See dokument on ravimi Daxas heakskiidetud ravimiteave, milles kuvatakse märgituna pärast eelmist menetlust tehtud muudatused, mis mõjutavad ravimiteavet (EMEA/H/C/001179/IA/0050).

Lisateave on Euroopa Ravimiameti veebilehel: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/daxas>

**I LISA**

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Daxas 250 mikrogrammi tabletid

**2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

Üks tablett sisaldab 250 mikrogrammi roflumilasti.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab 49,7 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu, vt lõik 6.1.

**3. RAVIMVORM**

Tablett.

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

**4. KLIINILISED ANDMED**

**4.1 Näidustused**

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

**4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Annustamine

*Algannus*

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

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

*Säilitusannus*

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

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

Patsientide erirühmad

*Eakad*

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

*Neerukahjustus*

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

*Maksakahjustus*

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

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

*Lapsed*

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

Manustamisviis

Suukaudne.

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

**4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

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

**4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

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

Päästeravim

Daxas ei ole mõeldud kasutamiseks päästeravimina ägedate bronhospasmi hoogude leevendamiseks.

Kehakaalu vähenemine

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

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

Teatud kliinilised seisundid

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

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

Psühhiaatrilised häired

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

Püsiv talumatus

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

Kehakaal < 60 kg

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

Teofülliin

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

Laktoosisisaldus

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

**4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

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

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

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

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

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

**4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Rasestumisvõimelised naised

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

Rasedus

Andmed roflumilasti kasutamise kohta rasedatel on piiratud.

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

Tiinetel rottidel läbis roflumilast platsentaarbarjääri.

Imetamine

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

Fertiilsus

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

**4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Daxas ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

**4.8 Kõrvaltoimed**

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Allolevas tabelis on kõrvaltoimed reastatud MedDRA esinemissageduse klassifikatsiooni alusel:

väga sage (≥1/10), sage (≥1/100 kuni ≤1/10), aeg‑ajalt (≥1/1000 kuni ≤1/100), harv (≥1/10 000 kuni ≤1/1000), väga harv (≤1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Esinemissagedus**  **Organ­-**  **süsteemi klass** | **Sage** | **Aeg‑ajalt** | **Harv** |
| **Immuunsüsteemi häired** |  | Ülitundlikkus | Angioödeem |
| **Endokriinsüsteemi häired** |  |  | Günekomastia |
| **Ainevahetus‑ ja toitumishäired** | Kehakaalu vähenemine, söögiisu vähenemine |  |  |
| **Psühhiaatrilised häired** | Unetus | Ärevus | Suitsiaalsed mõtted ja käitumine, depressioon, närvilisus  Paanikahoog |
| **Närvisüsteemi häired** | Peavalu | Treemor, vertiigo, pearinglus | Düsgeusia |
| **Südame häired** |  | Palpitatsioonid |  |
| **Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired** |  |  | Hingamisteede infektsioonid (välja arvatud pneumoonia) |
| **Seedetrakti häired** | Kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu | Gastriit, oksendamine, gastroösofageaalne reflukshaigus, düspepsia | Verine väljaheide, kõhukinnisus |
| **Maksa ja sapiteede häired** |  |  | Gamma‑glutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaat‑aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine |
| **Naha ja nahaaluskoe kahjustused** |  | Lööve | Urtikaaria |
| **Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused** |  | Lihasspasmid ja lihaste nõrkus, müalgia, seljavalu | Vere kreatiinfosfokinaasi (KFK) aktiivsuse suurenemine |
| **Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid** |  | Üldine halb enesetunne, asteenia, jõuetus |  |

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

Teised erirühmad

*Eakad*

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

*Kehakaal <60 kg*

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

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

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi [(vt V lisa](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx)) kaudu.

**4.9 Üleannustamine**

Sümptomid

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

Ravi

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

**5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

**5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

Toimemehhanism

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

Farmakodünaamilised toimed

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

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

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

Uuringute M2‑124 ja M2‑125 summaarne analüüs näitas, et roflumilast annuses 500 mikrogrammi üks kord ööpäevas parandas platseeboga võrreldes oluliselt kopsufunktsiooni, keskmiselt 48 ml (bronhodilataatori manustamise eelne FEV1, uuringu esmane tulemusnäitaja, p<0,0001) ja 55 ml (bronhodilataatori manustamise järgne FEV1, p<0,0001). Kopsufunktsiooni paranemist täheldati esimesel uuringuvisiidil pärast neljanädalast ravi ja see püsis kuni üks aasta (raviperioodi pikkus uuringus). Keskmise raskusega KOK‑i ägenemiste (mis nõudsid ravi alustamist süsteemsete glükokortikosteroididega) ja raskete KOK‑i ägenemiste (mis nõudsid hospitaliseerimist ja/või lõppesid surmaga) esinemissagedus (ühe patsiendi kohta aastas) pärast üheaastast ravi oli roflumilasti grupis 1,142 ja platseebogrupis 1,374, mis vastab suhtelise riski vähenemisele 16,9% võrra (95% usalduspiirid: 8,2‑24,8%) (uuringu esmane tulemusnäitaja, p=0,0003). KOK‑i ägenemiste vähenemise määr ei sõltunud varasemast ravist inhaleeritavate kortikosteroididega ega pikatoimeliste beeta‑agonistide samaaegsest kasutamisest. Patsientide alagrupis, kellel olid anamneesis sagedased KOK‑i ägenemised (vähemalt kaks ägenemist viimase aasta vältel), oli ägenemiste esinemissagedus roflumilasti grupis 1,526 ja platseebogrupis 1,941, mis vastab suhtelise riski vähenemisele 21,3% võrra (95% usalduspiirid: 7,5‑33,1%). Mõõduka KOK‑iga patsientide alagrupis ei vähendanud roflumilast platseeboga võrreldes ägenemiste arvu statistiliselt olulisel määral.

Keskmise raskusega ja raskete KOK‑i ägenemiste esinemissageduse vähenemine patsientidel, kes said uuringutes roflumilasti ja pikatoimelisi beeta‑agoniste võrreldes patsientidega, kes said platseebot ja pikatoimelisi beeta‑agoniste, oli keskmiselt 21% (p=0,0011). KOK‑i ägenemiste vähenemine patsientidel, kes ei kasutanud samaaegselt pikatoimelisi beeta‑agoniste, oli keskmiselt 15% (p=0,0387). Mistahes põhjusel surnud patsientide arv oli roflumilasti ja platseebogrupis võrdne (42 surmajuhtumit igas rühmas; 2,7% surmajuhtumit mõlemas grupis; summaarne analüüs).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Algannuse tiitrimise uuring

Roflumilasti taluvust hinnati 12-nädalases randomiseeritud topeltpimedas paralleelrühmadega uuringus (RO-2455-302-RD) kroonilise bronhiidiga seotud raske KOK-iga patsientidel. Sõelumisel pidi patsientidel olema vähemalt üks ägenemine möödunud aasta jooksul ja nad pidid olema saanud standardset KOK-i säilitusravi vähemalt 12 nädala jooksul. Kokku 1323 patsienti randomiseeriti saama 500 mikrogrammi roflumilasti üks kord ööpäevas 12 nädala jooksul (n = 443), 500 mikrogrammi roflumilasti ülepäeva 4 nädala jooksul, millele järgnes 500 mikrogrammi roflumilasti üks kord ööpäevas 8 nädala jooksul (n = 439) või 250 mikrogrammi roflumilasti üks kord ööpäevas 4 nädala jooksul, millele järgnes 500 mikrogrammi roflumilasti üks kord ööpäevas 8 nädala jooksul (n = 441).

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

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

Lapsed

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

**5.2 Farmakokineetilised omadused**

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

Imendumine

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

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

Eritumine

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

Lineaarsus/mittelineaarsus

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

Patsientide erirühmad

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

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

*Neerukahjustus*

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

*Maksakahjustus*

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

**5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Andmed immunotoksilise, nahka sensitiseeriva või fototoksilise toime kohta puuduvad.

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

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

Nende leidude tähendus inimestele ei ole teada.

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

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

**6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

**6.1 Abiainete loetelu**

Laktoosmonohüdraat

Maisitärklis

Povidoon

Magneesiumstearaat

**6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

**6.3 Kõlblikkusaeg**

4 aastat.

**6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

**6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/PVDC alumiiniumblistrid pakendis sisaldavad 28 tabletti.

**6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Rootsi

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/10/636/008 28 tabletti

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05. juuli 2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. mai 2020

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

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

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Daxas 500 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid

**2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

Üks tablett sisaldab 500 mikrogrammi roflumilasti.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 198,64 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

**3. RAVIMVORM**

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

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

**4. KLIINILISED ANDMED**

**4.1 Näidustused**

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

**4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Annustamine

*Algannus*

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

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

*Säilitusannus*

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

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

Patsientide erirühmad

*Eakad*

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

*Neerukahjustus*

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

*Maksakahjustus*

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

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

*Lapsed*

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

Manustamisviis

Suukaudne.

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

**4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

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

**4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

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

Päästeravim

Daxas ei ole mõeldud kasutamiseks päästeravimina ägedate bronhospasmi hoogude leevendamiseks.

Kehakaalu vähenemine

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

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

Teatud kliinilised seisundid

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

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

Psühhiaatrilised häired

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

Püsiv talumatus

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

Kehakaal < 60 kg

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

Teofülliin

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

Laktoosisisaldus

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

**4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

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

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

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

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

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

**4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Rasestumisvõimelised naised

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

Rasedus

Andmed roflumilasti kasutamise kohta rasedatel on piiratud.

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

Tiinetel rottidel läbis roflumilast platsentaarbarjääri.

Imetamine

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

Fertiilsus

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

**4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Daxas ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

**4.8 Kõrvaltoimed**

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Allolevas tabelis on kõrvaltoimed reastatud MedDRA esinemissageduse klassifikatsiooni alusel:

väga sage (≥1/10), sage (≥1/100 kuni ≤1/10), aeg‑ajalt (≥1/1000 kuni ≤1/100), harv (≥1/10 000 kuni ≤1/1000), väga harv (≤1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Esinemissagedus**  **Organ­-**  **süsteemi klass** | **Sage** | **Aeg‑ajalt** | **Harv** |
| **Immuunsüsteemi häired** |  | Ülitundlikkus | Angioödeem |
| **Endokriinsüsteemi häired** |  |  | Günekomastia |
| **Ainevahetus‑ ja toitumishäired** | Kehakaalu vähenemine, söögiisu vähenemine |  |  |
| **Psühhiaatrilised häired** | Unetus | Ärevus | Suitsidaalsed mõtted ja käitumine, depressioon, närvilisus  Paanikahoog |
| **Närvisüsteemi häired** | Peavalu | Treemor, vertiigo, pearinglus | Düsgeusia |
| **Südame häired** |  | Palpitatsioonid |  |
| **Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired** |  |  | Hingamisteede infektsioonid (välja arvatud pneumoonia) |
| **Seedetrakti häired** | Kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu | Gastriit, oksendamine, gastroösofageaalne reflukshaigus, düspepsia | Verine väljaheide, kõhukinnisus |
| **Maksa ja sapiteede häired** |  |  | Gamma‑glutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaat‑aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine |
| **Naha ja nahaaluskoe kahjustused** |  | Lööve | Urtikaaria |
| **Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused** |  | Lihasspasmid ja lihaste nõrkus, müalgia, seljavalu | Vere kreatiinfosfokinaasi (KFK) aktiivsuse suurenemine |
| **Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid** |  | Üldine halb enesetunne, asteenia, jõuetus |  |

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

Teised erirühmad

*Eakad*

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

*Kehakaal <60 kg*

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

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

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi ([vt V lisa](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx)) kaudu.

**4.9 Üleannustamine**

Sümptomid

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

Ravi

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

**5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

**5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

Toimemehhanism

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

Farmakodünaamilised toimed

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

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

Uuringute M2‑124 ja M2‑125 summaarne analüüs näitas, et roflumilast annuses 500 mikrogrammi üks kord ööpäevas parandas platseeboga võrreldes oluliselt kopsufunktsiooni, keskmiselt 48 ml (bronhodilataatori manustamise eelne FEV1, uuringu esmane tulemusnäitaja, p<0,0001) ja 55 ml (bronhodilataatori manustamise järgne FEV1, p<0,0001). Kopsufunktsiooni paranemist täheldati esimesel uuringuvisiidil pärast neljanädalast ravi ja see püsis kuni üks aasta (raviperioodi pikkus uuringus). Keskmise raskusega KOK‑i ägenemiste (mis nõudsid ravi alustamist süsteemsete glükokortikosteroididega) ja raskete KOK‑i ägenemiste (mis nõudsid hospitaliseerimist ja/või lõppesid surmaga) esinemissagedus (ühe patsiendi kohta aastas) pärast üheaastast ravi oli roflumilasti grupis 1,142 ja platseebogrupis 1,374, mis vastab suhtelise riski vähenemisele 16,9% võrra (95% usalduspiirid: 8,2‑24,8%) (uuringu esmane tulemusnäitaja, p=0,0003). KOK‑i ägenemiste vähenemise määr ei sõltunud varasemast ravist inhaleeritavate kortikosteroididega ega pikatoimeliste beeta‑agonistide samaaegsest kasutamisest. Patsientide alamgrupis, kellel olid anamneesis sagedased KOK‑i ägenemised (vähemalt kaks ägenemist viimase aasta vältel), oli ägenemiste esinemissagedus roflumilasti grupis 1,526 ja platseebogrupis 1,941, mis vastab suhtelise riski vähenemisele 21,3% võrra (95% usalduspiirid: 7,5‑33,1%). Mõõduka KOK‑iga patsientide alamgrupis ei vähendanud roflumilast platseeboga võrreldes ägenemiste arvu statistiliselt olulisel määral.

Keskmise raskusega ja raskete KOK‑i ägenemiste esinemissageduse vähenemine patsientidel, kes said uuringutes roflumilasti ja pikatoimelisi beeta‑agoniste võrreldes patsientidega, kes said platseebot ja pikatoimelisi beeta‑agoniste, oli keskmiselt 21% (p=0,0011). KOK‑i ägenemiste vähenemine patsientidel, kes ei kasutanud samaaegselt pikatoimelisi beeta‑agoniste, oli keskmiselt 15% (p=0,0387). Mistahes põhjusel surnud patsientide arv oli roflumilasti ja platseebogrupis võrdne (42 surmajuhtumit iga rühma; 2,7% surmajuhtumit mõlemas grupis; summaarne analüüs).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Algannuse tiitrimise uuring

Roflumilasti taluvust hinnati 12-nädalases randomiseeritud topeltpimedas paralleelrühmadega uuringus (RO-2455-302-RD) kroonilise bronhiidiga seotud raske KOK-iga patsientidel. Sõelumisel pidi patsientidel olema vähemalt üks ägenemine möödunud aasta jooksul ja nad pidid olema saanud standardset KOK-i säilitusravi vähemalt 12 nädala jooksul. Kokku 1323 patsienti randomiseeriti saama 500 mikrogrammi roflumilasti üks kord ööpäevas 12 nädala jooksul (n = 443), 500 mikrogrammi roflumilasti ülepäeva 4 nädala jooksul, millele järgnes 500 mikrogrammi roflumilasti üks kord ööpäevas 8 nädala jooksul (n = 439) või 250 mikrogrammi roflumilasti üks kord ööpäevas 4 nädala jooksul, millele järgnes 500 mikrogrammi roflumilasti üks kord ööpäevas 8 nädala jooksul (n = 441).

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

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

Lapsed

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

**5.2 Farmakokineetilised omadused**

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

Imendumine

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

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

Eritumine

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

Lineaarsus/mittelineaarsus

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

Patsientide erirühmad

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

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

*Neerukahjustus*

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

*Maksakahjustus*

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

**5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Andmed immunotoksilise, nahka sensitiseeriva või fototoksilise toime kohta puuduvad.

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

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

Nende leidude tähendus inimestele ei ole teada.

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

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

**6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

**6.1 Abiainete loetelu**

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat

Maisitärklis

Povidoon

Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos

Makrogool (4000)

Titaandioksiid (E171)

Kollane raudoksiid (E172)

**6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

**6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

**6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

**6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Rootsi

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/10/636/001 10 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/10/636/002 30 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/10/636/003 90 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/10/636/004 14 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/10/636/005 28 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/10/636/006 84 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/10/636/007 98 õhukese polümeerikattega tabletti

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05. juuli 2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. mai 2020

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

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

**II LISA**

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

**B. HANKE‑ JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Corden Pharma GmbH

Otto-Hahn-Strasse 1

68723 Plankstadt

Saksamaa

B. HANKE‑ JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

* **Perioodilised ohutusaruanded**

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

* **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

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

**III LISA**

**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

A. PAKENDI MÄRGISTUS

|  |
| --- |
| **VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**  **VÄLISKARP** |

|  |
| --- |
| **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS** |

Daxas 250 mikrogrammi tabletid

roflumilast

|  |
| --- |
| **2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS** |

Üks tablett sisaldab 250 mikrogrammi roflumilasti.

|  |
| --- |
| **3. ABIAINED** |

Sisaldab laktoosi. Lugege täiendavat informatsiooni pakendi infolehest.

|  |
| --- |
| **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS** |

28 tabletti – 28 päevane stardipakend

|  |
| --- |
| **5. MANUSTAMISVIIS JA ‑TEE** |

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

|  |
| --- |
| **7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)** |

|  |
| --- |
| **8. KÕLBLIKKUSAEG** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED** |

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

|  |
| --- |
| **11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS** |

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Rootsi

|  |
| --- |
| **12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)** |

EU/1/10/636/008 28 tabletti

|  |
| --- |
| **13. PARTII NUMBER** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED** |

|  |
| --- |
| **15. KASUTUSJUHEND** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMATSIOON BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)** |

daxas 250 mcg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC

SN

NN

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

|  |
| --- |
| **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS** |

Daxas 250 mikrogrammi tabletid

roflumilast

|  |
| --- |
| **2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI** |

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

|  |
| --- |
| **3. KÕLBLIKKUSAEG** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. PARTII NUMBER** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. MUU** |

|  |
| --- |
| **VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**  **VÄLISKARP** |

|  |
| --- |
| **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS** |

Daxas 500 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid

roflumilast

|  |
| --- |
| **2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS** |

Üks tablett sisaldab 500 mikrogrammi roflumilasti.

|  |
| --- |
| **3. ABIAINED** |

Sisaldab laktoosi. Lugege täiendavat informatsiooni pakendi infolehest.

|  |
| --- |
| **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS** |

10 õhukese polümeerikattega tabletti

14 õhukese polümeerikattega tabletti

28 õhukese polümeerikattega tabletti

30 õhukese polümeerikattega tabletti

84 õhukese polümeerikattega tabletti

90 õhukese polümeerikattega tabletti

98 õhukese polümeerikattega tabletti

|  |
| --- |
| **5. MANUSTAMISVIIS JA ‑TEE** |

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

|  |
| --- |
| **7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)** |

|  |
| --- |
| **8. KÕLBLIKKUSAEG** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED** |

|  |
| --- |
| **10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE** |

|  |
| --- |
| **11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS** |

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Rootsi

|  |
| --- |
| **12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)** |

EU/1/10/636/001 10 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/10/636/002 30 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/10/636/003 90 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/10/636/004 14 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/10/636/005 28 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/10/636/006 84 õhukese polümeerikattega tabletti

EU/1/10/636/007 98 õhukese polümeerikattega tabletti

|  |
| --- |
| **13. PARTII NUMBER** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED** |

|  |
| --- |
| **15. KASUTUSJUHEND** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMATSIOON BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)** |

daxas 500 mcg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC

SN

NN

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

|  |
| --- |
| **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS** |

Daxas 500 mikrogrammi tabletid

roflumilast

|  |
| --- |
| **2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI** |

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

|  |
| --- |
| **3. KÕLBLIKKUSAEG** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. PARTII NUMBER** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. MUU** |

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

|  |
| --- |
| **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS** |

Daxas 500 mikrogrammi tabletid

roflumilast

|  |
| --- |
| **2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI** |

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

|  |
| --- |
| **3. KÕLBLIKKUSAEG** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. PARTII NUMBER** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. MUU** |

Esmaspäev Teisipäev Kolmapäev Neljapäev Reede Laupäev Pühapäev

B. PAKENDI INFOLEHT

**Pakendi infoleht: teave patsiendile**

**Daxas 250 mikrogrammi tabletid**

roflumilast

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

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

**Infolehe sisukord**:

1. Mis ravim on Daxas ja milleks seda kasutatakse

2. Mida on vaja teada enne Daxas’e võtmist

3. Kuidas Daxas’t võtta

4. Võimalikud kõrvaltoimed

5. Kuidas Daxas’t säilitada

6. Pakendi sisu ja muu teave

**1. Mis ravim on Daxas ja milleks seda kasutatakse**

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

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

**2. Mida on vaja teada enne Daxas’e võtmist**

**Ärge võtke Daxas’t:**

‑ kui te olete roflumilasti või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;

‑ kui teil on keskmise raskusega või raske maksahäire.

**Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

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

Äkk tekkinud õhupuuduse hoog

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

Kehakaal

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

Teised haigused

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

‑ tõsised immuunsüsteemi haigused (näiteks HIV infektsioon, *sclerosis multiplex,*erütematoosne luupus, progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia );

1. raske äge nakkushaigus (näiteks äge hepatiit);
2. pahaloomuline kasvaja (välja arvatud basaalrakuline nahavähk, aeglase kuluga nahavähi tüüp);
3. või südamefunktsiooni raske puudulikkus.

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

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

Sümptomid, millest te peate teadlik olema

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

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

**Lapsed ja noorukid**

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

**Muud ravimid ja Daxas**

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

1. teofülliini sisaldavaid ravimeid (hingamisteede haiguste korral kasutatav ravim);
2. immunoloogiliste haiguste raviks kasutatavaid ravimeid, näiteks metotreksaat, asatiopriin, infliksimab, etanertsept või suukaudseid kortikosteroide pikaaegselt;
3. fluvoksamiini (ärevushäirete ja depressiooni korral kasutatav ravim), enoksatsiini (bakteriaalsete infektsioonide korral kasutatav ravim) või tsimetidiini (maohaavandite või kõrvetiste korral kasutatav ravim) sisaldavaid ravimeid.

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

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

**Rasedus ja imetamine**

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

**Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Daxas ei mõjuta autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

**Daxas sisaldab laktoosi**

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

**3. Kuidas Daxas’t võtta**

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

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

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

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

**Kui te võtate Daxas’t rohkem kui ette nähtud**

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

**Kui te unustate Daxas’t võtta**

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

**Kui te lõpetate Daxas’e võtmise**

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

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

**4. Võimalikud kõrvaltoimed**

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

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

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

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

Teisteks kõrvaltoimeteks võivad olla:

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

1. kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu;
2. kehakaalu langus, söögiisu vähenemine;
3. peavalu.

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

1. värisemine, pearinglus (vertiigo), pearinglus;
2. palpitatsioonid (kiirete või ebaregulaarsete südamelöökide tundmine);
3. gastriit, oksendamine;
4. maohappe tagasipaiskumine söögitorru (happe regurgitatsioon), seedehäire;
5. lööve;
6. lihasvalu, lihasnõrkus või lihaskrambid;
7. seljavalu;
8. nõrkus‑ või väsimustunne, üldine halb enesetunne.

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

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

**Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

**5. Kuidas Daxas’t säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

**6. Pakendi sisu ja muu teave**

**Mida Daxas sisaldab**

Toimeaine on roflumilast.

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

**Kuidas Daxas välja näeb ja pakendi sisu**

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

Üks pakend sisaldab 28 tabletti.

**Müügiloa hoidja**

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Rootsi

**Tootja**

Corden Pharma GmbH

Otto-Hahn-Strasse 1

68723 Plankstadt

Saksamaa

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  AstraZeneca S.A./N.V.  Tel: +32 2 370 48 11 | **Lietuva**  UAB AstraZenecaLietuva  Tel: +370 5 2660550 |
| **България**  АстраЗенека България ЕООД  Тел.: +359 24455000 | **Luxembourg/Luxemburg**  AstraZeneca S.A./N.V.  Tél/Tel: +32 2 370 48 11 |
| **Česká republika**  AstraZeneca Czech Republic s.r.o.  Tel: +420 222 807 111 | **Magyarország**  AstraZeneca Kft.  Tel.: +36 1 883 6500 |
| **Danmark**  AstraZeneca A/S  Tlf: +45 43 66 64 62 | **Malta**  Associated Drug Co. Ltd  Tel: +356 2277 8000 |
| **Deutschland**  AstraZeneca GmbH  Tel: +49 40 809034100 | **Nederland**  AstraZeneca BV  Tel: +31 85 808 9900 |
| **Eesti**  AstraZeneca  Tel: +372 6549 600 | **Norge**  AstraZeneca AS  Tlf: +47 21 00 64 00 |
| **Ελλάδα**  AstraZeneca A.E.  Τηλ: +30 210 6871500 | **Österreich**  AstraZeneca Österreich GmbH  Tel: +43 1 711 31 0 |
| **España**  AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.  Tel: +34 91 301 91 00 | | **Polska**  AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 245 73 00 |
| **France**  AstraZeneca  Tél: +33 1 41 29 40 00 | | **Portugal**  AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.  Tel: +351 21 434 61 00 |
| **Hrvatska**  AstraZeneca d.o.o.  Tel: +385 1 4628 000 | | **România**  AstraZeneca Pharma SRL  Tel: +40 21 317 60 41 |
| **Ireland**  AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC  Tel: +353 1609 7100 | | **Slovenija**  AstraZeneca UK Limited  Tel: +386 1 51 35 600 |
| **Ísland**  Vistor  Sími: +354 535 7000 | | **Slovenská republika**  AstraZeneca AB, o.z.  Tel: +421 2 5737 7777 |
| **Italia**  Simesa S.p.A.  Tel: +39 02 00704500 | | **Suomi/Finland**  AstraZeneca Oy  Puh/Tel: +358 10 23 010 |
| **Κύπρος**  Αλέκτωρ Φαρµακευτική Λτδ  Τηλ: +357 22490305 | | **Sverige**  AstraZeneca AB  Tel: +46 8 553 26 000 |
| **Latvija**  SIA AstraZeneca Latvija  Tel: +371 67377100 | |  |

**Infoleht on viimati kooskõlastatud**

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

**Pakendi infoleht: teave patsiendile**

**Daxas 500 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid**

roflumilast

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

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

**Infolehe sisukord**:

1. Mis ravim on Daxas ja milleks seda kasutatakse

2. Mida on vaja teada enne Daxas’e võtmist

3. Kuidas Daxas’t võtta

4. Võimalikud kõrvaltoimed

5. Kuidas Daxas’t säilitada

6. Pakendi sisu ja muu teave

**1. Mis ravim on Daxas ja milleks seda kasutatakse**

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

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

**2. Mida on vaja teada enne Daxas’e võtmist**

**Ärge võtke Daxas’t:**

‑ kui te olete roflumilasti või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;

‑ kui teil on keskmise raskusega või raske maksahäire.

**Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

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

Äkki tekkinud õhupuuduse hoog

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

Kehakaal

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

Teised haigused

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

‑ tõsised immuunsüsteemi haigused (näiteks HIV infektsioon, *sclerosis multiplex,*erütematoosne luupus, progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia );

1. raske äge nakkushaigus (näiteks äge hepatiit);
2. pahaloomuline kasvaja (välja arvatud basaalrakuline nahavähk, aeglase kuluga nahavähi tüüp);
3. või südamefunktsiooni raske puudulikkus.

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

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

Sümptomid, millest te peate teadlik olema

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

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

**Lapsed ja noorukid**

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

**Muud ravimid ja Daxas**

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

1. teofülliini sisaldavaid ravimeid (hingamisteede haiguste korral kasutatav ravim);
2. immunoloogiliste haiguste raviks kasutatavaid ravimeid, näiteks metotreksaat, asatiopriin, infliksimab, etanertsept või suukaudseid kortikosteroide pikaaegselt;
3. fluvoksamiini (ärevushäirete ja depressiooni korral kasutatav ravim), enoksatsiini (bakteriaalsete infektsioonide korral kasutatav ravim) või tsimetidiini (maohaavandite või kõrvetiste korral kasutatav ravim) sisaldavaid ravimeid.

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

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

**Rasedus ja imetamine**

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

**Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Daxas ei mõjuta autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

**Daxas sisaldab laktoosi**

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

**3. Kuidas Daxas’t võtta**

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

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

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

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

**Kui te võtate Daxas’t rohkem kui ette nähtud**

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

**Kui te unustate Daxas’t võtta**

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

**Kui te lõpetate Daxas’e võtmise**

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

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

**4. Võimalikud kõrvaltoimed**

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

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

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

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

Teisteks kõrvaltoimeteks võivad olla:

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

1. kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu;
2. kehakaalu langus, söögiisu vähenemine;
3. peavalu.

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

1. värisemine, pearinglus (vertiigo), pearinglus;
2. palpitatsioonid (kiirete või ebaregulaarsete südamelöökide tundmine);
3. gastriit, oksendamine;
4. maohappe tagasipaiskumine söögitorru (happe regurgitatsioon), seedehäire;
5. lööve;
6. lihasvalu, lihasnõrkus või lihaskrambid;
7. seljavalu;
8. nõrkus‑ või väsimustunne, üldine halb enesetunne.

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

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

**Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

**5. Kuidas Daxas’t säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

**6. Pakendi sisu ja muu teave**

**Mida Daxas sisaldab**

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

**Kuidas Daxas välja näeb ja pakendi sisu**

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

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**Müügiloa hoidja**

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Rootsi

**Tootja**

Corden Pharma GmbH

Otto-Hahn-Strasse 1

68723 Plankstadt

Saksamaa

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  AstraZeneca S.A./N.V.  Tel: +32 2 370 48 11 | **Lietuva**  UAB AstraZenecaLietuva  Tel: +370 5 2660550 |
| **България**  АстраЗенека България ЕООД  Тел.: +359 24455000 | **Luxembourg/Luxemburg**  AstraZeneca S.A./N.V.  Tél/Tel: +32 2 370 48 11 |
| **Česká republika**  AstraZeneca Czech Republic s.r.o.  Tel: +420 222 807 111 | **Magyarország**  AstraZeneca Kft.  Tel.: +36 1 883 6500 |
| **Danmark**  AstraZeneca A/S  Tlf: +45 43 66 64 62 | **Malta**  Associated Drug Co. Ltd  Tel: +356 2277 8000 |
| **Deutschland**  AstraZeneca GmbH  Tel: +49 40 809034100 | **Nederland**  AstraZeneca BV  Tel: +31 85 808 9900 |
| **Eesti**  AstraZeneca  Tel: +372 6549 600 | **Norge**  AstraZeneca AS  Tlf: +47 21 00 64 00 |
| **Ελλάδα**  AstraZeneca A.E.  Τηλ: +30 210 6871500 | **Österreich**  AstraZeneca Österreich GmbH  Tel: +43 1 711 31 0 |
| **España**  AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.  Tel: +34 91 301 91 00 | | **Polska**  AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 245 73 00 |
| **France**  AstraZeneca  Tél: +33 1 41 29 40 00 | | **Portugal**  AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.  Tel: +351 21 434 61 00 |
| **Hrvatska**  AstraZeneca d.o.o.  Tel: +385 1 4628 000 | | **România**  AstraZeneca Pharma SRL  Tel: +40 21 317 60 41 |
| **Ireland**  AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC  Tel: +353 1609 7100 | | **Slovenija**  AstraZeneca UK Limited  Tel: +386 1 51 35 600 |
| **Ísland**  Vistor  Sími: +354 535 7000 | | **Slovenská republika**  AstraZeneca AB, o.z.  Tel: +421 2 5737 7777 |
| **Italia**  Simesa S.p.A.  Tel: +39 02 00704500 | | **Suomi/Finland**  AstraZeneca Oy  Puh/Tel: +358 10 23 010 |
| **Κύπρος**  Αλέκτωρ Φαρµακευτική Λτδ  Τηλ: +357 22490305 | | **Sverige**  AstraZeneca AB  Tel: +46 8 553 26 000 |
| **Latvija**  SIA AstraZeneca Latvija  Tel: +371 67377100 | |  |

**Infoleht on viimati kooskõlastatud**

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