

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?"

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DAXAS 500 mikrogram film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:** Her bir film kaplı tablet 500 mikrogram roflumilast içerir.

**Yardımcı maddeler:** Her bir film kaplı tablet 199 mg laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilen) içerir

Yardımcı maddeler için, bkz. 6.1.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film Kaplı Tablet

Sarı, D-şeklinde, bir yüzü "D" kabartmalı film kaplı tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

DAXAS, sık alevlenme öyküsü olan erişkin hastalarda kronik bronşitle ilişkili şiddetli kronik obstruktif akciğer hastalığının (KOAH) (bronkodilatör sonrası FEV<sub>1</sub>'in beklenenin %50'sinden düşük olması durumunda) idame tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz günde bir kez bir adet 500 mikrogram'lık roflumilast tabletidir.

DAXAS uzun süreli bir tedavi olup, faydalı etkisinin elde edilmesi için haftalarca kullanılması gerekebilir. DAXAS klinik çalışmalarda bir yıla varan sürelerde çalışılmıştır.

##### Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir. Tablet suyla yutulmalı ve her gün aynı saatte alınmalıdır. Tablet, yemekle birlikte veya yemekten ayrı olarak alınabilir.

## **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

### **Pediyatrik popülasyon:**

DAXAS pediyatrik popülasyonda (18 yaş altı) kullanılmaz.

### **Geriyatrik popülasyon:**

Geriyatrik popülasyonda (65 yaş ve üstü) doz ayarlamasına gerek yoktur.

### **Böbrek yetmezliği:**

Herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

### **Karaciğer yetmezliği:**

Child-Pugh A olarak sınıflandırılan hafif karaciğer yetmezliği olan hastalar üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, doz ayarlaması tavsiyesi için yeterli değildir (bkz. Bölüm 5.2); bu nedenle DAXAS® bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Child Pugh B veya C olarak sınıflandırılan orta şiddette veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar DAXAS kullanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

## **4.3. Kontrendikasyonlar**

DAXAS, roflumilast'a ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık gösteren hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 6.1).

Orta şiddette veya şiddetli karaciğer yetmezliğinde (Child-Pugh B veya C) kontrendikedir.

## **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

### Kurtarıcı ilaç:

DAXAS akut bronkospazmların hafifletilmesinde kurtarıcı ilaç olarak endike değildir.

### Kilo kaybı:

1 yıllık çalışmalarda (M2-124, M2-125) plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla DAXAS ile tedavi edilen hastalarda daha sık olarak kilo kaybı meydana gelmiştir. Hastaların çoğu DAXAS'ı bıraktıktan 3 ay sonra kaybettikleri kiloları yeniden almışlardır.

Zayıf hastaların vücut ağırlıkları her vizitte kontrol edilmelidir. Hastaların düzenli olarak kilolarını takip etmeleri önerilmelidir. Açıklanamayan ve klinik olarak önemli bir kilo kaybı durumunda DAXAS kullanımını durdurulmalı ve vücut ağırlığı izlenmelidir.

### Özel klinik durumlar:

İlgili deneyim eksikliği nedeniyle, şiddetli immünolojik hastalıkları (örneğin: HIV enfeksiyonu, multipl skleroz, lupus eritematozus, progresif multifokal lökoensefalopati), şiddetli akut enfeksiyöz hastalıkları, kanser (bazal hücre karsinomu hariç) olan hastalarda veya immüno-supresif ilaçlarla (örneğin: metotreksat, azatiyoprin, infliksimab, etanersept veya uzun süreli kullanılan oral kortikosteroidler; kısa süreli sistemik kortikosteroidler hariç) tedavi edilen hastalarda DAXAS ile tedavi başlatılmamalı ve mevcut tedavi durdurulmalıdır. Tüberküloz, viral hepatit, herpes viral enfeksiyonu ve herpes zoster gibi latent enfeksiyonlu hastalarda deneyim sınırlıdır.

Konjestif kalp yetersizliği (NYHA sınıf 3 ve 4) olan hastalarla çalışılmamış olup, bu nedenle bu hastaların DAXAS ile tedavisi önerilmemektedir.

### Psikiyatrik hastalıklar:

DAXAS insomnia, anksiyete, sinirlilik ve depresyon gibi psikiyatrik hastalıkların riskini artırabilir. Depresyon öyküsü olan veya olmayan hastalarda, genellikle tedavinin ilk haftalarında seyrek olarak intihar düşüncesi ve davranışı (tamamlanmış intihar eylemi dahil) gözlenmiştir (Bkz bölüm 4.8). Psikiyatrik bozukluk durumu veya öyküsü bildirildiğinde veya psikiyatrik durumlara neden olabilecek başka ilaçlarla eşzamanlı tedavi düşünülüyor ise DAXAS tedavisine başlanılıp başlanılmaması veya tedaviye devam edilip edilmemesi ile ilgili riskler dikkatli şekilde değerlendirilmelidir. DAXAS, intihar düşüncesi veya davranışı ile ilişkilendirilmiş depresyon öyküsü olan hastalarda tavsiye edilmez. Hastalar ve bakım verenler hastaların davranışlarında veya ruh hallerinde meydana gelebilecek değişiklikler veya herhangi bir intihar düşüncesi durumunda doktorlarını uyarmaları gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Hastaların, yeni veya kötüleşen psikiyatrik semptomlardan muzdarip olmaları, veya intihar düşüncesi veya teşebbüsü durumunda DAXAS tedavisinin sonlandırılması tavsiye edilir.

### Persistan intolerabilite:

Diyare, bulantı, karın ağrısı ve baş ağrısı gibi advers reaksiyonlar büyük ölçüde tedavinin ilk birkaç haftası içinde meydana gelip, çoğu kez devam eden tedavi ile düzelir. Persistan intolerans durumunda DAXAS tedavisi tekrar değerlendirilmelidir. Persistan tolerans sigara içmeyen siyahi kadınlar gibi daha yüksek maruziyete sahip özel popülasyonlarda (bkz bölüm 5.2) veya eşzamanlı olarak CYP1A2/2C19/3A4 inhibitörleri (örneğin: fluvoksamin ve simetidin) veya CYP1A2/3A4 inhibitörü enoksasin ile tedavi edilen hastalarda (bkz bölüm 4.5) geçerli olabilir.

<60 kg vücut ağırlığı

Roflumilast ile tedavi, tedavi başlangıcındaki vücut ağırlığı < 60 kg olan hastalarda, bu hastalarda görülen daha yüksek total PDE4 inhibitör aktivitesi nedeniyle, uyku bozuklukları (ağırlıklı olarak insomnia) açısından daha yüksek riske neden olabilir (bkz. bölüm 4.8).

#### Teofilin:

İdame tedavisi için teofilin ile eşzamanlı tedaviyi destekleyen herhangi bir klinik veri yoktur. Bu nedenle teofilin ile eşzamanlı tedavi önerilmemektedir.

#### Laktoz:

DAXAS tabletler 199 mg laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz eksikliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu sorunu olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

### **4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Etkileşim çalışmaları yalnızca erişkinler üzerinde yapılmıştır.

Roflumilast metabolizmasındaki majör basamak roflumilast'ın CYP3A4 ve CYP1A2 ile roflumilast N-oksit'e N-oksidasyonudur. Hem roflumilast hem de roflumilast N-oksit intrinsik fosfodiesteraz 4 (PDE 4) inhibe edici aktiviteye sahiptir. Bu nedenle, roflumilast uygulamasını takiben toplam PDE4 inhibisyonunun roflumilast ve roflumilast N-oksidin kombine etkisi olduğu kabul edilmektedir. CYP1A2/3A4 inhibitörü enoksasin ve CYP1A2/2C19/3A4 inhibitörleri simetidin ve fluvoksamin ile yapılan etkileşim çalışmaları, total PDE4 inhibisyon aktivitesinde sırasıyla %25, %47 ve %59 oranında artışla sonuçlanmıştır. Test edilen fluvoksamin dozu 50 mg'dir. DAXAS'ın bu etkin maddelerle kombinasyonu, maruziyette artışa ve persistan intolerabiliteye neden olabilir. Bu durumda, DAXAS tedavisi yeniden değerlendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Sitokrom P450 enzimini indükleyen rifampisin'in uygulanması toplam PDE4 inhibe edici aktivitede yaklaşık % 60'lık bir azalma ile sonuçlanmıştır. Bu nedenle, güçlü sitokrom P450 indükleyicilerinin kullanılması (örn., fenobarbital, karbamazepin, fenitoin) roflumilast'ın terapötik etkililiğini azaltabilir. Dolayısıyla kuvvetli sitokrom P450 enzim indükleyicileri alan hastalarda DAXAS tedavisi önerilmez.

CYP3A4 inhibitörleri eritromisin ve ketokonazole yapılan klinik etkileşim çalışmalarında PDE4 inhibe edici aktivite % 9'luk artış göstermiştir. Teofilin ile eşzamanlı uygulama toplam PDE4 inhibe edici aktivitede % 8'lik bir artışla sonuçlanmıştır (Bkz. Bölüm 4.4). Gestoden ve etinil estradiol içeren bir oral doğum kontrol hapı ile yapılan bir etkileşim çalışmasında toplam PDE4 inhibe edici aktivite % 17 artmıştır. Bu etkin maddeleri alan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

İnhale salbutamol, formoterol, budesonid ile ve oral montelukast, digoksin, varfarin, sildenafil ve midazolam ile herhangi bir etkileşim gözlenmemiştir.

Bir antasit (alüminyum hidroksit ile magnezyum hidroksit'in kombinasyonu) ile eşzamanlı uygulama roflumilast veya N-oksidinin emilim ve farmakokinetiğini değiştirmemiştir.

İmmünoşpresif ilaçlarla (örneğin: metotreksat, azatiyoprin, infliksimab, etanersept veya uzun süreli kullanılan oral kortikosteroidler; kısa süreli sistemik kortikosteroidler hariç) tedavi edilen hastalarda DAXAS ile tedavi başlatılmamalı ve mevcut tedavi durdurulmalıdır (Bkz: Bölüm 4.4).

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

#### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: D

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma yaşındaki kadınlara tedavi sırasında etkili bir kontrasepsiyon metodu kullanmaları önerilmektedir. DAXAS, tedavi sırasında doğum kontrolü uygulamayan çocuk doğurma yaşındaki kadınlarda önerilmez.

#### **Gebelik dönemi**

Roflumilast'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin bilgi sınırlıdır.

Hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi görülmüştür (Bkz bölüm 5.3). Gebelikte nerilmemektedir.

Gebe sıçanlarda roflumilast'ın plasentayı geçtiği gösterilmiştir.

### **Laktasyon dönemi**

Hayvanlardan elde edilen mevcut farmakokinetik veriler, roflumilast veya metabolitlerinin süte geçtiğini göstermiştir. Emzirilen bebeğin karşılaştığı risk göz ardı edilemez. DAXAS emzirme sırasında kullanılmamalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

İnsanlarda yapılan bir spermatogenez çalışmasında, 500 mikrogramlık roflumilast 3 aylık tedavi periyodu boyunca ve tedavi periyodunun sonra ermesinden sonraki 3 ayda semen parametreleri veya üreme hormonları üzerinde herhangi bir etki oluşturmamıştır.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

DAXAS araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde herhangi bir etkiye sahip değildir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Klinik KOAH çalışmalarında hastaların yaklaşık % 16'sı roflumilast ile advers reaksiyon yaşamıştır (plaseboda %5). En yaygın olarak bildirilen advers reaksiyonlar arasında diyare (%5,9), kilo kaybı (%3,4), bulantı (%2,9), karın ağrısı (%1,9) ve baş ağrısı (%1,7) yer almıştır. Bu advers reaksiyonların çoğunun hafif veya orta şiddette olduğu saptanmıştır. Bu advers reaksiyonlar başlıca tedavinin ilk birkaç haftası içinde meydana gelmiş olup, çoğunlukla tedaviye devam edilmesi ile düzelmiştir.

Aşağıdaki tabloda advers reaksiyonlar şu sıklık sınıflandırmasına göre derecelendirilmektedir:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1,000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10,000$  ila  $< 1/1,000$ ); çok seyrek ( $< 1/10,000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık gruplamasındaki istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur.

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık

Seyrek: Anjiyoödem

## **Endokrin hastalıklar**

Seyrek: Jinekomasti

## **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın: Kilo kaybı, iştah azalması

## **Psikiyatrik bozukluklar**

Yaygın: Uyku bozuklukları

Yaygın olmayan: Anksiyete

Seyrek: İntihar düşüncesi veya davranışı\*, sinirlilik, depresyon, panik atak

## **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Titreme, vertigo, sersemlik hali

Seyrek: Tat alma duyusunda bozukluk

## **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: Çarpıntı

## **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları**

Seyrek: Solunum yolu enfeksiyonları (Pnömoni hariç)

## **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Diyare, bulantı, karın ağrısı

Yaygın olmayan: Gastrit, kusma, gastro-özofageal reflü hastalığı, hazımsızlık

Seyrek: Hematokezya kabızlık

## **Hepato-biliyer hastalıklar**

Seyrek: Gama-GT artışı, aspartat aminotransferaz (AST) artışı

## **Deri ve deri altı doku hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Döküntü

Seyrek: Ürtiker

## **Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın olmayan: Kas spazmları ve güçsüzlüğü, miyalji, sırt ağrısı

Seyrek: Kan kreatinin fosfokinaz (CPK) artışı

## **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın olmayan: Bitkinlik, halsizlik, yorgunluk

Seçili advers reaksiyonların tanımı

\* Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimlerde, intihar düşüncesi ve davranışı (tamamlanmış intihar dahil) bildirilmiştir. Hastalar ve bakım verenler, herhangi bir intihar düşüncesini doktorlarına bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır (Ayrıca bkz: bölüm 4.4).

### Diğer özel popülasyonlar

Çalışma RO-2455-404-RD'de roflumilast ile tedavi edilen hastalar arasında 75 yaş ve üzeri hastalar ile plasebo alan hastalar ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir uyku bozuklukları (ağırlıklı olarak insomnia) insidansı gözlenmiştir (%3,9 karşısında %2,3). Gözlenen insidans ayrıca plasebo ile karşılaştırıldığında roflumilast ile tedavi edilen 75 yaşın altındaki hastalarda da daha yüksek olmuştur (%2,0 karşısında %3,1). Çalışma RO-2455-404-RD'de roflumilast ile tedavi edilen hastalar arasında tedavi başlangıcındaki vücut ağırlığı <60 kg olan hastalarda, plasebo uygulananlar ile karşılaştırıldığında, daha yüksek bir uyku bozukluğu (ağırlıklı olarak insomnia) insidansı gözlenmiştir (%6,0 karşısında %1,7). İnsidans, başlangıçtaki vücut ağırlıkları  $\geq$  60 kg olan roflumilast ile tedavi edilen hastalarda, plasebo uygulananlar ile karşılaştırıldığında %2,5 karşısında %2,2 bulunmuştur.

Uzun etkili muskarinik reseptörler (LAMA) ile eşzamanlı tedavi

Çalışma RO-2455-404-RD'de eşzamanlı roflumilast ve uzun etkili muskarinik antagonistler (LAMA) artı eşzamanlı inhale kortikosteroidler (ICS) ve uzun etkili beta2 adrenerjik agonistleri (LABA) alan hastalarda, sadece eşzamanlı roflumilast, ICS ve LABA ile tedavi edilen hastalar ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir vücut ağırlığı azalması, iştah azalması, baş ağrısı ve depresyon insidansı gözlenmiştir. Roflumilast ve plasebo ile oluşan insidans farkı sayısal olarak eş zamanlı LAMA tedavisinden daha büyüktür; vücut ağırlığı azalması (%7,2 karşısında %4,2), iştah azalması (%3,7 karşısında %2,0), baş ağrısı (%2,4 karşısında %1,1) ve depresyon (%1,4 karşısında -%0,3).

## **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Faz I çalışmalarında 2,5 miligramlık tekli oral dozlar ve 5 miligramlık (önerilen dozun on katı) tek bir dozdan sonra şu semptomlar artmış bir oranda gözlenmiştir: baş ağrısı, gastrointestinal bozukluklar, sersemlik hali, çarpıntı, baş dönmesi, ciltte terden kaynaklanan yapışkanlık hissi ve arteriyel hipotansiyon.

Doz aşımı durumunda uygun destekleyici tıbbi tedavinin sağlanması önerilmektedir. Roflumilast yüksek oranda proteine bağlandığından, uzaklaştırılmasında hemodiyalizin etkili bir yöntem olması muhtemel değildir. Roflumilast'ın peritoneal diyalizle diyaliz edilip edilemeyeceği bilinmemektedir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup : Obstruktif havayolu hastalıkları için ilaçlar,  
Obstruktif havayolu hastalıkları için diğer ilaçlar

ATC kodu : R03DX07

#### Etki mekanizması:

Roflumilast KOAH ile ilişkili sistemik ve pulmoner inflamasyonu hedef almak üzere tasarlanmış non-steroidal, antiinflamatuvar bir PDE4 inhibitörüdür. Etki mekanizması, KOAH'ın patogenezi için önemli yapısal ve inflamatuvar hücrelerde bulunan majör bir siklik adenosin monofosfat (cAMP) metabolize edici enzim olan PDE4'ün inhibisyonudur. Roflumilast nanomolar aralıkta benzer potensli PDE4A, 4B ve 4D kesme-yapıştırma (splice) varyantlarını hedef alır. PDE4C kesme-yapıştırma (splice) varyantlarına afinite 5 ila 10 kat daha düşüktür. Bu etki mekanizması ve seçicilik ayrıca roflumilast'ın majör aktif metaboliti olan roflumilast N-oksit için de geçerlidir.

### Farmakodinamik etkiler:

PDE4'ün inhibisyonu deneysel modellerde artmış hücre-içi cAMP düzeylerine yol açar ve lökositler, hava yolu ve pulmoner vasküler düz kas hücreleri, endotel ve hava yolu epitel hücreleri ve fibroblastlardaki KOAH'la ilişkili bozuklukları azaltır. İnsan nötrofil, monosit, makrofaj veya lenfositlerinin *in vitro* uyarılması durumunda roflumilast ve roflumilast N-oksit lökotrien B4, reaktif oksijen türleri, tümör nekroz faktörü  $\alpha$ , interferon  $\gamma$  ve granzim B gibi inflamatuvar araçların salıverilmesini baskılar.

Roflumilast KOAH'lı hastalarda balgam nötrofillerini azaltmıştır. Roflumilast ayrıca endotoksin ile uyarılan sağlıklı gönüllülerin hava yollarına nötrofil ve eozinofil akışını da azaltmıştır.

### Klinik etkililik ve güvenlilik:

Birbirinin tekrarı 1 yıllık iki doğrulayıcı çalışmada (M2-124 ve M2-125) ve iki ilave altı aylık çalışmada (M2-127 ve M2-128) toplamda 4.768 hasta randomize edilmiş ve bunların 2.374'ü DAXAS ile tedavi edilmiştir. Çalışmalar paralel grup, çift kör ve plasebo kontrollü olarak tasarlanmıştır.

Bir yıllık çalışmalara, önceki yılda en az bir belgelenmiş alevlenmesi ve başlangıçta öksürme ve balgam skoru ile belirlendiği üzere semptomları olan şiddetli veya çok şiddetli kronik bronşit ilişkili KOAH [FEV<sub>1</sub> (bir saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim) öngörülenin  $\leq$ % 50'si] öyküsü olan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmalarda uzun etkili beta adrenerjik agonistlere (LABA'lar) izin verilmiş olup, bunlar çalışma popülasyonunun yaklaşık % 50'sinde kullanılmıştır. LABA kullanmayan hastalar için kısa etkili antikolinerjiklere (SAMA'lar) izin verilmiştir. Kurtarıcı ilaçlara (salbutamol veya albuterol) ihtiyaç olması durumunda izin verilmiştir. Çalışma sırasında inhale kortikosteroid ve teofilin kullanılmasına izin verilmemiştir. Alevlenme öyküsü olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Bir yıllık çalışmalar M2-124 ve M2-125'e ilişkin bir toplu analizde günde bir kez DAXAS 500 mikrogram plaseboya kıyasla akciğer fonksiyonunu ortalama 48 ml (bronkodilatör öncesi FEV<sub>1</sub>, birincil sonlanım noktası, p<0,0001) ve 55 ml (bronkodilatör sonrası FEV<sub>1</sub>, p<0,0001) değerinde anlamlı olarak iyileştirmiştir. Akciğer fonksiyonundaki iyileşme bir yıllık tedavi periyodu boyunca korunmuştur. Orta şiddette alevlenme (sistemik glukokortikosteroidlerle müdahale gerektiren) veya şiddetli alevlenme (hastaneye yatırılma ile sonuçlanan ve/veya ölüme yol açan) oranı 1 yıl sonra roflumilast ile 1,142, plasebo ile 1,374 olup ortalama risk azalması %16,9'a tekabül etmektedir (%95CI: %8,2 ila %24,8) (birincil sonlanım noktası, p=0,0003). Sık alevlenme (önceki yıl boyunca en az 2 alevlenme) öyküsü olan hasta alt grubunda alevlenme oranı roflumilast ile 1,526, plasebo ile 1,941 olup %21,3'lük bağıl azalmaya tekabül etmektedir (%95 CI: %75 ila %33,1) Roflumilast, orta şiddette KOAH hasta alt grubunda alevlenmelerin oranını anlamlı ölçüde azaltmamıştır.

Plasebo ve LABA'ya kıyasla DAXAS ve LABA ile orta şiddette ve şiddetli alevlenmelerdeki azalma ortalama % 21 ( $p=0,0011$ ) olarak belirlenmiştir. Alevlenmelerde eşzamanlı LABA kullanmayan hastalarda görülen azalma ortalama % 15 olarak saptanmıştır ( $p=0,0387$ ). Herhangi bir nedenle ölen hasta sayısı iki tedavi grubu arasında da eşit bulunmuştur (her bir grupta 42 ölüm; her bir grupta % 2,7; toplu analiz).

İki adet 1 yıllık destekleyici çalışmaya (M2-111 ve M2-112) toplamda 2.690 hasta dahil edilip randomize edilmiştir. Teyit edici iki çalışmanın aksine, kronik bronşit ve KOAH alevlenmelerine ilişkin bir öykü istenmemiştir. İn hale kortikosteroidler roflumilast ile tedavi edilen 809 hastada (%61) kullanılırken, LABA ve teofilin kullanımına izin verilmemiştir. Günde bir kez DAXAS 500 mikrogram, plaseboya kıyasla akciğer fonksiyonunu ortalama 51 ml (bronkodilatör öncesi FEV<sub>1</sub>,  $p<0,0001$ ) ve 53 ml (bronkodilatör sonrası FEV<sub>1</sub>,  $p<0,0001$ ) değerinde anlamlı olarak iyileştirmiştir. Alevlenmelerin oranı (protokollerde tanımlanmıştır), bireysel çalışmalarda roflumilast ile anlamlı olarak azalmamıştır (bağlı risk azalması: Çalışma M2-111'de %13,5 ve M2-112'de %6,6;  $p$ =anlamlı değil). Advers olaylar inhale kortikosteroidlerle eşzamanlı tedaviden bağımsız olmuştur.

İki adet altı aylık destekleyici çalışmaya (M2-127 ve M2-128) başlangıçtan önce en az 12 ay boyunca KOAH öyküsü olan hastalar dahil edilmiştir. Her iki çalışma da geri dönüşümsüz bir hava yolu tıkanmasına ve öngörülenin % 40 ila % 70'i bir FEV<sub>1</sub> değerine sahip orta şiddette veya şiddetli hastaları dahil etmiştir. Bir LABA ile (M2-127 çalışmasında salmeterol ve M2-128 çalışmasında tiotropium ile) sürekli tedaviye roflumilast veya plasebo tedavisi ilave edilmiştir. Altı aylık iki çalışmada, bronkodilatör öncesi FEV<sub>1</sub> çalışma M2-127'de salmeterol ile eşzamanlı tedavinin bronkodilatör etkisinin ötesinde 49 ml (birincil sonlanım noktası,  $p<0,0001$ ) ve çalışma M2-128'de tiotropium ile eşzamanlı tedaviye artımlı olarak 80 ml (birincil sonlanım noktası,  $p<0,0001$ ) ile anlamlı olarak iyileşmiştir.

Çalışma RO-2455-404-RD, başlangıçtaki (bronkodilatör öncesi) FEV<sub>1</sub> değeri, öngörülen normalin <%50'si olan ve sık alevlenme öyküsü bulunan KOAH hastalarında gerçekleştirilen 1 yıllık bir çalışmadır. Çalışmada, LABA ve inhale kortikosteroidlerin sabit kombinasyonları ile tedavi edilen hastalarda, plasebo ile karşılaştırıldığında, roflumilast'ın KOAH alevlenmesi üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Toplam 1935 hasta çift kör ilaca randomize edilmiştir ve yaklaşık %70'inin çalışma süresince bir uzun etkili muskarinik antagonist (LAMA) kullandığı belirlenmiştir. Birincil sonlanım noktası, hasta yılı başına orta ila şiddetli KOAH alevlenmesi oranında azalma olmuştur. Şiddetli KOAH alevlenmeleri oranı ve FEV<sub>1</sub>'deki değişiklikler ana ikincil sonlanım noktaları olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 1. Çalışma RO-2455-404-RD’de KOAH sonlanım noktalarının özeti

Alevlenme Kategorisi	Analiz modeli	Roflumilast (N=969) Oran (n)	Plasebo (N=966) Oran (n)	Roflumilast/Plasebo oranı			2 Yönlü p değeri
				Oran Oranı	Değişiklik (%)	%95 GA	
Orta veya şiddetli	Poisson regresyonu	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753, 1,002	0,0529
Orta	Poisson regresyonu	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,755, 1,078	0,2875
Şiddetli	Negatif binomial regresyon	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601, 0,952	0,0175

52 hafta süreyle plasebo ile karşılaştırıldığında roflumilast ile tedavi edilen hastalarda, istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış, orta veya şiddetli alevlenmelerde azalma yönünde bir trend söz konusu olmuştur (tablo 2). Negatif binomial regresyon modelinin kullanıldığı ön tanımlı bir duyarlılık analizi, -%14,2’lik istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir (oran oranı: 0,86; %95 GA: 0,74 ila 0,99).

Protokole göre Poisson regresyon analizi ve anlamlı olmayan duyarlılık-ayrılmanın Poisson regresyonu tedavi amaçlı analizi oran oranları sırasıyla 0,81 (%95 GA: 0,69 ila 0,94) ve 0,89 (%95 GA: 0,77 ila 1,02) bulunmuştur.

Eşzamanlı olarak LAMA ile tedavi edilen hastalardan oluşan alt grupta (oran oranı: 0,88; %95 GA: 0,75 ila 1,04) ve LAMA ile tedavi edilmeyen alt grupta (oran oranı: 0,83; %95 GA: 0,62 ila 1,12) azalmalar elde edilmiştir.

Şiddetli alevlenmelerin oranı genel hasta grubunda (oran oranı: 0,76; %95 GA: 0,60 ila 0,95) hasta/yılı başına 0,24 oranı ile azalırken aynı oran plasebo uygulanan hastalarda hasta/yılı başına 0,32 olmuştur. Eşzamanlı olarak LAMA ile tedavi edilen hastalardan oluşan alt grupta (oran oranı: 0,77; %95 GA: 0,60 ila 0,99) ve LAMA ile tedavi edilmeyen alt grupta (oran oranı: 0,71; %95 GA: 0,42 ila 1,20) benzer bir azalma elde edilmiştir.

Roflumilast 4 hafta sonra akciğer fonksiyonunda iyileşme sağlamıştır (52 hafta boyunca sürdürülmüştür). Bronkodilatör sonrası FEV<sub>1</sub> değeri roflumilast grubunda 52 mL artmış (%95 GA: 40, 65 mL), plasebo grubunda ise 4 mL azalmıştır (%95 GA: -16, 9 mL). Bronkodilatör sonrası FEV<sub>1</sub> değeri, plaseboya kıyasla Roflumilast lehine 56 mL'lik istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme göstermiştir (%95 GA: 38, 73 mL).

Çift kör tedavi periyodu sırasında roflumilast grubunda 17 (%1,8) hasta ve plasebo grubunda 18 (%1,9) hasta herhangi bir nedenle ve her iki grupta da 7'şer (%0,7) hasta KOAH alevlenmesi nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Çift kör tedavi periyodu sırasında en az bir advers olay yaşayan hastaların oranı roflumilast ve plasebo gruplarında sırasıyla 648 (%66,9) hasta ve 572 (%59,2) hasta olmuştur. Çalışma RO-2455-404-RD'de roflumilast için gözlenen advers olaylar, bölüm 4.8'de yer alanlar ile uyumludur.

Roflumilast grubunda (%27,6), plasebo (%19,8) ile karşılaştırıldığında daha fazla sayıda hasta herhangi bir nedenle çalışma ilacını bırakmıştır (risk oranı: 1,40; %95 GA: 1,19 ila 1,65). Çalışmadan ayrılmanın başlıca sebepleri olurun geri çekilmesi ve bildirilen advers olaylardır.

#### Pediyatrik Popülasyon:

Avrupa İlaç Kurumu, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) olan pediyatrik popülasyonların tüm alt kümelerinde, roflumilast çalışma raporu başvurulması zorunluluğunu yürürlükten kaldırmıştır (Bkz. Bölüm 4.2).

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel Özellikler**

Roflumilast insanlarda farmakodinamik olarak aktif majör metaboliti roflumilast N-oksit oluşumu ile geniş ölçüde metabolize edilir. Hem roflumilast hem de roflumilast N-oksit *in vivo* PDE4 inhibe edici aktiviteye katkıda bulunduğundan, farmakokinetik değerlendirmeler toplam PDE4 inhibe edici aktiviteyi temel almaktadır (yani, roflumilast ve roflumilast N-oksit toplam maruziyet).

### Emilim:

Roflumilast'ın 500 mikrogramlık bir oral dozu takiben mutlak biyoyararlanımı yaklaşık % 80'dir. Roflumilast'ın maksimum plazma konsantrasyonları tipik olarak açlık durumundaki doz uygulamasından yaklaşık bir saat sonra (0,5 ila 2,0 saat arasında değişir) meydana gelir. N-oksit

metabolitinin maksimum konsantrasyonlarına yaklaşık sekiz saat sonra (4 ila 13 saat arasında değişir) ulaşılır. Besin alımı toplam PDE4 inhibe edici aktiviteyi etkilemez, ancak roflumilast'ın maksimum konsantrasyonuna kadar geçen zamanı ( $t_{maks}$ ) bir saat geciktirip,  $C_{maks}$ 'ı yaklaşık % 40 azaltır. Ancak, roflumilast N-oksidin  $C_{maks}$  ve  $t_{maks}$ 'ını etkilenmez.

#### Dağılım:

Roflumilast'ın ve N-oksit metabolitinin plazma proteinine bağlanması sırasıyla yaklaşık % 99 ve % 97'dir. 500 mikrogramlık tekli roflumilast dozu için dağılım hacmi yaklaşık 2,9 l/kg'dır. Fizikokimyasal özellikleri nedeniyle roflumilast fare, hamster ve sıçanların yağ dokularını da içeren dokularına ve organlarına kolaylıkla dağılır. Dokulara belirgin penetrasyon ile erken dağılım fazını yağ dokularından büyük olasılıkla ana bileşiğin roflumilast N-okside parçalanması nedeniyle belirgin bir eliminasyon fazı takip etmektedir. Radyolojik olarak işaretlenmiş roflumilast ile sıçanlarda yapılan bu çalışmalar ayrıca kan beyin bariyerinden düşük bir penetrasyon olduğunu göstermektedir. Roflumilast veya metabolitlerinin organlarda veya yağ dokusunda spesifik birikimi veya tutulumuna ilişkin herhangi bir kanıt yoktur.

#### Biyotransformasyon:

Roflumilast Faz I (sitokrom P450) ve Faz II (konjugasyon) reaksiyonlar ile kapsamlı olarak metabolize edilir. N-oksit metaboliti insanların plazmasında gözlenen majör metabolittir. N-oksit metabolitinin ortalama plazma EAA (Eğri altı alan) değeri roflumilast'ın plazma EAA (Eğri altı alan) değerinden yaklaşık 10 kat daha büyüktür. Bu nedenle N-oksit metabolitinin *in vivo* toplam PDE4 inhibe edici aktiviteye katkıda bulunan başlıca faktör olduğu düşünülmektedir.

*In vitro* çalışmalar ve klinik etkileşim çalışmaları roflumilast'ın N-oksit metabolitine metabolizmasına CYP1A2 ve 3A4'ün aracılık ettiğini düşündürmektedir. İnsan karaciğer mikrozomlarındaki ilave *in vitro* bulgulara dayalı olarak roflumilast ve roflumilast N-oksidin terapötik plazma konsantrasyonları CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 veya 4A9/11'i inhibe etmez. Bu nedenle bu P450 enzimleri ile metabolize edilen maddelerle ilgili etkileşimler için düşük bir olasılık söz konusudur. Ayrıca, *in vitro* çalışmalar roflumilastla CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 veya 3A4/5 indüksiyonu olmadığını ve sadece zayıf bir CYP2B6 indüksiyonu olduğunu göstermiştir.

### Eliminasyon:

Roflumilast'ın kısa süreli intravenöz infüzyonundan sonra plazma klerensi yaklaşık 9,6 l/s'dir. Bir oral dozu takiben, roflumilast ve N-oksit metabolitinin medyan (ortanca) plazma etkin yarılanma ömrü sırasıyla yaklaşık 17 ve 30 saattir. Günde bir kez doz uygulamasını takiben roflumilast ve N-oksit metabolitinin kararlı durum plazma konsantrasyonlarına roflumilast için yaklaşık 4 gün ve N-oksit için 6 gün sonra ulaşılır. Radyoaktif olarak işaretli roflumilast'ın intravenöz veya oral uygulamasını takiben radyoaktivitenin yaklaşık % 20'si feçeste ve % 70'i idrarda inaktif metabolit olarak geri kazanılmıştır.

### Doğrusallık/Doğrusal Olmama Durumu:

Roflumilast ve N-oksit metabolitinin farmakokinetiği 0,25 ila 1 miligram doz aralığında doz orantılıdır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

Yaşlılarda, kadınlarda ve beyaz ırka mensup olmayanlarda toplam PDE4 inhibe edici aktivite artmıştır. Toplam PDE4 inhibe edici aktivite sigara içenlerde bir miktar azalmıştır. Bu değişikliklerden hiçbirinin klinik olarak anlamlı olmadığı kabul edilmiştir. Bu hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir. Siyah ırktan olma, sigara içmeme, kadın olma gibi birtakım faktörlerin kombinasyonu, maruziyet riskinde artışa ve persistan intolerabiliteye yol açabilir. Bu durumda DAXAS tedavisi yeniden değerlendirilmelidir.

Çalışma RO-2455-RD'de, genel popülasyon ile karşılaştırıldığında, *ex vivo* bağlanmamış fraksiyonlardan tayin edilen total PDE4 inhibitör aktivitesinin,  $\geq 75$  yaş hastalarda %15 daha yüksek olduğu ve başlangıçtaki vücut ağırlığı  $<60$  kg olan hastalarda da %11 daha yüksek olduğu bulunmuştur (bkz. bölüm 4.4).

### **Böbrek yetmezliği:**

Toplam PDE4 inhibe edici aktivite şiddetli renal bozukluğu (kreatinin klerensi 10-30 ml/dak) olan hastalarda % 9 azalmıştır. Herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

### **Karaciğer yetmezliği:**

Günde bir kez DAXAS 250 mikrogramın farmakokinetiği Child Pugh A ve B olarak sınıflandırılan hafif ila orta derecede hepatik bozukluğu olan 16 hastada test edilmiştir. Bu hastalarda toplam PDE4 inhibe edici aktivite Child Pugh A'lı hastalarda yaklaşık % 20 ve Child Pugh B'li hastalarda yaklaşık % 90 artmıştır. Simülasyonlar hafif ila orta şiddette hepatik

bozukluğu olan hastalarda DAXAS 250 ve 500 mikrogram arasında doz oransallığı olduğunu düşündürmektedir. Child Pugh A hastalarında dikkatli olunmalıdır. (bkz., bölüm 4.2). Child Pugh B veya C olarak sınıflandırılan orta şiddette veya şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalar DAXAS kullanmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

İmmünotoksik, deriyi duyarlı hale getiren veya fototoksik potansiyele ilişkin herhangi bir kanıt yoktur.

Sıçanlarda erkek fertilitesinde epididimal toksisite ile bağlantılı olarak hafif bir azalma görülmüştür. Diğer kemirgen ve maymunları da içeren kemirgen olmayan diğer türlerde semen parametrelerinde yüksek maruziyete rağmen herhangi bir epididimal toksisite veya değişiklik görülmemiştir.

İki sıçan embriyofötal gelişim çalışmasından birinde maternal toksisite oluşturan bir dozda tamamlanmamış kafa iskeleti ossifikasyonuna ilişkin daha yüksek bir insidans görülmüştür. Fertilité ve embriyofötal gelişimle ilgili üç sıçan çalışmasından birinde implantasyon sonrası kayıplar gözlenmiştir. İmplantasyon sonrası kayıplar tavşanlarda görülmemiştir. Farelerde gestasyon uzaması görülmüştür.

Bu bulguların insanlarda anlamlı olup olmadığı bilinmemektedir.

Güvenlilik farmakolojisi ve toksikoloji çalışmalarında en ilgili bulgular klinik kullanım için amaçlanandan daha yüksek dozda ve maruziyette meydana gelmiştir. Bu bulgular başlıca gastrointestinal bulgular (yani, kusma, artmış gastrik salgılama, gastrik erozyonlar, bağırsak enflamasyonu) ve kardiyak bulgulardan (yani, köpeklerde sağ atriyumda fokal hemoraji, hemosiderin depoları ve lenfo-histiyositik hücre infiltrasyonu ve sıçanlarda, kobaylarda ve köpeklerde azalmış kan basıncı ve artmış kalp hızı) oluşmuştur.

Tekrar eden doz toksisitesi ve karsinogenisite çalışmalarında nazal mukozada kemirgene özgül toksisite gözlenmiştir. Bu etki özellikle kemirgen olfaktör mukozasında bu türlerde özel bağlanma afinitesi ile oluşan bir ADCP N-oksit ara maddesinden kaynaklanıyor görünmektedir.(örneğin: fare, sıçan ve hamster).

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

#### Çekirdek

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilen)

Mısır nişastası

Povidon (K90)

Magnezyum stearat

#### Kaplama

Hipromelloz 2910

Makrogol 4000

Titanyum dioksit (E171)

Sarı demir oksit (E172)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf ömrü**

Raf ömrü 36 aydır.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

Bu tıbbi ürün özel bir saklama koşulu gerektirmemektedir.

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

30 veya 90 film kaplı tabletten oluşan ambalajlarda PVC/PVDC alüminyum blisterler.

Bazı ambalaj büyüklükleri piyasada bulunmayabilir.

### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Özel herhangi bir gereklilik yoktur.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Takeda İlaç Sağlık Sanayi Ticaret Limited Şirketi

Poligon Cad. Buyaka 2 Sit. 1. Blok No.8 A/10-11

Ümraniye, İstanbul

Tel: 0216-633 78 00

Faks: 0216-633 78 78

**8. RUHSAT NUMARASI**

131/16

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi : 28.03.2011

Ruhsat yenileme tarihi : -

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

.....