta klukkustundir (á bilinu 4 til 13 klst.). Neysla fæðu hefur ekki áhrif á heildar PDE4 hömlunarverkun en lengir tímann fram að hámarks styrk (t_{max}) roflumilasts um eina klukkustund og minnkar C_{max} um u.þ.b. 40%. Hins vegar verða C_{max} og t_{max} roflumilast N-oxíðs ekki fyrir áhrifum.

Dreifing

Binding roflumilasts og N-oxíð umbrotsefnisins við blóðvökvaprótín er u.þ.b. 99% og 97%, í sömu röð. Dreifingarrúmmál fyrir stakan 500 míkrogramma skammt af roflumilasti er u.þ.b. 2,9 l/kg. Vegna eðlis- og efnafræðilegra eiginleika roflumilasts dreifist það auðveldlega í líffæri og vefi, svo sem fituvef hjá músum, hömstrum og rottum. Í kjölfar fyrra dreifingarskeiðs þar sem talsvert innflæði verður í vefi verður verulegt brotthvarfsskeið úr fituvef, líklega vegna mikils niðurbrots móðurefnisins í roflumilast N-oxíð. Þessar rannsóknir á rottum með geislamerktu roflumilasti gefa einnig til kynna lítið gegnflæði yfir blóð-heila þröskuld. Engin gögn liggja fyrir um sértæka uppsöfnun eða teppu roflumilasts eða umbrotsefna þess í líffærum og fituvef.

Umbrot

Roflumilast umbrotnar verulega fyrir tilstilli Fasa I (cýtókróm P450) og Fasa II (samtinging) hvarfa. N-oxíð umbrotsefnið er helsta umbrotsefnið sem kemur fram í blóðvökva manna. Að meðaltali er AUC gildi N-oxíð umbrotsefnisins í blóðvökva u.þ.b. 10 sinnum hærra en AUC gildi roflumilasts í blóðvökva. Því er N-oxíð umbrotsefnið álitid vera helsti áhrifavaldur heildar PDE4 hömlunarverkunar *in vivo*.

In vitro rannsóknir og klínískar rannsóknir á milliverkunum gefa til kynna að umbrot roflumilasts í N-oxíð umbrotsefni þess sé miðlað af CYP1A2 og 3A4. Samkvæmt frekari niðurstöðum úr *in vitro* rannsóknum á frymisögnum úr lifur manna, hamlar meðferðarstyrkur roflumilasts og roflumilast N-oxíðs í blóðvökva ekki CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 eða 4A9/11. Því eru litlar líkur á teljandi milliverkunum við efni sem umbrotna fyrir tilstilli þessara P450 ensíma. Að auki

sýndu *in vitro* rannsóknir ekki fram á neina framköllun á CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 eða 3A4/5 og aðeins litla framköllun á CYP2B6 af völdum roflumilasti.

Brotthvarf

Úthreinsun úr blóðvökva í kjölfar skammtíma innrennslis í bláæð með roflumilasti er u.þ.b. 9,6 l/klst. Í kjölfar skammts til inntöku er meðal helmingunartími roflumilasts og N-oxíð umbrotsefnis þess í blóðvökva u.þ.b. 17 og 30 klst., í sömu röð. Stöðugur blóðvökvastyrkur roflumilasts og N-oxíð umbrotsefnis þess næst eftir u.þ.b. 4 daga hvað varðar roflumilast og 6 daga hvað varðar roflumilast N-oxíð í kjölfar daglegrar inntöku. Í kjölfar lyfjagjafar geislamerkts roflumilasts í bláæð eða til inntöku skilaði u.þ.b. 20% geislavirkninnar sér í hægðum og 70% í þvagi sem óvirk umbrotsefni.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf roflumilasts og N-oxíð umbrotsefnis þess eru í hlutfalli við skammta á skammtabilinu 250 míkrogrömm til 1.000 míkrogrömm.

Sérstakir sjúklingahópar

Hjá öldruðum, konum og öðrum kynþáttum en hvítum var heildar PDE4 hömlunarverkun aukin. Heildar PDE4 hömlunarverkun var örlítið minnkuð hjá reykingarmönnum. Engar af þessum breytingum töldust hafa klínískt vægi. Ekki er mælt með neinni skammtaaðlögun hjá þessum sjúklingum. Samsetning þátta, svo sem hjá blökkukonum sem ekki reykja, kann að valda aukinni útsetningu og viðvarandi óþoli. Ef slík staða kemur upp skal endurmeta meðferðina með roflumilasti (sjá kafla 4.4).

Í samanburði við heildarþýði í rannsókn RO-2455-404-RD var heildar PDE4 hömlun sem var ákvörðuð út frá óbundnum hluta *ex vivo* 15% hærrí hjá sjúklingum ≥ 75 ára og 11% hærrí hjá sjúklingum með líkamsþyngd < 60 kg við upphaf (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Heildar PDE4 hömlunarverkun minnkaði um 9% hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 10-30 ml/mín). Ekki er þörf á skammtaaðlögun.

Skert lifrarástarfsemi

Lyfjahlvörf roflumilasts 250 míkrogramma einu sinni á dag voru prófuð hjá 16 sjúklingum með væga eða miðlungs alvarlega skerðingu á lifrarástarfsemi sem flokkast sem Child-Pugh stig A og B. Hjá þessum sjúklingum var heildar PDE4 heildarverkun aukin um u.þ.b. 20% hjá sjúklingum með Child-Pugh stig A og u.þ.b. 90% hjá sjúklingum með Child-Pugh stig B. Hermiprófanir gefa til kynna skammta samhluftöllum milli roflumilasts 250 og 500 míkrogramma hjá sjúklingum með væga eða miðlungs alvarlega skerðingu á lifrarástarfsemi. Sýna þarf varúð hvað varðar sjúklinga með Child-Pugh stig A (sjá kafla 4.2). Sjúklingar með miðlungs alvarlega eða alvarlega skerðingu á lifrarástarfsemi sem flokkuð er sem Child-Pugh stig B eða C eiga ekki að taka roflumilast (sjá kafla 4.3).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engin gögn liggja fyrir um hugsanlegar ónæmiseiturverkanir, húðnæmisáhrif eða ljósnæmi.

Vart varð við örlitla minnkun á frjósemi karldýra samhliða eiturverkunum á eistalyppur í rottum. Ekki varð vart við eiturverkanir á eistalyppur eða breytingar á sæðisbreytum hjá neinu öðru nagdýri eða öðrum dýrategundum, þar með töldum öpum, þrátt fyrir meiri útsetningu.

Í annarri af tveimur rannsóknum á fóstur- og fósturvísáþroska hjá rottum kom fram aukið nýgengi vanmyndunar beina í höfuðkúpu við skammta sem ollu eiturverkunum á móður. Í einum af þremur rannsóknum á rottum á frjósemi og fóstur- og fósturvísáþroska varð vart við fósturlát. Ekki varð vart við fósturlát hjá kaninum. Lenging á meðgöngu kom fram hjá músum.

Vægi þessara niðurstaða hvað varðar menn er óþekkt.

Flestar mikilvægar niðurstöður úr rannsóknum á sviði öryggislyfjafræði og eiturverkana komu fram við stærri skammta en ætlaðir eru fyrir klíniska notkun. Þessar niðurstöður tengdust aðallega meltingarfærum (þ.e. uppköst, aukin seyting í maga, eyðing slímhúðar í maga, bólga í þörmum) og hjarta (þ.e. staðbundin blæðing, hemosíderínútfellingar og íferð eitla-traffrumna í hægri gáttum hjá hundum, lækkaður blóðþrýstingur og aukinn hjartsláttur hjá rottum, naggrísum og hundum).

Vart varð við eiturverkanir á slímhúð í nefi hjá nagdýrum í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta og á krabbameinsvaldandi áhrifum. Þessi áhrif virðast vera af völdum ADCP (4-Aminó-3,5-díklóró-pyridín) N-oxíð milliefnis sem myndast sérstaklega í lyktarskynsslímhúð nagdýra og hefur sérstaka sækni í bindingu hjá þessum dýrategundum (þ.e. mýs, rottur og hamstrar).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Kjarni

Laktósaeinhýdrat

Maíssterkja

Póvídón

Magnesíum sterat

Húðun

Hýprómellósi

Makrógól (4000)

Títan tvíoxíð (E171)

Gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PVDC álþynnur í pakkningum með 10, 14, 28, 30, 84, 90 eða 98 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 5. júlí 2010
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. maí 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Að auki skal leggja fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

• Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
ANX 2.1 - Markaðsleyfishafi skuldbindur sig til að framkvæma langtíma	Endanleg

<p>áhorfs- og samanburðarrannsókn á öryggi. Þessi rannsókn skal vera sniðin til að bera saman nýgengi dauðsfalla af hvaða orsök sem er, alvarlegra aukaverkana á hjarta- og æðakerfi, nýgreiningar krabbameins, sjúkrahúsinnlagna af hvaða orsök sem er, sjúkrahúsinnlagna í tengslum sjúkdóma í öndunarfærum, sjálfsvíg eða sjúkrahúsinnlagna vegna tilraunar til sjálfsvígs, og nýgreinds þunglyndis, berkla eða lifrabólgu af völdum veira B eða C hjá sjúklingum með CODP sem hafa fengið roflumilast samanborið við sjúklinga með CODP sem ekki hafa fengið roflumilast.</p>	<p>rannsóknarskýrsla 30/07/2022</p>
---	---

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU

1. HEITI LYFS

Daxas 250 míkrogrömm töflur
roflumilast

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 250 míkrogrömm af roflumilasti.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 töflur – 28-daga upphafspakkning

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/10/636/008 28 töflur

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

daxas 250 mcg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNINGAR**

1. HEITI LYFS

Daxas 250 míkrogrömm töflur
roflumilast

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR ÞYNNUPAKKNINGU

1. HEITI LYFS

Daxas 500 míkrogrömm filmuhúðaðar töflur
roflumilast

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 500 míkrogrömm af roflumilasti.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 filmuhúðaðar töflur
14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
84 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur
98 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

daxas 500 mcg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNINGAR**

1. HEITI LYFS

Daxas 500 míkrogrömm töflur
roflumilast

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
DAGATALSPAKKNING**

1. HEITI LYFS

Daxas 500 míkrogrömm töflur
roflumilast

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Mánudagur Þriðjudagur Miðvikudagur Fimmtudagur Föstudagur Laugardagur Sunnudagur

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Daxas 250 míkrogrömm töflur roflumilast

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Daxas og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Daxas
3. Hvernig nota á Daxas
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Daxas
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Daxas og við hverju það er notað

Daxas inniheldur virka innihaldsefnið roflumilast, sem er bólgueyðandi lyf sem kallast fosfódiesterasa 4 hemill. Roflumilast dregur úr virkni fosfódiesterasa-4 sem er prótín sem kemur fram á náttúrulegan hátt í frumum líkamans. Þegar dregið er úr virkni þessa prótíns minnkar bólgan í lungunum. Þetta hjálpar til við að stöðva þrengingu á öndunarvegum sem verður í **langvinnri lungnateppu (COPD)**. Á þennan hátt dregur Daxas úr öndunarvandamálum.

Daxas er notað til að halda niðri alvarlegri langvinnri lungnateppu hjá fullorðnum þar sem einkenni sjúkdómsins hafa oft versnað áður fyrr (svokölluð elnun) og þar sem um er að ræða langvinna berkjubólgu. Langvinn lungnateppa er langvinnur lungnasjúkdómur sem veldur þrengingu á öndunarvegum (teppu) og þrota og ertingu í veggjum minni loftvega (bólgu). Slíkt leiðir til einkenna svo sem hósta, máss, þrengsla fyrir brjósti eða öndunarerfiðleika. Daxas á að nota til viðbótar við berkjuvikkandi lyf.

2. Áður en byrjað er að nota Daxas

Ekki má nota Daxas

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir roflumilasti eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef um er að ræða miðlungs alvarleg eða alvarleg lifrarástand.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Daxas er notað.

Skyndilegir öndunarerfiðleikar

Daxas er ekki ætlað til þess að meðhöndla skyndileg andnauðarköst (bráðan berkjukrampa). Til þess að draga úr skyndilegu andnauðarkasti er mjög mikilvægt að læknirinn láti þig fá annað lyf sem er alltaf til taks sem ræður við slík köst. Daxas mun ekki nýtast þér í slíkum tilfellum.

Líkamsþyngd

Þú skalt athuga líkamsþyngd þína með reglulegu millibili. Hafðu samband við lækinn ef þú tekur eftir óráðgerðu þyngdartapi meðan lyfið er tekið (ekki í tengslum við sérstakt fæði eða hreyfingaráætlun).

Aðrir sjúkdómar

Ekki er mælt með Daxas ef um er að ræða einn eða fleiri eftirfarandi sjúkdóma:

- alvarlega ónæmisfræðilega sjúkdóma svo sem HIV sýkingu, mænisigg (MS), rauða úlfa eða, ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML)
- alvarlegar bráðar sýkingar svo sem bráða lifrabólgu
- krabbamein (nema grunnfrumkrabbamein, sem er hægvoxandi húðkrabbamein)
- eða alvarlega skerta hjartastarfsemi

Það skortir viðeigandi reynslu af Daxas við þessar aðstæður. Hafðu samband við lækinn ef þú greinist með einhvern af þessum sjúkdómum.

Takmörkuð reynsla er einnig fyrir hendi hjá sjúklingum sem þegar hafa greinst með berkla, lifrabólgu af völdum veirusýkingar, herpes veirusýkingu eða ristil. Hafðu samband við lækinn ef um er að ræða einhvern þessara sjúkdóma.

Einkenni sem ber að vera á verði gagnvart

Þú kannt að finna fyrir niðurgangi, ógleði, kviðverk eða höfuðverk á fyrstu vikum meðferðarinnar með Daxas. Hafðu samband við lækinn ef þessar aukaverkanir hverfa ekki á fyrstu vikum meðferðarinnar.

Ekki er mælt með notkun Daxas fyrir sjúklinga með sögu um þunglyndi ásamt sjálfsvígshugunum eða hegðun. Þú kannt einnig að finna fyrir svefnleysi, kvíða, taugaveiklun eða þunglyndi. Áður en þú hefur meðferð með Daxas skaltu láta lækinn vita ef þú finnur fyrir slíkum einkennum og ef þú tekur önnur lyf þar sem sum þeirra gætu aukið hættuna á slíkum aukaverkunum. Þú eða umönnunaraðilinn skulið einnig láta lækinn tafarlaust vita um breytingar á hegðun og skapi og um allar sjálfsvígshugsanir sem þú kannt að hafa.

Börn og unglingar

Ekki gefa lyfið börnum og unglungum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Daxas

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einkum eftirfarandi lyf:

- lyf sem inniheldur teófyllín (lyf til þess að meðhöndla öndunarsjúkdóma) eða
- lyf sem er notað til þess að meðhöndla ónæmisfræðilega sjúkdóma, svo sem metótrexat, azatíóprín, infliximab, etanercept eða barkstera til inntöku sem teknir eru til lengri tíma.
- lyf sem inniheldur flúvoxamín (lyf við kvíðaröskun og þunglyndi), enoxacín (lyf gegn sýkingum af völdum baktería) eða címetidín (lyf við magasári eða nábit).

Dregið getur úr áhrifum Daxas ef það er tekið saman með rifampicíni (sýklalyfi) eða með fenóbarbítali, karbamasepíni eða fenýtóíni (lyfjum sem yfirleitt er ávísað við flogaveiki). Spyrðu lækinn ráða.

Daxas má taka ásamt öðrum lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla langvinna lungnateppu, svo sem barksterum til innöndunar eða inntöku eða berkjuvíkkandi lyfjum. Hvorki skal hætta að taka lyfin né minnka skammta nema í samráði við lækinn.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Þú skalt ekki verða þunguð meðan á lyfjameðferð stendur og nota skal örugga getnaðarvörn á meðan á meðferð stendur, því Daxas gæti skaðað ófædda barnið.

Akstur og notkun véla

Daxas hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Daxas inniheldur laktósa

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á Daxas

Notið lyfið alltaf eins og lækjirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

- **Fyrstu 28 dagarnir** - ráðlagður upphafsskammtur er ein 250 míkrogramma tafla einu sinni á dag.
 - Upphafsskammturinn er lágur skammtur til að hjálpa líkamanum að venjast lyfinu áður en þú byrjar að nota fullan skammt. Full áhrif lyfsins koma ekki fram á þessum lága skammti – því er mikilvægt að þú byrjir að taka fullan skammt (kallaður viðhaldsskammtur) eftir 28 daga.
- **Eftir 28 daga** - ráðlagður viðhaldsskammtur er ein 500 míkrogramma tafla einu sinni á dag.

Gleypa skal töfluna með vatni. Taka má lyfið með eða án fæðu. Taka skal töfluna á sama tíma á hverjum degi.

Þú þarft hugsanlega að taka Daxas í nokkrar vikur til þess að ná fullum ávinningi af meðferðinni.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef teknar eru fleiri töflur en vera ber, geta eftirfarandi einkenni gert vart við sig: höfuðverkur, ógleði, niðurgangur, sundl, hjartsláttarónot, vægur svimi, þvali og lágur blóðþrýstingur. Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita tafarlaust. Taktu lyfið og fylgiseðilinn með þér ef mögulegt er.

Ef gleymist að taka Daxas

Ef þú gleymir að taka töfluna á venjulegum tíma skaltu taka töfluna um leið og þú manst eftir henni þann sama dag. Ef tafla af Daxas gleymist einn dag skaltu taka næstu töflu næsta dag eins og venjulega. Haltu áfram að taka lyfið á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að taka Daxas

Mikilvægt er að halda áfram að taka Daxas eins lengi og lækjirinn ávísar því, jafnvel þó engin einkenni séu fyrir hendi, til þess að viðhalda stjórn á lungnastarfsemi.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur lyfið valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ef til vill færðu niðurgang, ógleði, magaverk eða höfuðverk fyrstu vikur meðferðar með Daxas. Hafið samband við lækni ef aukaverkanirnar hverfa ekki á fyrstu vikum meðferðar.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar. Í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um mjög sjaldgæf tilfelli um sjálfsvígshugsanir og –hegðun (þ.m.t. sjálfsvíg). Látið lækinn vita strax um slíkar sjálfsvígshugsanir. Einnig kann að verða vart við syfju (algengar), kvíða (sjaldgæfar), taugaóstyrk (mjög sjaldgæfar), kvíðakast (mjög sjaldgæfar) eða þunglyndi (mjög sjaldgæfar).

Í sjaldgæfum tilvikum geta komið fram ofnæmisviðbrögð. Ofnæmisviðbrögð geta verið húðviðbrögð og í mjög sjaldgæfum tilfellum leitt til þrota í augnlokum, andliti, vörum og tungu sem kunna að valda erfiðleikum við öndun og/eða blóðþrýstingsfalli og hröðum hjartslætti. Ef ofnæmisviðbrögð koma fram, skal hætta töku Daxas og hafa tafarlaust samband við lækinn eða fara tafarlaust á bráðamóttöku á næsta sjúkrahúsi. Hafa skal meðferðis öll lyf og fylgiseðil og gefa ýtarlegar upplýsingar um öll lyf sem verið er að taka.

Aðrar aukaverkanir eru meðal annars:

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- niðurgangur, ógleði, magaverkur
- þyngdartap, minnkuð matarlyst
- höfuðverkur

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- skjálfti, snúningstilfinning í höfði (svimi), sundl
- tilfinning um hraðan eða óreglulegan hjartslátt (hjartsláttarónot)
- magabólga, uppköst
- bakflæði magasýru upp í vélinda (sýrubakflæði), meltingartruflanir
- útbrot
- vöðvaverkir, máttleysi eða krampar
- bakverkur
- slappleika- eða þreytutilfinning; vanlíðan.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- brjóstastækkun hjá karlmönnum
- minnkað bragðskyn
- sýkingar í öndunarvegi (aðrar en lungnabólga)
- blóð í hægðum, hægðatregða
- hækkun á lifrar- eða vöðvaensímum (kemur fram í blóðrannsóknnum)
- kláðaútbrot (ofsakláði).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Daxas

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnupakkningu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Daxas inniheldur

Virka innihaldsefnið er roflumilast.

Hver Daxas 250 míkrogramma tafla inniheldur 250 míkrogrömm roflumilast. Önnur innihaldsefni eru: laktósaæinhýdrat (sjá kafla 2 undir „Daxas inniheldur laktósa“), maíssterkja, póvídón, magnesíum sterat.

Útlit Daxas og pakkingastærðir

Daxas 250 míkrogrömm töflur eru hvítar til beinhvítar, með upphleyptu 'D' á annarri hliðinni og „250“ á hinni hliðinni.

Hver pakking inniheldur 28 töflur.

Markaðsleyfishafi

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

Framleiðandi

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

Corden Pharma GmbH

Otto-Hahn-Str.
68723 Plankstadt
Þýskaland

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor 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

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

Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Daxas 500 míkrogrömm filmuhúðaðar töflur roflumilast

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Daxas og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Daxas
3. Hvernig nota á Daxas
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Daxas
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Daxas og við hverju það er notað

Daxas inniheldur virka innihaldsefnið roflumilast, sem er bólgueyðandi lyf sem kallast fosfódiesterasa 4 hemill. Roflumilast dregur úr virkni fosfódiesterasa-4 sem er prótín sem kemur fram á náttúrulegan hátt í frumum líkamans. Þegar dregið er úr virkni þessa prótíns minnkar bólgan í lungunum. Þetta hjálpar til við að stöðva þrengingu á öndunarvegum sem verður í **langvinnri lungnateppu (COPD)**. Á þennan hátt dregur Daxas úr öndunarvandamálum.

Daxas er notað til að halda niðri alvarlegri langvinnri lungnateppu hjá fullorðnum þar sem einkenni sjúkdómsins hafa oft versnað áður fyrr (svokölluð elnun) og þar sem um er að ræða langvinna berkjubólgu. Langvinn lungnateppa er langvinnur lungnasjúkdómur sem veldur þrengingu á öndunarvegum (teppu) og þrota og ertingu í veggjum minni loftvega (bólgu). Slíkt leiðir til einkenna svo sem hósta, máss, þrengsla fyrir brjósti eða öndunarerfiðleika. Daxas á að nota til viðbótar við berkjuvíkkandi lyf.

2. Áður en byrjað er að nota Daxas

Ekki má nota Daxas

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir roflumilasti eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef um er að ræða miðlungs alvarleg eða alvarleg lifrarástand.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Daxas er notað.

Skýndilegir öndunarerfiðleikar

Daxas er ekki ætlað til þess að meðhöndla skyndileg andnauðarköst (bráðan berkjukrampa). Til þess að draga úr skyndilegu andnauðarkasti er mjög mikilvægt að læknirinn láti þig fá annað lyf sem er alltaf til taks sem ræður við slík köst. Daxas mun ekki nýtast þér í slíkum tilfellum.

Líkamsþyngd

Þú skalt athuga líkamsþyngd þína með reglulegu millibili. Hafðu samband við lækinn ef þú tekur eftir óráðgerðu þyngdartapi meðan lyfið er tekið (ekki í tengslum við sérstakt fæði eða hreyfingaráætlun).

Aðrir sjúkdómar

Ekki er mælt með Daxas ef um er að ræða einn eða fleiri eftirfarandi sjúkdóma:

- alvarlega ónæmisfræðilega sjúkdóma svo sem HIV sýkingu, mænusigg (MS), rauða úlfa eða, ágenga fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML)
- alvarlegar bráðar sýkingar svo sem bráða lifrabólgu
- krabbamein (nema grunnfrumkrabbamein, sem er hægvoxandi húðkrabbamein)
- eða alvarlega skerta hjartastarfsemi

Það skortir viðeigandi reynslu af Daxas við þessar aðstæður. Hafðu samband við lækinn ef þú greinist með einhvern af þessum sjúkdómum.

Takmörkuð reynsla er einnig fyrir hendi hjá sjúklingum sem þegar hafa greinst með berkla, lifrabólgu af völdum veirusýkingar, herpes veirusýkingu eða ristil. Hafðu samband við lækinn ef um er að ræða einhvern þessara sjúkdóma.

Einkenni sem ber að vera á verði gagnvart

Þú kannt að finna fyrir niðurgangi, ógleði, kviðverk eða höfuðverk á fyrstu vikum meðferðarinnar með Daxas. Hafðu samband við lækinn ef þessar aukaverkanir hverfa ekki á fyrstu vikum meðferðarinnar.

Ekki er mælt með notkun Daxas fyrir sjúklinga með sögu um þunglyndi ásamt sjálfsvígshugunum eða hegðun. Þú kannt einnig að finna fyrir svefnleysi, kvíða, taugaveiklun eða þunglyndi. Áður en þú hefur meðferð með Daxas skaltu láta lækinn vita ef þú finnur fyrir slíkum einkennum og ef þú tekur önnur lyf þar sem sum þeirra gætu aukið hættuna á slíkum aukaverkunum. Þú eða umönnunaraðilinn skulið einnig láta lækinn tafarlaust vita um breytingar á hegðun og skapi og um allar sjálfsvígshugsanir sem þú kannt að hafa.

Börn og unglingar

Ekki gefa lyfið börnum og unglungum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Daxas

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einkum eftirfarandi lyf:

- lyf sem inniheldur teófyllín (lyf til þess að meðhöndla öndunarsjúkdóma) eða
- lyf sem er notað til þess að meðhöndla ónæmisfræðilega sjúkdóma, svo sem metótrexat, azatíóprín, infliximab, etanercept eða barkstera til inntöku sem teknir eru til lengri tíma.
- lyf sem inniheldur flúvoxamín (lyf við kvíðaröskun og þunglyndi), enoxacín (lyf gegn sýkingum af völdum baktería) eða címetidín (lyf við magasári eða nábit).

Dregið getur úr áhrifum Daxas ef það er tekið saman með rifampicíni (sýklalyfi) eða með fenóbarbítali, karbamasepíni eða fenýtóíni (lyfjum sem yfirleitt er ávísað við flogaveiki). Spyrðu lækinn ráða.

Daxas má taka ásamt öðrum lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla langvinna lungnateppu, svo sem barksterum til innöndunar eða inntöku eða berkjuvíkkandi lyfjum. Hvorki skal hætta að taka lyfin né minnka skammta nema í samráði við lækinn.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Þú skalt ekki verða þunguð meðan á lyfjameðferð stendur og nota skal örugga getnaðarvörn á meðan á meðferð stendur, því Daxas gæti skaðað ófædda barnið.

Akstur og notkun véla

Daxas hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Daxas inniheldur laktósa

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á Daxas

Notið lyfið alltaf eins og lækjirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

- **Fyrstu 28 dagarnir** - ráðlagður upphafsskammtur er ein 250 míkrogramma tafla einu sinni á dag.
 - Upphafsskammturinn er lágur skammtur til að hjálpa líkamanum að venjast lyfinu áður en þú byrjar að nota fullan skammt. Full áhrif lyfsins koma ekki fram á þessum lága skammti – því er mikilvægt að þú byrjir að taka fullan skammt (kallaður viðhaldsskammtur) eftir 28 daga.
- **Eftir 28 daga** - ráðlagður viðhaldsskammtur er ein 500 míkrogramma tafla einu sinni á dag.

Gleypa skal töfluna með vatni. Taka má lyfið með eða án fæðu. Taka skal töfluna á sama tíma á hverjum degi.

Þú þarft hugsanlega að taka Daxas í nokkrar vikur til þess að ná fullum ávinningi af meðferðinni.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef teknar eru fleiri töflur en vera ber, geta eftirfarandi einkenni gert vart við sig: höfuðverkur, ógleði, niðurgangur, sundl, hjartsláttarónot, vægur svimi, þvali og lágur blóðþrýstingur. Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita tafarlaust. Taktu lyfið og fylgiseðilinn með þér ef mögulegt er.

Ef gleymist að taka Daxas

Ef þú gleymir að taka töfluna á venjulegum tíma skaltu taka töfluna um leið og þú manst eftir henni þann sama dag. Ef tafla af Daxas gleymist einn dag skaltu taka næstu töflu næsta dag eins og venjulega. Haltu áfram að taka lyfið á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að taka Daxas

Mikilvægt er að halda áfram að taka Daxas eins lengi og lækjirinn ávísar því, jafnvel þó engin einkenni séu fyrir hendi, til þess að viðhalda stjórn á lungnastarfsemi.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur lyfið valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ef til vill færðu niðurgang, ógleði, magaverk eða höfuðverk fyrstu vikur meðferðar með Daxas. Hafið samband við lækni ef aukaverkanirnar hverfa ekki á fyrstu vikum meðferðar.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar. Í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um mjög sjaldgæf tilfelli um sjálfsvígshugsanir og –hegðun (þ.m.t. sjálfsvíg). Látið lækinn vita strax um slíkar sjálfsvígshugsanir. Einnig kann að verða vart við syfju (algengar), kvíða (sjaldgæfar), taugaóstyrk (mjög sjaldgæfar), kvíðakast (mjög sjaldgæfar) eða þunglyndi (mjög sjaldgæfar).

Í sjaldgæfum tilvikum geta komið fram ofnæmisviðbrögð. Ofnæmisviðbrögð geta verið húðviðbrögð og í mjög sjaldgæfum tilfellum leitt til þrota í augnlokum, andliti, vörum og tungu sem kunna að valda erfiðleikum við öndun og/eða blóðþrýstingsfalli og hröðum hjartslætti. Ef ofnæmisviðbrögð koma fram, skal hætta töku Daxas og hafa tafarlaust samband við lækinn eða fara tafarlaust á bráðamóttöku á næsta sjúkrahúsi. Hafa skal meðferðis öll lyf og fylgiseðil og gefa ýtarlegar upplýsingar um öll lyf sem verið er að taka.

Aðrar aukaverkanir eru meðal annars:

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- niðurgangur, ógleði, magaverkur
- þyngdartap, minnkuð matarlyst
- höfuðverkur

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- skjálfti, snúningstilfinning í höfði (svimi), sundl
- tilfinning um hraðan eða óreglulegan hjartslátt (hjartsláttarónot)
- magabólga, uppköst
- bakflæði magasýru upp í vélinda (sýrubakflæði), meltingartruflanir
- útbrot
- vöðvaverkir, máttleysi eða krampar
- bakverkur
- slappleika- eða þreytutilfinning; vanlíðan.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- brjóstastækkun hjá karlmönnum
- minnkað bragðskyn
- sýkingar í öndunarvegi (aðrar en lungnabólga)
- blóð í hægðum, hægðatregða
- hækkun á lifrar- eða vöðvaensímum (kemur fram í blóðrannsóknnum)
- kláðaútbrot (ofsakláði).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Daxas

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnupakkningu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Daxas inniheldur

Virka innihaldsefnið er roflumilast.

Hver filmuhúðuð tafla (tafla) inniheldur 500 míkrogrömm roflumilast.

- Önnur innihaldsefni eru:

- Kjarni: laktósaeinhýdrat (sjá kafla 2 undir „Daxas inniheldur laktósa“), maisssterkja, póvídón, magnesíum sterat,
- Húðun: hýprómellósi, makrógól (4000), títan tvíoxíð (E171) og gult járnnoxíð (E172).

Útlit Daxas og pakkningastærðir

Daxas 500 míkrogrömm filmuhúðaðar töflur eru gular, D-laga, filmuhúðaðar töflur, með upphleyptu 'D' á annarri hliðinni.

Hver pakkning inniheldur 10, 14, 28, 30, 84, 90 eða 98 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

Framleiðandi

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

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

Ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið, vinsamlegast hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Þessi fylgiseðill var síðast samþykktur

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>