

# 迪開舒膜衣錠500微克

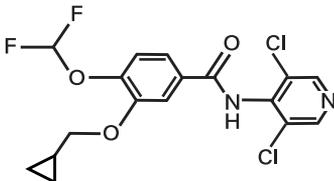
Daxas Film-Coated Tablets 500 mcg

衛署藥輸字第025573號

本藥須由醫師處方使用

**1. 藥品名稱：**  
Daxas Film-Coated Tablets 500 mcg

**2. 成份：**  
說明：  
本品所含主成份為roflumilast，Roflumilast及其活性代謝物(roflumilast N-oxide)為選擇性第四型環狀核甘酸磷酯二酯酶(phosphodiesterase 4)抑制劑(PDE4)，化學名為N-(3,5-dichloropyridin-4-yl)-3-cyclopropylmethoxy-4-difluoromethoxy-benzamide。化學式為C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>，分子量為403.22，其化學結構如下：



主成分為白色至灰白色非吸濕性粉末，溶點為160°C。幾不溶於水及己烷，略溶於乙醇，易溶於丙酮。

每錠含主成份：roflumilast 500微克

賦形劑：每錠含lactose monohydrate 199毫克

賦形劑的完整列表，見6.1節

**3. 藥品形狀**  
膜衣錠劑 黃色、D形膜衣錠、一側壓印“D”。

**4. 臨床資訊：**

### 4.1 適應症

Daxas適用於重度慢性阻塞性肺疾(chronic obstructive pulmonary disease COPD)(使用支氣管擴張劑後FEV1低於預期數值的50%)，並伴隨頻繁惡化病史的成年慢性支氣管炎患者，作為附加於支氣管擴張劑的維持治療。

### 4.2 用法用量

#### 給藥劑量

建議劑量為一錠500微克roflumilast，每日1次。

Daxas可能需要服用數週才能見效(見5.1節)。Daxas已經在臨床試驗中進行了長達1年的研究。

#### 特殊族群

老年人(65歲及以上)

無需調整劑量。

#### 腎功能不全者

研究12為重度腎功能不全受試者，授予單一劑量Roflumilast 500 mcg，roflumilast及roflumilast N-oxide之AUC分別減少21%及7%，Cmax分別減少16%及12%，腎功能不全者無需調整劑量(見5.2節特殊族群)。

#### 肝功能不全者

研究屬於Child-Pugh A及B的輕度至中度肝功能不全受試者(每組各8名)，以每日授予Roflumilast 250 mcg達14天，與在年齡、體重、性別匹配的健康受試者相比，在Child-Pugh A組之受試者中roflumilast及roflumilast N-oxide之AUC分別增加51%及24%，在Child-Pugh B組之受試者則各別為92%及41%。與健康受試者相比，在Child-Pugh A組之受試者中roflumilast及roflumilast N-oxide之Cmax分別增加3%及26%，在Child-Pugh B組之受試者則各別為26%及40%。本品不曾試驗於嚴重肝功能不全患者，輕度肝功能不全患者(Child-Pugh A)授予本品時，臨床醫師應考慮其風險及效益。中度或重度肝功能不全患者(Child-Pugh B或C)的不建議服用本品。(見4.3節禁忌及5.2節特殊族群)

#### 兒童族群

兒童族群(18歲以下)中尚無Daxas用於慢性阻塞性肺疾的相關應用。

### 給藥方法

口服。

錠劑應隨水吞服，在每天的同一時間服用。錠劑可隨膳食或不隨膳食服用。

### 4.3 禁忌症

對主成分或對任何賦形劑(見6.1節)過敏的患者。

中度或重度肝功能不全者(Child-Pugh分級B或C)(詳見4.2)。

### 4.4 特別警語和注意事項

應告知全部患者Daxas的風險和安全用藥的注意事項，在開始Daxas治療前應提供患者病歷卡。

#### 救護醫藥產品

Roflumilast是一種抗炎症物質，用於重度COPD並伴隨具有頻繁惡化病史的慢性支氣管炎成年患者的維持治療，作為支氣管擴張劑治療的附加治療，不作為緩解性支氣管痙攣的急救藥品。

#### 體重下降

在為期1年的研究中(M2-124, M2-125)，Daxas治療患者與安慰劑治療患者比較，體重下降的發生率較高。停用Daxas後，多數患者在3個月後恢復體重。

體重過輕的患者應在每次訪視測量體重。應建議患者定期測量體重。如果發生無法解釋和臨床擔憂的體重下降情況，應停用Daxas，並進一步監督體重。

#### 特殊臨床情況

由於缺乏相關使用經驗，下列患者不應以Daxas治療，已經以Daxas治療者應停止：嚴重免疫性疾病(如HIV感染，多發性硬化，紅斑狼瘡，進行性多灶性白質腦病progressive multifocal leukoencephalopathy)，嚴重急性感染性肝病，癌症(基底細胞癌除外)，或正在接受免疫抑制性藥品治療(如methotrexate, azathioprine, infliximab, etanercept，或長期口服皮質類固醇；短期全身應用皮質類固醇外)的患者。潛伏性感染如結核，病毒性肝炎，皰疹病毒感染，和帶狀皰疹患者的用藥經驗有限。鬱血性心臟衰竭(NYHA 3和4級)患者尚未進行用藥研究，因此不建議治療這些患者。

#### 精神疾患

Daxas與精神疾患如失眠症，焦慮，神經質，和抑鬱的風險增加有關聯。已經觀察到病人有或沒有憂鬱症病史，通常在服藥一週內會有自殺意念和行為，包括自殺死亡的罕見案例(見4.8節)。因此，如果患者報告既往或現有精神病症狀，或如果其它醫藥產品的併用治療很可能導致精神醫學事件，應謹慎評價開始或繼續Daxas治療的風險和受益。Daxas 不建議使用於有自殺意念或行為的憂鬱症病史的病人。應指導患者及照顧者向醫師告知行為或情緒的任何變化，和任何自殺意念。若病人有新的或惡化的精神症狀或有自殺意念或認定要企圖自殺，則應停用Daxas。

#### 持續性不耐受

儘管不良反應如腹瀉，噁心，腹痛，和頭痛主要出現在治療第1週，且多數在繼續治療期間緩解，如果出現持續性不耐受時，應重新評價Daxas治療。可能有較高暴露的特殊族群或許會出現這種情況，如黑人，非吸煙女性(見5.2節)，或接受CYP1A2/2C19/3A4抑制劑(例如fluvoxamine或cimetidine)或CYP3A4/1A2抑制劑enoxacin(見4.5節)。

#### 茶鹼(Theophylline)

沒有臨床數據支持以茶鹼合併用於維持治療。因此不建議併用茶鹼治療。

#### 乳糖

Daxas錠劑含有乳糖。具有半乳糖不耐受，Lapp乳糖酶缺乏，或葡萄糖-半乳糖吸收不良等罕見遺傳問題的患者不應服用此醫藥產品。

### 4.5 藥物交互作用

僅在成年患者中進行交互作用研究。

Roflumilast代謝的一個主要步驟，是roflumilast經由CYP3A4和CYP1A2進行N-oxidation，生成roflumilast N-oxide。roflumilast和roflumilast N-oxide本身均具有phosphodiesterase4(PDE4)抑制活性。因此，roflumilast給藥後，總PDE4抑制活性被認為是roflumilast和roflumilast N-oxide的總合效應。

CYP1A2/3A4抑制劑enoxacin和CYP1A2/2C19/3A4抑制劑cimetidine及fluvoxamine進行的臨床交互作用研究顯示，總PDE4抑制活性分別增加25%、47%和59%。Fluvoxamine的實驗劑量為50mg。Daxas併用上述藥物可能導致暴露量增加和持續性不耐受。因此在Daxas需併用上述藥物的情況下，應謹慎評估其用藥風險及效益(見4.4節)。

投與Cytochrome P450細胞色素酶誘導劑rifampicin，導致總PDE4抑制活性降低大約60%。因此投與強效

Cytochrome P450細胞色素酶誘導劑(如phenobarbital, carbamazepine, phenytoin)可能降低roflumilast的治療效果。因此，Daxas不建議與強效Cytochrome P450細胞色素酶誘導劑合併使用。

CYP3A4抑制劑紅黴素與Ketoconazole的臨床相互作用的研究顯示增加9%的總PDE4活性抑制。

併用茶鹼導致總PDE4抑制活性增加大約8%(見4.4節)。與含gestodene和ethinyl oestradiol之口服避孕藥的交互作用研究中，總PDE4抑制活性升高了17%，因此在Daxas需併用含gestodene和ethinyl oestradiol之口服避孕藥的情況下，應謹慎評估其用藥風險及效益。

病人使用這些主成分時不須調整劑量。

併用吸入salbutamol、formoterol、budesonide和口服montelukast、digoxin、warfarin、sildenafil、midazolam時未觀察到交互作用。

併用制酸劑(aluminium hydroxide 和magnesium hydroxide之合併製劑)並未改變roflumilast或其N-oxide代謝物的吸收或藥物動力學。

### 4.6 生育力，妊娠，和哺乳

#### 具有生育能力婦女

有可能懷孕婦女在治療期間應建議使用有效的避孕方式。未採用避孕措施的具有生育能力婦女不建議使用Daxas。

#### 妊娠

孕婦使用roflumilast的數據有限。動物研究已經出現生殖毒性(見5.3節)。妊娠期間婦女不建議使用Daxas。已經證明roflumilast可通過懷孕大鼠的胎盤。

#### 哺乳

來自動物的藥物動力學數據顯示，roflumilast或其代謝物可分泌入乳汁。哺乳期幼兒的風險不能排除。哺乳期不應使用Daxas。

#### 生育力

在人類精子生成的研究中，在3個月給藥階段和隨後3個月停藥階段，roflumilast 500微克對精液參數或生殖荷爾蒙沒有影響。

### 4.7 對駕駛和操作機器能力的影響

Daxas對駕駛和操作機器的能力無影響。

### 4.8 副作用

#### 安全摘要

在COPD臨床研究中，大約16%的roflumilast治療組患者出現了不良反應(安慰劑治療組為5%)。報告最多的不良反應為腹瀉(5.9%)，體重下降(3.4%)，噁心(2.9%)，腹痛(1.9%)，和頭痛(1.7%)。多數這些不良反應為輕度或中度。這些不良反應主要出現在治療第一週，多數在後續治療期間緩解。

#### 不良反應表

下表中不良反應按MedDRA頻率分級排列：很常見(≥1/10)；常見(≥1/100至<1/10)；不常見(≥1/1000至<1/100)；罕見(≥1/10000至<1/1000)；非常罕見(<1/10000)；未知(根據已知數據未能估算出)。

在每個頻率組中，不良反應按嚴重性的降序排列。

表1. 臨床COPD研究中roflumilast的不良反應及上市後經驗

頻率系統器官種	常見	不常見	罕見
免疫系統病變		過敏	血管水腫
內分泌病變			男性女乳化
代謝和營養障礙	體重下降 食慾下降		
精神疾病	失眠症	焦慮	自殺意念或行為 抑鬱 神經質
神經系統病變	頭痛	顫抖 眩暈 頭暈	味覺障礙
心臟病變		心悸	
呼吸，胸腔，和縱膈病變			呼吸道感染(不包括肺炎)
胃腸道病變	腹瀉 噁心 腹痛	胃炎 嘔吐 胃食道逆流疾病 消化不良	便血 便秘
肝膽病變			γ-GT升高 天門冬氨酸氨基轉移酶(AST)升高
皮膚和皮下組織病變		皮疹	蕁麻疹
肌肉骨骼和結締組織病變		肌痙攣和無力 肌痛 背部疼痛	血肌酸磷酸激酶(CPK)升高
一般病變和給藥部位情況		不適 衰弱無力 疲勞	

## 特定不良反應描述

在臨床研究及上市後經驗中，曾有自殺想法和行為（包括自殺死亡）的罕見案例報告。應指導患者及照顧者若有任何自殺意念（亦見4.4節）應告知醫師。

## 4.9 過量

### 症狀

在第I期研究中，在單次口服2500微克和單次口服5000微克(建議劑量的10倍)後，下列症狀的發生率增加：頭痛，胃腸道病變，頭暈，心悸，頭重腳輕，濕冷，和動脈性低血壓。

### 處理

在過量情況下，建議進行適當的支持治療。由於roflumilast為高度蛋白結合，血液透析很可能並非為有效的移除方法。尚不了解roflumilast是否可由腹膜透析移除。

## 5. 藥理作用

### 5.1 藥效動力學性質

藥物分類：阻塞性呼吸道疾病用藥，其它全身性阻塞性呼吸道疾病用藥物，ATC代碼：R03DX07

### 作用機轉

Roflumilast是一種PDE4抑制劑，設計用於COPD相關的全身和肺部炎症的一種非類固醇類抗炎藥。作用機轉為PDE4的抑制，PDE4為環一磷酸腺苷cyclic adenosine monophosphate(cAMP)主要的代謝酶，出現於在COPD發病機理中起重要作用的結構性和炎症性細胞中。Roflumilast作用於PDE4A，4B，和4D接合變異體，在nanomolar範圍內具有類似的效能。對PDE4C接合變異體的親和力低5至10倍。這種作用機轉和選擇性也適用於roflumilast N-氧化物，其為roflumilast的一種主要活性代謝物。

### 藥效學效應

在實驗模型中，PDE4的抑制導致了細胞內Camp水平的升高，減輕了白血球，呼吸道和肺血管平滑肌細胞，內皮和呼吸道上皮細胞，和纖維組織母細胞的COPD相關的功能障礙。在體外刺激人類的嗜中性白血球，單核白血球，巨噬細胞，或淋巴球時，roflumilast和roflumilast N-氧化物抑制炎症介質如白三烯B4 leukotriene B4，活性氧 reactive oxygen species，腫瘤壞死因子α tumor necrosis factor α，干擾素γ，和粒酶B granzyme B的釋放。Roflumilast可減少COPD患者痰液中的嗜中性白血球。在內毒素激發的健康志願受試者中，roflumilast削弱了嗜中性白血球和嗜酸性白血球向呼吸道的流入。

### 臨床有效性及安全

在2項為期1年的確認性研究(M2-124和M2-125)和2項為期6個月的支持性研究(M2-127和M2-128)中，共有4768例患者被隨機分派並接受治療，其中2374例接受了Daxas治療。研究的設計為平行組別，雙盲，和安慰劑對照。

為期1年的研究所收納的患者，為其重度至極重度COPD[FEV1(1秒用力呼氣量)≤預測數值的50%]病史並伴隨慢性支氣管炎的患者，且在過去的1年出現至少1次確證的惡化，並根據咳嗽和咳痰分數判定在試驗開始時具有症狀者。研究中允許使用長效型乙型交感神經致效劑(Long-acting beta-agonists, LABAs)，且大約50%的研究人群有使用。未使用LABAs的患者，允許使用短效抗膽鹼藥物(Short-acting anticholinergics(SAMAs)。援救性藥品(salbutamol或albuterol)允許根據需要使用。研究期間禁止使用吸入皮質類固醇和茶鹼。沒有惡化病史的患者被排除。

在為期1年的研究M2-124和M2-125之匯總分析中，Daxas 500微克每日1次與安慰劑比較，肺功能顯著地改善，平均改善48ml(支氣管擴張劑使用前FEV1，主要療效指標，p<0.0001)和55ml(支氣管擴張劑使用後FEV1，p<0.0001)。4週後進行的首次訪視發現肺功能明顯改善，並維持長達1年(治療階段結束)。1年後中度惡化(需要全身用糖皮質激素投與)或重度惡化(導致住院和/或導致死亡)的發生率(每位患者每年)，roflumilast組為1.142，安慰劑組為1.374，相當於相對風險降低16.9%(95%CI：8.2%至24.8%)。(主要治療指標，p=0.0003)。無論是否接受既往吸入皮質類固醇治療或是否正在接受LABAs治療，療效類似。具有頻繁惡化病史患者的次族群分析(在過去的1年至少2次惡化)，roflumilast組惡化的發生率為1.526，安慰劑組為1.941，相當於相對風險降低21.3%(95%CI：7.5%至33.1%)。roflumilast與安慰劑比較，沒有顯著地降低中度COPD患者的惡化發生率。

Daxas併用LABA與安慰劑併用LABA比較，中度或重度惡化的發生率平均降低21%(p=0.0011)。未併用LABAs的患者，相應的惡化的發生率平均降低15%(p=0.0387)。因任何原因導致死亡的患者人數，安慰劑組與roflumilast組相等(每組42例死亡；佔每組2.7%；匯總分析)。

在2項為期1年的支持性研究中(M2-111和M2-112)，共有2690例患者被隨機分派。與2項確認性研究相反，納入之患者不要求有慢性支氣管炎和COPD惡化病史。

809例roflumilast治療患者(61%)使用了吸入皮質類固醇，而LABAs和茶鹼禁用。Daxas 500微克每日1次與安慰劑比較，肺功能顯著地改善，平均改善51ml(支氣管擴張劑使用前FEV1，p<0.0001)和53ml(支氣管擴張劑使用後FEV1，p<0.0001)。在個別的研究中，roflumilast未顯著地降低惡化(根據計畫書規定)的發生率(相對風險降低：研究M2-111為13.5%，研究M2-112為6.6%；p=不顯著)。不良事件的發生率不受併用吸入皮質類固醇治療影響。2項為期6個月的支持性研究(M2-127和M2-128)，納入的患者在基線前具有至少12個月的COPD病史。2項研究均納入非可逆性呼吸道阻塞，FEV1為預測數值40%至70%的中度至重度患者。Roflumilast或安慰劑加入持續的長效支氣管擴張劑治療，研究M2-127使用salmeterol，研究M2-128使用tiotropium。在此2項為期6個月的研究中，支氣管擴張劑給藥前FEV1顯著地改善，研究M2-127顯示Daxas加上salmeterol伴隨治療，相較於單獨使用salmeterol，可改善給藥前FEV1 49ml(主要療效指標，p<0.0001)。研究M2-128顯示Daxas加上tiotropium伴隨治療相較於單獨使用tiotropium，可增加給藥前FEV1 80ml(主要療效指標，p<0.0001)。

尚未進行研究比較Daxas與LABA併用吸入皮質類固醇，或在LABA併用吸入皮質類固醇基礎上應用Daxas的療效。

### 兒科人群

兒科用藥訊息見4.2節。

### 5.2 藥物動力學特性

Roflumilast在人體內廣泛代謝，形成主要的活性代謝物roflumilast N-oxide。由於roflumilast和roflumilast N-oxide均提供體內PDE4的抑制活性，因此藥物動力學研究以總PDE4抑制活性為考量(即roflumilast和roflumilast N-oxide的總暴露量)。

### 吸收

500微克口服給藥後，roflumilast的絕對生體可用率大約為80%。在空腹狀態下，roflumilast的最高血漿濃度通常在給藥後大約1小時出現(範圍介於0.5至2小時)。N-oxide代謝物的最高濃度在給藥後大約8小時到達(範圍介於4至13小時)。與膳食併服不影響總PDE4抑制活性，但延遲roflumilast到達血中最高濃度所需的時間(tmax)1小時，降低Cmax大約40%。但roflumilast N-oxide的Cmax和tmax未受影響。

### 分佈

Roflumilast及其N-oxide代謝物的血漿蛋白結合率分別為99%和97%。500微克roflumilast單次給藥的分佈體積約為2.9l/kg。由於其物理-化學性質，roflumilast易於分佈於器官和組織，包括從小鼠，倉鼠，和大鼠的脂肪組織。顯著滲透進入組織的一個早期分佈期(early distribution phase)，繼之以從脂肪組織而出的明顯排除期(elimination phase)，很可能是因為原型藥物(parent compound)顯著降解成roflumilast N-oxide。採用放射標記roflumilast在大鼠中進行的研究亦顯示roflumilast對血腦屏障具低穿透性。沒有roflumilast或其代謝物在器官和脂肪組織特殊蓄積或滯留的證據。

### 代謝

Roflumilast經由第I期(細胞色素酶P450)和第II期(結合)反應廣泛代謝。N-oxide代謝物是人類血漿中觀察到的一種主要代謝物。Roflumilast與roflumilast N-oxide在血漿中佔大部分(87.5%的總投予劑量)。在尿中未檢測到roflumilast，然而有微量代謝物roflumilast N-oxide(少於1%)。在尿中則發現其他共軛代謝物如roflumilast N-oxide glucuronide及4-amino-3,5-dichloropyridin N-oxide。在體外試驗顯示roflumilast抑制PDE4的活性較roflumilast N-oxide強3倍，roflumilast N-oxide的血漿AUC平均比roflumilast的血漿AUC高10倍。

體外研究和臨床交互作用研究顯示，roflumilast經由CYP1A2和3A4代謝成其N-oxide代謝物。根據人類肝臟微粒體的進一步體外試驗結果，治療血漿濃度下的roflumilast和roflumilast N-oxide代謝物不抑制CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4/5或4A9/11。因此與被這些P450酶代謝的物質之相關交互作用的可能性很低。此外體外研究證明，roflumilast不誘導CYP1A2、2A6、2C9、2C19或3A4/5，僅微弱誘導CYP2B6。

### 排除

Roflumilast短期靜脈輸注後的血漿清除率為大約9.6l/h。經口給藥後，roflumilast及其N-oxide代謝物的中位數血漿有效半衰期(median plasma half-life)分別為17和30小時。每日1次給藥後，roflumilast在大約4天達到穩定狀態血漿濃度(Steady state plasma concentrations)，roflumilast N-Oxide在大約6天達到穩定狀態血漿濃度。放射性標記的roflumilast靜脈或經口給藥後，大約20%的放射活性經糞便回收，70%以無活性代謝物形式經尿液回收。

### 線性/非線性

在250微克至1000微克的劑量範圍內，roflumilast及其N-oxide代謝物的藥物動力學參數具劑量線性關係(dose-proportional)。

### 特殊人群

老年人，女人，和非高加索人的總PDE4抑制活性升高。吸菸者的總PDE4抑制活性輕微降低。認為這些變化不具有臨床意義。這些患者無需調整劑量。組合因素如黑人和非吸菸女性，可能導致暴露增加和持續性不耐受。在此情況下，應重新評估Daxas治療(見4.4節)。

### 腎功能不全者

重度腎功能不全患者(肌酸酐清除率10-30ml/min)的總PDE4抑制活性降低9%。無需調整劑量。

### 肝功能不全者

曾針對屬於Child-Pugh A和B的8例輕度至中度肝功能不全患者研究Daxas 250微克每日1次的藥物動力學。屬於Child-Pugh A的患者，總PDE4抑制活性升高了大約20%，屬於Child-Pugh B的患者，總PDE4抑制活性升高了大約90%。模擬研究顯示，輕度和中度肝功能不全患者在250微克至500微克之間呈現劑量線性關係。屬於Child-Pugh A的患者應慎用(見4.2節)。屬於Child-Pugh B或C的中度或重度肝功能不全患者不應服用Daxas(見4.3節)。

### 5.3 臨床前安全性數據

尚無免疫毒性，皮膚過敏性，或光毒性的證據。

雄性大鼠觀察到生育力輕微降低，伴有副睪毒性。儘管存在較高的暴露，其他齧齒類或非齧齒類種屬包括猴子，沒有出現副睪性或精液參數的變化。

在2項大鼠胚胎胎兒發育研究之一中觀察到，在產生母體毒性的劑量出現不完全顛骨骨化的發生率增加。在3項大鼠生育力和胚胎胎兒發育研究之一中，觀察到著床後流產(post implantation loss)。著床後流產在兔子中未觀察到。小鼠中觀察到懷孕期延長。這些發現與人類的關聯性尚不清楚。

Roflumilast在小鼠頭予相當於人類最大建議劑量(MRHD)個別約為16倍及49倍(以mg/m<sup>2</sup>為計量基礎，在母體劑量各別>2mg/kg/day及6mg/kg/day)時，誘導死產及降低仔鼠存活率。

Roflumilast在大鼠投予大於或相當於人類最大建議劑量(MRHD)約為10倍，(以mg/m<sup>2</sup>為計量基礎在母體劑量≥0.6mg/kg/day)時，誘導著床後流產。

在小鼠、大鼠及兔子投予各別為12倍、3倍及26倍之人類最大建議劑量(MRHD)(以mg/m<sup>2</sup>為計量基礎，在母體劑量各別為1.5、0.2及0.8mg/kg/day)時，期胚胎-胎兒發育未發現與治療相關的影響。

在母小鼠懷孕及授乳期間以roflumilast治療，已經顯示出其對仔鼠出生後的發展造成不利影響。這些實驗發現，roflumilast在小鼠懷孕及授乳期間投予相當於人類最大建議劑量(MRHD)約為49倍(以mg/m<sup>2</sup>為計量基礎在母體劑量為6mg/kg/day)時，降低仔鼠飼養頻率。

Roflumilast在小鼠懷孕及授乳期間投予相當於人類最大建議劑量(MRHD)約為97倍(以mg/m<sup>2</sup>為計量基礎，在母體劑量為12mg/kg/day)時，亦降低仔鼠存活率與前肢的抓握反射並延遲耳廓的分離。

在較高劑量和高於計劃臨床用量的暴露時，安全性藥理學和毒理學研究中出現最為關聯性的發現。這些發現主要包括胃腸道病變(如嘔吐，胃液分泌增加，胃部糜爛，腸道炎症)和心臟病變(如犬類右心房的局部性出血，含血鐵素(haemosiderin)沉積，和淋巴-組織細胞浸潤，大鼠、豚鼠，和犬類的血壓下降和心跳增加)。

Roflumilast在小鼠的活體微核測試(micronucleus test)中呈陽性反應，但在下列試驗中為陰性：使用細菌基因突變之Ames試驗、體外人類的淋巴細胞染色體異常分析法、體外V79細胞HPRT試驗、體外V79細胞微核試驗、在大鼠鼻黏膜/肝及睪丸DNA adduct形成試驗、體內小鼠活體骨髓細胞染色體異常測試。Roflumilast N-oxide在Ames試驗及體外V79細胞微核試驗則呈現陰性結果。在重複給藥毒性和致癌性研究中觀察到齧齒類特異性鼻黏膜毒性。這一效應似乎歸因於齧齒類嗅粘膜特異性形成的ADCP(4-AMINO-3,5-dichloro-pyridine)N-氧化物，對這些物種(如小鼠、大鼠和倉鼠)具有特異性結合親和力。

## 6. 產品資訊

### 6.1 賦形劑

賦形劑：核心

Lactose monohydrate, Maize starch, Povidone(K90), Magnesium stearate

外層：Hypromellose 2910, Macrogol 4000, Titanium dioxide(E171), Iron oxide yellow(E172)

### 6.2 配伍禁忌

無

### 6.3 貯架期

三年

【保存期限】：標示於外盒

### 6.4 貯存特別注意事項

【儲存條件】：保存於30°C下

### 6.5 包裝

2-1000粒以下鋁箔盒裝

### 6.6 處置的特別注意事項

無特殊要求。

製 造 廠：Takeda GmbH,production site Oranienburg

廠 址：Lehnitzstrasse 70-98,D-16515 Oranienburg,Germany

藥 商：台灣武田藥品工業股份有限公司

地 址：台北市南京東路三段217號7F