

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DUSPAS 500 mcg 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 193.9 mg laktoz monohidrat (sıgır sütünden elde edilir) ve 8 mg kroscarmelloz sodyum içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Koyu sarı renkli, yuvarlak, bikonveks film kaplı tablet.

4. KLİNİK BİLGİLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

DUSPAS, sık alevlenme öyküsü olan erişkin hastalarda kronik bronşitle ilişkili şiddetli kronik obstruktif akciğer hastalığının (KOAH) (bronkodilatör sonrası FEV₁'in beklenilenin %50'sinden düşük olması durumunda) idame tedavisinde bronkodilatör tedaviye ek olarak endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Başlangıç dozu

Önerilen başlangıç dozu, 28 gün boyunca günde bir defa 250 mikrogram roflumilast tablettir. Bu başlangıç dozu, tedaviye başlarken hastanın tedaviden çekilmesi vakalarını ve yan etkileri azaltmak için düşünülmektedir, ancak bu doz subterapötik dozdur. Bu yüzden 250 mikrogram doz yalnızca başlangıç dozu olarak kullanılabilir (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

İdame dozu

250 mikrogram başlangıç dozu ile 28 günlük tedavinin ardından, hastalar günde bir defa alınan 500 mikrogram roflumilasta geçiş yapmalıdır. DUSPAS uzun süreli bir tedavi olup,

faydalı etkisinin elde edilmesi için haftalarca kullanılması gerekebilir (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2). Roflumilast 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:

DUSPAS pediatrik popülasyonda (18 yaş altı) kullanılmaz.

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik 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 DUSPAS bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

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

4.3 Kontrendikasyonlar

DUSPAS, roflumilasta 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:

DUSPAS akut bronkospazmların hafifletilmesinde kurtarıcı ilaç olarak (acil müdahale için) endike değildir.

Kilo kaybı:

1 yıllık çalışmalarda (M2-124, M2-125) plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla DUSPAS ile tedavi edilen hastalarda daha sık olarak kilo kaybı meydana gelmiştir. Hastaların çoğu DUSPAS'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 DUSPAS kullanımı 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 immünosupresif ilaçlarla (örneğin: metotreksat, azatiyoprin, infliksimab, etanersept veya uzun süreli kullanılan oral kortikosteroidler; kısa süreli sistemik kortikosteroidler hariç) tedavi edilen hastalarda DUSPAS 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 DUSPAS ile tedavisi önerilmemektedir.

Psikiyatrik hastalıklar:

DUSPAS 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 DUSPAS tedavisine başlanılıp başlanılmaması veya tedaviye devam edilip edilmemesi ile ilgili riskler dikkatli şekilde değerlendirilmelidir. DUSPAS, 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 DUSPAS 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 DUSPAS 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:

DUSPAS tabletler 193.9 mg laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz eksikliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyon sorunu olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

Sodyum

Tabletler kroskarmelloz sodyum içerir. Bu ilaç her film kaplı tablet başına 1 mmol sodyum (23 mg)'dan daha az sodyum içerir yani aslında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları yalnızca erişkinler üzerinde yapılmıştır.

Roflumilast metabolizmasındaki majör basamak roflumilastın 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. DUSPAS'ın bu etkin maddelerle kombinasyonu, maruziyette artışa ve persistan intolerabiliteye neden olabilir. Bu durumda, DUSPAS tedavisi yeniden değerlendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

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

CYP3A4 inhibitörleri eritromisin ve ketokonazolle 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 hidroksitin kombinasyonu) ile eşzamanlı uygulama roflumilast veya N-oksidinin emilim ve farmakokinetiğini değiştirmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Roflumilastın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin bilgi sınırlıdır.

Hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi görülmüştür (Bkz. Bölüm 5.3). Gebelikte önerilmemektedir.

Gebe sıçanlarda roflumilastın plasentayı geçtiği gösterilmiştir.

DUSPAS' ın gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

DUSPAS gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği / Fertilite

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

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 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.

Başışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşıırı duyarlılık

Seyrek: Anjiyoödem

Endokrin hastalıkları

Seyrek: Jinekomasti

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Kilo kaybı, iştah azalması

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: İnsomnia

Yaygın olmayan: Anksiyete

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

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Tremor, vertigo, sersemlik hali

Seyrek: Disguzi (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, dispepsi

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

Yaşlı Hastalar

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).

<60 kg vücut ağırlığı

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 ≥ 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 eř zamanlı LAMA tedavisinden daha büyüktür; vücut ağırlığı azalması (%7,2 karşı %4,2), iştah azalması (%3,7 karşı %2,0), baş ağrısı (%2,4 karşı %1,1) ve depresyon (%1,4 karşı-%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; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Faz I çalışmalarda 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. Roflumilastın 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 α , interferon γ 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 roflumilast 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 [FEV₁ (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 roflumilast 500 mikrogram plaseboya kıyasla akciğer fonksiyonunu ortalama 48 ml (bronkodilatör öncesi FEV₁, birincil sonlanım noktası, $p < 0,0001$) ve 55 ml (bronkodilatör sonrası FEV₁, $p < 0,0001$) 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 (%95 CI: %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 roflumilast 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. İnhal kortikosteroidler roflumilast ile tedavi edilen 809 hastada (%61) kullanılırken, LABA ve teofilin kullanımına izin verilmemiştir. Günde bir kez roflumilast 500 mikrogram, plaseboya kıyasla akciğer fonksiyonunu ortalama 51 ml (bronkodilatör öncesi FEV₁, $p<0,0001$) ve 53 ml (bronkodilatör sonrası FEV₁, $p<0,0001$) değerinde anlamlı olarak iyileştirmiştir. Alevlenmelerin oranı (protokollerde tanımlanmıştır), bireysel çalışmalarda roflumilast ile anlamlı olarak azalmamıştır (bağıl 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 FEV₁ 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 FEV₁ 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) FEV₁ 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, roflumilastın 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 FEV₁'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 FEV₁ değeri roflumilast grubunda 52 mL artmış (%95 GA: 40, 65 mL), plasebo grubunda ise 4 mL azalmıştır (%95 GA: -16, 9 mL). Bronkodilatör sonrası FEV₁ 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'ser (%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.

Başlangıç dozu titrasyon denemesi

Roflumilastın tolerabilitesi, kronik bronşit ile ilişkili şiddetli KOAH'lı hastalarda 12 haftalık randomize, çift kör, paralel grup çalışmasında (RO-2455-302-RD) değerlendirilmiştir. Taramada, hastaların bir önceki yılda en az bir alevlenme geçmişinin olması ve en az 12 hafta boyunca standart KOAH idame tedavisi almış olması gerekiyordu. Toplam 1323 hasta, 12 hafta boyunca günde bir kez 500 mikrogram roflumilast (n=443), 4 hafta boyunca iki günde bir 500 mikrogram roflumilast ve ardından 8 hafta boyunca günde bir kez roflumilast 500 mikrogram (n=439) veya 4 hafta boyunca günde bir kez 250 mikrogram roflumilast, ardından 8 hafta boyunca günde bir kez 500 mikrogram roflumilast (n=441) alacak şekilde randomize edilmiştir.

12 haftalık çalışma süresi boyunca, herhangi bir nedenle tedaviyi bırakan hastaların yüzdesi, başlangıçta 4 hafta boyunca günde bir kez 250 mikrogram roflumilast ve ardından 8 hafta boyunca günde bir kez 500 mikrogram roflumilast alan hastalarda, 12 hafta boyunca günde bir kez 500 mikrogram roflumilast alanlara kıyasla (%24,6; Olasılık Oranı 0,66, %95 GA [0,47, 0,93], p=0,017) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük görülmüştür (%18,4). 4 hafta boyunca iki günde bir 500 mikrogram ve ardından 8 hafta boyunca günde bir kez 500 mikrogram alanların tedaviyi bırakma oranı, 12 hafta boyunca günde bir kez 500 mikrogram alanlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir. Diyare, mide bulantısı, baş ağrısı, iştah azalması, uykusuzluk ve karın ağrısı (ikincil sonlanım noktası) olarak tanımlanan Tedaviye Bağlı Görülen Yan Etki (Treatment Emergent Adverse Event-TEAE) yaşayan hastaların yüzdesi, başlangıçta 4 hafta boyunca günde bir kez 250 mikrogram roflumilast, ardından 8 hafta boyunca günde bir kez 500 mikrogram roflumilast (%45,4) alan hastalarda, 12 hafta boyunca günde bir kez 500 mikrogram roflumilast alanlara kıyasla (%54,2, Olasılık Oranı 0,63, %95 GA [0,47, 0,83]), p=0.001) görünürde istatistiksel olarak daha düşüktür. 4 hafta boyunca iki günde bir 500 mikrogram ve ardından 8 hafta boyunca günde bir kez 500 mikrogram alanların TEAE görülme sıklığında, 12 hafta boyunca günde bir kez 500 mikrogram alanlarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Günde bir kez 500 mikrogram doz alan hastaların medyan PDE4 inhibe edici aktivitesi 1.2 (0.35, 2.03) ve günde bir kez 250 mikrogram doz alan hastaların medyan PDE4 inhibe edici aktivitesi 0.6 (0.20, 1.24) olarak elde edilmiştir. 250 mikrogram dozun uzun süreli kullanımında, klinik etkililik için yeterli PDE4 inhibisyonu görülmeyebilir. Günde bir kez 250 mikrogram subterapötik bir dozdur ve yalnızca ilk 28 gün için başlangıç dozu olarak kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

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:

Roflumilastın 500 mikrogramlık bir oral dozu takiben mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %80'dir. Roflumilastın 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 roflumilastın 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:

Roflumilastın 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 roflumilastın 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 roflumilastın 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:

Roflumilastın 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 roflumilastın 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 DUSPAS tedavisi yeniden değerlendirilmelidir.

Çalışma RO-2455-RD'de, genel popülasyon ile karşılaştırıldığında, *ex vivo* bağlanmamış fraksiyonlardan tayin edilen total PDE4 inhibitör aktivitesinin, ≥ 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 roflumilast 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 DUSPAS 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 DUSPAS kullanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

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

Sıçanlarda erkek fertilesinde 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. Fertilite 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

Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilir)

Mısır nişastası

Kopovidon

Kroskarmelloz sodyum

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum stearat

Opadry yellow 03F220049

- Hipromelloz 2910
- Titanyum dioksit
- Sarı demir oksit
- Makrogol
- Talk

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

DUSPAS 500 mcg Film Kaplı Tablet, 30 ve 90 tablet PVC/PE/PVDC – Alüminyum folyo ambalajlarda kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda piyasaya sunulmaktadır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Reşitpaşa Mahallesi, Eski Büyükdere Caddesi No:4 34467

Maslak /Sarıyer /İstanbul

Tel: 0212 366 84 00

Faks: 0212 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI

2018/665

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.11.2018

Ruhsat yenilenme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ