

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Daхas – Даксас филм обложени таблети 500 микрограми

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една филм-обложена таблета содржи 500 микрограми рофлумиласт

Екципиент со познат ефект :

Секоја филм-обложена таблета содржи 188.72mg лактоза(како монохидрат)

За целосна листа на екципиенти, погледнете во дел 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Жолта, Филм-обложена таблета од 9 mm, во облик на буквата D со втиснато „D” на едната страна.

### 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

#### 4.1 Терапевтски индикации

Daхas е индициран за терапија на одржување при тешка хронична опструктивна белодробна болест (ХОББ) (постбронходилтациски FEV1 50% помал од предвиденото) проследена со хроничен бронхит кај возрасни пациенти со историја на чести екзацербации како додаток на третманот со бронходилататори.

#### 4.2 Дозирање и начин на употреба

Препорачаната доза е една таблета од 500 микрограми рофлумиласт еднаш дневно.

За да го постигне својот ефект може да има потреба од примена на Даксас и повеќе недели (погледнете дел 5.1). Во клиничките студии испитана е употребата на Даксас во траење до година дена.

Посебни популациски групи

*Стари лица (65 години и повеќе)*

Нема потреба од прилагодување на дозата

*Оштетување на бубрежната функција*

Нема потреба од прилагодување на дозата

*Оштетување на функцијата на хепарот*

Клиничките податоци за примената на Даксас кај пациенти со благо хепатално оштетување класифицирано како Child-Pugh A не се доволни за да се препорачува

прилагодување на дозата (погледнете дел 5.2) и затоа Даксас кај овие пациенти треба да се користи со претпазливост.

Пациентите со умерено или тешко хепатално оштетување класифицирано како Child-Pugh В или С не смеат да земаат Даксас. (погледнете дел 4.3.)

#### *Педијатриска популација*

Нема релевантна примена на Даксас кај педијатриската популација (до 18 години) во индикација на ХОББ.

#### Начин на употреба

За орална употреба

Таблетата треба да се проголта со вода и да се зема секој ден во исто време. Таблетата може да се земе со или без храна.

### **4.3 Контраиндикации**

Преосетливост на активната супстанција или на некој од екипиенсите (наведени во дел 6.1.)

Умерено или тешко хепатално оштетување (Child-Pugh В или С). (погледнете дел 4.2).

### **4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања**

Пациентите треба да се информираат за ризиците од Даксас и мерките на претпазливост за безбедна употреба и пред почетокот на употреба на лекот да им се даде Упатството за пациентот.

#### Rescue medicinal products (Спасоносни лекови)

Рофлумиласт е анти инфламаторен лек индициран за терапија на одржување кај тешка ХОББ поврзана со хроничен бронхит кај возрасни пациенти со историја на чести егзацербации, како додаток на третманот со бронходилататори. Не е индициран како спасоносен или интервентен лек за ослободување од акутни бронхоспазми.

#### Намалување на тежината

Во 1-годишните студии (M2-124, M2-125), кај пациентите третирани со Даксас приметено е почесто намалување на телесната тежина во споредба со плацебо-третираните пациенти. По прекилот на терапијата со Даксас поголем дел од пациентите ја повратиле почетната телесна тежина во рок од три месеци.

Кај пациенти со ниска телесна тежина потребна е проверка на телесната тежина при секоја контролна посета. Пациентите треба да се советуваат да прават редовна проверка на телесната тежина. Во случај на необјаснив и клинички значаен губиток на тежината, земањето на Даксас треба да се прекине и телесната тежина во континуитет да се следи.

#### Посебни клинички состојби

Заради недостаток на релевантно искуство, терапијата со Даксас не треба да се воведи или пак постоечката терапија со Даксас треба да се прекине кај пациенти со тешки имунолошки болести (ХИВ инфекција, мултипла склероза, еритемски лупус, прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија), тешки акутни инфективни болести, карциноми (освен карцином на базалните клетки), или пациенти третирани со имунесупресивни лекови. ( прим. Метотрексат, азатиоприн, инфликсимаб, етанерцепт или долготрајно земаат



орални кортикостерониди). Искуствата кај пациентите со латентна инфекција како туберкулозата, вирусниот хепатит, вирусната инфекција со херпес и херпес зостер се ограничени.

Употребата на Даксас кај пациенти со конгестивно затајување на срцето (NYHA степени 3 и 4) не е испитано и затоа не се препорачува кај овие пациенти.

#### Психијатриски пореметувања

Даксасот е поврзан со зголемен ризик од психијатриски пореметувања како несоница, анксиозност, нервоза и депресија. Ретки случаи на суицидални мисли и однесувања вклучувајќи и извршено самоубиство се забележани кај пациенти со или без историја на депресија, обично во првите недели од терапијата (погледнете дел 4.8). Кај пациенти со претходни или сегашни психијатриски симптоми како и кај пациенти на кои им е потребен третман со други лекови што можат да предизвикаат психијатриски симптоми потребно е да се направи внимателна проценка на ризиците и бенефитот од воведување или продолжување на терапијата со Даксас. Даксас не се препорачува кај пациенти со историја на депресија поврзана со суицидални мисли и однесувања. Пациентите и старателите треба да се обратат кај лекарот ако настане било каква промена во однесувањето, расположението или појава на суицидална мисла. Ако пациентите страдаат од нови или влошени психијатриски симптоми, или ако се идентификувани суицидални мисли или обиди се препорачува прекинување на терапијата со Даксас.

#### Трајна неподносливост

Иако нуспојавите како што се пролив, мачнина, стомачна болка и главоболка воглавно се јавуваат во првите недели од терапијата и потоа исчезнуваат сепак оправданоста на лечењето со Даксас треба да се преиспита во случај на трајна неподносливост.

Ова може да биде случај кај посебните популациски групи со зголемена изложеност кон лекот како што е црната раса, жените непушачи (погледнете дел 5.2) или кај пациенти кои истовремено се третирани со CYP1A2/2C19/3A4 инхибитори (како флувоксамин и циметидин) или со CYP1A2/3A4 инхибиторот, еноксацин (погледнете дел 4.5).

#### Теофилин

Нема клинички податоци кои се во прилог на истовременото третирање со теофилин како терапија за одржување. Затоа истовремена терапија со теофилин не се препорачува.

#### Лактоза

Даксас таблетите содржат лактоза. Пациентите со ретки наследни пореметувања со неподносливост кон галактозата, недостаток на Lарр лактазата или малабсорбција на глюкоза-галактоза не треба да го земаат овој лек.

### **4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции**

Студии за интеракција се спроведени само кај возрасни.

Значаен чекор во метаболизмот на рофлумиласт е N-оксидацијата на рофлумиласт во рофлумиласт N-оксид од CYP3A4 и CYP1A2. И рофлумиластот и рофлумиласт N-оксид силно ја инхибираат фосфодиестераза 4 (PDE4). Затоа се смета дека после примената на рофлумиласт, вкупната инхибиција на PDE4 е резултат на заедничкото делување и на рофлумиласт и на рофлумиласт N-оксид.



Студиите за интеракција со CYP1A2/3A4 инхибиторот еноксацин и CYP1A2/2C19/3A4 инхибитори циметидин и флувоксамин резултирале со зголемување на вкупната инхибиторна активност на PDE4 за 25%, 47% односно 59%. Тестираната доза на флувоксамин била 50mg. Комбинацијата на Даксас со овие активни супстанции може да доведе до зголемена изложеност на лекот и трајна неподносливост. Во ваков случај третирањето со Даксас треба да се преиспита. (погледнете дел 4.4)

Истовремената употреба со рифампицин кој е индуктор на ензимот cytochrome P450 резултирала со намалување на вкупната ензимска активност на PDE4 за околу 60%. Затоа со истовремена употреба на силните индуктори на cytochrome P450 ензимот (на пр. phenobarbital, carbamazepine, phenytoin) може да се намали терапевтскиот ефект на рофлумиластот. Затоа терапијата со Даксас не се препорачува кај пациенти кои примаат силни индуктори на ензимот cytochrome P450.

Клиничките студии за интеракција со CYP3A4 инхибитори erythromycin и ketoconazole покажале зголемување за 9% на вкупната PDE4 инхибиторна активност.

Истовремената употреба со теофилин резултирала со зголемување на вкупната ензимска активност на PDE4 за 8% (погледнете дел 4.4)

Испитувањата за интеракција со орални контрацептиви што содржат гестоден и етинил естрадиол покажаа зголемување на вкупната инхибициска активност на PDE4 за 17%.

Нема потреба од прилагодување на дозата кај пациенти кои ги примаат овие активни супстанции.

Не се забележани интеракции со инхалациски salbutamol, formoterol, budesonide и орални montelukast, digoxin, warfarin, sildenafil и midazolam.

При истовремената примена со антацид (комбинација на алуминиум хидроксид и магнезиум хидроксид) не се менува апсорпцијата или фармакокинетиката на рофлумиластот или на неговиот N- оксид.

#### **4.6 Употреба за време на фертилитет, бременост и лактација**

##### Жени во репродуктивен период

Жени во плодни години треба да бидат советувани за користење на ефикасна контрацептивна метода додека трае терапијата. Даксас не се препорачува кај жени во репродуктивен период и не користат контрацепција.

##### Бременост

Податоците за употребата на рофлумиластот кај бремени жени се ограничени.

Испитувањата кај животни покажале репродуктивна токсичност (види дел 5.3) Даксас не се препорачува за време на бременост.

Докажано е дека кај бремените стаорци рофлумиластот ја поминува плацентната бариера.

##### Доење

Достапните фармакокинетски податоци покажале дека кај животните рофлумиластот и неговите метаболити се излачуваат во мајчиното млеко. Ризикот за доенчето не може да се исклучи. Доилките не би требало да користат Даксас.





## Плодност

Во испитувањата на сперматогенезата кај луѓето, рофлумиласт од 500 микрограми во тек на 3 месечна терапија и во следните три месеци по прекин на терапијата не покажале никакво влијание врз параметрите на спермата или репродуктивните хормони

### **4.7 Влијание врз способноста за возење или ракување со машини**

Даксас не влијае врз способноста за возење и ракување со машини

### **4.8 Несакани дејства**

#### Збир на безбедносен профил

Во клинчките испитувања кај болни со ХОББ приближно 16% од пациентите осетиле несакани реакции од рофлумиласт (споредено со 5% на плацебо) Најчесто пријавените несакани реакции биле пролив (5.9%), намалена телесна тежина (3.4%), мачнина (2.9%), стомачна болка (1.9%) и главоболка (1.7%) Поголемиот дел од тие несакани реакции биле благи до умерени. Воглавно се јавувале во првите недели од лекувањето и исчезнувале во понатамошниот третман.

#### Табеларна листа на несакани ефекти

Во табелата што следи, фреквентноста на несаканите дејства е рангирана според MedDRA класификацијата:

многу чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), помалку чести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), ретки ( $\geq 1/10,000$  до  $< 1/1000$ ), многу ретки ( $< 1/10,000$ ), непознати (не можат да се утврдат од достапните податоци)

Во секоја група по фреквентноста ,несаканите дејства се презентирани во редослед на намалување на сериозноста .

*Табела1. Несакани дејства на рофлумиласт во клинчките испитувања за ХОББ и постмаркетиникото искуство*

| Зачестеност                              | Чести                                                  | Помалку чести | Ретки              |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------|--------------------|
| Органски систем                          |                                                        |               |                    |
| Пореметувања на Имунолошкиот систем      |                                                        | преосетливост | Ангиедема          |
| Ендокрини пореметувања                   |                                                        |               | Гинекомастија      |
| Пореметувања на метаболизмот и исхраната | Намалување на телесната тежина, намалување на апетитот |               |                    |
| Психијатриски                            | Несоница                                               | Анксиозност   | Суицидални мисли и |



| Зачестеност<br>Органски систем                                       | Чести                               | Помалку чести                                                         | Ретки                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| пореметувања                                                         |                                     |                                                                       | однесувања*<br>Депресија<br>Нервоза                                     |
| Пореметувања на<br>нервниот систем                                   | Главоболка                          | Tremor<br>Вртоглавица<br>Замаглување                                  | Дисгеузија                                                              |
| Кардиолошки<br>пореметувања                                          |                                     | Палпитации                                                            |                                                                         |
| Респираторни,<br>торакални и<br>медијастинални<br>пореметувања       |                                     |                                                                       | Инфекции на<br>респираторниот тракт<br>(со исклучок на<br>Пнеумонијата) |
| Гастроинтестинални<br>пореметувања                                   | Пролив<br>Мачнина<br>Стомачна болка | Гастритис<br>Повраќање<br>Гастро-езофагеален<br>рефлукс<br>Диспепсија | Хематохезија<br>Запек                                                   |
| Хепатобилиарни<br>пореметувања                                       |                                     |                                                                       | Пораст на Gamma-GT<br>пораст на Аспартат<br>аминотрансфераза<br>(AST)   |
| Пореметувања на кожа<br>и подкожни ткива                             |                                     | Осип                                                                  | Уртикарна                                                               |
| Пореметувања на<br>мускулно скелетниот<br>систем и сврзните<br>ткива |                                     | Грч и мускулна<br>слабост<br>Мијалгија<br>Болки во грбот              | Покачен креатинин<br>фосфокиназа (СРК)<br>во крвта                      |
| Општи пореметувања и<br>пореметувања на<br>местото на примена        |                                     | Слабост<br>Астенија<br>Замор                                          |                                                                         |

#### Опишување на селектираните несакани дејства

\*Во клиничките испитувања и постмаркетиншкото искуство забележани се ретки случаи на мисли и намери за самоубиство (вклучувајќи и извршено самоубиство)

Пациентите и старателите треба да се упатат кај нивниот лекар во случај на постоење на некоја суицидална мисла. (погледнете дел 4.4)

## 4.9 Предозирање

### Симптоми

Во фаза I од испитувањата после примање на единечна орална доза од 2500 микрограми и една единечна доза од 5000 микрограми (десет пати по голема доза од препорачаната) почесто се јавувале следните симптоми: главоболка, гастроинтестинални пореметувања, вртоглавица, палпитации, зашеметеност, знојење и артериска хипотензија.

### Менаџирање





Во случај на предозирање се препорачува соодветна супортивна терапија. Со оглед на тоа што рофлумиластот е силно врзан за протеините хемодијализата не е ефикасна метода за неговото отстранување. Не е познато дали е можно негово отстранување со перитонеална дијализа

## 5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

### 5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Лекови за лечење на обструктивните болести на дишните патишта, Други системски лекови за лечење на обструктивните болести на дишните патишта АТС код: R03DX07

#### Механизам на делување

Рофлумиласт е PDE4 инхибитор, нестероиден антиинфламаторен лек дизајниран да делува и на системското и на белодробното воспаление поврзано со ХОББ. Механизмот на делување се заснова на инхибицијата на PDE4, главниот ензим кој го метаболизира цикличкиот аденозин монофосфат (сАМР) и е присутен во структурните и воспалителни клетки важни за патогенезата на ХОББ. Рофлумиластот подеднакво ги инхибира PDE4A, 4B и 4D варијантите во наномоларниот распон. Афинитетот кон PDE4C е 5 до 10 пати по низок. Овој механизам на делување и на селективност исто така се однесува и на рофлумиласт N- оксид кој е главен метаболит на рофлумиластот.

#### Фармакодинамски ефекти

Инхибицијата на PDE4 го зголемува нивото на сАМР и кај експерименталните модели ја ублажува нарушената функција на леукоцитите, на мазната мускулатура во белите дробови и на дишните патишта, на епителните клетки во дишните патишта и фиброластите. По ин витро стимулација на човечки неутрофили, моноцити, макрофаги или лимфоцити, рофлумиласт и рофлумиласт N- оксид го потиснуваат ослободувањето на инфламаторни односно воспалителни медијатори како напр. на леукотриен B<sub>4</sub>, реактивни видови на кислород, тумор некротизирачки фактор  $\alpha$ , интерферон  $\gamma$  и на гранзим B. Кај пациенти со ХОББ, рофлумиластот го редуцира бројот на неутрофилите во спутумот. Понатаму кај здравите доброволци предизвикани со ендотоксин рофлумиластот го намалил приливот на неутрофили и еозинофили во дишните патишта.

#### Клиничка ефикасност и безбедност

Во две едногодишни испитувања (M2-124 и M2-125) и две дополнителни шест месечни испитувања (M2-127 и (M2-128), вклучени биле вкупно 4768 рандомизирани пациенти од кои 2374 биле третирани со Даксас. Испитувањата биле паралелни, дупло-слепи и плацебо контролирани.

Едногодишните испитувања вклучувале пациенти со историја на тешка до многу тешка ХОББ [FEV<sub>1</sub> (форсиран експираторен волумен во една секунда)  $\leq 50\%$  од предвиденото] поврзана со хроничен бронхитис, со најмалку една документирана егзацербација во претходната година и со симптоми на кашлање и продукција на спутум.

При испитувањата била дозволена употреба на долго- делувачките бета-агонисти (LABA) и нив ги користеле околу 50% од испитаниците. Кратко-делувачките антихолинергици (SAMA) биле дозволени за пациентите кои не примале долго-делувачки бета агонисти (LABA-) Rescue лековите (салбутамол или албутерол) биле дозволени за употреба по потреба. Во тек на испитувањата била забранета употреба на инхалирачките кортикостеронди и теофилинот.



Во збирните анализи на едногодишните студии M2-124 and M2-125, Даксас од 500 микрограми еднаш дневно покажа значително подобрување во функцијата на белите дробови во споредба со плацебото, за просечно 45ml (пред-бронходилататорен FEV<sub>1</sub>, примарен исход,  $p<0.0001$ ), и за 55ml (пост-бронходилататорен FEV<sub>1</sub>,  $p<0.0001$ ).

Подобрување на функцијата на белите дробови била очигледна при првата контролна посета после 4 недели и се одржала во тек на година дена (крај на периодот на третманот). Стапката (по пациент по година) на умерени егзацербации (кон бараат воведување на системски кортикостероиди) или тешки егзацербации (кои доведуваат до хоспитализација и/или смрт) после една година била 1.141 со рофлумиласт и 1.374 со плацебо што одговара на релативно намалениот ризик од 16.9% (95%CI: 8.2% до 24.8%), ( примарен исход,  $p<0.0001$ ). Ефектот бил еднаков без оглед на претходното третирање со инхалациски кортикостероиди или основно третирање со LABA. Во подгрупата на пациенти со историја на чести егзацербации (најмалку 2 егзацербации во текот на минатата година) стапката на егзацербации била 1.526 со рофлумиласт и 1.941 со плацебо што одговара на релативно намалениот ризик од 21.3% (95%CI: 7.5% to 33.1%). Рофлумиастот не ја намалил значително стапката на егзацербации споредено со плацебото во подгрупата на пациенти со умерена ХОББ. Намалувањето на умерени до тешки егзацербации со Даксас и LABA споредено со плацебо и LABA било просечно 21% ( $p=0.0011$ ).

Соодветното намалување на егзацербациите кај пациентите без истовремена употреба на LABA изнесувало просечно 15% ( $p=0.0387$ ). Бројот на пациенти кои починале заради било која причина бил еднаков и кај тие што се третирале со плацебо или со ромфлумиласт (42 смртни случаи, 2,7% за секоја група, збирна анализа).

Вкупно 2690 рандомизирани пациенти биле вклучени во две супортивни едно годишни испитувања (M2-111 и M2-112). Спротивно на двете конфирмативни испитувања, хроничниот бронхит и егзацербациите при ХОББ не биле услов за вклучување на пациентите. Инхалирачките кортикостероиди биле применети кај 809 (61%) пациенти третирани со рофлумиласт, додека примената на LABA и теофилин била забранета.

Даксас 500 микрограми еднаш дневно значително ја подобрил функцијата на белите дробови споредено со плацебо, просечно за 51 ml (пред бронходилататорен FEV<sub>1</sub>,  $p<0.0001$ ), и за 53 ml (пост бронходилататорен FEV<sub>1</sub>,  $p<0.0001$ ). Стапката на егзацербациите (како што е дефинирано во протоколите) не била значително намалена со рофлумиластот во индивидуалните испитувања (релативно намалување на ризикот: 13.5% во студијата M2-111 и 6.6% во студијата M2-112;  $p=$  незначителен) Несаканите дејства не зависеле од истовремената примена на инхалирачките кортикостероиди.

Две шест месечни супортивни студии (M2-127 and M2-128) вклучувале пациенти со историја на ХОББ од најмалку 12 месеци пред вклучувањето во студијата. Во обете студии учествувале пациенти со умерена до тешка иреверзибилна обструкција на дишните патишта и FEV<sub>1</sub> од 40% до 70% од превиденото. Рофлумиластот или плацебото се додадени на континуираната терапија со долго делувачки бронходилататор, и тоа со салметерол во студијата M2-127 или тиотропиум во студијата M2-128.

Во двете шестмесечни студии, пред бронходилататорниот FEV<sub>1</sub> значително се зголемил за 49ml (примарен исход  $p<0.0001$ ) надвор од бронходилататорниот ефект на истовремената терапија со салметерол во студијата M2-127 и за 80ml (примарен исход  $p<0.0001$ ) дополнително со истовремената терапија со тиотропиум во студијата M2-128.

Не се спроведени студии во кои Даксасот би се споредувал со комбинирана терапија со LABA и инхалирачки кортикостероиди или дополнително со терапија со LABA и инхалирачки кортикостероиди.

#### Педијатриска популација

Европската Агенција за лекови не обврзува да се достават резултати од студиите со Даксас кај сите педијатриски групи со хронични обструктивни белодробни заболувања. (вид



и дел 4.2 информација за педијатриска примена)

## 5.2 Фармакокинетика

Рофлумиластот екстензивно се метаболизира кај луѓето создавајќи јак активен метаболит Рофлумиласт N-оксид. Бидејќи и рофлумиластот и рофлумиласт N-оксид придонесуваат на инхибиторната активност на PDE4 *in vivo*, фармакокинетските податоци се засновани на вкупната инхибиторна активност на PDE4. (односно вкупната изложеност на рофлумиласт и Рофлумиласт N-оксид)

### Апсорбција

Апсолутната биораположливост на рофлумиласт после оралната примена од 500 микрограми изнесува приближно 80%. Максималната концентрација на рофлумиласт во плазмата се постигнува типично еден час по земена доза (во распон од 0.5 до 2 часа). Максималната концентрација на метаболитот N-оксид се постигнува после од прилика 8 часа (со распон од 4 до 13 часа). Внесувањето на храна не влијае на вкупната инхибиторна активност на PDE4 но го одложува времето на постигнување на максималната концентрација ( $t_{max}$ ) на рофлумиласт за еден час и ја намалува  $C_{max}$  за приближно 40%. Но ( $t_{max}$ ) и  $C_{max}$  на рофлумиласт N-оксидот остануваат неизменети.

### Дистрибуција

Врзувањето на рофлумиластот со плазма протеините е околу 99% додека на неговиот метаболит рофлумиласт N-оксидот е околу 97%. Волуменот на дистрибуција за единечна доза од 500 микрограми рофлумиласт е околу 2.91/kg.

Со оглед на физичко-хемиските својства, рофлумиластот лесно се дистрибуира до органите и ткивата вклучувајќи го и масното ткиво на глувци, хрчак и стаорци.

Раната фаза на нагласена пенетрација во ткивата ја следи фаза на нагласена елиминација од масните ткива најверојатно заради обилното разградување на рофлумиластот во рофлумиласт N-оксид. Испитувањата кај стаорци со радиообележан рофлумиласт укажуваат на ниска пенетрација низ крвно-мозочната бариера. Нема докази за одредена акумулација или ретенција на рофлумиластот или неговите метаболити во органите и масното ткиво.

### Биотрансформација

Рофлумиластот интензивно се метаболизира во реакциите од Фаза I (цитохром P450) и Фаза II (коњугација). N-оксид метаболитот е главниот метаболит забележан во човечката плазма. Плазматскиот ПИК на N-оксид метаболитот во просек е околу 10 пати поголем од плазматскиот ПИК на рофлумиластот. Затоа се смета дека N-оксид метаболитот има главна улога во вкупната инхибициската активност *in vivo* на PDE4.

Испитувањата *In vitro* и испитувањата за клиничките интеракции укажуваат на тоа дека метаболизмот на рофлумиласт во неговиот N-оксид метаболит се одвива со посредство на CYP1A2 и 3A4.

Врз основа на *In vitro* резултатите на човечките хепатални микросоми, терапевтската плазма концентрација на рофлумиласт и рофлумиласт N-оксид не ги инхибираат CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, or 4A9/11. Затоа мала е веројатноста за релевантни интеракции со субстанции метаболизирани од овие P450 ензими. Дополнителните *In vitro* испитувања покажаа дека рофлумиластот не врши индукција на CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 или на 3A4/5 туку само слаба индукција на CYP2B6.

### Елиминација



По краткотрајната интравенозна инфузија со рофлумиласт клиренсот изнесува околу 9.6 l/h. По оралната доза, средниот ефективен полуживот на рофлумиластот и на неговиот N-оксид метаболит изнесува приближно 17 часа односно 30 часа. Урамнотежена состојба на плазма концентрацијата на рофлумиласт и на неговиот N-оксид метаболит се постигнува после приближно 4 дена за рофлумиласт и 6 дена за рофлумиласт N-оксид со дозирање еднаш дневно. По интравенската или оралната примена на радиообележан рофлумиласт, околу 20% од радиоактивноста е излачена во фецесот и 70% во урината како неактивни метаболити

#### Линеарност/не линеарност

Фармакокинетиката на рофлумиластот и на неговиот N-оксид метаболит се пропорционални на дозите во дозен распон од 250 микрограми до 1000 микрограми.

#### Посебни популациски групи

Кај стари, жени и кај раси поинакви од белата вкупната инхибиторна активност на PDE4 е зголемена. Вкупната инхибиторна активност на PDE4 е нешто по ниска кај пушачи. Ниту една од овие промени се сметаат за клинички значајни. Кај овие пациенти нема потреба од прилагодување на дозата. Комбинацијата на повеќе фактори како што е припадност на црната раса кај жени не пушачи може да доведе до зголемена изложеност и неподносливост кон лекот. Во ваков слушај терапијата со Даксас треба да се преиспита. (види дел 4.4)

#### *Ренално оштетување*

Кај пациенти со тешко ренално оштетување вкупната инхибиторна активност на PDE4 е намалена за 9% (клиренс на креатинин 10-30 ml/min). Нема потреба од прилагодување на дозата.

#### *Хепатално оштетување*

Фармакокинетиката на Даксас 250 микрограми еднаш дневно е тестирана кај 8 пациенти со благо до умерено хепатално оштетување класифицирано како Child-Pugh A and B. Кај овие пациенти, вкупната инхибиторна активност на PDE4 се зголемила за 20% кај пациентите со Child-Pugh A и за 90% кај пациентите со Child-Pugh B. Симулациите сугерираат дозна пропорционалност помеѓу даксас од 250 микрограми и даксас 500 микрограми кај пациенти со благо или умерено хепатално оштетување. Кај пациенти со Child-Pugh A потребна е препазливост (види дел 4.2). Пациенти со умерено или тешко хепатално оштетување класифицирано како Child-Pugh B или C не треба да земаат Даксас. (види дел 4.3)

### **5.3 Предклинички податоци за безбедноста**

Нема податоци за имунотоксичност, кожна осетливост или фототоксичност.

Кај машки стаорци е запазена блага редукција на плодноста поврзано со токсичното дејство врз епидидимисот. Кај другите видови глодари како и кај мајмуните не се забележани појави на токсично делување врз епидидимисот ниту пак промени во особеностите на спермата.

Во една од две испитувања на ембриофеталниот развој кај стаорец во дози во кои се јавува токсичното дејство, кај женките е приметена зголемена зачестеност на непотполно окостување на черепот. Во една од трите испитувања за плодноста и ембриофеталниот развој на стаорци забележани се пост имплантациски прекини на бременост. Кај зајците





немало постимплантациски загуби. Кај глувците е забележано продолжување на гестацискиот период.

Релевантноста на овие наоди за луѓето не е позната

Повеќето значајни наоди од фармаколошките и токсиколошките испитувања се јавувале при дози и изложеност кои се повисоки од тие наменети за клиничка примена. Овие наоди воглавно биле гастроинтестинални наоди (односно повраќање, зголемена гастрична секреција, гастрична ерозија, цревно воспаление) и кардиолошки наоди (односно фокални хеморагии, таложeње на хемосидерин и инфилтрација на лимфо-хистиоцитични клетки во десниот атриум кај кучињата, и снижен крвен притисок и зголемено срцево биење кај стаорците, заморчињата и кучињата)

Токсичното дејство на слузницата на носот, специфично за глодарите запазено е во испитувањата со повторени токсични дози и испитувањата за карциногеност. Овој ефект по се изгледа се должи на ADCP (4-Amino-3,5-dichloro-pyridine) N-oxide интермедијаторот кој специфично се создава во олфакторната мукоза на глодарите, и тоа со посебен афинитет за врзување кај овие видови. (напр. глушец, стаорец, хрчак)

## **6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ**

### **6.1 Листа на екципиенси**

Јадро на таблетата:

лактоза монохидрат  
пченкарен скроб  
повидон (K90)  
магнезиум стеарат

Обвивка на таблетата:

хипромелоза  
макрогол 4000  
титаниум диоксид (E171)  
жолт, железо оксид (E172)

### **6.2 Инкомпатибилности**

Не се познати.

### **6.3 Рок на употреба**

3 години.

### **6.4 Начин на чување**

Овој лек не бара посебни услови за чување.



#### **6.5 Пакување**

PVC/PVDC алуминиумски блистери во пакувања од 10, 14, 28, 30, 84, 90 или 98 филм обложени таблети.

Не се регистрираат сите пакувања

#### **6.6 Посебни мерки на претпазливост за отстранување**

Без посебни барања.

### **7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ**

#### **8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

15-8143/12

#### **9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

Датум на прво решение: 24.01.2013

Датум на обнова на решението:

#### **10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

