

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Firekol 500 mikrogram filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 500 mikrogram roflumilast.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 243 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Gula, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter om cirka 4,3 mm x 8,8 mm, med "U1"präglat på ena sidan och släta på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Firekol är indicerat för underhållsbehandling av svår kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) ($FEV_1 < 50\%$ av förväntat värde efter bronkdilatation) associerad med kronisk bronkit hos vuxna patienter med upprepade exacerbationer i sjukdomshistorien, som tillägg till bronkdilaterande behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Startdos

Den rekommenderade startdosen är 250 mikrogram roflumilast en gång dagligen i 28 dagar. (Firekol finns endast tillgängligt som 500 mikrogram tabletter. Andra produkter ska användas för en dos om 250 mikrogram roflumilast.).

Denna startdos är subterapeutisk men avsedd för att reducera biverkningar och avbrytande av behandling då den inleds. Dosen 250 mikrogram ska därför endast användas som startdos (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Underhållsdos

Efter 28 behandlingsdagar med startdosen 250 mikrogram måste patienten titreras upp till en tablett med 500 mikrogram roflumilast en gång dagligen.

Roflumilast 500 mikrogram kan behöva tas i flera veckor för att uppnå full effekt (se avsnitt 5.1 och 5.2). Roflumilast 500 mikrogram har studerats i kliniska studier i upp till ett år, och är avsedd för underhållsbehandling.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Inga dosjusteringar erfordras.

Nedsatt njurfunktion

Inga dosjusteringar erfordras.

Nedsatt leverfunktion

Kliniska data med roflumilast hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion klassificerad som Child-Pugh A är otillräckliga för att rekommendera dosjustering (se avsnitt 5.2). Därför bör Firekol användas med försiktighet hos dessa patienter.

Patienter med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion klassificerad som Child-Pugh B eller C ska inte ta Firekol (se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Firekol för en pediatrisk population (under 18 år) för indikationen KOL.

Administreringssätt

För oral användning.

Tabletten bör sväljas med vatten och tas vid samma tidpunkt varje dag. Tabletten kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B eller C).

4.4 Varningar och försiktighet

Alla patienter ska informeras om riskerna med Firekol och försiktighetsåtgärderna för en säker användning innan de påbörjar behandling.

Akutmedicinering

Firekol är inte indicerat som läkemedel för lindring av akuta bronkospasmer.

Viktminskning

I 1-åriga studier (M2-124, M2-125) var viktminskning vanligare hos patienter som behandlades med roflumilast jämfört med patienter som fick placebo. Tre månader efter utsättningen av roflumilast hade de flesta patienterna gått upp till samma kroppsvikt som före behandlingen.

Kroppsvikt hos underviktiga patienter bör kontrolleras vid varje vårdbesök. Patienter bör uppmanas att kontrollera sin vikt regelbundet. Om en oförklarlig och kliniskt betydelsefull viktminskning inträffar ska patienten sluta ta roflumilast och hans eller hennes kroppsvikt ska följas upp.

Särskilda kliniska tillstånd

På grund av brist på relevant erfarenhet ska behandling med roflumilast inte initieras och pågående behandling med roflumilast bör avbrytas för patienter med svåra immunologiska sjukdomar (t.ex. HIV-infektion, multipel skleros, lupus erythematosus, progressiv multifokal leukoencefalopati), svåra akuta infektionssjukdomar, cancer (förutom basalcellscancer) eller patienter som behandlas med immunsuppressiva läkemedel (t.ex. metotrexat, azatioprin, infliximab, etanercept eller orala kortikosteroider för långtidsbehandling; förutom korttidsverkande kortikosteroider för systemiskt

bruk). Erfarenhet av behandling av patienter med latenta infektioner såsom tuberkulos, viral hepatit, herpesinfektioner och herpes zoster är begränsad.

Patienter med hjärtsvikt (NYHA grad III och IV) har inte studerats och behandling av dessa patienter är därför inte rekommenderad.

Psykiatriska tillstånd

Roflumilast har associerats med en ökad risk för psykiatriska tillstånd såsom insomni, ångest, oro och depression. Sällsynta fall av suicidala tankar och suicidalt beteende, inklusive självmord, har observerats hos patienter som har eller inte har någon sjukdomshistoria av depression. Vanligtvis har detta inträffat under de första veckornas behandling (se avsnitt 4.8). Risk och nytta av att påbörja eller fortsätta behandling med roflumilast ska utvärderas noggrant om patienter rapporterar existerande eller tidigare psykiatriska symtom eller om samtidig behandling med andra läkemedel som kan orsaka psykiatriska tillstånd övervägs. Roflumilast är inte rekommenderat för patienter som tidigare haft depression associerad med suicidala tankar eller suicidalt beteende. Patienter och vårdgivare ska uppmanas att meddela förskrivaren om förändrat beteende eller förändrad sinnesstämning och om självmordstankar. Om patienten känner nya psykiatriska symtom eller om de förvärras eller om suicidala tankar noteras eller om självmordsförsök upptäcks rekommenderas att behandlingen med roflumilast avslutas.

Ihållande intolerabilitet

Biverkningar som diarré, illamående, buksmärtor och huvudvärk inträffar främst inom de första behandlingsveckorna och upphör vanligen vid fortsatt behandling. Vid ihållande intolerabilitet bör behandlingen med roflumilast omvärderas. Detta kan vara fallet hos särskilda populationer som kan ha större exponering, t.ex. hos svarta, icke-rökande kvinnor (se avsnitt 5.2) eller hos patienter som samtidigt behandlas med CYP1A2/2C19/3A4-hämmare (såsom fluvoxamin och cimetidin) eller med CYP1A2/3A4-hämmaren enoxacin (se avsnitt 4.5).

Kroppsvikt < 60 kg

Behandling med roflumilast kan leda till en högre risk för sömnstörningar (i huvudsak sömnlöshet) hos patienter med en kroppsvikt vid baslinjen på < 60 kg på grund av en högre total PDE4-hämmande aktivitet hos dessa patienter (se avsnitt 4.8).

Teofyllin

Det finns inga kliniska data som stöder samtidig behandling med teofyllin för underhållsbehandling. Samtidig behandling med teofyllin är därför inte rekommenderat.

Laktosinnehåll

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Ett viktigt steg i metabolismen av roflumilast utgörs av N-oxidation av roflumilast till roflumilast-N-oxid via CYP3A4 och CYP1A2. Både roflumilast och roflumilast-N-oxid har fosfodiesteras-4 (PDE4)-hämmande aktivitet. Efter administrering av roflumilast anses därför den totala PDE4-hämmande aktiviteten utgöras av den kombinerade effekten av både roflumilast och roflumilast-N-oxid. Interaktionsstudier med CYP1A2/3A4-hämmaren enoxacin och CYP1A2/2C19/3A4-hämmarna cimetidin och fluvoxamin resulterade i öknings av den totala PDE4-hämmande aktiviteten med 25 %, 47 % respektive 59 %. Dosen för fluvoxamin var 50 mg. Roflumilast i kombination med dessa aktiva

substanser kan leda till ökad exponering och ihållande intolerabilitet. I dessa fall bör behandling med roflumilast omvärderas (se avsnitt 4.4).

Administrering av cytokrom P450-enzyminduceraren rifampicin resulterade i en minskning av den totala PDE4-hämmande aktiviteten med omkring 60 %. Användning av starka cytokrom-P450 enzyminducerare (t.ex. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin) kan således minska roflumilasts terapeutiska effekt. Därför rekommenderas inte behandling med roflumilast till patienter som får starka cytokrom-P450-enzyminducerare.

Kliniska interaktionsstudier med CYP3A4-hämmarna erytromycin och ketokonazol visade på 9 % ökning av den totala PDE4-hämmande aktiviteten. Samtidig administrering med teofyllin resulterade i 8 % ökning av den totala PDE4-hämmande aktiviteten (se avsnitt 4.4). I en interaktionsstudie med ett p-piller som innehöll gestoden och etinylöstradiol ökade den totala PDE4-hämmande aktiviteten med 17 %. Ingen dosjustering krävs hos patienter som får dessa aktiva substanser.

Inga interaktioner observerades med inhalerat salbutamol, formoterol, budesonid eller oralt montelukast, digoxin, warfarin, sildenafil och midazolam.

Samtidig administrering med ett syrabindande medel (en kombination av aluminiumhydroxid och magnesiumhydroxid) ändrade inte absorptionen eller farmakokinetiska egenskaper för roflumilast eller dess N-oxid.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska ges rådet att använda en effektiv preventivmetod under behandlingen. Roflumilast är inte rekommenderat till kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av roflumilast hos gravida kvinnor.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Roflumilast är inte rekommenderat under graviditet.

Roflumilast har visats passera placentan hos dräktiga råttor.

Amning

Tillgängliga farmakokinetiska djurdata har visat att roflumilast eller dess metaboliter utsöndras i mjölk. En risk för barn som ammas kan inte uteslutas. Roflumilast bör inte användas under amning.

Fertilitet

I en studie avseende spermatogenes hos människor hade roflumilast 500 mikrogram inte någon effekt på sädesvätskan eller på könshormoner under den 3 månader långa behandlingsperioden och den påföljande 3-månadersperioden utan behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Firekol har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna är diarré (5,9 %), viktninskning (3,4 %), illamående (2,9 %), buksmärta (1,9 %) och huvudvärk (1,7 %). Biverkningarna inträffade främst inom de första behandlingsveckorna och gick oftast över vid fortsatt behandling.

Tabell över biverkningar

I tabellen nedan är biverkningarna ordnade enligt följande frekvensklassificering enligt MedDRA:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensområde anges biverkningar i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar med roflumilast i kliniska KOL-studier och efter marknadsintroduktion

Frekvens	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Organsystemklass			
Immunsystemet		Överkänslighet	Angioödem
Endokrina systemet			Gynekomasti
Metabolism och nutrition	Viktninskning Minskad aptit		
Psykiatriska tillstånd	Sömnlöshet	Ångest	Suicidala tankar och beteende Depression Nervositet Panikattack
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Tremor Vertigo Yrsel	Smakrubbningar
Hjärtat		Palpitationer	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Luftvägsinfektioner (exklusive lunginflammation)
Magtarmkanalen	Diarré Illamående Buksmärta	Gastrit Kräkningar Gastroesofageal reflux Dyspepsi	Hematochezi Förstoppning
Lever och gallvägar			Förhöjt gamma-GT Förhöjt aspartatamino-transferas (ASAT)
Hud och subkutan vävnad		Utslag	Urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelspasmer och svaghet Myalgi Ryggsmärta	Förhöjt kreatinfosfokinas (CK) i blod

Frekvens Organsystemklass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Sjukdomskänsla Asteni Trötthet	

Beskrivning av utvalda biverkningar

I kliniska studier och efter marknadsintroduktion har sällsynta fall av suicidala tankar och suicidalt beteende, inklusive självmord rapporterats. Patienter och vårdgivare ska uppmanas att meddela förskrivaren om suicidala tankar (se avsnitt 4.4).

Andra särskilda populationer

Äldre

En högre incidens av sömnstörningar (i huvudsak sömnlöshet) hos patienter ≥ 75 år eller äldre observerades i studie RO-2455-404-RD för patienter behandlade med roflumilast jämfört med de som behandlades med placebo (3,9 % jämfört med 2,3 %). Den observerade incidensen var också högre hos patienter yngre än 75 år som behandlades med roflumilast jämfört med de som behandlades med placebo (3,1 % jämfört med 2,0 %).

Kroppsvikt < 60 kg

En högre incidens av sömnstörningar (i huvudsak sömnlöshet) hos patienter med en kroppsvikt vid baslinjen på < 60 kg observerades i studie RO-2455-404-RD hos patienter som behandlades med roflumilast jämfört med de som behandlades med placebo (6,0 % jämfört med 1,7 %). Incidensen var 2,5 % respektive 2,2 % hos patienter med en kroppsvikt vid baslinjen på ≥ 60 kg som behandlades med roflumilast jämfört med de som behandlades med placebo.

Samtidig behandling med långtidsverkande muskarinantagonister (LAMA)

En högre incidens av viktninskning, minskad aptit, huvudvärk och depression observerades i studie RO-2455-404-RD hos patienter som fick samtidig behandling med roflumilast och långtidsverkande muskarinantagonister (LAMA) plus samtidigt inhaled kortikosteroider (ICS) och långtidsverkande B₂-agonister (LABA) jämfört med de som samtidigt behandlades med enbart roflumilast, ICS och LABA. Skillnaden i incidens mellan roflumilast och placebo var kvantitativt större vid samtidig användning av LAMA med avseende på viktninskning (7,2 % jämfört med 4,2 %), minskad aptit (3,7 % jämfört med 2,0 %), huvudvärk (2,4 % jämfört med 1,1 %) och depression (1,4 % jämfört med -0,3 %).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

I fas I-studier observerades ökad förekomst av följande symtom efter orala singeldoser om 2 500 mikrogram och en oral singeldos om 5 000 mikrogram (tio gånger den rekommenderade dosen):

huvudvärk, gastrointestinala störningar, yrsel, palpitationer, svindelkänsla, kallsvettningar och arteriell hypotoni.

Behandling

I händelse av överdosering rekommenderas lämplig stödjande medicinsk vård. Eftersom roflumilast är högggradigt proteinbundet är hemodialys troligen inte någon effektiv metod för elimination. Det är inte känt om roflumilast kan dialyseras med hjälp av peritonealdialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid obstruktiva lungsjukdomar, övriga systemiska medel för obstruktiva lungsjukdomar, ATC-kod: R03DX07

Verkningsmekanism

Roflumilast är en PDE4-hämmare, en icke-steroid antiinflammatorisk aktiv substans som utvecklats för att angripa både systemisk inflammation och inflammation i lungorna som förekommer vid KOL. Det verkar genom att hämma PDE4, ett av de huvudsakliga cAMP-metaboliserande enzymerna i strukturella och inflammatoriska celler av betydelse för KOL-patogenesen (cAMP; cykliskt adenosinmonofosfat). Roflumilast hämmar PDE4-splitsningsvarianterna 4A, 4B och 4D med liknande kapacitet i nanomolarområdet. Affiniteten för PDE4C-splitsningsvarianterna är 5 till 10 gånger lägre. Även roflumilast-N-oxid, roflumilasts huvudsakliga aktiva metabolit, verkar genom denna verkningsmekanism och uppvisar samma selektivitet.

Farmakodynamisk effekt

Hämning av PDE4 leder till att de intracellulära cAMP-nivåerna stiger, vilket mildrar KOL-relaterade rubbningar hos leukocyter, vaskulära glatta muskelceller i luftvägarna och lungorna, endotelceller, epitelceller i luftvägarna och fibroblaster i försöksmodeller. Vid *in vitro*-stimulering av humana neutrofiler, monocyter, makrofager eller lymfocyter, hämmar roflumilast och roflumilast-N-oxid frisättningen av inflammatoriska mediatorer, t.ex. leukotrien B₄, reaktiva syreradikaler, tumörnekrosfaktor- α , interferon- γ och granzym B.

Hos patienter med KOL minskade roflumilast antalet neutrofiler i upphostningarna. Dessutom minskade roflumilast inflödet av neutrofiler och eosinofiler i luftvägarna hos friska frivilliga försökspersoner som exponerats för endotoxin.

Klinisk effekt och säkerhet

I två 1-åriga bekräftande replikationsstudier (M2-124 och M2-125) och två kompletterande 6-månaders studier (M2-127 och M2-128) randomiserades och behandlades totalt 4768 patienter varav 2374 behandlades med roflumilast. Studierna var dubbelblinda och placebokontrollerade med parallella grupper.

I de 1-åriga studierna ingick patienter med svår till mycket svår KOL [FEV₁ (forcerad utandningsvolym per sekund) $\leq$ 50 % av förväntat värde] associerad med kronisk bronkit med åtminstone en dokumenterad exacerbation under det gångna året och med symtom vid studiens början enligt en skala för hosta och upphostningar. Långtidsverkande beta-agonister (LABA) tilläts under studierna och användes av ungefär 50 % av studiepopulationen. Korttidsverkande antikolinergika (SAMA) tilläts för de patienter som inte använde LABA. Läkemedel för akutmedicinering (salbutamol eller albuterol) tilläts vid behov. Varken inhalerade kortikosteroider eller teofyllin fick användas under studierna. Patienter utan exacerbationer i sjukdomshistorien exkluderades.

I en poolad analys av de 1-åriga studierna M2-124 och M2-125 förbättrade roflumilast 500 mikrogram en gång dagligen signifikant lungfunktionen jämfört med placebo. Genomsnittliga förbättringar var 48 ml (FEV₁ före bronkdilatation, primärt effektmått, $p < 0,0001$) och 55 ml (FEV₁ efter bronkdilatation, $p < 0,0001$). Förbättringen av lungfunktionen visades vid det första besöket efter 4 veckor och kvarstod i ett år (slutet av behandlingsperioden). Förekomsten (per patient per år) av måttliga exacerbationer (som krävde behandling med systemiska glukokortikosteroider) eller svåra exacerbationer (som ledde till sjukhusvistelse och/eller dödsfall) efter ett år var 1,142 med roflumilast och 1,374 med placebo motsvarande en relativ riskreduktion på 16,9 % (95 % KI: 8,2 % till 24,8 %) (primärt effektmått, $p = 0,0003$). Effekterna var desamma oberoende av patienternas tidigare behandling med inhalede kortikosteroider eller pågående behandling med LABA. I subgruppen av patienter med upprepade exacerbationer i sjukdomshistorien (minst 2 exacerbationer det gångna året) var frekvensen av exacerbationer 1,526 med roflumilast och 1,941 med placebo vilket motsvarar en relativ riskreduktion på 21,3 % (95 % KI: 7,5 % till 33,1 %). Roflumilast reducerade inte signifikant förekomsten av exacerbationer jämfört med placebo i subgruppen av patienter med medelsvår KOL. Minskningen av måttliga eller svåra exacerbationer med roflumilast och LABA jämfört med placebo och LABA var i genomsnitt 21 % ($p = 0,0011$). Motsvarande minskning av exacerbationer hos patienter utan samtidig behandling med LABA var i genomsnitt 15 % ($p = 0,0387$). Antalet patienter som dog, oavsett orsak, var detsamma för de som behandlades med placebo eller roflumilast (42 dödsfall per grupp; 2,7 % i varje grupp; poolad analys).

I två stödjande 1-åriga studier (M2-111 och M2-112) inkluderades och randomiserades totalt 2 690 patienter. Till skillnad mot de två bekräftande studierna behövde patienterna inte ha haft kronisk bronkit eller tidigare KOL-exacerbationer för inklusion. 809 (61 %) av patienterna som behandlades med roflumilast använde inhalede kortikosteroider medan användning av LABA och teofyllin inte tilläts. Roflumilast 500 mikrogram en gång dagligen gav signifikant förbättrad lungfunktion jämfört med placebo. Genomsnittliga förbättringar var 51 ml (FEV₁ före bronkdilatation, $p < 0,0001$) och 53 ml (FEV₁ efter bronkdilatation, $p < 0,0001$). Förekomsten av exacerbationer (som de definierades i protokollen) reducerades inte signifikant av roflumilast i de enskilda studierna (relativ riskreduktion: 13,5 % i studie M2-111 och 6,6 % i studie M2-112; $p =$ icke signifikant). Förekomsten av biverkningar var oberoende av samtidig behandling med inhalede kortikosteroider.

Två 6 månader långa stödjande studier (M2-127 och M2-128) inkluderade patienter som haft KOL under minst 12 månader före studiens början. I båda studierna ingick patienter med måttliga till svåra symtom med icke reversibel luftvägsobstruktion och ett FEV₁ på 40 % till 70 % av det förväntade värdet. Behandling med roflumilast eller placebo lades till utöver kontinuerlig behandling med en långtidsverkande bronkdilaterare, främst salmeterol i studien M2-127 och tiotropium i studie M2-128. I de två 6 månader långa studierna var FEV₁ före bronkdilatation signifikant förbättrat med 49 ml (primärt effektmått, $p < 0,0001$) utöver effekten av den bronkvidgande effekten som erhöles av samtidig behandling med salmeterol i studie M2-127 och med 80 ml (primärt effektmått, $p < 0,0001$) utöver effekten av samtidig behandling med tiotropium i studie M2-128.

Studie RO-2455-404-RD var en 1-årig studie av KOL-patienter med ett (pre-bronkdilaterande behandling) FEV₁ vid baslinjen på < 50 % av det förväntade normalvärdet och en anamnes av frekventa exacerbationer. Studien utvärderade effekten av roflumilast på KOL-exacerbationsfrekvensen hos patienter behandlade med fasta kombinationer av LABA och inhalede kortikosteroider jämfört med placebo. Totalt 1935 patienter randomiserades till dubbelblind medicinering och cirka 70 % använde även en långtidsverkande muskarinantagonist (LAMA) under studiens gång. Det primära effektmåttet var minskning av frekvensen av måttliga eller svåra KOL-exacerbationer per patient per år. Frekvensen av svåra KOL-exacerbationer och förändringar av FEV₁ utvärderades som huvudsakliga sekundära effektmått.

Tabell 2. Sammanfattning av effektmått för KOL-exacerbation i studie RO-2455-404-RD

Exacerbations-kategori	Analys-modell	Roflumilast (N=969) Frekvens (n)	Placebo (N=966) Frekvens (n)	Kvot roflumilast/placebo			2-sidigt p-värde
				Frekvens-kvot	Förändring (%)	95 % KI	

Måttlig eller svår	Poisson-regression	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753, 1,002	0,0529
Måttlig	Poisson-regression	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775, 1,078	0,2875
Svår	Negativ binomial regression	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601, 0,952	0,0175

Det fanns en tendens till en minskning av måttliga eller svåra exacerbationer hos patienter behandlade med roflumilast jämfört med placebo under 52 veckor, som inte uppnådde statistisk signifikans (tabell 2). En förspecifierad sensitivitetsanalys med hjälp av bearbetning med negativ binomial regressionsmodell påvisade en statistiskt signifikant skillnad på -14,2 % (frekvenskvot: 0,86; 95 % KI: 0,74 till 0,99).

Frekvenskvoterna för Poisson-regressionsanalysen enligt protokollet och "intention-to-treat"-analysen (icke-signifikant sensitivitet för avhopp, Poisson-regression) var 0,81 (95 % KI: 0,69 till 0,94) respektive 0,89 (95 % KI: 0,77 till 1,02).

Minskningar uppnåddes i undergruppen av patienter som samtidigt behandlades med LAMA (frekvenskvot: 0,88; 95 % KI: 0,75 till 1,04) och i undergruppen som inte behandlades med LAMA (frekvenskvot: 0,83; 95 % KI: 0,62 till 1,12).

Frekvensen av svåra exacerbationer minskade i den totala patientgruppen (frekvenskvot: 0,76; 95 % KI: 0,60 till 0,95) med en frekvens på 0,24 per patient/år jämfört med en frekvens på 0,32 per patient/år hos patienter behandlade med placebo. En liknande minskning uppnåddes i undergruppen som samtidigt behandlades med LAMA (frekvenskvot: 0,77; 95 % KI: 0,60 till 0,99) och i undergruppen som inte behandlades med LAMA (frekvenskvot: 0,71; 95 % KI: 0,42 till 1,20).

Roflumilast förbättrade lungfunktionen efter 4 veckor (bibehölls i 52 veckor). FEV₁-värdet efter bronkdilaterande behandling för roflumilastgruppen ökade med 52 ml (95 % KI: 40, 65 ml) och minskade för placebogruppen med 4 ml (95 % KI: -16, 9 ml). FEV₁-värdet efter bronkdilaterare visade en kliniskt signifikant förbättring för roflumilast med 56 ml jämfört med placebo (95 % KI: 38, 73 ml).

Sjutton (1,8 %) patienter i roflumilastgruppen och 18 (1,9 %) patienter i placebogruppen avled under den dubbelblinda behandlingsperioden av olika skäl och 7 (0,7 %) patienter i varje grupp avled på grund av en KOL-exacerbation. Andelen patienter som upplevde minst en biverkning under den dubbelblinda behandlingsperioden var 648 (66,9 %) patienter och 572 (59,2 %) patienter i roflumilast- respektive placebogruppen. De observerade biverkningarna för roflumilast i studie RO-2455-404-RD överensstämde med de som redan finns angivna i avsnitt 4.8.

Fler patienter i roflumilastgruppen (27,6 %) än i placebogruppen (19,8 %) avbröt studiebehandlingen av något skäl (riskkvot: 1,40; 95 % KI: 1,19 till 1,65). De huvudsakliga skälen till avbrott av studien var tillbakadragande av samtycke och rapporterade biverkningar.

Start av dostitreringsstudie

Tolerabiliteten för roflumilast utvärderades i en 12 veckor lång, randomiserad, dubbelblind studie med parallella grupper (RO-2455-302-RD) för patienter med svår KOL associerad med kronisk bronkit. Vid screening måste patienterna haft minst en exacerbation under det föregående året och stått på underhållsbehandling av KOL enligt standardvård under minst 12 veckor. Totalt 1323 patienter randomiserades till att få roflumilast 500 mikrogram en gång dagligen i 12 veckor (n = 443), roflumilast 500 mikrogram varannan dag i 4 veckor följt av roflumilast 500 mikrogram en gång dagligen i 8 veckor (n = 439), eller roflumilast 250 mikrogram en gång dagligen i 4 veckor följt av roflumilast 500 mikrogram en gång dagligen i 8 veckor (n = 441).

Under hela studieperioden på 12 veckor var procentandelen patienter som avbröt behandlingen oavsett orsak statistiskt signifikant lägre för patienter som initialt fick roflumilast 250 mikrogram en gång dagligen i 4 veckor följt av roflumilast 500 mikrogram en gång dagligen i 8 veckor (18,4 %) jämfört med de som fick roflumilast 500 mikrogram en gång dagligen i 12 veckor (24,6 %; oddskvot 0,66, 95 % KI [0,47, 0,93], $p = 0,017$). Avbrottsfrekvensen för de som fick 500 mikrogram varannan dag i 4 veckor följt av 500 mikrogram en gång dagligen i 8 veckor var inte statistiskt signifikant annorlunda jämfört med de som fick 500 mikrogram en gång dagligen i 12 veckor. Procentandelen patienter som fick en TEAE (Treatment Emergent Adverse Event) av intresse, definierat som diarré, illamående, huvudvärk, nedsatt aptit, insomni och buksmärta (sekundärt effektmått), var nominellt statistiskt signifikant lägre för patienter som initialt fick roflumilast 250 mikrogram en gång dagligen i 4 veckor följt av roflumilast 500 mikrogram en gång dagligen i 8 veckor (45,4 %) jämfört med de som fick roflumilast 500 mikrogram en gång dagligen i 12 veckor (54,2 %, oddskvot 0,63, 95 % KI [0,47, 0,83], $p = 0,001$). Frekvensen för en TEAE av intresse hos de som fick 500 mikrogram varannan dag i 4 veckor följt av 500 mikrogram en gång dagligen i 8 veckor var inte statistiskt signifikant annorlunda jämfört med de som fick 500 mikrogram en gång dagligen i 12 veckor.

Patienter som fick dosen 500 mikrogram en gång dagligen hade en median PDE4-hämmande aktivitet på 1,2 (0,35; 2,03) och de som fick dosen 250 mikrogram en gång dagligen hade en median PDE4-hämmande aktivitet på 0,6 (0,20; 1,24). Långvarig administrering vid dosnivån 250 mikrogram kanske inte inducerar tillräcklig PDE4-hämning för att ge någon klinisk effekt. 250 mikrogram en gång dagligen är en subterapeutisk dos, och bör användas endast som en startdos under de första 28 dagarna (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller roflumilast för alla grupper av den pediatrika populationen för kroniskt obstruktiv lungsjukdom (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

I människor metaboliseras roflumilast i stor utsträckning genom bildningen av den primära farmakodynamiskt aktiva metaboliten roflumilast-N-oxid. Eftersom både roflumilast och roflumilast-N-oxid bidrar till den PDE4-hämmande aktiviteten *in vivo* bygger de farmakokinetiska egenskaperna på total PDE4-hämmande aktivitet (d.v.s. total exponering för roflumilast och roflumilast-N-oxid).

Absorption

Roflumilasts absoluta biotillgänglighet efter en oral dos på 500 mikrogram är omkring 80 %. Maximala plasmakoncentrationer av roflumilast uppnås normalt omkring en timme efter dosering (varierar från 0,5 till 2 timmar) i fastande tillstånd. Maximala plasmakoncentrationer av N-oxid-metaboliten nås efter omkring åtta timmar (varierar från 4 till 13 timmar). Födointag påverkar inte den totala PDE4-hämmande aktiviteten men fördröjer tiden till maximal plasmakoncentration (t_{max}) av roflumilast med en timme och minskar C_{max} med omkring 40 %. C_{max} och t_{max} för roflumilast-N-oxid påverkas inte.

Distribution

Plasmaproteinbindningsgraden för roflumilast och dess N-oxidmetabolit är ungefär 99 % respektive 97 %. Distributionsvolymen för singeldoser på 500 mikrogram roflumilast är omkring 2,9 l/kg. Roflumilasts fysikalisk-kemiska egenskaper gör att det enkelt distribueras till olika organ och vävnader. Hos råttor, hamstrar och möss har man observerat distribution till fettvävnad. En tidig distributionsfas med uttalat inflöde i vävnader följs av en uttalad eliminationsfas från fettvävnaden, vilket troligen orsakas av en markant nedbrytning av ursprungsföreningen till roflumilast-N-oxid. Dessa studier i råttor med radioaktivt märkt roflumilast tyder också på låg penetration av blod-

hjärnbarriären. Det finns inga belägg för en specifik ansamling eller retention av roflumilast eller dess metaboliter i organ och fettvävnad.

Metabolism

Roflumilast genomgår en omfattande metabolism via fas I-reaktioner (cytokrom P450) och fas II-reaktioner (konjugation). N-oxidmetaboliten är den främsta metaboliten i människors plasma. Plasma-AUC för N-oxidmetaboliten är i genomsnitt omkring 10 gånger högre än plasma-AUC för roflumilast. N-oxidmetaboliten anses därför svara för största delen av den PDE4-hämmande aktiviteten *in vivo*.

In vitro-studier och kliniska interaktionsstudier tyder på att roflumilast metaboliseras till N-oxidmetaboliten via CYP1A2 och 3A4. Ytterligare *in vitro*-resultat från försök med humana levermikrosomer tyder vidare på att terapeutiska plasmakoncentrationer av roflumilast och roflumilast-N-oxid inte hämmar CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 eller 4A9/11. Sannolikheten är därför liten för att det ska förekomma några betydande interaktioner med substanser som metaboliseras av dessa P450-enzymen. *In vitro*-studierna visade dessutom att roflumilast inte inducerar CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 eller 3A4/5 och endast ger en svag induktion av CYP2B6.

Eliminering

Plasmaclearance efter intravenösa korttidsinfusioner med roflumilast är omkring 9,6 l/h. Efter en oral dos är den effektiva medianhalveringstiden i plasma för roflumilast omkring 17 timmar medan den för N-oxidmetaboliten är omkring 30 timmar. Roflumilast och dess N-oxidmetabolit når jämviktskoncentrationer i plasma efter omkring 4 dagar respektive 6 dagar efter dosering en gång dagligen. Efter intravenös eller oral administrering av radioaktivt märkt roflumilast återfanns omkring 20 % av radioaktiviteten i feces och 70 % i urinen som inaktiva metaboliter.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken för roflumilast och dess N-oxidmetabolit är dosproportionell för doser från 250 mikrogram till 1000 mikrogram.

Särskilda populationer

Den totala PDE4-hämmande aktiviteten var högre hos äldre personer, kvinnor och icke-kaukasier. Hos rökare var den totala PDE4-hämmande aktiviteten något minskad. Ingen av dessa förändringar ansågs vara kliniskt relevanta. Dosjusteringar rekommenderas inte för dessa patienter. En kombination av faktorer, t.ex. hos svarta, icke-rökande kvinnor, kan leda till ökad exponering och ihållande intolerabilitet. I dessa fall bör behandling med roflumilast omvärderas (se avsnitt 4.4).

I studien RO-2455-404-RD, vid jämförelse med den totala populationen, var den totala PDE4-hämmande aktiviteten, bestämd från obundna fraktioner *ex vivo*, 15 % högre hos patienter ≥ 75 år och 11 % högre hos patienter med en kroppsvikt < 60 kg vid baslinjen (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Total PDE4-hämmande aktivitet minskade med 9 % hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 10-30 ml/min). Ingen dosjustering är nödvändig.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för roflumilast 250 mikrogram en gång dagligen undersöktes hos 16 patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion klassificerad som Child-Pugh A och B. Den totala PDE4-hämmande aktiviteten ökade med omkring 20 % hos patienter med Child-Pugh A och med omkring 90 % hos patienter med Child-Pugh B. Simuleringar tyder på att det föreligger dosproportionalitet mellan roflumilast 250 och 500 mikrogram hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion. Försiktighet bör iakttas för patienter med Child-Pugh A (se avsnitt 4.2). Patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion klassificerad som Child-Pugh B eller C ska inte använda roflumilast (se avsnitt 4.3).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga belägg för några immuntoxiska, hudsensibiliserande eller fototoxiska risker.

I djurförsök med råttor observerades bitestikeltoxicitet som gav upphov till en något försämrad fertilitet hos råtthanarna. Denna bitestikeltoxicitet eller förändringar av sädesvätskan sågs inte hos andra gnagare eller andra arter, däribland apor, trots högre exponering.

I en av två embryofetala utvecklingsstudier i råttor sågs en högre incidens av ofullständig skallbensbildning vid en dos som var toxisk för den dräktiga honan. I en av tre råttstudier avseende fertilitet och embryofetal utveckling observerades postimplantationsförlust. Hos kaniner har inte postimplantationsförluster observerats. Hos möss har längre dräktighet observerats.

Relevansen för människor av dessa fynd är okänd.

De flesta relevanta fynden i studierna avseende säkerhetsfarmakologi och toxicitet observerades vid doser och exponering som var högre än dem som är avsedda vid klinisk användning. Fynden utgjordes främst av gastrointestinala störningar (d.v.s. kräkningar, ökad gastrisk utsöndring, gastrisk erosion, tarminflammation) och störningar relaterade till hjärtat (d.v.s. fokala blödningar, hemosiderin-inlagring och lymfo-histiocytisk cellinfiltration i höger förmak hos hundar, samt sänkt blodtryck och ökad hjärtfrekvens hos råttor, marsvin och hundar).

Toxicitet i nosslemhinnan, specifikt för gnagare, observerades i toxicitetsstudier med upprepade doser och i karcinogenicitetsstudier. Effekten orsakas troligen av en ADCP (4-amino-3,5-dikloro-pyridin)-N-oxid-intermediär som bildas specifikt i luktslemhinnan hos gnagare, med särskild bindningsaffinitet hos dessa arter (d.v.s. mus, råtta och hamster).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kärna

Laktosmonohydrat
Poly(vinylalkohol) (E1203)
Stärkelse, pregelatiniserad
Magnesiumstearat (E572)

Dragering

Hypromellos (E464)
Titandioxid (E171)
Makrogol
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Alu-Alu-blister i förpackningar om 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 eller 300 (10 x 30) filmdragerade tabletter. Alu-PVC/PVdC-blister i förpackningar om 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 eller 300 (10 x 30) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2care4 Generics ApS
Stenhuggervej 12-14
6710 Esbjerg V
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

63581

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-01-19

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-01-19