

APPROVED

EC decision: 23 April 2018

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Daxas 250 microgram tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 250 microgram roflumilast.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 49,7 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Witte tot gebroken witte, ronde tablet met een diameter van 5 mm, bedrukt met “D” aan één zijde en “250” aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Daxas is geïndiceerd voor de onderhoudsbehandeling van ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD) (FEV₁ post-bronchodilatator minder dan 50% van de voorspelde waarde) geassocieerd met chronische bronchitis bij volwassen patiënten met een voorgeschiedenis van frequente exacerbaties, als toevoeging aan een behandeling met bronchusverwijders.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Startdosering

De aanbevolen startdosering is eenmaal daags één tablet van 250 microgram roflumilast gedurende 28 dagen.

Deze startdosering is bedoeld om bijwerkingen te verminderen en staken van de behandeling door de patiënt bij de start van de behandeling tegen te gaan, maar het is een subtherapeutische dosis. Daarom dient de dosering met 250 microgram enkel gebruikt te worden als startdosering (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Onderhoudsdosering

Na 28 dagen behandeling met de startdosering met 250 microgram moet roflumilast opgetitreerd worden naar eenmaal daags één tablet van 500 microgram.

Het kan nodig zijn om Daxas 500 microgram gedurende een aantal weken in te nemen om de maximale werking te bereiken (zie rubrieken 5.1 en 5.2). Daxas 500 microgram is in klinische onderzoeken tot één jaar onderzocht en is bedoeld voor onderhoudsbehandeling.

Speciale populaties

Ouderen

Een dosisaanpassing is niet noodzakelijk.

Nierinsufficiëntie

Een dosisaanpassing is niet noodzakelijk.

Leverinsufficiëntie

De klinische data van Daxas bij patiënten met milde leverinsufficiëntie geassocieerd als Child-Pugh A zijn onvoldoende om een dosisaanpassing aan te bevelen (zie rubriek 5.2). Daarom dient Daxas met voorzichtigheid te worden gebruikt bij deze patiënten.

Patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie geassocieerd als Child-Pugh B of C mogen geen Daxas innemen (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Daxas bij pediatrische patiënten (onder 18 jaar) voor de indicatie COPD.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De tablet dient elke dag op hetzelfde tijdstip ingenomen te worden met water. De tablet kan ingenomen worden met of zonder voedsel.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Matige of ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh B of C).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alle patiënten moeten geïnformeerd worden over de risico's van Daxas en de voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik. Zij moeten een patiëntenkaart ontvangen voordat zij Daxas gaan gebruiken.

Rescuemedicatie

Daxas is niet geïndiceerd als rescuemedicatie voor de verlichting van acute bronchospasmen.

Gewichtsafname

In de 1 jaar durende studies (M2-124, M2-125) kwam daling van het lichaamsgewicht vaker voor bij patiënten behandeld met roflumilast dan bij patiënten behandeld met placebo. Na stopzetting van roflumilast waren de meeste patiënten na 3 maanden weer op hun oude gewicht.

Het lichaamsgewicht van patiënten met ondergewicht dient gecontroleerd te worden bij elk bezoek. Patiënten dient te worden geadviseerd hun lichaamsgewicht regelmatig te controleren. Bij onverklaarbaar en klinisch zorgwekkend gewichtsverlies dient het gebruik van roflumilast te worden gestaakt en dient het lichaamsgewicht verder te worden gecontroleerd.

Speciale klinische condities

Vanwege het ontbreken van relevante ervaring dient de behandeling met roflumilast niet te worden gestart of dient een bestaande behandeling met roflumilast te worden gestaakt bij patiënten met ernstige immunologische ziekten (bijv. HIV-infectie, multiple sclerose, lupus erythematosus, progressieve multifocale leuko-encefalopathie), ernstige acute infectieziekten, kanker (behalve bij basaalcelcarcinoom) of bij patiënten die behandeld worden met immunosuppressieve geneesmiddelen (bijv. methotrexaat, azathioprine, infliximab, etanercept of orale corticosteroiden die langdurig gebruikt worden; behalve korte-termijn systemische corticosteroiden). Ervaring bij patiënten met latente infecties zoals tuberculose, virale hepatitis, herpes virale infectie en herpes zoster, is beperkt.

Patiënten met congestief hartfalen (NYHA graden 3 en 4) werden niet onderzocht en daarom wordt behandeling bij deze patiënten niet aangeraden.

Psychiatrische stoornissen

Roflumilast wordt geassocieerd met een verhoogd risico op psychiatrische stoornissen zoals slapeloosheid, angst, zenuwachtigheid en depressie. Zeldzame gevallen van suïcidale gedachten en gedrag, met inbegrip van suïcide, werden geobserveerd bij patiënten met of zonder voorgeschiedenis van depressie, doorgaans binnen de eerste weken van de behandeling (zie rubriek 4.8). De risico's en de voordelen van het starten of het voortzetten van een behandeling met roflumilast dienen zorgvuldig te worden beoordeeld indien de patiënt zegt psychiatrische symptomen te hebben of vroeger te hebben gehad of indien een gelijktijdige behandeling wordt gepland met andere geneesmiddelen die mogelijk psychiatrische stoornissen veroorzaken. Roflumilast wordt niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van depressie geassocieerd met suïcidale gedachten of gedrag. Patiënten en verzorgers moeten geïnstrueerd worden alle veranderingen in gedrag of stemming en suïcidale gedachten te melden aan de arts. Indien patiënten nieuwe of verergerde psychiatrische symptomen krijgen, of als suïcidale gedachten of een poging tot suïcide worden vastgesteld, wordt aanbevolen de behandeling met roflumilast te stoppen.

Aanhoudende intolerantie

Terwijl bijwerkingen als diarree, misselijkheid, abdominale pijn en hoofdpijn voornamelijk voorkomen tijdens de eerste weken van de behandeling en meestal verdwijnen bij het voortzetten van de behandeling, dient de behandeling met roflumilast opnieuw te worden geëvalueerd in het geval van aanhoudende intolerantie. Dit kan het geval zijn bij speciale groepen die mogelijk een hogere blootstelling hebben, zoals bij Afro-Amerikaanse, niet-rokende vrouwen (zie rubriek 5.2) of bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met CYP1A2/2C19/3A4-inhibitoren (zoals fluvoxamine en cimetidine) of de CYP1A2/3A4-remmer enoxacine (zie rubriek 4.5).

Lichaamsgewicht <60 kg

Een behandeling met roflumilast kan het risico op slaapproblemen (voornamelijk insomnia) verhogen bij patiënten die bij aanvang een lichaamsgewicht van <60 kg hebben, omdat de totale PDE4-remmende activiteit bij deze patiënten hoger is (zie rubriek 4.8).

Theofylline

Er zijn geen klinische data beschikbaar die een gelijktijdige behandeling met theofylline als onderhoudsbehandeling ondersteunen. Om die reden wordt de combinatiebehandeling met theofylline niet aangeraden.

Lactose

Daxas tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactiestudies werden enkel uitgevoerd bij volwassenen.

Een belangrijke stap in het metabolisme van roflumilast is de N-oxidatie van roflumilast naar roflumilast-N-oxide door CYP3A4 en CYP1A2. Zowel roflumilast als roflumilast-N-oxide hebben een intrinsiek fosfodiësterase 4 (PDE4) remmend effect. Volgend op de toediening van roflumilast wordt daarom de totale PDE4-remming beschouwd als het gecombineerd effect van zowel roflumilast als roflumilast-N-oxide. Interactiestudies met de CYP1A2/3A4-inhibitor enoxacine en de CYP1A2/2C19/3A4-inhibitoren cimetidine en fluvoxamine resulteerden in stijgingen van de totale PDE4-remmende activiteit met respectievelijk 25%, 47% en 59%. De geteste dosis van fluvoxamine was 50 mg. Een combinatie van roflumilast met deze actieve stoffen kan leiden tot een verhoging van de blootstelling en aanhoudende intolerantie. In dit geval dient de behandeling met roflumilast opnieuw te worden geëvalueerd (zie rubriek 4.4).

Toediening van het cytochroom-P450-enzym-inducerende rifampicine resulteerde in een reductie van ongeveer 60% van de totale PDE4-remmende activiteit. Daarom kan het gebruik van sterke cytochroom-P450 enzym-induceerders (bijv. fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne) de therapeutische werkzaamheid van roflumilast verminderen. De behandeling met roflumilast is daarom niet aanbevolen voor patiënten die sterke cytochroom-P450 enzym-induceerders krijgen.

Klinische interactiestudies met CYP3A4-remmers erytromycine en ketoconazol toonden stijgingen van 9% van de totale PDE4-remmende activiteit. Toediening samen met theofylline resulteerde in een stijging van de totale PDE4-remmende activiteit met 8% (zie rubriek 4.4). In een interactiestudie met een oraal contraceptivum dat gestodeen en ethinyloestradiol bevatte, was de totale PDE4-remmende activiteit met 17% toegenomen. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten die deze werkzame stoffen krijgen.

Er werden geen interacties geobserveerd met geïnhaleerd salbutamol, formoterol of budesonide en ook niet met oraal montelukast, digoxine, warfarine, sildenafil en midazolam.

Toediening samen met een antacidum (combinatie van aluminiumhydroxide en magnesiumhydroxide) veranderde niets aan de absorptie of farmacokinetiek van roflumilast of zijn N-oxide.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden moet geadviseerd worden om effectieve anticonceptie te gebruiken gedurende de behandeling. Roflumilast wordt niet aanbevolen voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van roflumilast bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Roflumilast wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Het is aangetoond dat roflumilast de placenta passeert bij zwangere ratten.

Borstvoeding

Uit beschikbare farmacokinetische gegevens van dieren blijkt dat roflumilast of zijn metabolieten in melk worden uitgescheiden. Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Roflumilast mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

In een spermatogenese-studie uitgevoerd bij mensen had roflumilast 500 microgram geen effect op de zaadparameters of de voortplantingshormonen gedurende de behandelingsperiode van 3 maanden en de daaropvolgende behandelingsvrije periode van 3 maanden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Daxas heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In de klinische COPD-studies ondervonden ongeveer 16% van de patiënten bijwerkingen met roflumilast (vergeleken met 5% bij placebo). De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen waren diarree (5,9%), gewichtsverlies (3,4%), misselijkheid (2,9%), abdominale pijn (1,9%) en hoofdpijn (1,7%). Het merendeel van deze bijwerkingen was mild of matig. Deze bijwerkingen kwamen voornamelijk voor in de eerste weken van de behandeling en verdwenen meestal bij het voortzetten van de behandeling.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In de volgende tabel zijn de bijwerkingen gerangschikt volgens de MedDRA-frequentieclassificatie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen met roflumilast in klinische COPD-studies en postmarketingervaring

Frequentie	Vaak	Soms	Zelden
Systeem Orgaanklasse			
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheid	Angio-oedeem
Endocriene aandoeningen			Gynaecomastie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Gewichtsverlies Verminderde eetlust		
Psychische stoornissen	Insomnia	Angst	Suïcidale gedachten en gedrag* Depressie Zenuwachtigheid Paniekaanval
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Tremor Vertigo Duizeligheid	Dysgeusie
Hartaandoeningen		Hartkloppingen	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Luchtweginfecties (met uitzondering van pneumonie)
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree Misselijkheid Abdominale pijn	Gastritis Braken Gastro-oesofageale refluxziekte Dyspepsie	Haematochezie Constipatie
Lever- en galaandoeningen			Gamma-GT verhoogd Aspartaat-aminotransferase (ASAT) verhoogd
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag	Urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen		Spierspasmen en zwakte Myalgie Rugpijn	Creatinefosfokinase (CPK) in het bloed verhoogd
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Malaise Asthenie Vermoeidheid	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

* In klinische studies en uit postmarketingervaring werden zeldzame voorvallen van suïcidale gedachten en gedrag, inclusief suïcide, gerapporteerd. Patiënten en verzorgers dienen erop gewezen te worden dat ze de arts op de hoogte moeten stellen van elke suïcidale gedachte (zie ook rubriek 4.4).

Andere speciale populaties

Een hogere incidentie van slaapstoornissen (hoofdzakelijk insomnie) bij patiënten ≥ 75 jaar werd waargenomen in studie RO-2455-404-RD voor patiënten behandeld met roflumilast in vergelijking met patiënten behandeld met placebo (3,9% tegenover 2,3%). De waargenomen incidentie was ook hoger bij patiënten jonger dan 75 jaar behandeld met roflumilast in vergelijking met patiënten behandeld met placebo (3,1% tegenover 2,0%).

Er werd een hogere incidentie van slaapstoornissen (hoofdzakelijk insomnie) waargenomen bij patiënten met een lichaamsgewicht < 60 kg bij aanvang van studie RO-2455-404-RD voor patiënten behandeld met roflumilast in vergelijking met patiënten behandeld met placebo (6,0% tegenover 1,7%). Bij patiënten met een lichaamsgewicht ≥ 60 kg bij aanvang van de studie bedroeg de incidentie 2,5% met roflumilast tegenover 2,2% met placebo.

Gelijktijdige behandeling met langwerkende anticholinergica (LAMA)

Gewichtsverlies, verminderde eetlust, hoofdpijn en depressie werden in studie RO-2455-404-RD vaker waargenomen bij patiënten die gelijktijdig roflumilast en langwerkende anticholinergica (LAMA) kregen in combinatie met inhalatiecorticosteroiden (ICS) en langwerkende B₂-agonisten (LABA), dan bij patiënten die alleen gelijktijdig met roflumilast, ICS en LABA werden behandeld. Het verschil in incidentie tussen roflumilast en placebo was kwantitatief groter met gelijktijdig toegediende LAMA voor gewichtsverlies (7,2% tegenover 4,2%), verminderde eetlust (3,7% tegenover 2,0%), hoofdpijn (2,4% tegenover 1,1%) en depressie (1,4% tegenover -0,3%).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

Gedurende fase-I-studies werden de volgende symptomen met een verhoogde frequentie geobserveerd na een enkele orale dosis van 2500 microgram en een enkele dosis van 5000 microgram (10 maal de aanbevolen dosis): hoofdpijn, maagdarmselstoelstoelingen, duizeligheid, hartkloppingen, licht gevoel in het hoofd, klamheid en arteriële hypotensie.

Behandeling

In het geval van een overdosis wordt aanbevolen om passende ondersteunende medische zorg te bieden. Aangezien roflumilast een sterke eiwitbinding heeft, is hemodialyse waarschijnlijk geen efficiënte methode om roflumilast te verwijderen. Het is onbekend of roflumilast dialyseerbaar is door peritoneale dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Middelen voor obstructieve aandoeningen van de luchtwegen, overige systemische middelen voor obstructieve aandoeningen van de luchtwegen, ATC-code: R03DX07

Werkingsmechanisme

Roflumilast is een PDE4-inhibitor, een niet-steroïde, ontstekingsremmende werkzame stof ontwikkeld om zowel systemische als pulmonale inflammatie geassocieerd met COPD te behandelen. Het werkingsmechanisme is de remming van PDE4, een belangrijk cyclisch adenosine monofosfaat (cAMP)-metaboliserend enzym in structurele cellen en ontstekingscellen die belangrijk zijn in de pathogenese van COPD. Roflumilast werkt op PDE4A, 4B en 4D splicing varianten met een

vergelijkbare potentie in het nanomolair bereik. De affiniteit voor de PDE4C splicing varianten is 5 tot 10 maal lager. Dit werkingsmechanisme en de selectiviteit zijn ook van toepassing op roflumilast-N-oxide, de belangrijkste actieve metabooliet van roflumilast.

Farmacodynamische effecten

Remming van PDE4 leidt in experimentele modellen tot verhoogde intracellulaire cAMP-concentraties en vermindert COPD-gerelateerde dysfunctie van leukocyten, vasculaire gladde spiercellen in luchtwegen en longen, endotheelcellen en luchtwegepitheelcellen en fibroblasten in experimentele modellen. Bij *in-vitro*-stimulatie van humane neutrofielen, monocyten, macrofagen of lymfocyten onderdrukken roflumilast en roflumilast-N-oxide het vrijkomen van inflammatoire mediators, bijv. leukotriën B₄, vrije zuurstofradicalen, tumornecrosefactor- α , interferon- γ en granzyme-B.

Bij patiënten met COPD reduceert roflumilast sputum neutrofielen. Verder verzwakt roflumilast de toestroom van neutrofielen en eosinofielen in de luchtwegen van de gezonde vrijwilligers die aan endotoxine werden blootgesteld.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In twee identieke één jaar durende confirmatieve studies (M2-124 en M2-125) en twee supplementaire 6 maanden durende studies (M2-127 en M2-128) werden in totaal 4768 patiënten gerandomiseerd en behandeld, van wie 2374 met roflumilast. De opzet van de studies was parallel-gegroepeerd, dubbelblind en placebogecontroleerd.

De één jaar durende studies zijn uitgevoerd met patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige tot zeer ernstige COPD [FEV_1 (*forced expiratory volume in one second*) $\leq 50\%$ van voorspelde waarde] geassocieerd met chronische bronchitis, met ten minste één gedocumenteerde exacerbatie in het afgelopen jaar en met symptomen bij aanvang, vastgesteld met hoest- en sputumscores. Langwerkende beta-agonisten (LABA's) waren toegelaten in de studies en werden gebruikt door ongeveer 50% van de studiepopulatie. Kortwerkende anticholinergica (SAMA's) waren toegelaten voor patiënten die geen LABA gebruikten. Rescuemedicatie (salbutamol of albuterol) was toegestaan indien nodig. Het gebruik van inhalatiecorticosteroiden en theofylline was niet toegestaan gedurende de studies. Patiënten zonder voorgeschiedenis van exacerbaties werden uitgesloten.

In een gepoolde analyse van de één jaar durende studies M2-124 en M2-125, verbeterde roflumilast 500 microgram eenmaal daags de longfunctie significant vergeleken met placebo, gemiddeld met 48 ml (FEV_1 pre-bronchodilatator, primair eindpunt, $p < 0,0001$) en met 55 ml (FEV_1 post-bronchodilatator, $p < 0,0001$). De verbetering in de longfunctie was duidelijk bij het eerste bezoek na 4 weken en werd behouden tot één jaar (einde van de behandelingsperiode). De frequentie (per patiënt, per jaar) van matige exacerbaties (waarbij interventie met systemische glucocorticosteroiden nodig is) of ernstige exacerbaties (resultierend in ziekenhuisopname en/of leidende tot de dood) na 1 jaar, was 1,142 met roflumilast en 1,374 met placebo, wat overeenkomt met een relatieve risicoreductie van 16,9% (95% CI: 8,2% tot 24,8%) (primair eindpunt, $p = 0,0003$). Effecten waren vergelijkbaar, onafhankelijk van een voorafgaande behandeling met inhalatiecorticosteroiden of onderliggende behandeling met LABA. In de subgroep van patiënten met een voorgeschiedenis van frequente exacerbaties (ten minste 2 exacerbaties in het voorgaande jaar), was de exacerbatiefrequentie 1,526 met roflumilast en 1,941 met placebo wat overeenkomt met een relatieve risicoreductie van 21,3% (95% CI: 7,5% tot 33,1%). Roflumilast deed de frequentie van exacerbaties niet significant afnemen vergeleken met placebo in de subgroep van de patiënten met matige COPD.

De afname van matige of ernstige exacerbaties bij patiënten met roflumilast en LABA vergeleken met placebo en LABA was gemiddeld 21% ($p = 0,0011$). De respectievelijke afname in exacerbaties gezien in patiënten zonder gelijktijdig LABA-gebruik was gemiddeld 15% ($p = 0,0387$). De sterfte, ongeacht de reden, was even hoog onder patiënten behandeld met placebo of roflumilast (42 doden in elke groep; 2,7% in elke groep; gepoolde analyse).

Een totaal van 2690 patiënten werd geïncludeerd en gerandomiseerd in twee ondersteunende studies (M2-111 en M2-112) die één jaar duurden. Anders dan in de twee confirmatieve studies was een

voorgeschiedenis van chronische bronchitis en COPD-exacerbaties niet vereist voor de inclusie van patiënten. Inhalatiecorticosteroiden werden gebruikt door 809 (61%) van de met roflumilast behandelde patiënten, terwijl het gebruik van LABA's en theofylline verboden was. Roflumilast 500 microgram eenmaal daags verbeterde significant de longfunctie vergeleken met placebo, gemiddeld met 51 ml (FEV₁ pre-bronchodilatator, p<0,0001) en met 53 ml (FEV₁ post-bronchodilatator, p<0,0001). De exacerbatiefrequentie (zoals gedefinieerd in de protocollen) was in de afzonderlijke studies niet significant verminderd, in studie M2-111 was de relatieve risicoreductie 13,5% en in studie M2-112 was dat 6,6 % (p=niet-significant). Het aantal bijwerkingen was onafhankelijk van gelijktijdige inname van inhalatiecorticosteroiden.

In twee ondersteunende studies die zes maanden duurden (M2-127 en M2-128), waren patiënten geïncludeerd die ten minste 12 maanden voor de studie de diagnose COPD hadden gekregen. In beide studies hadden patiënten matige tot ernstige COPD met irreversibele luchtwegobstructie en een FEV₁ van 40% tot 70% van de voorspelde waarde. Roflumilast- of placebobehandeling werd toegevoegd aan de onderhoudsbehandeling met een langwerkende bronchusverwijder, meer specifiek salmeterol in studie M2-127 en tiotropium in studie M2-128. In de twee zes maanden durende studies was de FEV₁ pre-bronchodilatator significant verbeterd met 49 ml (primair eindpunt, p<0,0001) bovenop het bronchodilatator-effect van de gelijktijdige behandeling met salmeterol in studie M2-127 en met 80 ml (primair eindpunt, p<0,0001) bovenop de gelijktijdige behandeling met tiotropium in studie M2-128.

De studie RO-2455-404-RD werd één lang jaar uitgevoerd bij COPD-patiënten met een FEV₁(pre-bronchodilatator) <50% van de voorspelde normale waarde bij aanvang en een voorgeschiedenis van frequente exacerbaties. Het onderzoek bestudeerde het effect van roflumilast op de frequentie van COPD-exacerbaties bij patiënten behandeld met vaste combinaties van LABA en inhalatiecorticosteroiden, in vergelijking met placebo. In totaal werden 1935 patiënten gerandomiseerd naar dubbelblinde medicatie. Ongeveer 70% van de patiënten gebruikte ook een langwerkend anticholinergicum (LAMA) tijdens het gehele onderzoek. Het primaire eindpunt was afname van het aantal matige of ernstige COPD-exacerbaties per patiënt per jaar. De frequentie van ernstige COPD-exacerbaties en veranderingen in FEV₁ werden geëvalueerd als voornaamste secundaire eindpunten.

Tabel 2. Samenvatting van de eindpunten van COPD-exacerbaties in studie RO-2455-404-RD

Ernst van exacerbaties	Analysemodel	Roflumilast (N=969) Frequentie (n)	Placebo (N=966) Frequentie (n)	Verhouding roflumilast/placebo			2-zijdige p-waarde
				Frequentieratio	Verandering (%)	95% BI	
Matig of ernstig	Poisson-regressie	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753, 1,002	0,0529
Matig	Poisson-regressie	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775, 1,078	0,2875
Ernstig	Negatief binomiale regressie	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601, 0,952	0,0175

Er was een lichte daling van het aantal matige of ernstige exacerbaties bij patiënten die werden behandeld met roflumilast in vergelijking met placebo over een periode van 52 weken, maar die was niet statistisch significant (Tabel 2). Een vooraf gespecificeerde sensitiviteitsanalyse aan de hand van het model met negatief binomiale regressie liet een statistisch significant verschil zien van -14,2% (frequentieratio: 0,86; 95% BI: 0,74 tot 0,99).

De frequentieratio's van de per-protocolanalyse met Poisson-regressie en de niet-significante intention-to-treatanalyse met Poisson-regressie en sensitiviteit voor uitval bedroegen respectievelijk 0,81 (95% BI: 0,69 tot 0,94) en 0,89 (95% BI: 0,77 tot 1,02).

Afnames werden bereikt in de subgroep met patiënten die gelijktijdig met LAMA werd behandeld (frequentieratio: 0,88; 95% BI: 0,75 tot 1,04) en in de subgroep die niet met LAMA werd behandeld (frequentieratio: 0,83; 95% BI: 0,62 tot 1,12).

De frequentie van ernstige exacerbaties daalde in de volledige studiepopulatie (frequentieratio: 0,76; 95% BI: 0,60 tot 0,95) met een frequentie van 0,24 per patiënt/jaar in vergelijking met 0,32 per patiënt/jaar bij patiënten behandeld met placebo. Een vergelijkbare daling werd gerealiseerd in de subgroepen patiënten die gelijktijdig met LAMA werden behandeld (frequentieratio: 0,77; 95% BI: 0,60 tot 0,99) en die niet met LAMA werden behandeld (frequentieratio: 0,71; 95% BI: 0,42 tot 1,20).

Roflumilast verbeterde de longfunctie na 4 weken (en het effect hield aan over de periode van 52 weken). De FEV₁ post-bronchodilatator nam voor de roflumilast-groep toe met 52 ml (95% BI: 40, 65 ml) en nam voor de placebogroep af met 4 ml (95% BI: -16,9 ml). De FEV₁ post-bronchodilatator liet een klinisch significante verbetering van 56 ml zien in het voordeel van roflumilast in vergelijking met placebo (95% BI: 38, 73 ml).

Tijdens de dubbelblinde behandelperiode overleden in totaal 17 patiënten (1,8%) in de roflumilastgroep en 18 patiënten (1,9%) in de placebogroep. In elke groep overleden 7 patiënten (0,7%) als gevolg van een COPD-exacerbatie. In de roflumilast- en de placebogroep ervoeren respectievelijk 648 patiënten (66,9%) en 572 patiënten (59,2%) ten minste 1 ongewenst effect in de dubbelblinde behandelperiode. De ongewenste effecten waargenomen voor roflumilast in studie RO-2455-404-RD kwamen overeen met de ongewenste effecten die al in rubriek 4.8 zijn opgenomen.

In de roflumilast-groep stopten meer patiënten met de studiemedicatie dan in de placebogroep (27,6% tegenover 19,8%), ongeacht de reden (risicoratio: 1,40; 95% BI: 1,19 tot 1,65). De voornaamste redenen om te stoppen met de studie waren terugtrekking van de toestemming en gemelde bijwerkingen.

Onderzoek naar titratie van startdosering

De verdraagbaarheid van roflumilast werd geëvalueerd in een 12 weken durend gerandomiseerd, dubbelblind, parallelgroep-onderzoek (RO-2455-302-RD) bij patiënten met ernstige COPD geassocieerd met chronische bronchitis. Bij de screening moesten patiënten in het voorgaande jaar ten minste één exacerbatie hebben gehad en ten minste 12 weken onderhoudsbehandeling voor COPD als gebruikelijke zorg. In totaal werden 1323 patiënten gerandomiseerd voor een behandeling met 500 microgram roflumilast eenmaal daags gedurende 12 weken (n=443), 500 microgram roflumilast om de dag gedurende 4 weken gevolgd door 500 microgram roflumilast eenmaal daags gedurende 8 weken (n=439), of 250 microgram roflumilast eenmaal daags gedurende 4 weken gevolgd door 500 microgram roflumilast eenmaal daags gedurende 8 weken (n=441).

Tijdens de hele studieperiode van 12 weken was het percentage patiënten dat de behandeling om welke reden dan ook beëindigde, statistisch significant lager bij patiënten die eerst gedurende 4 weken eenmaal daags 250 microgram roflumilast en vervolgens gedurende 8 weken eenmaal daags 500 microgram roflumilast kregen (18,4%) dan bij patiënten die gedurende 12 weken eenmaal daags 500 microgram roflumilast kregen (24,6%; odds ratio 0,66, 95% BI [0,47; 0,93], p=0,017). Het percentage patiënten dat stopte met de behandeling verschilde niet significant tussen patiënten die de eerste 4 weken om de dag 500 microgram en de 8 weken erna eenmaal daags 500 microgram kregen en patiënten die gedurende 12 weken eenmaal daags 500 microgram kregen. Het percentage patiënten dat een tijdens de behandeling optredende, relevante bijwerking van het geneesmiddel ervoer (Treatment Emergent Adverse Event, TEAE), gedefinieerd als diarree, misselijkheid, hoofdpijn, verminderde eetlust, slapeloosheid en buikpijn (secundair eindpunt), was statistisch nominaal significant lager bij patiënten die eerst 4 weken eenmaal daags 250 microgram roflumilast en daarna gedurende 8 weken eenmaal daags 500 microgram kregen (45,4%) dan bij patiënten die gedurende 12 weken eenmaal daags 500 microgram roflumilast kregen (54,2%, odds ratio 0,63, 95% BI [0,47; 0,83], p=0,001). De frequentie waarmee relevante TEAEs gemeld werden, was statistisch niet significant verschillend tussen patiënten die eerst 4 weken om de dag 500 microgram en vervolgens gedurende 8 weken eenmaal daags 500 microgram roflumilast kregen en patiënten die gedurende 12 weken eenmaal daags 500 microgram roflumilast kregen.

Patiënten die een dosering van eenmaal daags 500 microgram kregen, hadden een mediaan PDE4-remmend effect van 1,2 (0,35; 2,03) en patiënten die een dosering van eenmaal daags 250 microgram kregen, hadden een mediaan PDE4-remmend effect van 0,6 (0,20; 1,24). Langdurige toediening van de dosering met 250 microgram kan leiden tot onvoldoende PDE4-remming voor klinische werkzaamheid. Eenmaal daags 250 microgram is een subtherapeutische dosering die alleen de eerste 28 dagen als startdosering moet worden gebruikt (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Pediatrische patiënten

Het Europese Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met roflumilast in alle subgroepen van pediatrische patiënten met chronische obstructieve pulmonale ziekte (COPD) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Roflumilast wordt bij de mens uitgebreid gemetaboliseerd, met de vorming van een belangrijke farmacodynamische actieve metaboliet, roflumilast-N-oxide. Aangezien zowel roflumilast als roflumilast-N-oxide bijdragen tot het PDE4-remmend effect *in vivo*, zijn de farmacokinetische beschouwingen gebaseerd op het totale PDE4-remmend effect (d.w.z. totale blootstelling aan roflumilast en roflumilast-N-oxide).

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van roflumilast na een orale dosis van 500 microgram is ongeveer 80%. Maximale plasmaconcentraties van roflumilast worden typisch ongeveer één uur (spreiding van 0,5 tot 2 uur) na inname op een nuchtere maag bereikt. De maximumconcentratie van de N-oxide metaboliet wordt bereikt na ongeveer acht uur (spreiding van 4 tot 13 uur). Voedselinname heeft geen effect op de totale PDE4-remmende activiteit maar verlengt de tijd tot de maximumconcentratie (t_{max}) van roflumilast met één uur en reduceert de C_{max} met ongeveer 40%. De C_{max} en t_{max} van roflumilast-N-oxide blijven echter ongewijzigd.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van roflumilast en de N-oxide metaboliet is respectievelijk ongeveer 99% en 97%. Het distributievolume voor een enkele dosis van 500 microgram roflumilast is ongeveer 2,9 l/kg. Vanwege zijn fysicochemische eigenschappen wordt roflumilast gemakkelijk verdeeld over de organen en de weefsels inclusief vetweefsel van muizen, hamsters en ratten. Een vroege distributiefase met een sterke penetratie in de weefsels wordt gevolgd door een sterke eliminatiefase uit het vetweefsel, meest waarschijnlijk vanwege uitgesproken afbraak van het oorspronkelijke product naar roflumilast-N-oxide. Deze studies bij ratten met radioactief gemerkte roflumilast wijzen ook op enige passage door de bloed-hersenbarrière. Er is geen bewijs voor een specifieke accumulatie of retentie van roflumilast of zijn metabolieten in organen en vetweefsel.

Biotransformatie

Roflumilast wordt uitgebreid gemetaboliseerd via Fase I (cytochroom P450) en Fase II (conjugatie) reacties. De N-oxide metaboliet is de belangrijkste metaboliet in menselijk plasma. Het AUC van de N-oxide metaboliet in plasma is gemiddeld ongeveer 10 maal groter dan de AUC van roflumilast in plasma. Daarom wordt gedacht dat de N-oxide metaboliet de belangrijkste bijdrage levert aan de totale PDE4-remmende activiteit *in vivo*.

In-vitro-studies en klinische interactiestudies doen vermoeden dat de omzetting van roflumilast in zijn N-oxide metaboliet wordt gemedieerd door CYP1A2 en 3A4. Volgens verdere *in-vitro*-resultaten in humane levermicrosomen, remmen therapeutische plasmaconcentraties van roflumilast en roflumilast-N-oxide CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 of 4A9/11 niet. Daarom is de kans op relevante interacties met stoffen gemetaboliseerd door deze P450-enzymen gering. Verder lieten *in-vitro*-studies geen inductie zien van CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 of 3A4/5 door roflumilast, en slechts een zwakke inductie van CYP2B6.

Eliminatie

De plasmaklaring na kortdurende intraveneuze infusie van roflumilast is ongeveer 9,6 l/h. Na een orale dosis zijn de mediane effectieve plasmahalfwaardetijden van roflumilast en zijn N-oxide metaboliet respectievelijk ongeveer 17 en 30 uur. *Steady state* plasmaconcentraties van roflumilast en zijn N-oxide metaboliet worden bereikt na ongeveer 4 dagen voor roflumilast en 6 dagen voor roflumilast-N-oxide op basis van eenmaal daagse dosering. Na intraveneuze of orale toediening van radioactief gemerkte roflumilast werd ongeveer 20% van de radioactiviteit teruggevonden in de faeces en ongeveer 70% in de urine als inactieve metabolieten.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van roflumilast en zijn N-oxide metaboliet is dosisproportioneel bij doseringen van 250 microgram tot 1.000 microgram.

Speciale populaties

Bij ouderen, vrouwen en niet-Kaukasiërs was de totale PDE4-remmende activiteit verhoogd. De totale PDE4-remmende activiteit was iets lager bij rokers. Geen van deze veranderingen werd beschouwd als klinisch relevant. Er is geen dosisaanpassing nodig voor deze patiënten. Een combinatie van factoren zoals bij Afro-Amerikaanse, niet-rokende vrouwen, kan leiden tot een verhoogde blootstelling en aanhoudende intolerantie. In dat geval dient de behandeling met roflumilast opnieuw te worden geëvalueerd (zie rubriek 4.4).

In studie RO-2455-404-RD bleek dat de totale PDE4-remmende activiteit, bepaald op basis van ongebonden fracties *ex vivo*, 15% hoger was bij patiënten ≥ 75 jaar en 11% hoger bij patiënten met een lichaamsgewicht < 60 kg bij aanvang van de studie, in vergelijking met de totale studiepopulatie (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie

De totale PDE4-remmende activiteit was 9% lager bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 10-30 ml/min). Een dosisaanpassing is niet noodzakelijk.

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van roflumilast 250 microgram éénmaal per dag werd getest bij 16 patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie geclassificeerd als Child-Pugh A en B. Bij deze patiënten was de totale PDE4-remmende activiteit ongeveer 20% hoger bij de patiënten met Child-Pugh A en ongeveer 90% hoger bij de patiënten met Child-Pugh B. Simulaties suggereren dosisproportionaliteit tussen roflumilast 250 en 500 microgram in patiënten met milde en matige leverinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met Child-Pugh A (zie rubriek 4.2). Patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie geclassificeerd als Child-Pugh B of C dienen roflumilast niet te nemen (zie rubriek 4.3).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is geen bewijs voor een immunotoxisch, huidsensitiserend of fototoxisch potentieel.

Een lichte vermindering van de mannelijke vruchtbaarheid werd gezien in combinatie met epididymale toxiciteit bij ratten. Er waren geen epididymale toxiciteit of veranderingen in de zaadparameters bij andere knaagdieren of niet-knaagdiersoorten, inclusief apen, ondanks hogere blootstellingen.

In één van de twee embryofoetale ontwikkelingsstudies bij ratten werd een hogere incidentie gezien van onvolledige schedelbotossificatie bij een dosis die maternale toxiciteit veroorzaakt. In één van de drie studies bij ratten naar vruchtbaarheid en embryofoetale ontwikkeling werden post-implantatieverliezen gezien. Post-implantatieverliezen werden niet waargenomen bij konijnen. Verlenging van de dracht werd waargenomen bij muizen.

De relevantie van deze bevindingen voor de mens is onbekend.

De meest relevante bevindingen in veiligheidsfarmacologie- en toxicologiestudies traden op bij doseringen en blootstellingen hoger dan doseringen voor klinisch gebruik. Deze bevindingen bestonden voornamelijk uit gastro-intestinale klachten (d.w.z. overgeven, verhoogde gastrische secretie, gastrische erosies, intestinale ontstekingen) en cardiale bevindingen (d.w.z. focale bloedingen, hemosiderine afzettingen en lymfo-hystiocytische celfiltratie in de rechter atria van honden, en verlaagde bloeddruk en verhoogde hartslag bij ratten, cavia's en honden).

Knaagdierspecifieke toxiciteit in de nasale mucosa werd geobserveerd bij toxiciteitsstudies bij herhaalde dosering en carcinogeniciteitsstudies. Dit lijkt een gevolg te zijn van een ADCP (4-amino-3,5-dichloro-pyridine) N-oxide tussenproduct, dat specifiek wordt gevormd in de olfactorisch mucosa van knaagdieren, met een speciale bindingsaffiniteit in deze soorten (d.w.z. muis, rat en hamster).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Povidon
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC aluminium blisterverpakking van 28 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/10/636/008

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 juli 2010

Datum van laatste verlenging: 24 april 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Daxas 500 microgram filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 500 microgram roflumilast.

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 188,72 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Gele, D-vormige filmomhulde tablet van 9 mm, met aan één zijde de indruk "D".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Daxas is geïndiceerd voor de onderhoudsbehandeling van ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD) (FEV₁ post-bronchodilatator minder dan 50% van de voorspelde waarde) geassocieerd met chronische bronchitis bij volwassen patiënten met een voorgeschiedenis van frequente exacerbaties, als toevoeging aan een behandeling met bronchusverwijders.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Startdosering

De aanbevolen startdosering is eenmaal daags één tablet van 250 microgram roflumilast gedurende 28 dagen.

Deze startdosering is bedoeld om bijwerkingen te verminderen en staken van de behandeling door de patiënt bij de start van de behandeling tegen te gaan, maar het is een subtherapeutische dosis. Daarom dient de dosering met 250 microgram enkel gebruikt te worden als startdosering (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Onderhoudsdosering

Na 28 dagen behandeling met de startdosering met 250 microgram moet roflumilast opgetitreerd worden naar eenmaal daags één tablet van 500 microgram.

Het kan nodig zijn om Daxas 500 microgram gedurende een aantal weken in te nemen om de maximale werking te bereiken (zie rubrieken 5.1 en 5.2). Daxas 500 microgram is in klinische onderzoeken tot één jaar onderzocht en is bedoeld voor onderhoudsbehandeling.

Speciale populaties

Ouderen

Een dosisaanpassing is niet noodzakelijk.

Nierinsufficiëntie

Een dosisaanpassing is niet noodzakelijk.

Leverinsufficiëntie

De klinische data van Daxas bij patiënten met milde leverinsufficiëntie geclassificeerd als Child-Pugh A zijn onvoldoende om een dosisaanpassing aan te bevelen (zie rubriek 5.2). Daarom dient Daxas met voorzichtigheid te worden gebruikt bij deze patiënten. Patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie geclassificeerd als Child-Pugh B of C mogen geen Daxas innemen (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Daxas bij pediatrische patiënten (onder 18 jaar) voor de indicatie COPD.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De tablet dient elke dag op hetzelfde tijdstip ingenomen te worden met water. De tablet kan ingenomen worden met of zonder voedsel.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Matige of ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh B of C).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alle patiënten moeten geïnformeerd worden over de risico's van Daxas en de voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik. Zij moeten een patiëntenkaart ontvangen voordat zij Daxas gaan gebruiken.

Rescuemedicatie

Daxas is niet geïndiceerd als rescuemedicatie voor de verlichting van acute bronchospasmen.

Gewichtsafname

In de 1 jaar durende studies (M2-124, M2-125) kwam daling van het lichaamsgewicht vaker voor bij patiënten behandeld met roflumilast dan bij patiënten behandeld met placebo. Na stopzetting van roflumilast waren de meeste patiënten na 3 maanden weer op hun oude gewicht.

Het lichaamsgewicht van patiënten met ondergewicht dient gecontroleerd te worden bij elk bezoek. Patiënten dient te worden geadviseerd hun lichaamsgewicht regelmatig te controleren. Bij onverklaarbaar en klinisch zorgwekkend gewichtsverlies dient het gebruik van roflumilast te worden gestaakt en dient het lichaamsgewicht verder te worden gecontroleerd.

Speciale klinische condities

Vanwege het ontbreken van relevante ervaring dient de behandeling met roflumilast niet te worden gestart of dient een bestaande behandeling met roflumilast te worden gestaakt bij patiënten met ernstige immunologische ziekten (bijv. HIV-infectie, multiple sclerose, lupus erythematosus, progressieve multifocale leuko-encefalopathie), ernstige acute infectieziekten, kanker (behalve bij basaalcelcarcinoom) of bij patiënten die behandeld worden met immunosuppressieve geneesmiddelen (bijv. methotrexaat, azathioprine, infliximab, etanercept of orale corticosteroiden die langdurig

gebruikt worden; behalve korte-termijn systemische corticosteroiden). Ervaring bij patiënten met latente infecties zoals tuberculose, virale hepatitis, herpes virale infectie en herpes zoster, is beperkt. Patiënten met congestief hartfalen (NYHA graden 3 en 4) werden niet onderzocht en daarom wordt behandeling bij deze patiënten niet aangeraden.

Psychiatrische stoornissen

Roflumilast wordt geassocieerd met een verhoogd risico op psychiatrische stoornissen zoals slapeloosheid, angst, zenuwachtigheid en depressie. Zeldzame gevallen van suïcidale gedachten en gedrag, met inbegrip van suïcide, werden geobserveerd bij patiënten met of zonder voorgeschiedenis van depressie, doorgaans binnen de eerste weken van de behandeling (zie rubriek 4.8). De risico's en de voordelen van het starten of het voortzetten van een behandeling met roflumilast dienen zorgvuldig te worden beoordeeld indien de patiënt zegt psychiatrische symptomen te hebben of vroeger te hebben gehad of indien een gelijktijdige behandeling wordt gepland met andere geneesmiddelen die mogelijk psychiatrische stoornissen veroorzaken. Roflumilast wordt niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van depressie geassocieerd met suïcidale gedachten of gedrag. Patiënten en verzorgers moeten geïnstrueerd worden alle veranderingen in gedrag of stemming en suïcidale gedachten te melden aan de arts. Indien patiënten nieuwe of verergerde psychiatrische symptomen krijgen, of als suïcidale gedachten of een poging tot suïcide worden vastgesteld, wordt aanbevolen de behandeling met roflumilast te stoppen.

Aanhoudende intolerantie

Terwijl bijwerkingen als diarree, misselijkheid, abdominale pijn en hoofdpijn voornamelijk voorkomen tijdens de eerste weken van de behandeling en meestal verdwijnen bij het voortzetten van de behandeling, dient de behandeling met roflumilast opnieuw te worden geëvalueerd in het geval van aanhoudende intolerantie. Dit kan het geval zijn bij speciale groepen die mogelijk een hogere blootstelling hebben, zoals bij Afro-Amerikaanse, niet-rokende vrouwen (zie rubriek 5.2) of bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met CYP1A2/2C19/3A4-inhibitoren (zoals fluvoxamine en cimetidine) of de CYP1A2/3A4-remmer enoxacine (zie rubriek 4.5).

Lichaamsgewicht <60 kg

Een behandeling met roflumilast kan het risico op slaapstoornissen (voornamelijk insomnie) verhogen bij patiënten die bij aanvang een lichaamsgewicht van <60 kg hebben, omdat de totale PDE4-remmende activiteit bij deze patiënten hoger is (zie rubriek 4.8).

Theofylline

Er zijn geen klinische data beschikbaar die een gelijktijdige behandeling met theofylline als onderhoudsbehandeling ondersteunen. Om die reden wordt de combinatiebehandeling met theofylline niet aangeraden.

Lactose

Daxas tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactiestudies werden enkel uitgevoerd bij volwassenen.

Een belangrijke stap in het metabolisme van roflumilast is de N-oxidatie van roflumilast naar roflumilast-N-oxide door CYP3A4 en CYP1A2. Zowel roflumilast als roflumilast-N-oxide hebben een intrinsiek fosfodiësterase 4 (PDE4) remmend effect. Volgend op de toediening van roflumilast wordt daarom de totale PDE4-remming beschouwd als het gecombineerd effect van zowel roflumilast als roflumilast-N-oxide. Interactiestudies met de CYP1A2/3A4-inhibitor enoxacine en de CYP1A2/2C19/3A4-inhibitoren cimetidine en fluvoxamine resulteerden in stijgingen van de totale PDE4-remmende activiteit met respectievelijk 25%, 47% en 59%. De geteste dosis van fluvoxamine was 50 mg. Een combinatie van roflumilast met deze actieve stoffen kan leiden tot een verhoging van

de blootstelling en aanhoudende intolerantie. In dit geval dient de behandeling met roflumilast opnieuw te worden geëvalueerd (zie rubriek 4.4).

Toediening van het cytochroom-P450-enzym-inducerende rifampicine resulteerde in een reductie van ongeveer 60% van de totale PDE4-remmende activiteit. Daarom kan het gebruik van sterke cytochroom-P450 enzym-induceerders (bijv. fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne) de therapeutische werkzaamheid van roflumilast verminderen. De behandeling met roflumilast is daarom niet aanbevolen voor patiënten die sterke cytochroom P450 enzym-induceerders krijgen.

Klinische interactiestudies met CYP3A4-remmers erytromycine en ketoconazol toonden stijgingen van 9% van de totale PDE4-remmende activiteit. Toediening samen met theofylline resulteerde in een stijging van de totale PDE4-remmende activiteit met 8% (zie rubriek 4.4). In een interactiestudie met een oraal contraceptivum dat gestodeen en ethinyloestradiol bevatte, was de totale PDE4-remmende activiteit met 17% toegenomen. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten die deze werkzame stoffen krijgen.

Er werden geen interacties geobserveerd met geïnhaled salbutamol, formoterol, of budesonide en ook niet met oraal montelukast, digoxine, warfarine, sildenafil en midazolam.

Toediening samen met een antacidum (combinatie van aluminiumhydroxide en magnesiumhydroxide) veranderde niets aan de absorptie of farmacokinetiek van roflumilast of zijn N-oxide.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden moet geadviseerd worden om effectieve anticonceptie te gebruiken gedurende de behandeling. Roflumilast wordt niet aanbevolen voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van roflumilast bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Roflumilast wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Het is aangetoond dat roflumilast de placenta passeert bij zwangere ratten.

Borstvoeding

Uit beschikbare farmacokinetische gegevens van dieren blijkt dat roflumilast of zijn metabolieten in melk worden uitgescheiden. Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Roflumilast mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

In een spermatogenese-studie uitgevoerd bij mensen had roflumilast 500 microgram geen effect op de zaadparameters of de voortplantingshormonen gedurende de behandelperiode van 3 maanden en de daaropvolgende behandelingsvrije periode van 3 maanden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Daxas heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In de klinische COPD-studies ondervonden ongeveer 16% van de patiënten bijwerkingen met roflumilast (vergeleken met 5% bij placebo). De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen waren diarree (5,9%), gewichtsverlies (3,4%), misselijkheid (2,9%), abdominale pijn (1,9%) en hoofdpijn

(1,7%). Het merendeel van deze bijwerkingen was mild of matig. Deze bijwerkingen kwamen voornamelijk voor in de eerste weken van de behandeling en verdwenen meestal bij het voortzetten van de behandeling.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In de volgende tabel zijn de bijwerkingen gerangschikt volgens de MedDRA frequentieclassificatie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen met roflumilast in klinische COPD-studies en postmarketingervaring.

Frequentie	Vaak	Soms	Zelden
Systeem Orgaanklasse			
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheid	Angio-oedeem
Endocriene aandoeningen			Gynaecomastie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Gewichtsverlies Verminderde eetlust		
Psychische stoornissen	Insomnia	Angst	Suïcidale gedachten en gedrag* Depressie Zenuwachtigheid Paniekaanval
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Tremor Vertigo Duizeligheid	Dysgeusie
Hartaandoeningen		Hartkloppingen	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Luchtweginfecties (met uitzondering van pneumonie)
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Diarree Misselijkheid Abdominale pijn	Gastritis Braken Gastro-oesofageale refluxziekte Dyspepsie	Haematochezie Constipatie
Lever- en galaandoeningen			Gamma-GT verhoogd Aspartaataminotransferase (ASAT) verhoogd
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag	Urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Spierspasmus en -zwakte Myalgie Rugpijn	Creatinefosfokinasespiegel (CPK) in het bloed verhoogd
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Malaise Asthenie Vermoeidheid	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

*In klinische studies en uit postmarketingervaring werden zeldzame voorvallen van suïcidale gedachten en gedrag, inclusief suïcide, gerapporteerd. Patiënten en verzorgers dienen erop gewezen te worden dat ze de arts op de hoogte moeten stellen van elke suïcidale gedachte (zie ook rubriek 4.4).

Andere speciale populaties

Een hogere incidentie van slaapstoornissen (hoofdzakelijk insomnia) bij patiënten ≥ 75 jaar werd waargenomen in studie RO-2455-404-RD voor patiënten behandeld met roflumilast in vergelijking met patiënten behandeld met placebo (3,9% tegenover 2,3%). De waargenomen incidentie was ook hoger bij patiënten jonger dan 75 jaar behandeld met roflumilast in vergelijking met patiënten behandeld met placebo (3,1% tegenover 2,0%).

Er werd een hogere incidentie van slaapstoornissen (hoofdzakelijk insomnia) waargenomen bij patiënten met een lichaamsgewicht < 60 kg bij aanvang van studie RO-2455-404-RD voor patiënten behandeld met roflumilast in vergelijking met patiënten behandeld met placebo (6,0% tegenover 1,7%). Bij patiënten met een lichaamsgewicht ≥ 60 kg bij aanvang van de studie bedroeg de incidentie 2,5% met roflumilast tegenover 2,2% met placebo.

Gelijktijdige behandeling met langwerkende anticholinergica (LAMA)

Gewichtsverlies, verminderde eetlust, hoofdpijn en depressie werden in studie RO-2455-404-RD vaker waargenomen bij patiënten die gelijktijdig roflumilast en langwerkende anticholinergica (LAMA) kregen in combinatie met inhalatiecorticosteroiden (ICS) en langwerkende B₂-agonisten (LABA), dan bij patiënten die alleen gelijktijdig met roflumilast, ICS en LABA werden behandeld. Het verschil in incidentie tussen roflumilast en placebo was kwantitatief groter met gelijktijdig toegediende LAMA voor gewichtsverlies (7,2% tegenover 4,2%), verminderde eetlust (3,7% tegenover 2,0%), hoofdpijn (2,4% tegenover 1,1%) en depressie (1,4% tegenover -0,3%).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

Gedurende fase-I-studies werden de volgende symptomen met een verhoogde frequentie geobserveerd na een enkele orale dosis van 2500 microgram en een enkele dosis van 5000 microgram (10 maal de aanbevolen dosis): hoofdpijn, maagdarmsstelselaandoeningen, duizeligheid, hartkloppingen, licht gevoel in het hoofd, klamheid en arteriële hypotensie.

Behandeling

In het geval van een overdosis, wordt aanbevolen om passende ondersteunende medische zorg te bieden. Aangezien roflumilast een sterke eiwitbinding heeft, is hemodialyse waarschijnlijk geen efficiënte methode om roflumilast te verwijderen. Het is onbekend of roflumilast dialyseerbaar is door peritoneale dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Middelen voor obstructieve aandoeningen van de luchtwegen, overige systemische middelen voor obstructieve aandoeningen van de luchtwegen, ATC-code: R03DX07

Werkingsmechanisme

Roflumilast is een PDE4-inhibitor, een niet-steroïde, ontstekingsremmende werkzame stof ontwikkeld om zowel systemische als pulmonale inflammatie geassocieerd met COPD te behandelen. Het werkingsmechanisme is de remming van PDE4, een belangrijk cyclisch adenosine monofosfaat (cAMP)-metaboliserend enzym in structurele cellen en ontstekingscellen die belangrijk zijn in de pathogenese van COPD. Roflumilast werkt op PDE4A, 4B en 4D splicing varianten met een vergelijkbare potentie in het nanomolair bereik. De affiniteit voor de PDE4C splicing varianten is 5 tot 10 maal lager. Dit werkingsmechanisme en de selectiviteit zijn ook van toepassing op roflumilast-N-oxide, de belangrijkste actieve metaboliet van roflumilast.

Farmacodynamische effecten

Remming van PDE4 leidt in experimentele modellen tot verhoogde intracellulaire cAMP-concentraties en vermindert COPD-gerelateerde dysfunctie van leukocyten, vasculaire gladde spiercellen in luchtwegen en longen, endotheelcellen en luchtwegepitheelcellen en fibroblasten in experimentele modellen. Bij *in-vitro*-stimulatie van humane neutrofielen, monocyten, macrofagen of lymfocyten onderdrukken roflumilast en roflumilast-N-oxide het vrijkomen van inflammatoire mediators, bijv. leukotriëen B₄, vrije zuurstofradicalen, tumor necrosefactor- α , interferon- γ en granzyme B.

Bij patiënten met COPD reduceert roflumilast sputum neutrofielen. Verder verzwakt roflumilast de toestroom van neutrofielen en eosinofielen in de luchtwegen van de gezonde vrijwilligers die aan endotoxine werden blootgesteld.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In twee identieke 1 jaar durende confirmatieve studies (M2-124 en M2-125) en twee supplementaire 6 maanden durende studies (M2-127 en M2-128) werden in totaal 4768 patiënten gerandomiseerd en behandeld, van wie 2374 met roflumilast. De opzet van de studies was parallel-gegroepeerd, dubbelblind en placebogecontroleerd.

De één jaar durende studies zijn uitgevoerd met patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige tot zeer ernstige COPD [FEV_1 (*forced expiratory volume in one second*) $\leq 50\%$ van voorspelde waarde] geassocieerd met chronische bronchitis, met tenminste één gedocumenteerde exacerbatie in het afgelopen jaar en met symptomen bij aanvang, vastgesteld met hoest- en sputumscores. Langwerkende beta-agonisten (LABA's) waren toegelaten in de studies en werden gebruikt door ongeveer 50% van de studiepopulatie. Kortwerkende anticholinergica (SAMA's) waren toegelaten voor patiënten die geen LABA gebruikten. Rescuemedicatie (salbutamol of albuterol) was toegestaan indien nodig. Het gebruik van inhalatiecorticosteroiden en theofylline was niet toegestaan gedurende de studies. Patiënten zonder voorgeschiedenis van exacerbaties werden uitgesloten.

In een gepoolde analyse van de 1 jaar durende studies M2-124 en M2-125, verbeterde roflumilast 500 microgram eenmaal daags de longfunctie significant vergeleken met placebo, gemiddeld met 48 ml (FEV_1 voor bronchodilatator, primair eindpunt, $p < 0,0001$) en met 55 ml (FEV_1 post-bronchodilatator, $p < 0,0001$). De verbetering in de longfunctie was duidelijk bij het eerste bezoek na 4 weken en werd behouden tot 1 jaar (einde van de behandelingsperiode). De frequentie (per patiënt, per jaar) van matige exacerbaties (waarbij interventie met systemische glucocorticosteroiden nodig is) of ernstige exacerbaties (resulterend in ziekenhuisopname en/of leidende tot de dood) na 1 jaar, was 1,142 met roflumilast en 1,374 met placebo wat overeenkomt met een relatieve risicoreductie van 16,9% (95% CI: 8,2% tot 24,8%) (primair eindpunt, $p = 0,0003$). Effecten waren vergelijkbaar, onafhankelijk van een voorafgaande behandeling met inhalatiecorticosteroiden of onderliggende behandeling met LABA. In de subgroep van patiënten met een voorgeschiedenis van frequente exacerbaties (ten minste 2 exacerbaties in het voorgaande jaar), was de exacerbatiefrequentie 1,526 met roflumilast en 1,941 met placebo wat overeenkomt met een relatieve risicoreductie van 21,3% (95% CI: 7,5% tot 33,1%). Roflumilast deed de frequentie van exacerbaties niet significant afnemen vergeleken met de placebo in de subgroep van de patiënten met matige COPD.

De afname van matige of ernstige exacerbaties bij patiënten met roflumilast en LABA vergeleken met placebo en LABA was gemiddeld 21% ($p = 0,0011$). De respectievelijke afname in exacerbaties gezien in patiënten zonder gelijktijdig LABA-gebruik was gemiddeld 15% ($p = 0,0387$). De sterfte, ongeacht de reden, was even hoog onder patiënten behandeld met placebo of roflumilast (42 doden in elke groep; 2,7% in elke groep; gepoolde analyse).

Een totaal van 2690 patiënten werd geïncludeerd en gerandomiseerd in 2 ondersteunende studies (M2-111 en M2-112) die één jaar duurden. Anders dan in de twee confirmatieve studies was een voorgeschiedenis van chronische bronchitis en van COPD-exacerbaties niet vereist voor de inclusie van patiënten. Inhalatiecorticosteroiden werden gebruikt door 809 (61%) van de met roflumilast behandelde patiënten, terwijl het gebruik van LABA's en theofylline verboden was.

Roflumilast 500 microgram eenmaal daags verbeterde significant de longfunctie vergeleken met placebo, gemiddeld met 51 ml (FEV₁ pre-bronchodilatator, p<0,0001) en met 53 ml (FEV₁ post-bronchodilatator, p<0,0001). De exacerbatiefrequentie (zoals gedefinieerd in de protocollen) was in de afzonderlijke studies niet significant verminderd, in studie M2-111 was de relatieve risicoreductie 13,5% en in studie M2-112 was dat 6,6 % (p= niet significant). Het aantal bijwerkingen was onafhankelijk van gelijktijdige inname van inhalatiecorticosteroiden.

In twee ondersteunende studies die zes maanden duurden (M2-127 en M2-128), waren patiënten geïncludeerd die ten minste 12 maanden voor de studie de diagnose COPD hadden gekregen. In beide studies hadden patiënten matige tot ernstige COPD met irreversibele luchtwegobstructie en een FEV₁ van 40% tot 70% van de voorspelde waarde. Roflumilast- of placebobehandeling werd toegevoegd aan de onderhoudsbehandeling met een langwerkende bronchusverwijder, meer specifiek salmeterol in studie M2-127 en tiotropium in studie M2-128. In de twee zes maanden durende studies was de FEV₁ pre-bronchodilatator significant verbeterd met 49 ml (primaire eindpunt, p<0,0001) bovenop het bronchodilatator effect van de gelijktijdige behandeling met salmeterol in studie M2-127 en met 80 ml (primaire eindpunt, p<0,0001) bovenop de gelijktijdige behandeling met tiotropium in studie M2-128.

De studie RO-2455-404-RD werd één lang jaar uitgevoerd bij COPD-patiënten met een FEV₁ (pre-bronchodilatator) <50% van de voorspelde normale waarde bij aanvang en een voorgeschiedenis van frequente exacerbaties. Het onderzoek bestudeerde het effect van roflumilast op de frequentie van COPD-exacerbaties bij patiënten behandeld met vaste combinaties van LABA en inhalatiecorticosteroiden, in vergelijking met placebo. In totaal werden 1935 patiënten gerandomiseerd naar dubbelblinde medicatie. Ongeveer 70% van de patiënten gebruikte ook een langwerkend anticholinergicum (LAMA) tijdens het gehele onderzoek. Het primaire eindpunt was afname van het aantal matige of ernstige COPD-exacerbaties per patiënt per jaar. De frequentie van ernstige COPD-exacerbaties en veranderingen in FEV₁ werden geëvalueerd als voornaamste secundaire eindpunten.

Tabel 2. Samenvatting van de eindpunten van COPD-exacerbaties in studie RO-2455-404-RD

Ernst van exacerbaties	Analysemodel	Roflumilast (N=969) Frequentie (n)	Placebo (N=966) Frequentie (n)	Verhouding roflumilast/placebo			2-zijdige p-waarde
				Frequentieratio	Verandering (%)	95% BI	
Matig of ernstig	Poisson-regressie	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753, 1,002	0,0529
Matig	Poisson-regressie	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775, 1,078	0,2875
Ernstig	Negatief binomiale regressie	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601, 0,952	0,0175

Er was een lichte daling van het aantal matige of ernstige exacerbaties bij patiënten die werden behandeld met roflumilast in vergelijking met placebo over een periode van 52 weken, maar die was niet statistisch significant (Tabel 2). Een vooraf gespecificeerde sensitiviteitsanalyse aan de hand van het model met negatief binomiale regressie liet een statistisch significant verschil zien van -14,2% (frequentieratio: 0,86; 95% BI: 0,74 tot 0,99).

De frequentieratio's van de per-protocolanalyse met Poisson-regressie en de niet-significante intention-to-treatanalyse met Poisson-regressie en sensitiviteit voor uitval bedroegen respectievelijk 0,81 (95% BI: 0,69 tot 0,94) en 0,89 (95% BI: 0,77 tot 1,02).

Afnames werden bereikt in de subgroep met patiënten die gelijktijdig met LAMA werd behandeld (frequentieratio: 0,88; 95% BI: 0,75 tot 1,04) en in de subgroep die niet met LAMA werd behandeld (frequentieratio: 0,83; 95% BI: 0,62 tot 1,12).

De frequentie van ernstige exacerbaties daalde in de volledige studiepopulatie (frequentieratio: 0,76; 95% BI: 0,60 tot 0,95) met een frequentie van 0,24 per patiënt/jaar in vergelijking met 0,32 per patiënt/jaar bij patiënten behandeld met placebo. Een vergelijkbare daling werd gerealiseerd in de subgroepen patiënten die gelijktijdig met LAMA werden behandeld (frequentieratio: 0,77; 95% BI: 0,60 tot 0,99) en die niet met LAMA werden behandeld (frequentieratio: 0,71; 95% BI: 0,42 tot 1,20).

Roflumilast verbeterde de longfunctie na 4 weken (en het effect hield aan over de periode van 52 weken). De FEV₁ post-bronchodilatator nam voor de roflumilast-groep toe met 52 ml (95% BI: 40, 65 ml) en nam voor de placebogroep af met 4 ml (95% BI: -16,9 ml). De FEV₁ post-bronchodilatator liet een klinisch significante verbetering van 56 ml zien in het voordeel van roflumilast in vergelijking met placebo (95% BI: 38, 73 ml).

Tijdens de dubbelblinde behandelperiode overleden in totaal 17 patiënten (1,8%) in de roflumilast-groep en 18 patiënten (1,9%) in de placebogroep. In elke groep overleden 7 patiënten (0,7%) in elke groep als gevolg van een COPD-exacerbatie. In de roflumilast- en de placebogroep ervoeren respectievelijk 648 patiënten (66,9%) en 572 patiënten (59,2%) ten minste 1 ongewenst effect in de dubbelblinde behandelperiode. De ongewenste effecten waargenomen voor roflumilast in studie RO-2455-404-RD kwamen overeen met de ongewenste effecten die al in rubriek 4.8 zijn opgenomen.

In de roflumilast-groep stopten er meer patiënten met de studiemedicatie dan in de placebogroep (27,6% tegenover 19,8%), ongeacht de reden (risicoratio: 1,40; 95% BI: 1,19 tot 1,65). De voornaamste redenen om te stoppen met de studie waren terugtrekking van de toestemming en gemelde bijwerkingen.

Onderzoek naar titratie van startdosis

De verdraagbaarheid van roflumilast werd geëvalueerd in een 12 weken durend gerandomiseerd, dubbelblind, parallelgroep-onderzoek (RO-2455-302-RD) bij patiënten met ernstige COPD geassocieerd met chronische bronchitis. Bij de screening moesten patiënten in het voorgaande jaar ten minste één exacerbatie hebben gehad en ten minste 12 weken onderhoudsbehandeling voor COPD als gebruikelijke zorg. In totaal werden 1323 patiënten gerandomiseerd voor een behandeling met 500 microgram roflumilast eenmaal daags gedurende 12 weken (n=443), 500 microgram roflumilast om de dag gedurende 4 weken gevolgd door 500 microgram roflumilast eenmaal daags gedurende 8 weken (n=439), of 250 microgram roflumilast eenmaal daags gedurende 4 weken gevolgd door 500 microgram roflumilast eenmaal daags gedurende 8 weken (n=441).

Tijdens de hele studieperiode van 12 weken was het percentage patiënten dat de behandeling om welke reden dan ook beëindigde, statistisch significant lager bij patiënten die eerst gedurende 4 weken eenmaal daags 250 microgram roflumilast en vervolgens gedurende 8 weken eenmaal daags 500 microgram roflumilast kregen (18,4%) dan bij patiënten die gedurende 12 weken eenmaal daags 500 microgram roflumilast kregen (24,6%; odds ratio 0,66, 95% BI [0,47; 0,93], p=0,017). Het percentage patiënten dat stopte met de behandeling verschilde niet significant tussen patiënten die de eerste 4 weken om de dag 500 microgram en de 8 weken erna eenmaal daags 500 microgram kregen en patiënten die gedurende 12 weken eenmaal daags 500 microgram kregen. Het percentage patiënten dat een tijdens de behandeling optredende, relevante bijwerking van het geneesmiddel ervoer (Treatment Emergent Adverse Event, TEAE), gedefinieerd als diarree, misselijkheid, hoofdpijn, verminderde eetlust, slapeloosheid en buikpijn (secundair eindpunt), was statistisch nominaal significant lager bij patiënten die eerst 4 weken eenmaal daags 250 microgram roflumilast en daarna gedurende 8 weken eenmaal daags 500 microgram kregen (45,4%) dan bij patiënten die gedurende 12 weken eenmaal daags 500 microgram roflumilast kregen (54,2%, odds ratio 0,63, 95% BI [0,47; 0,83], p=0,001). De frequentie waarmee relevante TEAEs gemeld werden, was statistisch niet significant verschillend tussen patiënten die eerst 4 weken om de dag 500 microgram en vervolgens gedurende 8 weken

eenmaal daags 500 microgram roflumilast kregen en patiënten die gedurende 12 weken eenmaal daags 500 microgram roflumilast kregen.

Patiënten die een dosering van eenmaal daags 500 microgram kregen, hadden een mediaan PDE4-remmend effect van 1,2 (0,35; 2,03) en patiënten die een dosering van eenmaal daags 250 microgram kregen, hadden een mediaan PDE4-remmend effect van 0,6 (0,20, 1,24). Langdurige toediening van de dosering met 250 microgram kan leiden tot onvoldoende PDE4-remming voor klinische werkzaamheid. Eenmaal daags 250 microgram is een sub-therapeutische dosering die alleen de eerste 28 dagen als startdosering moet worden gebruikt (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Pediatrische patiënten

Het Europese Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met roflumilast in alle subgroepen van pediatrische patiënten met chronische obstructieve pulmonale ziekte (COPD) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Roflumilast wordt bij de mens uitgebreid gemetaboliseerd, met de vorming van een belangrijke farmacodynamische actieve metaboliet, roflumilast-N-oxide. Aangezien zowel roflumilast als roflumilast-N-oxide bijdragen tot het PDE4-remmend effect *in vivo* zijn de farmacokinetische beschouwingen gebaseerd op het totale PDE4-remmend effect (d.w.z. totale blootstelling aan roflumilast en roflumilast-N-oxide).

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van roflumilast na een orale dosis van 500 microgram is ongeveer 80%. Maximale plasmaconcentraties van roflumilast worden typisch ongeveer één uur (spreiding van 0,5 tot 2u) na inname op een nuchtere maag bereikt. De maximumconcentratie van de N-oxide metaboliet wordt bereikt na ongeveer acht uur (spreiding van 4 tot 13u). Voedselinname heeft geen effect op de totale PDE4-remmende activiteit maar verlengt de tijd tot de maximumconcentratie (t_{max}) van roflumilast met één uur en reduceert de C_{max} met ongeveer 40%. De C_{max} en t_{max} van roflumilast-N-oxide blijven echter ongewijzigd.

Distributie

De plasma-eiwit-binding van roflumilast en de N-oxide metaboliet is respectievelijk ongeveer 99% en 97%. Het distributievolume voor een enkele dosis van 500 microgram roflumilast is ongeveer 2,9 l/kg. Vanwege zijn fysicochemische eigenschappen wordt roflumilast gemakkelijk verdeeld over de organen en de weefsels inclusief vetweefsel van muizen, hamsters en ratten. Een vroege distributiefase met een sterke penetratie in de weefsels wordt gevolgd door een sterke eliminatiefase uit het vetweefsel, meest waarschijnlijk vanwege uitgesproken afbraak van het oorspronkelijke product naar roflumilast-N-oxide. Deze studies bij ratten met radioactief gemerkte roflumilast wijzen ook op enige passage door de bloedhersenbarrière. Er is geen bewijs voor een specifieke accumulatie of retentie van roflumilast of zijn metabolieten in organen en vetweefsel.

Biotransformatie

Roflumilast wordt uitgebreid gemetaboliseerd via Fase-I (cytochroom P450) en Fase-II (conjugatie) reacties. De N-oxide metaboliet is de belangrijkste metaboliet in menselijk plasma. Het AUC van de N-oxide metaboliet in plasma is gemiddeld ongeveer 10 maal groter dan de AUC van roflumilast in plasma. Daarom wordt gedacht dat de N-oxide metaboliet de belangrijkste bijdrage levert aan de totale PDE4 remmende activiteit *in vivo*.

In-vitro-studies en klinische interactiestudies doen vermoeden dat de omzetting van roflumilast in zijn N-oxide metaboliet wordt gemedieerd door CYP1A2 en 3A4. Volgens verdere *in-vitro*-resultaten in humane levermicrosomen, remmen therapeutische plasmaconcentraties van roflumilast en roflumilast-N-oxide CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 of 4A9/11 niet. Daarom is de kans op relevante interacties met stoffen gemetaboliseerd door deze P450-enzymen gering. Verder lieten *in-*

in vitro-studies geen inductie zien van CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 of 3A4/5 door roflumilast, en slechts een zwakke inductie van CYP2B6.

Eliminatie

De plasmaklaring na een kortdurende intraveneuze infusie van roflumilast is ongeveer 9,6 l/h. Na een orale dosis zijn de mediane effectieve plasmahalfwaardetijden van roflumilast en zijn N-oxide metaboliet respectievelijk ongeveer 17 en 30 uur. *Steady state* plasmaconcentraties van roflumilast en zijn N-oxide metaboliet worden bereikt na ongeveer 4 dagen voor roflumilast en 6 dagen voor roflumilast-N-oxide op basis van een eenmaal daagse dosering. Na intraveneuze of orale toediening van radioactief gemerkte roflumilast werd ongeveer 20% van de radioactiviteit teruggevonden in de faeces en ongeveer 70% in de urine als inactieve metabolieten.

Lineariteit/ non-lineariteit

De farmacokinetiek van roflumilast en zijn N-oxide metaboliet is dosisproportioneel bij doseringen van 250 microgram tot 1.000 microgram.

Speciale populaties

Bij ouderen, vrouwen en niet-Kaukasiërs was de totale PDE4-remmende activiteit verhoogd. De totale PDE4-remmende activiteit was iets lager bij rokers. Geen van deze veranderingen werd beschouwd als klinisch relevant. Er is geen dosisaanpassing nodig voor deze patiënten. Een combinatie van factoren zoals bij Afro-Amerikaanse, niet-rokende vrouwen, kan leiden tot een verhoogde blootstelling en aanhoudende intolerantie. In dat geval dient de behandeling met roflumilast opnieuw te worden geëvalueerd (zie rubriek 4.4).

In studie RO-2455-404-RD bleek dat de totale PDE4-remmende activiteit, bepaald op basis van ongebonden fracties *ex vivo*, 15% hoger was bij patiënten ≥ 75 jaar en 11% hoger bij patiënten met een lichaamsgewicht < 60 kg bij aanvang van de studie, in vergelijking met de totale studiepopulatie (zie rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie

De totale PDE4-remmende activiteit was 9% lager bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 10-30 ml/min.). Een dosisaanpassing is niet noodzakelijk.

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van roflumilast 250 microgram éénmaal per dag werd getest bij 16 patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie geclassificeerd als Child-Pugh A en B. Bij deze patiënten was de totale PDE4-remmende activiteit ongeveer 20% hoger bij de patiënten met Child-Pugh A en ongeveer 90% hoger bij de patiënten met Child-Pugh B. Simulaties suggereren dosisproportionaliteit tussen roflumilast 250 en 500 microgram in patiënten met milde en matige leverinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met Child-Pugh A (zie rubriek 4.2). Patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie geclassificeerd als Child-Pugh B of C dienen roflumilast niet te nemen (zie rubriek 4.3)

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is geen bewijs voor een immunotoxisch, huidsensitiserend of fototoxisch potentieel.

Een lichte vermindering van de mannelijke vruchtbaarheid werd gezien in combinatie met epididymale toxiciteit bij ratten. Er waren geen epididymale toxiciteit of veranderingen in de zaadparameters aanwezig bij andere knaagdieren of niet-knaagdiersoorten, inclusief apen, ondanks hogere blootstellingen.

In één van de twee embryofetale ontwikkelingsstudies bij ratten werd een hogere incidentie gezien van onvolledige schedelbotossificatie bij een dosis die maternale toxiciteit veroorzaakt. In één van de drie studies bij ratten naar vruchtbaarheid en embryofetale ontwikkeling werden post-implantatieverliezen gezien. Post-implantatieverliezen werden niet waargenomen bij konijnen. Verlenging van de dracht werd waargenomen bij muizen.

De relevantie van deze bevindingen voor de mens is onbekend.

De meest relevante bevindingen in veiligheidsfarmacologie- en toxicologiestudies traden op bij doseringen en blootstellingen hoger dan doseringen voor klinisch gebruik. Deze bevindingen bestonden voornamelijk uit gastro-intestinale klachten d.w.z. overgeven, verhoogde gastrische secretie, gastrische erosies, intestinale ontstekingen) en cardiale bevindingen (d.w.z. focale bloedingen, hemosiderine afzettingen en lymfo-hystiocytische celfiltratie in de rechter atria van honden, en verlaagde bloeddruk en verhoogde hartslag bij ratten, cavia's en honden).

Knaagdierspecifieke toxiciteit in de nasale mucosa werd geobserveerd bij toxiciteitsstudies bij herhaalde dosering en carcinogeniciteitsstudies. Dit effect lijkt een gevolg te zijn van een ADCP (4-amino-3,5-dichloro-pyridine) N-oxide tussenproduct, dat specifiek wordt gevormd in de olfactorisch mucosa van knaagdieren, met een speciale bindingsaffiniteit in deze soorten (d.w.z. muis, rat en hamster).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern

Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Povidon
Magnesiumstearaat

Omhuiling

Hypromellose
Macrogol 4000
Titaandioxide (E171)
IJzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC aluminium blisterverpakkingen in verpakkingen van 10, 14, 28, 30, 84, 90 of 98 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/10/636/001-007

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 juli 2010
Datum van laatste verlenging: 24 april 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Takeda GmbH
Production Site Oranienburg
Lehnitzstraße 70-98
16515 Oranienburg
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De Houder van de Vergunning voor het in Handel brengen dient een akkoord te hebben met de nationale bevoegde instantie over de inhoud en de vorm van het geüpdatete educatief materiaal.

De Houder van de Vergunning voor het in Handel brengen dient te garanderen dat alle beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg waarvan wordt verwacht dat ze Daxas zullen voorschrijven, een up-to-date educatief dossier hebben ontvangen.

Het educatief dossier dient het volgende te bevatten:

- Samenvatting van de Productkenmerken en bijsluiters van Daxas
- Educatief materiaal voor de arts.
- Kopieën van de patiëntenkaart om mee te geven aan de patiënten of verzorgers vóór ze Daxas ontvangen.

Het educatief materiaal voor de voorschrijver dient informatie te bevatten over de volgende hoofdelementen:

- De goedgekeurde precieze indicatie.
- Het feit dat Daxas niet geïndiceerd is voor de behandeling van COPD-patiënten buiten de goedgekeurde indicatie, noch voor de behandeling van patiënten met astma of alpha-1-antitrypsine-deficiëntie.
- De noodzaak om patiënten te informeren over de risico's van Daxas en de voorzorgsmaatregelen voor een veilig gebruik inclusief:
 - Het risico op gewichtsverlies bij patiënten met ondergewicht en de noodzaak om het lichaamsgewicht te monitoren bij elk bezoek en de behandeling te stoppen bij het optreden van een onverklaarbaar en klinisch zorgwekkend gewichtsverlies. Patiënten dient geadviseerd te worden om zichzelf met regelmatige tussentijd te wegen en het gewicht bij te houden op de patiëntenkaart.
 - Het risico op psychiatrische stoornissen zoals insomnia, angst, depressie bij patiënten die Daxas hebben ontvangen en het potentieel risico op suïcide. Zeldzame gevallen van suïcidale gedachten en gedrag, met inbegrip van suïcide, werden geobserveerd bij patiënten met en zonder een voorgeschiedenis van depressie, doorgaans in de eerste weken van de behandeling. Artsen dienen zorgvuldig de baten-risicobalans van deze behandeling te evalueren bij patiënten met bestaande psychiatrische symptomen of met een voorgeschiedenis van depressie. Daxas wordt niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van depressie geassocieerd met suïcidale gedachten of gedrag. Indien patiënten lijden aan nieuwe of verergerde psychiatrische symptomen, of suïcidale gedachten of een poging tot suïcide worden geïdentificeerd, wordt aanbevolen om de behandeling met Daxas te stoppen.
- Patiënten en verzorgers dient verzocht te worden om elke verandering in het gedrag of de gemoedstoestand van de patiënt of suïcidale gedachten te melden.
- Het potentieel risico op kwaadaardige tumoren en het gebrek aan ervaring bij patiënten met een voorgeschiedenis van kanker. Daxas dient niet te worden gestart of dient te worden gestopt bij patiënten met kanker (behalve bij basaalcelcarcinoom).
- Dat verhoogde blootstelling kan voorkomen bij bepaalde groepen en dat dit het risico op aanhoudende intolerantie verhoogt:
 - Speciale groepen die een hogere PDE4 remming vertonen zoals Afro-Amerikaanse, niet-rokende vrouwen;
 - Patiënten die gelijktijdig worden behandeld met CYP1A2/2C19/3A4-remmers (zoals fluvoxamine en cimetidine) of CYP1A2/3A4remmers (zoals enoxacine).
- Het potentieel risico op infecties: Daxas dient niet te worden gestart, of de behandeling dient te worden gestopt bij patiënten met ernstige acute infectieziekten. De beperkte ervaring bij patiënten met latente infecties zoals tuberculose, virale hepatitis of herpesinfecties.

- Het gebrek aan ervaring bij patiënten met HIV-infectie of actieve hepatitis, met ernstige immunologische ziekten (o.a. multiple sclerose, lupus erythematosus, multifocale leukoencefalopathie) of die behandeld worden met immunosuppressieve geneesmiddelen (andere dan korte-termijn systemische corticosteroïden) en dat Daxas niet gestart dient te worden of moet worden gestopt bij deze patiënten.
- Het potentieel cardiaal risico: Daxas werd niet onderzocht bij patiënten met congestief hartfalen (NYHA graden 3 en 4) en daarom wordt de behandeling van deze populatie niet aangeraden.
- De beperkte of ontbrekende informatie bij patiënten met leverfunctiestoornissen. Patiënten met matige of ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh B of C) dienen geen Daxas in te nemen. De klinische data bij patiënten met milde leverfunctiestoornissen zijn onvoldoende om een dosisaanpassing aan te bevelen en voorzichtigheid dient in acht te worden genomen bij patiënten met milde leverfunctiestoornissen (Child-Pugh A).
- Het gebrek aan klinische data om de combinatie met theofylline te ondersteunen en het feit dat dergelijke combinatie niet aanbevolen wordt.

Patiëntenkaart

De patiëntenkaart dient de volgende hoofdelementen te bevatten:

Dat patiënten hun arts op de hoogte moeten brengen indien ze een voorgeschiedenis hebben van één van de volgende aandoeningen:

- kanker
- insomnie, angst, depressie, suïcidale gedachten of gedrag
- multiple sclerose of SLE
- infectie met tuberculose, herpes, hepatitis, HIV

Dat de patiënten of hun verzorgers hun arts dienen te informeren indien de patiënt symptomen ontwikkelt die wijzen op:

- insomnie, angst, depressie, veranderingen in gedrag of gemoedstoestand, suïcidale gedachten of gedrag
- ernstige infectie

Dat de patiënten hun arts dienen te informeren indien ze andere geneesmiddelen gebruiken.

Dat Daxas gewichtsverlies kan veroorzaken en dat patiënten zich regelmatig moeten wegen en hun gewicht moeten bijhouden op de patiëntenkaart.

De patiëntenkaart dient een ruimte te bevatten waar patiënten hun gewicht kunnen bijhouden en de datum waarop ze zichzelf hebben gewogen en er dient hen te worden gevraagd om hun patiëntenkaart mee te nemen bij elk bezoek.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder neemt onderstaande maatregelen, binnen het gestelde tijdsschema:

Beschrijving	Uiterste datum
ANX 2.1 – De vergunninghouder verbindt er zich toe een lange-termijn vergelijkende observationele veiligheidsstudie uit te voeren. Deze studie moet geschikt zijn om de incidenties van mortaliteit te wijten aan alle oorzaken, grote cardiovasculaire voorvallen, nieuwe diagnose van kanker, hospitalisatie te wijten aan alle oorzaken, hospitalisatie gerelateerd aan respiratoire ziekte, zelfmoord of hospitalisatie naar aanleiding van een zelfmoordpoging, en nieuwe diagnose van depressie, tuberculose of virale hepatitis B of C bij COPD-patiënten behandeld met roflumilast te vergelijken met COPD-patiënten niet behandeld met roflumilast.	Interim studierapporten – met elke PSUR Finaal studierapport tegen 31/03/2021.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS VOOR BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Daxas 250 microgram tabletten
roflumilast

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 250 microgram roflumilast.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie bijsluiters voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 tabletten – 28-daagse startverpakking.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiters.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/10/636/008 28 tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

daxas 250 mcg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS VOOR BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Daxas 500 microgram filmomhulde tabletten
roflumilast

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 500 microgram roflumilast

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
84 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

daxas 500 mcg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Daxas 250 microgram tabletten
roflumilast

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca (AstraZeneca-logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Daxas 500 microgram tabletten
roflumilast

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca (AstraZeneca-logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

KALENDERBLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Daxas 500 microgram tabletten
roflumilast

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca (AstraZeneca-logo)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

maandag dinsdag woensdag donderdag vrijdag zaterdag zondag

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Daxas 250 microgram tabletten Roflumilast

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Daxas en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Daxas en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Daxas bevat het actieve bestanddeel roflumilast, een ontstekingsremmend geneesmiddel dat een fosfodiësterase-4-remmer wordt genoemd. Roflumilast vermindert de activiteit van fosfodiësterase-4, een eiwit dat van nature voorkomt in lichaamscellen. Wanneer de activiteit van dit eiwit verminderd is, is er minder ontsteking in de longen. Dit helpt bij het verminderen van de luchtwegvernauwingen die voorkomen bij **chronische obstructieve longziekte (COPD)**. Dus Daxas verlicht ademhalingsproblemen.

Daxas wordt gebruikt voor de onderhoudsbehandeling van ernstige COPD bij volwassenen die in het verleden regelmatig verergering hadden van hun COPD-symptomen (zogenaamde exacerbaties) en die chronische bronchitis hebben. COPD is een chronische aandoening van de longen die leidt tot het vernauwen van de luchtwegen (obstructie) en het opzwellen en irriteren van de wanden van de smalle luchtwegen (ontsteking). Dat geeft symptomen zoals hoesten, piepen, beklemming van de borst of ademhalingsproblemen. Daxas dient gebruikt te worden in combinatie met luchtwegverwijders.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft matige of ernstige leverproblemen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

Plotse aanvallen van benauwdheid

Daxas is niet bedoeld voor de behandeling van plotse aanvallen van benauwdheid (acute bronchospasmen). Om een plotse aanval van benauwdheid te verlichten, is het erg belangrijk dat uw arts u een ander geneesmiddel voorschrijft zodat u altijd zo'n aanval kunt behandelen. Daxas helpt dan niet.

Lichaamsgewicht

U dient uw lichaamsgewicht regelmatig te controleren. Overleg met uw arts indien u tijdens inname van dit geneesmiddel een onbedoelde afname in lichaamsgewicht waarneemt (niet gerelateerd aan een dieet of een oefenprogramma).

Andere ziekten

Daxas wordt niet aangeraden als u een of meer van de volgende ziekten hebt:

- ernstige immunologische ziekten (ernstige aandoeningen met betrekking tot het afweersysteem) zoals een HIV-infectie, multipele sclerose (MS), lupus erythematosus (LE), of progressieve multifocale leukoencefalopathie (PML)
- ernstige acute infectieziekten zoals tuberculose of acute leverontsteking
- kanker (behalve basaalcelcarcinoom, een traag groeiend type van huidkanker)
- of ernstige verstoring van de hartfunctie

Er is te weinig relevante ervaring met Daxas onder deze condities. U dient te overleggen met uw arts, indien één van deze ziekten bij u is vastgesteld.

De ervaring is ook beperkt bij patiënten met een eerdere diagnose van tuberculose, virale leverontsteking, een infectie met het herpesvirus of gordelroos (herpes zoster). Raadpleeg uw arts als u een van deze ziekten hebt.

Symptomen waarvan u zich bewust moet zijn

U kunt diarree, misselijkheid, buikpijn of hoofdpijn ervaren gedurende de eerste weken van behandeling met Daxas. Overleg met uw arts indien deze bijwerkingen niet verdwijnen binnen de eerste weken van behandeling.

Daxas wordt niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van depressie die samengaat met zelfmoordgedachten of -gedrag. U kunt ook slapeloosheid, angst, zenuwachtigheid of een depressieve gemoedstoestand ervaren. Informeer uw arts vóór het starten van een behandeling met Daxas, als u lijdt aan dergelijke symptomen en over bijkomende geneesmiddelen die u mogelijk neemt. Sommige van deze geneesmiddelen zouden de kans op deze bijwerkingen kunnen verhogen. U of uw verzorger dient ook onmiddellijk uw arts op de hoogte te stellen mocht u veranderingen in gedrag of gemoedstoestand ondervinden of zelfmoordgedachten hebben.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Daxas dient niet gebruikt te worden bij kinderen en jongvolwassenen jonger dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Daxas nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. In het bijzonder de volgende:

- een geneesmiddel dat theofylline (een geneesmiddel gebruikt om ziekten van het ademhalingsstelsel te behandelen) bevat, of
- een geneesmiddel gebruikt voor de behandeling van ziekten met betrekking tot het afweersysteem zoals methotrexaat, azathioprine, infliximab, etanercept, of orale corticosteroiden die langdurig genomen dienen te worden
- een geneesmiddel dat fluvoxamine (een geneesmiddel om angststoornissen en depressie te behandelen), enoxacine (een geneesmiddel om bacteriële infecties te behandelen) of cimetidine (een geneesmiddel om maagzweren of zuurbranden te behandelen) bevat.

Het effect van Daxas kan verminderd worden indien het ingenomen wordt samen met rifampicine (een antibioticum) of met fenobarbital, carbamazepine of fenytoïne (geneesmiddelen meestal voorgeschreven voor de behandeling van epilepsie). Vraag uw arts om advies.

Daxas kan ingenomen worden in combinatie met andere geneesmiddelen die gebruikt worden in de behandeling van COPD, zoals via inhalatie of via de mond in te nemen corticosteroiden of luchtwegverwijders (bronchodilatoren). Stop niet met de inname van deze geneesmiddelen of verminder hun dosis niet tenzij op advies van uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

Neem Daxas niet in indien u zwanger bent, denkt zwanger te zijn, zwanger wilt worden of borstvoeding geeft. U mag niet zwanger worden gedurende de behandeling met dit geneesmiddel en dient een doeltreffende anticonceptiemethode te gebruiken, omdat Daxas schadelijk kan zijn voor de ongeboren baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Daxas heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Daxas bevat lactose

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

- **De eerste 28 dagen** - de aanbevolen startdoserings is eenmaal per dag één tablet van 250 microgram.
 - De startdoserings is een lage dosering om uw lichaam te laten wennen aan het geneesmiddel voordat u begint met het nemen de volledige dosering. Bij deze lage dosering zal u niet het volledige effect van het geneesmiddel krijgen. Daarom is het belangrijk dat u na 28 dagen overgaat naar de volledige dosering (genaamd ‘onderhoudsdosering’)
- **Na 28 dagen** - de aanbevolen onderhoudsdosering is eenmaal per dag één tablet van 500 microgram .

Slik de tablet door met wat water. U mag dit geneesmiddel innemen met of zonder voedsel. Neem de tablet elke dag op hetzelfde tijdstip in.

Het kan nodig zijn om Daxas gedurende enkele weken in te nemen voordat gunstig effect bereikt wordt.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer tabletten hebt genomen dan zou moeten, dan kunt u de volgende symptomen ervaren: hoofdpijn, misselijkheid, diarree, duizeligheid, hartkloppingen, een licht gevoel in het hoofd, klamheid en lage bloeddruk. Raadpleeg uw arts of apotheker onmiddellijk. Neem indien mogelijk uw geneesmiddel en deze bijsluiter mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Indien u vergeten bent een tablet te nemen op het gebruikelijke tijdstip, neem de tablet dan in zodra u eraan denkt op dezelfde dag. Indien u op een dag vergeten bent een tablet Daxas te nemen, gaat u gewoon de volgende dag door met de volgende tablet zoals gebruikelijk. Neem het geneesmiddel steeds in op het gebruikelijke tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Om uw longfunctie onder controle te houden, is het belangrijk dat u Daxas blijft innemen zolang als voorgeschreven door uw arts, ook wanneer u geen symptomen hebt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

U kunt diarree, misselijkheid, maagpijn en hoofdpijn ervaren tijdens de eerste weken van de behandeling met Daxas. Raadpleeg uw arts als deze bijwerkingen niet verdwijnen binnen de eerste weken van de behandeling.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn. In klinische studies en vanuit ervaring opgedaan nadat dit middel op de markt is gebracht, werden zeldzame gevallen van zelfmoordgedachten en -gedrag (inclusief zelfmoord) gerapporteerd. Stel uw arts onmiddellijk op de hoogte als u zelfmoordgedachten hebt. U kunt ook slapeloosheid (vaak), angst (soms), nervositeit (zelden), paniekaanval (zelden) of depressieve stemming (zelden) ervaren.

In sommige gevallen kunnen allergische reacties optreden. Allergische reacties kunnen de huid aantasten en in zeldzame gevallen zwelling veroorzaken van de oogleden, het gezicht, de lippen en de tong, mogelijk leidend tot ademhalingsmoeilijkheden en/of een daling van de bloeddruk en versnelde hartslag. Stop met het innemen van Daxas in geval van een allergische reactie en neem onmiddellijk contact op met uw arts, of ga onmiddellijk naar de spoedafdeling van het dichtsbijzijnde ziekenhuis. Neem al uw geneesmiddelen en deze bijsluiter mee en geef alle informatie over de geneesmiddelen die u momenteel neemt.

Andere bijwerkingen zijn:

Vaak voorkomende bijwerking (kan voorkomen bij 1 op 10 personen)

- diarree, misselijkheid, maagpijn
- gewichtsverlies, afname van eetlust
- hoofdpijn

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 op 100 personen)

- beven, draaiduizeligheid (vertigo), duizeligheid
- gewaarwording van snelle of onregelmatige hartslag (palpitaties)
- maagontsteking, braken
- zure oprispingen (zure reflux), spijsverteringsstoornis door overlading van de maag (indigestie)
- huiduitslag
- spierpijn, spierzwakte of -krampen
- rugpijn
- gevoel van zwakte of vermoeidheid, gevoel van onwel zijn.

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 op 1.000 personen)

- borstvergroting bij mannen
- verminderde smaak
- luchtweginfecties (uitgezonderd longontsteking)
- bloederige stoelgang, constipatie
- verhoging van lever- of spierenzymes (gezien bij bloedonderzoek)
- rode bultjes op de huid (urticaria).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is roflumilast.

Elke Daxas 250 microgram tablet bevat 250 microgram roflumilast. De andere stoffen in dit middel zijn lactosemonohydraat (zie rubriek 2 onder “Daxas bevat lactose”), maïszetmeel, povidone, magnesiumstearaat.

Hoe ziet Daxas eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Daxas 250 microgram tabletten zijn wit tot gebroken wit, bedrukt met “D” aan één zijde en “250” aan de andere zijde.

Elke verpakking bevat 28 tabletten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

Fabrikant

Takeda GmbH
Production Site Oranienburg
Lehnitzstraße 70-98,
16515 Oranienburg
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Simesa S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Deze bijsluiter is goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Daxas 500 microgram filmomhulde tabletten Roflumilast

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Daxas en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Daxas en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Daxas bevat het actieve bestanddeel roflumilast, een ontstekingsremmend geneesmiddel dat een fosfodiësterase-4-remmer wordt genoemd. Roflumilast vermindert de activiteit van fosfodiësterase-4, een eiwit dat van nature voorkomt in lichaamscellen. Wanneer de activiteit van dit eiwit verminderd is, is er minder ontsteking in de longen. Dit helpt bij het verminderen van de luchtwegvernauwingen die voorkomen bij **chronische obstructieve longziekte (COPD)**. Dus Daxas verlicht ademhalingsproblemen.

Daxas wordt gebruikt voor de onderhoudsbehandeling van ernstige COPD bij volwassenen die in het verleden regelmatig verergering hadden van hun COPD-symptomen (zogenaamde exacerbaties) en die chronische bronchitis hebben. COPD is een chronische aandoening van de longen die leidt tot het vernauwen van de luchtwegen (obstructie) en het opzwellen en irriteren van de wanden van de smalle luchtwegen (ontsteking). Dat geeft symptomen zoals hoesten, piepen, beklemming van de borst of ademhalingsproblemen. Daxas dient gebruikt te worden in combinatie met luchtwegverwijders.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft matige of ernstige leverproblemen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

Plotse aanvallen van benauwdheid

Daxas is niet bedoeld voor de behandeling van plotse aanvallen van benauwdheid (acute bronchospasmen). Om een plotse aanval van benauwdheid te verlichten, is het erg belangrijk dat uw arts u een ander geneesmiddel voorschrijft zodat u altijd zo'n aanval kunt behandelen. Daxas helpt dan niet.

Lichaamsgewicht

U dient uw lichaamsgewicht regelmatig te controleren. Overleg met uw arts indien u tijdens inname van dit geneesmiddel een onbedoelde afname in lichaamsgewicht waarneemt (niet gerelateerd aan een dieet of een oefenprogramma).

Andere ziekten

Daxas wordt niet aangeraden als u een of meer van de volgende ziekten hebt:

- ernstige immunologische ziekten (ernstige aandoeningen met betrekking tot het afweersysteem) zoals een HIV-infectie, multipale sclerose (MS), lupus erythematosus (LE), of progressieve multifocale leukoencephalopathie (PML)
- ernstige acute infectieziekten zoals tuberculose of acute leverontsteking
- kanker (behalve basaalcelcarcinoom, een traag groeiend type van huidkanker)
- of ernstige verstoring van de hartfunctie

Er is te weinig relevante ervaring met Daxas onder deze condities. U dient te overleggen met uw arts indien één van deze ziekten bij u is vastgesteld.

De ervaring is ook beperkt bij patiënten met een eerdere diagnose van tuberculose, virale leverontsteking, een infectie met het herpesvirus of gordelroos (herpes zoster). Raadpleeg uw arts als u een van deze ziekten hebt.

Symptomen waarvan u zich bewust moet zijn

U kunt diarree, misselijkheid, buikpijn of hoofdpijn ervaren gedurende de eerste weken van behandeling met Daxas. Overleg met uw arts indien deze bijwerkingen niet verdwijnen binnen de eerste weken van behandeling.

Daxas wordt niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van depressie die samengaat met zelfmoordgedachten of -gedrag. U kunt ook slapeloosheid, angst, zenuwachtigheid of een depressieve gemoedstoestand ervaren. Informeer uw arts vóór het starten van een behandeling met Daxas, als u lijdt aan dergelijke symptomen en over bijkomende geneesmiddelen die u mogelijk neemt. Sommige van deze geneesmiddelen zouden de kans op deze bijwerkingen kunnen verhogen. U of uw verzorger dient ook onmiddellijk uw arts op de hoogte te stellen mocht u veranderingen in gedrag of gemoedstoestand ondervinden of zelfmoordgedachten hebben.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Daxas dient niet gebruikt te worden bij kinderen en jongvolwassenen jonger dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Daxas nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. In het bijzonder de volgende:

- een geneesmiddel dat theofylline (een geneesmiddel gebruikt om ziekten van het ademhalingstelsel te behandelen) bevat, of
- een geneesmiddel gebruikt voor de behandeling van ziekten met betrekking tot het afweersysteem zoals methotrexaat, azathioprine, infliximab, etanercept, of orale corticosteroiden die langdurig genomen dienen te worden
- een geneesmiddel dat fluvoxamine (een geneesmiddel om angststoornissen en depressie te behandelen), enoxacine (een geneesmiddel om bacteriële infecties te behandelen) of cimetidine (een geneesmiddel om maagzweren of zuurbranden te behandelen) bevat.

Het effect van Daxas kan verminderd worden indien het ingenomen wordt samen met rifampicine (een antibioticum) of met fenobarbital, carbamazepine of fenytoïne (geneesmiddelen meestal voorgeschreven voor de behandeling van epilepsie). Vraag uw arts om advies.

Daxas kan ingenomen worden in combinatie met andere geneesmiddelen die gebruikt worden in de behandeling van COPD, zoals via inhalatie of via de mond in te nemen corticosteroiden of luchtwegverwijders (bronchodilatoren). Stop niet met de inname van deze geneesmiddelen of verminder hun dosis niet tenzij op advies van uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

Neem Daxas niet in indien u zwanger bent, denkt zwanger te zijn, zwanger wilt worden of borstvoeding geeft. U mag niet zwanger worden gedurende de behandeling met dit geneesmiddel en dient een doeltreffende anticonceptiemethode te gebruiken, omdat Daxas schadelijk kan zijn voor de ongeboren baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Daxas heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Daxas bevat lactose

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

- **De eerste 28 dagen** - de aanbevolen startdosering is eenmaal per dag één tablet van 250 microgram.
 - De startdosering is een lage dosering om uw lichaam te laten wennen aan het geneesmiddel voordat u begint met het nemen de volledige dosering. Bij deze lage dosering zal u niet het volledige effect van het geneesmiddel krijgen. Daarom is het belangrijk dat u na 28 dagen overgaat naar de volledige dosering (genaamd 'onderhoudsdosering')
- **Na 28 dagen** - de aanbevolen onderhoudsdosering is eenmaal per dag één tablet van 500 microgram.

Slik de tablet door met wat water. U mag dit geneesmiddel innemen met of zonder voedsel. Neem de tablet elke dag op hetzelfde tijdstip in.

Het kan nodig zijn om Daxas gedurende enkele weken in te nemen om zijn gunstig effect te bereiken.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer tabletten hebt genomen dan zou moeten, dan kunt u de volgende symptomen ervaren: hoofdpijn, misselijkheid, diarree, duizeligheid, hartkloppingen, een licht gevoel in het hoofd, klamheid en lage bloeddruk. Raadpleeg uw arts of apotheker onmiddellijk. Neem indien mogelijk uw geneesmiddel en deze bijsluiter mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Indien u vergeten bent een tablet te nemen op het gebruikelijke tijdstip, neem de tablet dan in zodra u eraan denkt op dezelfde dag. Indien u op een dag vergeten bent een tablet Daxas te nemen, gaat u gewoon de volgende dag door met de volgende tablet zoals gebruikelijk. Neem het geneesmiddel steeds in op het gebruikelijke tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Om uw longfunctie onder controle te houden is het belangrijk dat u Daxas blijft innemen zolang als voorgeschreven door uw arts, ook wanneer u geen symptomen hebt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

U kunt diarree, misselijkheid, maagpijn en hoofdpijn ervaren tijdens de eerste weken van de behandeling met Daxas. Raadpleeg uw arts als deze bijwerkingen niet verdwijnen binnen de eerste weken van de behandeling.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn. In klinische studies en vanuit ervaring opgedaan nadat dit middel op de markt is gebracht, werden zeldzame gevallen van zelfmoordgedachten en -gedrag (inclusief zelfmoord) gerapporteerd. Stel uw arts onmiddellijk op de hoogte als u zelfmoordgedachten hebt. U kunt ook slapeloosheid (vaak), angst (soms), nervositeit (zelden), paniekaanval (zelden) of depressieve stemming (zelden) ervaren.

In sommige gevallen kunnen allergische reacties optreden. Allergische reacties kunnen de huid aantasten en in zeldzame gevallen zwelling veroorzaken van de oogleden, het gezicht, de lippen en de tong, mogelijk leidend tot ademhalingsmoeilijkheden en/of een daling van de bloeddruk en versnelde hartslag. Stop met het innemen van Daxas in geval van een allergische reactie en neem onmiddellijk contact op met uw arts, of ga onmiddellijk naar de spoedafdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis. Neem al uw geneesmiddelen en deze bijsluiter mee en geef alle informatie over de geneesmiddelen die u momenteel neemt.

Andere bijwerkingen zijn:

Vaak voorkomende bijwerking (kan voorkomen bij 1 op 10 personen)

- diarree, misselijkheid, maagpijn
- gewichtsverlies, afname van eetlust
- hoofdpijn

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 op 100 personen)

- beven, draaiduizeligheid (vertigo), duizeligheid
- gewaarwording van snelle of onregelmatige hartslag (palpaties)
- maagontsteking, braken
- zure oprispingen (zure reflux), spijsverteringsstoornis door overlading van de maag (indigestie)
- huiduitslag
- spierpijn, spierzwakte of -krampen
- rugpijn
- gevoel van zwakte of vermoeidheid, gevoel van onwel zijn.

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 op 1.000 personen)

- borstvergroting bij mannen
- verminderde smaak
- luchtweginfecties (uitgezonderd longontsteking)
- bloederige stoelgang, constipatie
- verhoging van lever- of spierenzymes (gezien bij bloedonderzoek)
- rode bultjes op de huid (urticaria).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is roflumilast. Elke filmomhulde tablet (tablet) bevat 500 microgram roflumilast.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - Kern: lactosemonohydraat (zie rubriek 2 onder “Daxas bevat lactose”), maïszetmeel, povidon, magnesiumstearaat,
 - Omhulling: hypromellose, Macrogol 4000, titaandioxide (E171) en geel ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Daxas eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Daxas 500 microgram filmomhulde tabletten zijn gele, D-vormige filmomhulde tabletten met aan één zijde de indruk “D”. Elke verpakking bevat 10, 14, 28, 30, 84, 90 of 98 filmomhulde tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

Fabrikant

Takeda GmbH
Production Site Oranienburg
Lehnitzstraße 70-98,
16515 Oranienburg
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Simesa S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Deze bijsluiter is goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).