

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Daxas® 500 Mikrogramm Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 500 Mikrogramm Roflumilast.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 188,72 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Gelbe, D-förmige 9 mm große Filmtabletten, mit einem einseitig geprägten „D“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Daxas ist indiziert zur Dauertherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerer COPD (chronisch-obstruktive pulmonale Erkrankung, FEV₁ nach Anwendung eines Bronchodilatators weniger als 50 % vom Soll) und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit, begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 500 Mikrogramm (eine Tablette) Roflumilast täglich.

Daxas muss unter Umständen über einen Zeitraum von mehreren Wochen eingenommen werden, bis ein spürbarer Effekt eintritt (siehe Abschnitt 5.1). Daxas wurde in klinischen Studien mit einer Dauer von bis zu einem Jahr untersucht.

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen

Es ist keine Dosisanpassung notwendig.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es ist keine Dosisanpassung notwendig.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die klinischen Daten zur Anwendung von Daxas bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen gemäß Klassifizierung nach Child-Pugh A sind nicht ausreichend, um Aussagen über eine Dosisanpassung zu treffen (siehe Abschnitt 5.2). Daxas sollte daher bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten mit mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen gemäß Klassifizierung nach Child-Pugh B oder C dürfen Daxas nicht einnehmen (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet COPD keinen relevanten Nutzen von Daxas bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sollten jeweils zur gleichen Tageszeit mit Wasser eingenommen werden, die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Mittelschwere bis schwere Leberfunktionsstörungen (gemäß Klassifizierung nach Child-Pugh B oder C).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Alle Patienten sollten über die Risiken der Behandlung und die Vorsichtsmaßnahmen zur sicheren Anwendung von Daxas unterrichtet werden, außerdem sollte ihnen eine Patientenkarte ausgehändigt werden, bevor sie Daxas erhalten.

Notfallmedikation

Daxas ist nicht als Notfallmedikation zur Therapie des akuten Bronchospasmus indiziert.

Gewichtsverlust

In den klinischen 1-Jahresstudien M2-124 und M2-125 trat bei den mit Roflumilast behandelten Patienten häufiger ein Gewichtsverlust auf als bei den mit Placebo behandelten Patienten. Nach Beendigung der Therapie mit Roflumilast hatten die meisten dieser Patienten ihr ursprüngliches Gewicht nach 3 Monaten wiedererlangt.

Bei untergewichtigen Patienten sollte das Körpergewicht bei jedem Arztbesuch kontrolliert werden. Die Patienten sollten gehalten werden, ihr Gewicht in regelmäßigen Abständen zu überprüfen. Im Fall eines unerklärlichen und klinisch bedeutsamen Gewichtsverlustes sollte die Therapie mit Roflumilast beendet und die Entwicklung des Körpergewichtes weiter beobachtet werden.

Spezielle klinische Gegebenheiten

Aufgrund nicht ausreichender entsprechender Erfahrungen sollte die Therapie mit Roflumilast bei Patienten mit den folgenden Erkrankungen nicht begonnen bzw. eine bestehende Behandlung beendet werden: schwere immunologische Erkrankungen (z. B. HIV Infektion, multiple Sklerose, Lupus erythematoses, progressive multifokale Leukoencephalopathie), schwere akute Infektionskrankheiten sowie Krebserkrankungen (ausgenommen Basalzellkarzinomen); dies gilt auch für Patienten, die mit Immunsuppressiva (d. h. Methotrexat, Azathioprin, Infliximab, Etanercept oder orale Kortikosteroide zur Langzeitanwendung, ausgenommen systemische Kortikosteroide zur kurzzeitigen Anwendung) behandelt werden. Die Erfahrungen bei Patienten mit latenten Infektionen wie Tuberkulose, virale Hepatitis, Herpesinfektion und Herpes zoster sind begrenzt. Patienten mit Herzmuskelschwäche (NYHA Grad 3 und 4) wurden nicht untersucht, des-

halb wird bei diesen Patienten eine Therapie mit Daxas nicht empfohlen.

Psychiatrische Erkrankungen

Eine Behandlung mit Roflumilast ist mit einem erhöhten Risiko von psychiatrischen Störungen, wie Schlafstörungen, Angstzuständen, Nervosität und Depressionen verbunden. Seltene Fälle von suizidalem Verhalten einschließlich Suizid wurden bei Patienten mit oder ohne eindeutige Anzeichen einer Depression in der Anamnese beobachtet, und zwar gewöhnlich innerhalb der ersten Wochen der Therapie (siehe Abschnitt 4.8). Vor Beginn oder Fortführung der Behandlung mit Roflumilast sollte eine Nutzen-Risiko Abwägung stattfinden, falls Patienten über bestehende oder in der Vergangenheit aufgetretene psychiatrische Symptome berichten. Gleiches gilt, falls eine begleitende Behandlung mit anderen Medikamenten beabsichtigt wird, die psychiatrische Störungen hervorrufen könnten. Roflumilast wird nicht empfohlen bei Patienten, die in der Anamnese ein suizidales Verhalten aufgrund von Depressionen zeigten. Patienten und Pflegende sollten gehalten werden, dem Arzt Stimmungs- oder Verhaltensänderungen oder jegliche suizidale Gedanken des Patienten mitzuteilen. Sollten psychiatrische Symptome neu auftreten oder es zu einer Verschlimmerung der psychiatrischen Symptome kommen oder ein suizidales Verhalten bzw. ein Suizidversuch erkennbar sein, wird empfohlen, die Therapie mit Roflumilast abzubrechen.

Andauernde Unverträglichkeit

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen oder Kopfschmerzen treten hauptsächlich während der ersten Wochen der Therapie auf und verschwinden meistens im Verlauf der weiteren Therapie. Bei einer andauernden Unverträglichkeit sollte die Therapie mit Roflumilast überprüft werden. Dies kann bei bestimmten Patientengruppen der Fall sein, die einer höheren Exposition ausgesetzt sind, z. B. Nichtraucherinnen mit dunkler Hautfarbe (siehe Abschnitt 5.2) oder bei Patienten, die gleichzeitig mit CYP1A2/2C19/3A4 Inhibitoren (wie Fluvoxamin und Cimetidin) oder dem CYP1A2/3A4 Inhibitor Enoxacin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Theophyllin

Es liegen keine klinischen Daten zu einer begleitenden Theophyllin-Dauertherapie vor, daher wird die begleitende Dauertherapie mit Theophyllin nicht empfohlen.

Lactose

Daxas Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit einer seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Daxas nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Interaktionsstudien wurden nur an Erwachsenen durchgeführt.

Der hauptsächliche Schritt der Metabolisierung von Roflumilast ist die N-Oxidation von Roflumilast zu Roflumilast-N-Oxid durch die beiden Enzyme CYP3A4 und CYP1A2.

Sowohl Roflumilast als auch Roflumilast-N-Oxid zeigen eine intrinsische Phosphodiesterase 4 (PDE4) Inhibierung. Daher wird nach der Gabe von Roflumilast das Gesamtmaß der PDE4 Hemmung durch die kombinierte Wirksamkeit der beiden Anteile Roflumilast und Roflumilast-N-Oxid bestimmt. Interaktionsstudien mit dem CYP1A2/3A4 Inhibitor Enoxacin sowie den CYP1A2/2C19/3A4 Inhibitoren Cimetidin und Fluvoxamin zeigten eine um 25 %, 47 % bzw. 59 % erhöhte PDE4 Gesamthemmung. Die getestete Dosierung von Fluvoxamin war 50 mg. Eine gleichzeitige Gabe dieser Substanzen mit Roflumilast kann zu einer erhöhten Exposition und andauernden Unverträglichkeit führen. In diesem Fall sollte die Behandlung mit Roflumilast überprüft werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Gabe von Cytochrom P450-Induktoren wie Rifampicin führte zu einer Reduktion der totalen PDE4 Hemmung um etwa 60 %. Daher kann die gleichzeitige Gabe von starken Cytochrom P-450 Enzyminduktoren (z.B. Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin) zu einer reduzierten therapeutischen Wirksamkeit von Roflumilast führen. Daher wird die Behandlung mit Roflumilast bei Patienten, die starke Cytochrom P450 Enzyminduktoren erhalten, nicht empfohlen.

Klinische Interaktionsstudien mit den CYP3A4-Inhibitoren Erythromycin und Ketoconazol zeigten eine Erhöhung der Gesamt-PDE4-Hemmung um 9 %. Die gleichzeitige Gabe von Theophyllin führte zu einer um 8 % erhöhten totalen PDE4-Hemmung (siehe Abschnitt 4.4). In einer Interaktionsstudie mit einem oralen Kontrazeptiv (Inhaltsstoffe: Gestoden und Ethinylöstradiol) konnte eine um 17 % erhöhte totale PDE4-Hemmung gezeigt werden. Bei Patienten, die oben genannte Wirkstoffe erhalten, ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Mit inhalierbarem Salbutamol, Formoterol und Budesonid sowie mit oralem Montelukast, Digoxin, Warfarin, Sildenafil und Midazolam wurden keine Interaktionen beobachtet.

Die gleichzeitige Gabe eines Antacidums (Kombination von Aluminium- und Magnesiumhydroxid) führte zu keiner Veränderung der Resorption oder der Pharmakokinetik von Roflumilast oder seinem N-Oxid.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollte während der Behandlung mit Daxas eine effiziente Verhütungsmethode angeraten werden. Roflumilast ist nicht zu empfehlen bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten.

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Roflumilast bei Schwangeren vor.

In tierexperimentellen Studien wurde eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). An trächtigen Ratten wurde gezeigt, dass Roflumilast die Plazentaschranke passiert. Roflumilast sollte daher nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit

Vorliegende pharmakokinetische Daten bei Tieren zeigen, dass Roflumilast und/oder seine Metaboliten in die Milch übergehen. Ein Risiko für das mit der Brust gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Roflumilast sollte daher während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

In einer 3-monatigen Studie zur humanen Spermatogenese hatte eine Dosis von 500 Mikrogramm Roflumilast keine Effekte

auf die Spermien oder die Fortpflanzungshormone. Dies gilt auch für die sich daran anschließende 3-monatige Nachbeobachtung ohne Behandlung.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Daxas hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
In klinischen COPD Studien wurden bei etwa 16 % der Patienten Nebenwirkungen beobachtet, verglichen mit 5 % in der Placebogruppe. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Diarrhoe (5,9 %), Gewichtsverlust (3,4 %), Übelkeit (2,9 %), Bauchschmerzen (1,9 %) und Kopfschmerzen (1,7 %). Die Mehrzahl dieser Nebenwirkungen verlief leicht bis moderat, trat bevorzugt in den ersten Wochen der Therapie auf und verschwand meist unter der weiteren Therapie.

Tabellarische Darstellung der Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden die MedDRA Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Bedeutung angeordnet.

Siehe Tabelle 1

Tabelle 1. Nebenwirkungen, die mit Roflumilast in klinischen COPD Studien und nach Markteinführung beobachtet wurden

Organ-System	Häufigkeit	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	Angioödem
Endokrine Erkrankungen				Gynäkomastie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gewichtsverlust; verminderter Appetit			
Psychiatrische Erkrankungen	Schlafstörungen		Angstzustände	Suizidales Verhalten*; Depressionen; Nervosität; Panikattacke
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen		Zittern; Schwindel; Benommenheit	Geschmacksstörungen
Herzerkrankungen			Palpitationen	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums				Infektionen des Respirationstraktes (ausgenommen Pneumonien)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe; Übelkeit; Bauchschmerzen		Gastritis; Erbrechen; Gastro-ösophageale Refluxerkrankung; Dyspepsie	Hämatoschezia (Blut im Stuhl); Verstopfung
Leber- und Gallenerkrankungen				Erhöhte γ -GT; Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Rötung	Urticaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Muskelspasmen; Muskelschlaffheit; Myalgie; Rückenschmerzen	Blut-Kreatinin-Phosphokinase (CPK) erhöht
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Unwohlsein; Asthenie; Müdigkeit	



Daxas® 500 Mikrogramm Filmtabletten

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

* In klinischen Studien sowie nach Markteinführung wurden seltene Fälle von suizidalem Verhalten inklusive Suizid berichtet. Patienten und Pflegenden sollten daher angehalten werden, den Arzt über solche Gedanken zu informieren (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

In Phase 1 Studien traten nach oraler Gabe von Dosen von 2.500 Mikrogramm bzw. einer Einzelgabe von 5.000 Mikrogramm (das 10-fache der empfohlenen Dosis) Roflumilast die folgenden Symptome verstärkt auf: Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden, Schwindel, Palpitationen, Benommenheit, feucht-kalte Haut sowie arterielle Hypotension.

Management

Im Fall einer Überdosierung wird empfohlen, eine der Symptomatik angemessene medizinische Versorgung einzuleiten. Da Roflumilast zu einem großen Teil an Proteine gebunden vorliegt, ist eine Hämodialyse wenig geeignet, um Roflumilast aus dem Körper zu entfernen. Es ist nicht bekannt, ob Roflumilast durch eine Peritonealdialyse dialysierbar ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Wirkstoff zur Behandlung von obstruktiven Atemwegserkrankungen, andere systemische Wirkstoffe zur Behandlung von obstruktiven Atemwegserkrankungen, ATC Code: R03DX07

Wirkmechanismus

Roflumilast ist ein Phosphodiesterase 4 (PDE4)-Inhibitor, ein nicht-steroidaler anti-inflammatorischer Wirkstoff, der sowohl die systemische als auch die mit der COPD einhergehende pulmonale Entzündung beeinflusst. Der Wirkmechanismus beruht auf der Hemmung der PDE4. In strukturellen und inflammatorischen Zellen, die eine wichtige Rolle in der Pathogenese der COPD spielen, stellt die PDE4 eines der wichtigsten Enzyme für den Abbau von cAMP dar. Roflumilast inhibiert mit vergleichbarer Potenz die Splicingvarianten PDE4A, 4B und 4D im nanomolaren Bereich, seine Affinität zur Splicingvariante PDE4C ist dagegen etwa

5- bis 10-fach geringer. Dieser Wirkmechanismus und die Selektivität treffen genauso auf den Hauptmetaboliten Roflumilast-N-Oxid zu.

Pharmakodynamische Wirkungen

In experimentellen Modellen führt die Hemmung der PDE4 zu erhöhten intrazellulären cAMP-Spiegeln und vermindert die COPD-assoziierten Fehlfunktionen der Leukozyten, der glatten Muskelzellen an Gefäßen und Atemwegen, der Endothel- und Epithelzellen der Atemwege und der Fibroblasten. Nach einer in-vitro-Stimulation von humanen Neutrophilen, Monozyten, Makrophagen oder Lymphozyten unterdrücken Roflumilast und Roflumilast-N-Oxid die Ausschüttung von inflammatorischen Mediatoren wie z.B. Leukotrien B₄, reaktiven Sauerstoffverbindungen, Tumornekrosefaktor α , Interferon γ und Granzym B.

Bei COPD-Patienten reduzierte Roflumilast die Neutrophilen im Sputum. Außerdem verminderte Roflumilast den Einstrom von Neutrophilen und Eosinophilen in die Atemwege gesunder Probanden nach einer Endotoxin-Provokation.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In zwei konfirmatorischen 1-Jahresstudien mit identischem Design (M2-124, M2-125) und zwei ergänzenden 6-Monatsstudien (M2-127, M2-128) wurden insgesamt 4.768 Patienten randomisiert, von denen 2.374 mit Roflumilast behandelt wurden. Es handelte sich um doppelblinde, placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudien.

In die 1-Jahresstudien wurden Patienten mit schwerer bis sehr schwerer COPD (forciertes Einsekundenvolumen FEV₁ \leq 50 % vom Soll) und chronischer Bronchitis eingeschlossen, die mindestens eine dokumentierte Exazerbation im vorangegangenen Jahr hatten und bei Studienbeginn Symptome gemäß einer Husten- bzw. Sputumskala zeigten. Langwirksame β -Agonisten (LABAs) durften in den Studien eingenommen werden und wurden von ca. 50 % der Patienten verwendet. Kurzwirksame Anticholinergika (SAMAs) waren bei Patienten akzeptiert, die keine LABAs nahmen. Notfallmedikation wie Salbutamol oder Albuterol war im Bedarfsfall erlaubt, inhalative Glukokortikoide und Theophyllin durften aber nicht verwendet werden. Patienten ohne Exazerbation in der Anamnese waren ausgeschlossen.

In der gepoolten Analyse der beiden 1-Jahresstudien M2-124 und M2-125 verbesserte sich die Lungenfunktion signifikant durch 500 Mikrogramm Roflumilast einmal täglich verglichen mit Placebo: durchschnittlich um 48 ml (prä-bronchodilatatorischer FEV₁, primärer Endpunkt, $p < 0,0001$) bzw. um 55 ml (post-bronchodilatatorischer FEV₁, $p < 0,0001$). Diese Verbesserung der Lungenfunktion zeigte sich zum Zeitpunkt der ersten Messung nach 4 Wochen und blieb bis zu einem Jahr (Ende der Behandlung) erhalten. Die Zahl der mittelgradigen Exazerbationen (Definition: systemische Glukokortikoide erforderlich) und schwergradigen Exazerbationen (Definition: Hospitalisierung nötig oder Todesfolge) nach einem Jahr betrug pro Patient und Jahr 1,142 unter Roflumilastbehandlung gegenüber

1,374 unter Placebo. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 16,9 % (95 % CI: 8,2 %–24,8 %) (primärer Endpunkt, $p < 0,0003$). Diese Wirkung war unabhängig von einer Vorbehandlung mit inhalativen Glukokortikoiden oder einer Begleittherapie mit LABAs. In der Subgruppe der Patienten mit häufigen Exazerbationen in der Anamnese (mehr als 2 Exazerbationen im letzten Jahr) betrug die Exazerbationsrate 1,526 unter Roflumilastbehandlung gegenüber 1,941 unter Placebo, was eine relative Risikoreduktion von 21,3 % (95 % CI: 7,5 %–33,1 %) bedeutete. In der Subgruppe der Patienten mit mittelschwerer COPD verminderte Roflumilast verglichen mit Placebo die Exazerbationsrate nicht signifikant.

Die Reduktion von mittelgradigen/schwergradigen Exazerbationen betrug durchschnittlich 21 % ($p = 0,0011$) bei Patienten mit Roflumilast plus LABA verglichen mit der Placebogruppe plus LABA. Bei Patienten ohne begleitende LABA-Therapie betrug die entsprechende Reduktion der Exazerbationen durchschnittlich 15 % ($p = 0,0387$). Die Zahl der verstorbenen Patienten (alle Todesursachen) war identisch in der Placebo- und der Roflumilast-Gruppe (42 Todesfälle pro Gruppe; 2,7 % pro Gruppe; gepoolte Analyse).

In zwei weiteren 1-Jahresstudien (M2-111, M2-112) wurden insgesamt 2.690 Patienten aufgenommen und randomisiert. Im Gegensatz zu den beiden konfirmatorischen Studien war eine chronische Bronchitis bzw. COPD-Exazerbationen in der Anamnese nicht erforderlich, um in diese Studien eingeschlossen zu werden. Inhalative Glukokortikoide wurden von 809 (61 %) der mit Roflumilast behandelten Patienten verwendet, langwirksame β -Agonisten (LABAs) und Theophyllin waren dagegen nicht erlaubt. Mit 500 Mikrogramm Roflumilast einmal täglich verbesserte sich die Lungenfunktion signifikant gegenüber Placebo – durchschnittlich um 51 ml (prä-bronchodilatatorischer FEV₁, $p < 0,0001$) bzw. um 53 ml (post-bronchodilatatorischer FEV₁, $p < 0,0001$). Die Exazerbationsrate (gemäß Protokolldefinition) wurde durch Roflumilast in den einzelnen Studien nicht signifikant reduziert (relative Risikoreduktion: 13,5 % in Studie M2-111 und 6,6 % in Studie M2-112, $p =$ nicht signifikant). Die Häufigkeit der Nebenwirkungen war unabhängig von der begleitenden Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden.

Zwei ergänzende 6-Monatsstudien (M2-127, M2-128) schlossen Patienten ein, die seit mindestens 12 Monaten an COPD litten. In beide Studien wurden Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD, einer weitgehend irreversiblen Atemwegsobstruktion und einem FEV₁ von 40–70 % vom Soll aufgenommen. Roflumilast oder Placebo wurden zusätzlich zu einer bestehenden Behandlung mit einem langwirksamen Bronchodilatator gegeben, und zwar zu Salmeterol (Studie M2-127) bzw. Tiotropium (Studie M2-128). In den beiden 6-Monatsstudien verbesserte sich der prä-bronchodilatatorische FEV₁ signifikant um 49 ml (primärer Endpunkt, $p < 0,0001$) zusätzlich zum

bronchodilatatorischen Effekt der begleitenden Salmeterol-Therapie der Studie M2-127 bzw. um 80 ml (primärer Endpunkt, $p < 0,0001$) zusätzlich zur begleitenden Tiotropium-Therapie der Studie M2-128.

Es wurde keine Studie durchgeführt, in der Roflumilast gegen die Kombination LABA plus inhalatives Kortikosteroid bzw. als Ergänzung der Kombination LABA plus inhalatives Kortikosteroid getestet wurde.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Daxas eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Indikation chronisch-obstruktive pulmonale Erkrankung gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Roflumilast unterliegt einer intensiven Metabolisierung im Menschen. Der dabei entstehende pharmakodynamisch aktive Hauptmetabolit ist Roflumilast-N-Oxid. Da sowohl Roflumilast als auch Roflumilast-N-Oxid die PDE4 *in vivo* inhibieren, basieren die pharmakokinetischen Aussagen auf der totalen PDE4 inhibierenden Aktivität, d.h. auf der Gesamtkonzentration von Roflumilast und Roflumilast-N-Oxid.

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit nach einmaliger oraler Gabe von 500 Mikrogramm Roflumilast beträgt etwa 80 %. Im nüchternen Zustand wurden maximale Roflumilast-Plasmakonzentrationen typischerweise etwa 1 h nach Verabreichung gemessen (Spanne zwischen 0,5 und 2 h). Die maximale Konzentration des N-Oxid Metaboliten wurde nach etwa 8 h erreicht (Spanne zwischen 4 und 13 h). Nahrungsaufnahme führt zu keiner Beeinflussung des totalen PDE4 inhibierenden Effekts, aber zu einer Verzögerung um 1 h bis zum Erreichen der maximalen Konzentration (t_{max}) von Roflumilast und zu einer Reduktion der C_{max} um etwa 40 %. Die C_{max} und t_{max} von Roflumilast N-Oxid bleiben dagegen von der Nahrungsaufnahme unbeeinflusst.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Roflumilast und Roflumilast-N-Oxid beträgt etwa 99 % bzw. 97 %. Das Verteilungsvolumen bei einmaliger Gabe von 500 µg Roflumilast beträgt ungefähr 2,9 l/kg. Aufgrund seiner physiko-chemischen Eigenschaften verteilt sich Roflumilast leicht in Organen und Geweben einschließlich dem Fettgewebe von Mäusen, Hamstern und Ratten. Einer frühen Distributionsphase mit ausgeprägter Verteilung in Gewebe folgt – sehr wahrscheinlich bedingt durch die Metabolisierung von Roflumilast zum Roflumilast N-Oxid – eine Eliminationsphase mit merklicher Umverteilung aus dem Fettgewebe. Diese Studien mit radioaktiv markiertem Roflumilast an Ratten zeigten auch nur einen geringen Durchtritt durch die Blut-Hirn-Schranke. Es existieren keine Hinweise auf eine spezifische Akkumulation oder Retention von Roflumilast oder seinen Metaboliten in Organen oder im Fettgewebe.

Biotransformation

Roflumilast wird intensiv durch Phase I (Cytochrom P450 System) und Phase II (Konjugation) Reaktionen metabolisiert. Roflumilast-N-Oxid ist der wichtigste im menschlichen Plasma beobachtete Metabolit. Die Plasma-AUC des N-Oxid Metaboliten ist etwa 10-fach größer als die Plasma-AUC von Roflumilast. Daher wird der N-Oxid Metabolit als bedeutendste Substanz bei der PDE4 Inhibition *in vivo* angesehen.

In vitro Studien und klinische Studien zu Arzneimittelinteraktionen zeigen, dass Roflumilast hauptsächlich durch CYP1A2 und 3A4 zum N-Oxid metabolisiert wird. Basierend auf weiteren *in vitro* Untersuchungen an humanen Leberzellmikrosomen konnte gezeigt werden, dass durch therapeutische Plasmakonzentrationen von Roflumilast und Roflumilast-N-Oxid weder CYP1A2 noch 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 bzw. 4A9/11 gehemmt werden. Daher besteht nur eine geringe Wahrscheinlichkeit, dass es zu relevanten Interaktionen mit Substanzen kommt, die durch diese P450 Enzyme metabolisiert werden. Weiterhin wurden in *in vitro* Studien keine Induktion von CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 bzw. 3A4/5 und nur eine schwache Induktion von CYP2B6 durch Roflumilast beobachtet.

Elimination

Die Plasma-Clearance nach einer Kurzzeitinfusion von Roflumilast beträgt etwa 9,6 l/h. Nach oraler Gabe beträgt die mittlere effektive Plasmahalbwertszeit von Roflumilast etwa 17 h und die seines N-Oxid Metaboliten etwa 30 h. Steady-state Plasmakonzentrationen nach einmal täglicher Gabe wurden nach etwa 4 Tagen (Roflumilast) bzw. 6 Tagen (Roflumilast-N-Oxid) erreicht. Nach oraler oder intravenöser Gabe von radioaktiv markiertem Roflumilast wurde ein radioaktiver Anteil von etwa 20 % im Fäces und etwa 70 % im Urin als inaktive Metaboliten wiedergefunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Roflumilast bzw. seinem N-Oxid ist über einen Dosisbereich von 250 bis 1.000 Mikrogramm dosisproportional.

Besondere Patientengruppen

Bei älteren Menschen, Frauen und Personen mit nicht kaukasischer Abstammung ist die totale PDE4 inhibierende Aktivität erhöht, bei Rauchern hingegen ist sie etwas erniedrigt. Keine dieser Veränderungen wird als klinisch relevant eingestuft, so dass keine Dosisanpassung bei diesen Patientengruppen erforderlich ist. Bei einer Kombination dieser Merkmale, z.B. bei nicht rauchenden Frauen mit dunkler Hautfarbe, kann es zu einer erhöhten Exposition und damit zu einer andauernden Unverträglichkeit kommen. In diesem Fall sollte die Behandlung mit Roflumilast überprüft werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die totale PDE4 inhibierende Aktivität war bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin Clearance 10–30 ml/min) um etwa 9 % reduziert, so dass keine Dosisanpassung bei diesen Patienten erforderlich ist.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Pharmakokinetik bei einer täglichen Einmalgabe von 250 Mikrogramm Roflumilast wurde bei 16 Patienten mit leichter bis mittlerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (klassifiziert als Child Pugh A oder B) untersucht. Bei diesen Patienten war die totale PDE4 inhibierende Aktivität um etwa 20 % (Child Pugh A) bzw. 90 % (Child Pugh B) erhöht. Aufgrund einer Simulation kann von einer Dosisproportionalität zwischen 250 Mikrogramm und 500 Mikrogramm Roflumilast bei Patienten mit leichter bis mittlerer Beeinträchtigung der Leberfunktion ausgegangen werden. Vorsicht ist daher bei Child Pugh A Patienten angezeigt (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit moderater bis schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (klassifiziert als Child Pugh B oder C) sollte Roflumilast nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es liegen keine Hinweise auf ein immunotoxisches, hautirritierendes oder phototoxisches Potential vor.

Bei Ratten wurde eine leichte Reduktion der männlichen Fertilität in Zusammenhang mit einer Nebenhoden-Toxizität gebracht. Trotz höherer verabreichter Dosen konnte bei weiteren Nagetieren sowie Nicht-Nagerspezies, einschließlich Affen, keine Nebenhoden-Toxizität bzw. Veränderung der Spermien festgestellt werden.

In einer von zwei Studien zur embryonalen Entwicklung der Ratte wurde bei einer Dosis, die toxische Effekte beim Muttertier auslöste, eine höhere Inzidenz einer unvollständigen Ossifikation des Schädelknochens beobachtet. In einer von drei Studien zur Fertilität und Embryo-fötalen Entwicklung der Ratte wurde die Frucht nach der Implantation nicht gehalten; dies trat allerdings nicht bei Kaninchen auf. Bei Mäusen wurde eine Verlängerung der Gestation beobachtet.

Die Relevanz dieser Beobachtungen für den Menschen ist unklar.

In den sicherheitspharmakologischen und toxikologischen Studien wurden die meisten relevanten Beobachtungen bei Dosierungen bzw. Expositionen gemacht, die über denen in der klinischen Therapie vorgesehenen liegen. Die Beobachtungen umfassen hauptsächlich Beschwerden gastrointestinaler Art (z.B. Erbrechen, erhöhte Magensäuresekretion, gastrale Erosionen, intestinale Entzündungen) oder kardiale Befunde (z.B. fokale Blutungen, Hämosiderinablagerungen, lympho-histiozytäre Infiltration des rechten Vorhofs bei Hunden bzw. erniedrigter Blutdruck und erhöhte Herzfrequenz bei Ratten, Meerschweinchen und Hunden).

Eine Nager-spezifische Toxizität in der Nasenschleimhaut wurde bei Toxizitätsstudien nach wiederholter Gabe und Karzinogenitätsstudien beobachtet. Dieser Effekt beruht vermutlich auf der Bildung eines ADCP (4-Amino-3,5-dichloro-pyridin) N-Oxid-Zwischenproduktes, welches speziell in der Nasenschleimhaut der Nager gebildet wird



Daxas® 500 Mikrogramm Filmtabletten

und welches eine spezielle Bindungsaffinität bei diesen Spezies (z. B. Maus, Ratte, Hamster) aufweist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kern

Lactose-Monohydrat

Maisstärke

Povidon (K90)

Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Überzug

Hypromellose

Macrogol 4000

Titandioxid (E171)

Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC Aluminium-Blisterpackungen mit 10, 14, 28, 30, 84, 90 oder 98 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda GmbH

Byk-Gulden-Straße 2

78467 Konstanz

Deutschland

Tel: +49 0800 825332 5

medinfo@takeda.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/10/636/001: 10 Tabletten

EU/1/10/636/002: 30 Tabletten

EU/1/10/636/003: 90 Tabletten

EU/1/10/636/004: 14 Tabletten

EU/1/10/636/005: 28 Tabletten

EU/1/10/636/006: 84 Tabletten

EU/1/10/636/007: 98 Tabletten

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

5. Juli 2010

Datum der letzten Verlängerung der

Zulassung: 24. April 2015

10. STAND DER INFORMATION

24. April 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Art.-Nr. 1107100658

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt