Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/442/roflung-0-5-mg-sase
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/R03DX07

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ROFLUNG 0,5 mg saşe

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Roflumilast	0,5 mg

Yardımcı maddeler:

Toz Sorbitol	499,5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Saşe

Beyaz renkli toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ROFLUNG, sık alevlenme öyküsü olan yetişkin hastalarda kronik bronşitle ilişkili şiddetli kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH) (bronkodilatör sonrası FEV1'in beklenilenin %50'sinden düşük olması durumunda) idame tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen doz günde bir kez aç veya tok karnına alınmak üzere bir adet 0,5 mg'lık roflumilast saşedir.

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

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir. ROFLUNG saşe bir bardak suda eritilerek içilir. Suda hazırlanan ilaç bekletilmeden içilmelidir. Her gün aynı saatte alınmalıdır. Saşe, yemekle birlikte veya ayrı olarak alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

ROFLUNG pediatrik popülasyonda (18 yaş altı) kullanılmaz.

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik popülasyonda (65 yaş ve üstü) doz ayarlaması gerekli değildir.

Böbrek yetmezliği:

Herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Child-Pugh A olarak sınıflandırılan hafif karaciğer yetmezliği olan hastalar üzerinde yapılan çalışmalar, doz ayarlaması tavsiyesi için yeterli değildir (Bkz. Bölüm 5.2.); bu nedenle ROFLUNG bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

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

4.3. Kontrendikasyonlar

Roflumilast'a ya da ROFLUNG'un içeriğindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kurtarma ilacı:

Roflumilast sık alevlenme öyküsü olan yetişkin hastalarda kronik bronşit ile ilişkili şiddetli KOAH'ın idame tedavisinde bronkodilatör tedavisine ek olarak endike olan antiinflamatuar bir maddedir. Akut bronkospazmların hafifletilmesinde kurtarma ilacı olarak endike değildir.

Kilo kaybı:

1 yıllık çalışmalarda (M2-124, M2-125) plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla roflumilast ile tedavi edilen hastalarda daha sık olarak kilo kaybı meydana gelmiştir. Hastaların çoğu roflumilastı bıraktıktan sonraki 3 ayda kaybettikleri kiloları yeniden almışlardır.

Zayıf hastaların vücut ağırlıkları her vizitede kontrol edilmelidir. Açıklanamayan ve klinik olarak önemli bir kilo kaybı durumunda ROFLUNG 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 haricinde) olan hastalarda veya immünosupresif ilaçlarla (örneğin: metotreksat, azatiyoprin, infliksimab, etanersept veya uzun süreli kullanılan oral kortikosteroidler; kısa süreli sistemik kortikosteroidler hariç) tedavi edilen hastalarda ROFLUNG ile tedavi başlatılmamalı ve mevcut tedavi durdurulmalıdır. Tüberküloz, viral hepatit, herpes viral enfeksiyonu ve herpes zoster gibi latent enfeksiyonlu hastalarda deneyim sınırlıdır.

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

Psikiyatrik hastalıklar:

Roflumilast insomnia, anksiyete, sinirlilik ve depresyon gibi psikiyatrik hastalıkların riskini artırabilir. Klinik çalışmalarda, depresyon hikayesi olan ya da olmayan hastalarda özellikle tedavinin ilk haftalarında seyrek olarak intihar düşüncesi ve davranışı (tamamlanmış intihar eylemi dahil) gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.8.). Bu nedenle, psikiyatrik bozukluk durumu veya öyküsü bildirildiğinde veya psikiyatrik durumlara neden olabilecek başka ilaçlarla eşzamanlı tedavi düşünülüyor ise ROFLUNG tedavisine başlanılıp başlanılmaması veya tedaviye devam edilip edilmemesi ile ilgili riskler dikkatli şekilde değerlendirilmelidir. İntihar düşüncesi veya davranışı ile ilişkili depresyon öyküsü olan hastalarda ROFLUNG kullanımı önerilmemektedir. Hastalara ve hasta yakınlarına, davranışlarında veya ruh hallerinde meydana gelebilecek değişiklikleri veya herhangi bir intihar düşüncesini doktorlarına bildirmeleri söylenmelidir. Hastanın yeni oluşan veya kötüleşen psikiyatrik semptomları varsa veya intihar düşüncesi ya da girişimi tanımlanırsa, ROFLUNG tedavisinin kesilmesi önerilir.

Persistan toleranssızlık:

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, fakat persistan toleranssızlık durumunda ROFLUNG tedavisi tekrar değerlendirilmelidir. Bu durum, siyahiler, sigara içmeyen kadınlar (Bkz. Bölüm 5.2.) veya CYP1A2/2C19/3A4 inhibitörleri (örneğin, fluvoksamin ve simetidin gibi) ya da CYP1A2/3A4 inhibitörü enoksasin ile eş

zamanlı tedavi edilen hastalar (Bkz. Bölüm 4.5.) gibi özel popülasyonların daha fazla maruz kalması ile ilgili olabilir.

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

Sorbitol Uyarısı:
ROFLUNG saşe 499,5 mg sorbitol içerir. Nadir kalıtımsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Roflumilast ile etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinler üzerinde yapılmıştır.

Roflumilast metabolizmasındaki önemli bir adım 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 toplam PDE4 inhibe edici aktivitede sırasıyla %25, %47 ve %59'luk artışlarla sonuçlanmıştır. Fluvoksaminin test edilen dozu 50 mg'dır. ROFLUNG'un bu etkin maddeler ile kombine edilmesi, maruz kalmada artışa ve persistan toleranssızlığa artışa yol açabilir. Bu durumda ROFLUNG 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. Bu nedenle, güçlü sitokrom P450 enzim indükleyicileri kullanan hastalarda ROFLUNG ile tedavi önerilmemektedir.

CYP 3A4 inhibitörleri olan eritromisin ve ketokonazol ile yapılan klinik etkileşim çalışmaları toplam PDE4 inhibe edici aktivitede %9'luk artışlar 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 kullanan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

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

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik populasyon:

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 yöntemi kullanmaları tavsiye edilmelidir. ROFLUNG, doğum kontrolü uygulamayan çocuk doğurma yaşındaki kadınlar için önerilmemektedir.

Gebelik dönemi

Roflumilast'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin bilgi sınırlıdır.

Gebe sıçanlarda roflumilastın plasentayı geçtiği gösterilmiştir.

Hayvanlar üzerindeki araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3.).

ROFLUNG, gebelikte önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği / Fertilite

Bir insan spermatogenez çalışmasında, roflumilast 0,5 mg'lık 3 aylık tedavi periyodu boyunca ve tedavi periyodunun sona ermesinden sonraki 3 ayda semen parametreleri veya üreme hormonları üzerinde herhangi bir etkiye sahip bulunmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ROFLUNG 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 rapor edilen 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 (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1 .000 ila <1/100); seyrek (≥1/10 .000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık

Seyrek: Anjiyoödem

Endokrin hastalıklar

Seyrek: Jinekomasti

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Kilo kaybı, iştah bozuklukları

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Uyku bozuklukları

Yaygın olmayan: Endişe

Seyrek: İntihar düşüncesi veya davranışı*, sinirlilik, depresyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Titreme, vertigo, sersemlik hissi

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: Hematokezi, 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

* Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası verilerde, intihar düşüncesi ve davranışı (gerçekleştirilmiş intihar dahil) seyrek olarak bildirilmiştir. Hasta ve hasta yakınlarına, herhangi bir intihar düşüncesini doktora bildirmesi gerektiği söylenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Roflumilast ile yapılan Faz I çalışmalarda 2,5 mg'lık tekli oral dozlar ve 5 mg'lık (önerilen dozun on katı) tek bir dozdan sonra şu semptomlar artmış bir oranda gözlenmiştir: baş ağrısı,

gastrointestinal bozukluklar, sersemlik, 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: Obstrüktif solunum yolu hastalıklarında kullanılan sistemik ilaçlar.

ATC kodu : R03DX07

Etki mekanizması :

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

Farmakodinamik etkiler:

PDE4'ün inhibisyonu deneysel modellerde artmış intraselüler 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 enflamatuar aracıların salınmasını 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

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 [FEV_1 (bir saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim) öngörülenin ≤%50'si] öyküsü olan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmalarda uzun etkili beta agonistlere (LABA'lar) izin verilmiş olup, bunlar çalışma popülasyonunun yaklaşık %50'sinde kullanılmıştır. LABA kullanmayan hastalar için kısa etkili antikolinerjiklere (SAMA'lar) 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 0,5 mg plaseboya kıyasla akciğer fonksiyonunu ortalama 48 ml (bronkodilatör öncesi FEV_1, birincil sonlanım noktası, $p<0,0001$) ve 55 ml (bronkodilatör sonrası FEV_1 , $p<0,0001$) 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 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. İnhale kortikosteroidler roflumilast ile tedavi edilen 809 hastada (%61) kullanılırken, LABA ve teofilin kullanımına izin verilmemiştir. Günde bir kez roflulimast 0,5 mg, plaseboya kıyasla akciğer fonksiyonunu ortalama 51 ml (bronkodilatör öncesi FEV_1 , p<0,0001) ve 53 ml (bronkodilatör sonrası FEV_1 , 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 FEV_1 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_1çalışma 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.

Roflumilastın LABA artı inhale kortikosteroidler kombinasyonu ile veya LABA artı inhale kortikosteroidler kombinasyonunun üzerine ilavesi ile karşılaştırılması için bir çalışma yapılmamıştır.

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-okside toplam maruziyet).

Emilim:

Roflumilastın 0,5 mg'lık 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}'ı etkilenmez.

Dağılım:

Roflumilastın ve N-oksit metabolitinin plazma proteinine bağlanması sırasıyla yaklaşık %99 ve %97'dir. 0,5 mg'lık 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 roflumilastlı 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) reaksiyonlarla kapsamlı olarak metabolize edilir. N-oksit metaboliti insanların plazmasında gözlenen majör metabolittir. N-oksit metabolitinin ortalama plazma AUC'si roflumilastın plazma AUC'sinden yaklaşık 10 kat daha büyüktür. Bu nedenle N-oksit metabolitinin *in vivo* toplam PDE4 inhibe edici aktiviteye katkıda bulunan başlıca faktör olduğu düşünülmektedir.

İn 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 plazma etkililik 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. Zenci olma, sigara içmeme, kadın olma gibi birtakım faktörlerin kombinasyonu, maruziyet riskinde artışa ve persistan toleranssızlığa yol açabilir. Bu durumda roflumilast tedavisi yeniden değerlendirilmelidir.

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 0,25 mg'ın farmakokinetiği Child Pugh A ve B olarak sınıflandırılan hafif ila orta derecede hepatik bozukluğu olan 8 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 roflumilast 0,25 ve 0,5 mg 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 roflumilast 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 embriyofetal gelişim çalışmasından birinde maternal toksisite oluşturan bir dozda tamamlanmamış kafa iskeleti ossifikasyonuna ilişkin daha yüksek bir insidans görülmüştür. Fertilite ve embriyofetal 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 aşınma, 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 karsinojenisite çalışmalarında nazal mukozada kemirgene özgü 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

Toz Sorbitol

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 ve 90 saşe Strip (PE/ALU/PET Kuşe Folyo) ambalaj içerisinde ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Celtis İlaç San. ve Tic. A.Ş
Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü
Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3
Esenler/İSTANBUL
Tel : 0850 201 23 23
Faks : 0212 482 24 78
e-mail : info@celtisilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2014/256

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 31.03.2014
Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ