

1. LEGEMIDLETS NAVN

Roflumilast Accord 500 mikrogram tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 500 mikrogram roflumilast.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 0,2 g laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Gulaktig, rund, filmdrasjert tablett med en diameter på 9 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Roflumilast Accord er indisert for vedlikeholdsbehandling av alvorlig kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) (FEV1 post-bronkodilator mindre enn 50 % av forventet) forbundet med kronisk bronkitt, hos voksne pasienter med tidligere gjentatte eksaserbasjoner, som tillegg til behandling med bronkodilator.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Startdose

Anbefalt startdose er én tablett på 250 mikrogram roflumilast én gang daglig i 28 dager.

Denne startdosen er beregnet på å redusere bivirkninger og behandlingsavbrudd hos pasienten ved behandlingsstart. Det er imidlertid en subterapeutisk dose og derfor bør dosen på 250 mikrogram kun brukes som en startdose (se pkt. 5.1 og 5.2).

En slik dosering er ikke mulig med Roflumilast Accord. Alternative forslag er tilgjengelige.

Vedlikeholdsdose

Etter behandling i 28 dager med startdosen på 250 mikrogram, må pasienter få oppjustert dosen til én tablett roflumilast på 500 mikrogram én gang daglig.

Det kan være behov for å ta Roflumilast 500 mikrogram i flere uker for å oppnå full effekt (se pkt. 5.1 og 5.2). Roflumilast 500 mikrogram har vært undersøkt i kliniske studier i opptil ett år, og er beregnet for vedlikeholdsbehandling.

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig.

Nedsatt leverfunksjon

Kliniske data for roflumilast hos pasienter med mild nedsatt leverfunksjon klassifisert som Child-Pugh A er for mangelfulle til å anbefale dosejustering (se pkt.5.2). Roflumilast skal derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon klassifisert som Child-Pugh B eller C skal ikke ta roflumilast (se pkt. 4.3).

Pediatrisk populasjon

Det er ikke relevant å bruke roflumilast hos barn (under 18 år) på indikasjonen kols.

Administrasjonsmåte

Peroral bruk.

Tabletten skal svelges med vann og tas til samme tid hver dag. Tabletten kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B eller C).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Alle pasienter skal informeres om risikoen ved å ta roflumilast og forholdsreglene for sikker bruk før de starter med behandling.

Legemidler til akutt behandling

Roflumilast Accord er ikke indisert som akutt legemiddel til lindring av akutte bronkospasmer.

Vektreduksjon

I 1-årsstudier (M2-124, M2-125), forekom nedsatt kroppsvekt mer hyppig hos pasienter som ble behandlet med roflumilast sammenlignet med pasienter behandlet med placebo. Etter seponering av roflumilast, gjenvant majoriteten av pasientene kroppsvekten etter 3 måneder.

Kroppsvekt hos undervektige pasienter skal kontrolleres ved hvert besøk. Pasienter skal rådes til å kontrollere vekten regelmessig. Dersom uforklarlig og klinisk betydningsfull vektreduksjon forekommer, skal behandling med roflumilast avbrytes og kroppsvekten følges opp videre.

Spesielle kliniske tilstander

På grunn av manglende erfaring, skal behandling med roflumilast ikke startes og eksisterende behandling med roflumilast avbrytes hos pasienter med alvorlige immunologiske sykdommer (som HIV-infeksjon, multippel sklerose, lupus erythematosus, progressiv multifokal levkoencefalopati), alvorlige akutte infeksjonssykdommer, cancer (unntatt basalcellecarcinom) eller hos pasienter som behandles med immunsuppressive legemidler (som metotreksat, azatioprin, infliksimab, etanercept eller perorale kortikosteroider til langtidsbehandling; unntatt korttidsbehandling med systemiske kortikosteroider). Erfaring med pasienter med latente infeksjoner som tuberkulose, viral hepatitt, viral herpesinfeksjon og herpes zoster er begrenset.

Pasienter med kongestiv hjertesvikt (NYHA grad III og IV) har ikke vært undersøkt og behandling av disse pasienter anbefales derfor ikke.

Psykiatriske sykdommer

Roflumilast er forbundet med en økt risiko for psykiatriske sykdommer som insomni, angst, nervøsitet og depresjon. Sjeldne tilfeller av selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd, inkludert selvmord, er observert, vanligvis innen de første behandlingsukene, hos pasienter med eller uten depresjon i anamnesen (se pkt. 4.8). Risikoene og nytteeffektene for oppstart og fortsatt behandling med roflumilast bør overveies nøye hvis pasienter rapporterer tidligere eller eksisterende psykiatriske symptomer eller dersom samtidig behandling med legemidler som sannsynligvis forårsaker psykiatriske hendelser er påtenkt.

Roflumilast er ikke anbefalt hos pasienter med depresjon assosiert med selvmordstanker eller

selvmondsrelatert adferd i anamnesen. Pasienter og omsorgspersoner bør oppfordres til å meddele forskrivende lege om forandringer i oppførsel eller humør og om selvmordstanker. Dersom pasientene opplever nye eller forverrede psykiatriske symptomer, eller selvmordstanker eller selvmordsforsøk ses, er seponering av roflumilast anbefalt.

Vedvarende intolerabilitet

Selv om bivirkninger som diaré, kvalme, magesmerter og hodepine forekommer hovedsakelig i de første ukene av behandling og opphører som regel ved fortsatt behandling, skal behandling med roflumilast revurderes i tilfeller med vedvarende intolerabilitet. Dette kan være tilfelle i spesielle populasjoner som kan ha høyere eksponering, som svarte, ikke-røykende kvinner (se pkt 5.2) eller hos pasienter som samtidig behandles med CYP1A2/2C19/3A4-hemmere (som fluvoksamin og cimetidin) eller CYP1A2/3A4-hemmeren enoksasin (se pkt. 4.5).

Kroppsvekt < 60 kg

Behandling med roflumilast kan føre til økt risiko for søvnforstyrrelser (hovedsakelig insomni) hos pasienter med baseline kroppsvekt < 60 kg, på grunn av høyere total PDE4-hemmende aktivitet sett hos disse pasientene (se pkt. 4.8).

Teofyllin

Det finnes ingen kliniske data som støtter samtidig behandling med teofyllin for vedlikeholdsbehandling. Samtidig behandling anbefales derfor ikke.

Laktose

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Roflumilast metaboliseres hovedsakelig, ved N-oksidasjon, til roflumilast-N-oksid via CYP3A4 og CYP1A2. Både roflumilast og roflumilast-N-oksid har vesentlig fosfodiesterase 4 (PDE4)-hemmende aktivitet. Etter inntak av roflumilast anses derfor total hemming av PDE4 å være en kombinert effekt av både roflumilast og roflumilast-N-oksid.

Interaksjonsstudier med CYP1A2/3A4-hemmeren enoksasin og CYP1A2/2C19/3A4-hemmerne cimetidin og fluvoksamin resulterte i økninger i total PDE4-hemmende effekt på henholdsvis 25 %, 47 % og 59 %. Den undersøkte fluvoksamindosen var 50 mg. En kombinasjon av roflumilast og disse virkestoffene kan føre til økt eksponering og vedvarende intolerabilitet. I slike tilfeller skal behandling med roflumilast revurderes (se pkt. 4.4).

Administrasjon av cytokrom P450-enzyminduktoren rifampicin resulterte i reduksjon av total PDE4-hemmende aktivitet på ca. 60 %. Derfor kan bruk av sterke cytokrom P450-enzyminduktorer (f.eks. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin) redusere terapeutisk effekt av roflumilast. Behandling med roflumilast anbefales derfor ikke til pasienter som får sterke cytokrom P450-enzyminduktorer.

Kliniske interaksjonsstudier med CYP3A4-hemmerne erytromycin og ketokonazol viste 9 % økning av total PDE4-hemmende aktivitet. Samtidig inntak av teofyllin resulterte i en økning på 8 % av total PDE4-hemmende aktivitet (se pkt. 4.4). I en interaksjonsstudie med et oralt prevensjonsmiddel som inneholder gestoden og etinyløstradiol, økte total PDE4-hemmende aktivitet med 17 %. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter som får disse virkestoffene.

Det er ikke observert interaksjon med inhalert salbutamol, formoterol, budesonid og oral montelukast, digoksin, warfarin, sildenafil og midazolam.

Samtidig inntak av en antacida (kombinasjon av aluminiumhydroksid og magnesiumhydroksid) forandret ikke absorpsjonen eller farmakokinetikken til roflumilast eller dets N-oksid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide

Kvinner som kan bli gravide skal rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling. Roflumilast er ikke anbefalt til fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av roflumilast hos gravide kvinner.

Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Roflumilast er ikke anbefalt under graviditet.

Det er vist at roflumilast passerer placenta hos drektige rotter.

Amming

Tilgjengelige farmakokinetiske data fra dyr har vist utskillelse av roflumilast eller dets metabolitter i melk. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Roflumilast skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

I en human spermatogenesestudie hadde roflumilast 500 mikrogram ingen effekt på sædparametre eller reproduksjonshormoner i løpet av en 3-måneders behandlingsperiode og følgende 3-måneders oppfølgingsperiode.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Roflumilast Accord har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene er diaré (5,9 %), vektreduksjon (3,4 %), kvalme (2,9 %), magesmerte (1,9 %) og hodepine (1,7 %). Disse bivirkningene forekom hovedsakelig i de første ukene av behandling og opphørte som regel ved fortsatt behandling.

Bivirkningstabell

I følgende tabell rangeres bivirkninger etter følgende MedDRA-frekvensklassifisering:

Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innen hver frekvensgruppe er bivirkninger presentert i synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1. Bivirkninger med roflumilast i kliniske kols-studier og erfaring etter markedsføring

Organklasser \ Frekvens	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet	Angioødem
Endokrine sykdommer			Gynekomasti
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vektreduksjon Nedsatt appetitt		
Psykiatriske lidelser	Insomni	Angst	Selv mordstanker og -adferd Depresjon Nervøsitet Panikkanfall
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Tremor Vertigo Svimmelhet	Dysgeusi
Hjertesykdommer		Palpitasjoner	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Luftveisinfeksjoner (unntatt pneumoni)
Gastrointestinale sykdommer	Diaré Kvalme Abdominale smerter	Gastritt Oppkast Gastroøsofagal reflukssykdom Dyspepsi	Haematokesi Konstipasjon
Sykdommer i lever og galleveier			Økt gamma-GT Økt aspartat aminotransferase (AST)
Hud- og underhudssykdommer		Utslett	Urtikaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelspasmer og -svakhet Myalgi Ryggsmerter	Økt blod kreatin fosfokinase (CPK)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Malaise Asteni Fatigue	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Sjeldne tilfeller av selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd, inkludert selvmord, er rapportert i kliniske studier og etter markedsføring. Pasienter og omsorgspersoner bør få informasjon om å kontakte forskrivende lege dersom selvmordstanker oppstår (se pkt. 4.4).

Andre spesielle populasjoner

Eldre

I studien RO-2455-404-RD ble det observert høyere forekomst av søvnforstyrrelser (hovedsakelig insomni) i pasientgruppen med pasienter ≥ 75 år som ble behandlet med roflumilast, sammenlignet med pasientgruppen behandlet med placebo (3,9 % vs. 2,3 %). Den observerte forekomsten var også høyere hos pasienter < 75 år som ble behandlet med roflumilast sammenlignet med de som ble behandlet med placebo (3,1 % vs. 2,0 %).

Kroppsvekt < 60 kg

Høyere forekomst av søvnforstyrrelser (hovedsakelig insomni) ble observert i pasientgruppen med baseline kroppsvekt < 60 kg som ble behandlet med roflumilast sammenlignet med de som ble behandlet med placebo (6,0 % vs. 1,7 %), i studien RO-2455-404-RD. Forekomsten var 2,5 % vs. 2,2 % hos pasienter med en baseline kroppsvekt ≥ 60 kg som ble behandlet med roflumilast sammenlignet med de som ble behandlet med placebo.

Samtidig behandling med langtidsvirkende muskarinreseptorantagonist (LAMA)

Høyere forekomst av vektreduksjon, nedsatt appetitt, hodepine og depresjon ble observert i studien RO-2455-404-RD hos pasienter som fikk samtidig behandling med roflumilast og langtidsvirkende muskarinreseptorantagonist (LAMA) pluss inhalasjonssteroider (ICS) og langtidsvirkende beta2-agonister (LABA), sammenlignet med de som ble behandlet med kun roflumilast, ICS og LABA. Forskjell i forekomst mellom roflumilast og placebo var kvantitativt større med samtidig behandling med LAMA for vektreduksjon (7,2 % vs. 4,2 %), nedsatt appetitt (3,7 % vs. 2,0 %), hodepine (2,4 % vs. 1,1 %) og depresjon (1,4 % vs. -0,3 %).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

I fase I-studier med enkeltdoser på 2500 mikrogram og en enkelt dose på 5000 mikrogram (ti ganger anbefalt dose) ble følgende symptomer observert i økt frekvens: hodepine, gastrointestinale forstyrrelser, svimmelhet, palpitasjoner, ørhet, klamhet og arteriell hypotensjon.

Behandling

Ved tilfeller av overdose anbefales egnet støttebehandling. Siden roflumilast har høy proteinbindingsgrad, er hemodialyse sannsynligvis ikke en effektiv metode for fjerning. Det er ikke kjent om roflumilast er dialyserbart ved peritoneal dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler ved obstruktiv lungesykdom, andre systemiske midler ved obstruktiv lungesykdom, ATC-kode: R03D X07

Virkningsmekanisme

Roflumilast er en PDE4-hemmer, et ikke-steroid antiinflammatorisk virkestoff utviklet for påvirkning både på systemisk og pulmonal inflammasjon forbundet med kols. Virkningsmekanismen er hemming av PDE4, et viktig syklisk adenosinmonofosfat (cAMP)-metaboliserende enzym, som finnes i strukturelle og inflammatoriske celler viktig for patogenesen av kols. Roflumilast påvirker PDE4A, 4B og 4D-splicevarianter med lik potens i nanomolarområdet. Affinitet for PDE4C-splicevarianten er 5 til 10 ganger lavere. Virkningsmekanismen og selektiviteten gjelder også for roflumilast-N-oksidi, som er roflumilasts aktive hovedmetabolitt.

Farmakodynamiske effekter

Hemming av PDE4 fører til forhøyet nivå av intracellulært cAMP og demper kols-relaterte funksjonsfeil på leukocytter, vaskulære glatte muskelceller i lunger og luftveier, endotel og epitelceller i luftveiene og fibroblaster i eksperimentelle modeller. Ved in vitro-stimulering av humane nøytrofiler, monocytter, makrofager eller lymfocytter undertrykker roflumilast og roflumilast-N-oksidi frigivelse av inflammatoriske mediatorer som leukotrien B₄, reaktive oksygener, tumornekrosefaktor alfa, interferon-gamma og granzym B.

Hos pasienter med kols reduserte roflumilast nøytrofiler i sputum. Dessuten reduserte roflumilast tilførsel av nøytrofiler og eosinofiler til luftveiene i endotoksinprovoserte friske frivillige.

Klinisk effekt og sikkerhet

I to bekreftende reproduerte studier på ett år (M2-124 og M2-125) og to supplerende studier på 6 måneder (M2-127 og M2-128), ble totalt 4768 pasienter randomisert og behandlet, hvorav 2374 ble behandlet med roflumilast. Studiedesignet var parallellgruppe, dobbeltblindet og placebokontrollert.

1-årsstudiene inkluderte pasienter med alvorlig til svært alvorlig kols [FEV1 (forsert ekspiratorisk volum etter ett sekund) $\leq$ 50 % av forventet] forbundet med kronisk bronkitt, med minst en dokumentert eksaserbasjon i det foregående året og med symptomer ved baseline fastslått med grad av hoste og sputum. Langtidsvirkende beta-agonister (LABAs) var tillatt i studiene og ble brukt av cirka 50 % av studiepopulasjonen. Korttidsvirkende antikolinergika (SAMAs) var tillatt for de pasientene som ikke tok LABAs. Akuttmedisinering (salbutamol eller albuterol) var tillatt ved behov. Bruk av inhalerte kortikosteroider og teofyllin var ikke tillatt i studiene. Pasienter som ikke hadde hatt eksaserbasjoner tidligere ble ekskludert.

I en samlet analyse av 1-årsstudiene M2-124 og M2-125 forbedret roflumilast 500 mikrogram én gang daglig signifikant lungefunksjonen sammenlignet med placebo, i gjennomsnitt med 48 ml (pre-bronkodilator FEV1, primært endepunkt, $p < 0,0001$) og med 55 ml (post-bronkodilator FEV1, $p < 0,0001$). Forbedring i lungefunksjonen var tydelig ved første besøk etter 4 uker og vedvarte opptil ett år (slutten av behandlingsperioden). Graden (per pasient per år) av moderate eksaserbasjoner (behov for intervensjon med systemiske glukokortikoider) eller alvorlige eksaserbasjoner (resulterte i sykehusinnleggelse og/eller førte til død) etter 1 år var 1,142 med roflumilast og 1,374 med placebo korresponderende til en relativ risikoreduksjon på 16,9 % (95 % KI: 8,2-24,8 %) (primært endepunkt, $p = 0,0003$). Effekter var like, uavhengig av tidligere behandling med inhalert kortikosteroider eller underliggende behandling med LABAs. I subgruppen med pasienter med tidligere hyppige eksaserbasjoner (minst 2 eksaserbasjoner i løpet av det siste året) var graden av eksaserbasjoner 1,526 med roflumilast og 1,941 med placebo korresponderende til en relativ risikoreduksjon på 21,3 % (95 % KI: 7,5-33,1 %). Roflumilast reduserte ikke signifikant graden av eksaserbasjoner sammenlignet med placebo i subgruppen av pasienter med moderat kols. Reduksjonen av moderate eller alvorlige eksaserbasjoner med roflumilast og LABA sammenlignet med placebo og LABA var gjennomsnittlig 21 % ($p = 0,0011$). Den respektive reduksjonen i eksaserbasjoner sett hos pasienter uten samtidig LABAs var gjennomsnittlig 15 % ($p = 0,0387$). Antall pasienter som døde på grunn av hvilken som helst årsak var lik for dem som ble behandlet med placebo eller roflumilast (42 døde i hver gruppe; 2,7 % i hver gruppe; samlet analyse).

Totalt 2690 pasienter ble inkludert og randomisert i to støttende 1-årsstudier (M2-111 og M2-112). I motsetning til de to bekreftende studiene var ikke tidligere kronisk bronkitt og kols-eksaserbasjoner et krav for pasientinkludering. Inhalerte kortikosteroider ble brukt hos 809 (61 %) av pasientene behandlet med roflumilast, mens bruk av LABAs og teofyllin ikke var tillatt. Roflumilast 500 mikrogram én gang daglig forbedret signifikant lungefunksjonen sammenlignet med placebo, i gjennomsnitt med 51 ml (pre-bronkodilator FEV1, $p < 0,0001$) og med 53 ml (post-bronkodilator FEV1, $p < 0,0001$). Graden av eksaserbasjoner (som definert i protokollene) ble ikke signifikant redusert av roflumilast i de individuelle studiene (relativ risikoreduksjon: 13,5 % i M2-111-studien og 6,6 % i M2-112-studien; $p =$ ikke signifikant). Bivirkningsfrekvensen var uavhengig av samtidig behandling med inhalerte kortikosteroider.

To 6-måneders supplerende studier (M2-127 og M2-128) inkluderte pasienter med kols av minst 12 måneders varighet før baseline. Begge studiene inkluderte pasienter med moderate til alvorlig ikke-reversibel luftveisobstruksjon og FEV1 på 40 % til 70 % av forventet. Roflumilast eller placebo ble kombinert med underliggende behandling med langtidsvirkende bronkodilator, salmeterol i M2-127-studien og tiotropium i M2-128-studien. I de to 6-månedersstudiene ble pre-bronkodilator FEV1 signifikant forbedret med 49 ml (primært endepunkt, $p < 0,0001$) utover bronkodilerende effekt av samtidig behandling med salmeterol i M2-127-studien og med 80 ml (primært endepunkt, $p < 0,0001$) i gruppen som ble behandlet med tiotropium i studie M2-128.

RO-2455-404-RD var en 1-årsstudie hos pasienter med kols med en baseline (pre-bronkodilator) FEV1 < 50 % av forventet normal og med tidligere gjentatte eksaserbasjoner. Studien undersøkte effekten av roflumilast på frekvensen av kols-eksaserbasjoner hos pasienter behandlet med fast kombinasjon av LABA og inhalerte kortikosteroider, sammenlignet med placebo. Totalt 1935 pasienter ble randomisert til dobbeltblind behandling og ca. 70 % brukte også langtidsvirkende muskarinreseptorantagonist (LAMA) i løpet av studieforløpet. Primært endepunkt var reduksjon i frekvensen av moderate til alvorlige kols-eksaserbasjoner per pasient per år. Frekvensen av alvorlige kols-eksaserbasjoner og endringer i FEV1 ble vurdert som de viktigste sekundære endepunktene.

Tabell 2. Sammendrag av kols-eksaserbasjonsendepunkter i studie RO-2455-404-RD

Kategori eksaserbasjon	Analysemodell	Roflumilast (N=969) Frekvens (n)	Placebo (N=966) Frekvens (n)	Ratio roflumilast/placebo			2-sidig p-verdi
				Frekvens-ratio	Endring (%)	95 % KI	
Moderat eller alvorlig	Poisson-regresjon	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753, 1,002	0,0529
Moderat	Poisson-regresjon	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775, 1,078	0,2875
Alvorlig	Negativ binomial regresjon	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601, 0,952	0,0175

Det var en tendens mot reduksjon i moderate til alvorlige eksaserbasjoner hos pasienter behandlet med roflumilast sammenlignet med placebo i 52 uker, som ikke nådde statistisk signifikans (tabell 2). En forhåndsdefinert sensitivitetsanalyse ved bruk av negativ binomial regresjonsmodell viste en statistisk signifikant forskjell på -14,2 % (frekvensratio: 0,86, 95 % KI: 0,74 - 0,99).

Frekvensratioer for Poisson-regresjonsanalyse basert på pasienter som fulgte hele studieprotokollen og Poisson-regresjonsanalyse med ikke-signifikant sensitivitet for pasienter som ikke fullførte studiet var henholdsvis 0,81 (95 % KI: 0,69-0,94) og 0,89 (95 % KI: 0,77-1,02).

Reduksjon ble oppnådd i undergruppen av pasienter som ble behandlet samtidig med LAMA (frekvensratio: 0,88; 95 % KI: 0,75-1,04) og i undergruppen som ikke ble behandlet med LAMA (frekvensratio: 0,83; 95 % KI: 0,62-1,12).

Antallet alvorlige eksaserbasjoner ble redusert i den generelle pasientgruppen (frekvensratio: 0,76; 95 % KI: 0,60-0,95) med en frekvens på 0,24 per pasient/år sammenlignet med 0,32 per pasient/år hos pasienter behandlet med placebo. En lignende reduksjon ble oppnådd i undergruppen av pasienter som ble samtidig behandlet med LAMA (frekvensratio: 0,77; 95 % KI: 0,60-0,99) og i undergruppen som ikke ble behandlet med LAMA (frekvensratio: 0,71; 95 % KI: 0,42-1,20).

Roflumilast forbedret lungefunksjonen etter 4 uker (ble opprettholdt i 52 uker). Post-bronkodilator FEV1 økte med 52 ml (95 % KI: 40, 65 ml) for gruppen som fikk roflumilast og minsket med 4 ml (95 % KI: -16, 9 ml) for placebogruppen. Post-bronkodilator FEV1 viste en klinisk signifikant forbedring med 56 ml i favør roflumilast over placebo (95 % KI: 38, 73 ml).

17 (1,8 %) pasienter i roflumilastgruppen og 18 (1,9 %) i placebogruppen døde i løpet av den dobbeltblinde behandlingsperioden uansett årsak og 7 (0,7 %) i hver gruppe på grunn av kols-eksaserbasjon. Andelen pasienter som opplevde minst 1 bivirkning i løpet av den dobbeltblinde behandlingsperioden var 648 (66,9 %) pasienter og 572 (59,2 %) pasienter i henholdsvis roflumilast- og placebogruppen. De observerte bivirkningene for roflumilast i studien RO-2455-404-RD var i tråd med de som allerede er inkludert i pkt. 4.8.

Flere pasienter i roflumilastgruppen (27,6 %) enn i placebogruppen (19,8 %) trakk seg fra studien

uansett årsak (relativ risiko: 1,40; 95 % KI: 1,19–1,65). De viktigste årsakene til studieavbrytelse var tilbaketrekking av samtykke og rapporterte bivirkninger.

Titreringsstudie på startdose

Toleransen for roflumilast ble evaluert i en 12-ukers randomisert, dobbeltblindet, parallellgruppe-studie (RO-2455-302-RD) hos pasienter med alvorlig kols forbundet med kronisk bronkitt. Ved screening skulle pasientene ha hatt minst én eksaserbasjon i det foregående året og stått på standard vedlikeholdsbehandling for kols i minst 12 uker. Totalt 1323 pasienter ble randomisert til å få roflumilast 500 mikrogram én gang daglig i 12 uker (n = 443), roflumilast 500 mikrogram annenhver dag i 4 uker etterfulgt av roflumilast 500 mikrogram én gang daglig i 8 uker (n = 439), eller roflumilast 250 mikrogram én gang daglig i 4 uker etterfulgt av roflumilast 500 mikrogram én gang daglig i 8 uker (n = 441).

I løpet av hele studieperioden på 12 uker var prosentandelen av pasienter som avsluttet behandlingen, av enhver grunn, statistisk signifikant lavere hos pasienter som først fikk roflumilast 250 mikrogram én gang daglig i 4 uker etterfulgt av roflumilast 500 mikrogram én gang daglig i 8 uker (18,4 %), sammenlignet med de som fikk roflumilast 500 mikrogram én gang daglig i 12 uker (24,6 %; Odds Ratio 0,66, 95 % KI [0,47, 0,93], p = 0,017). Sponeringsfrekvensen hos de som fikk 500 mikrogram annenhver dag i 4 uker etterfulgt av 500 mikrogram én gang daglig i 8 uker, var ikke statistisk signifikant forskjellig fra de som fikk 500 mikrogram én gang daglig i 12 uker. Prosentandelen av pasienter som opplever en behandlingsrelatert bivirkning (TEAE; Treatment Emergent Adverse Event) av interesse, definert som diaré, kvalme, hodepine, nedsatt appetitt, insomni og magesmerter (sekundært endepunkt), var nominelt statistisk signifikant lavere hos pasienter som først fikk roflumilast 250 mikrogram én gang daglig i 4 uker etterfulgt av roflumilast 500 mikrogram én gang daglig i 8 uker (45,4 %), sammenlignet med de som fikk roflumilast 500 mikrogram én gang daglig i 12 uker (54,2 %, Odds Ratio 0,63, 95 % KI [0,47, 0,83] p = 0,001). Frekvensen av en TEAE av interesse for de som fikk 500 mikrogram annenhver dag i 4 uker etterfulgt av 500 mikrogram én gang daglig i 8 uker, var ikke statistisk signifikant forskjellig fra de som fikk 500 mikrogram én gang daglig i 12 uker.

Pasienter som fikk en dose på 500 mikrogram én gang daglig hadde en PDE4-hemmende aktivitetsmedian på 1,2 (0,35; 2,03) og de som fikk en dose på 250 mikrogram én gang daglig hadde en PDE4-hemmende aktivitet på 0,6 (0,20; 1,24). Langtidsadministrering med dosenivå på 250 mikrogram kan ikke indusere tilstrekkelig PDE4-hemming til å utøve klinisk effekt. 250 mikrogram én gang daglig er en subterapeutisk dose, og bør kun brukes som en startdose de første 28 dagene (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret har sett bort fra kravet om innsendelse av resultater fra studier på barn med roflumilast ved kronisk obstruktiv lungesykdom (se pkt. 4.2 for informasjon om bruk til barn).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Roflumilast metaboliseres i stor utstrekning hos mennesker, med dannelse av en farmakodynamisk aktiv hovedmetabolitt, roflumilast-N-oksid. Siden både roflumilast og roflumilast-N-oksid bidrar til hemming av PDE4-aktivitet *in vivo*, er farmakokinetikken basert på total hemming av PDE4-aktivitet (det vil si total eksponering av roflumilast og roflumilast-N-oksid).

Absorpsjon

Absolutt biotilgjengelighet for roflumilast etter 500 mikrogram oral dose er cirka 80 %. Roflumilasts maksimum plasmakonsentrasjon inntreffer typisk omtrent 1 time etter dosering (varierer fra 0,5 til 2 timer) i fastende tilstand. Maksimum plasmakonsentrasjon for N-oksid-metabolitten oppnås etter cirka 8 timer (varierer fra 4 til 13 timer). Matinntak påvirker ikke total PDE4-hemmende aktivitet, men forsinker tid til maksimum konsentrasjon (t_{max}) for roflumilast med 1 time og reduserer C_{max} med cirka 40 %. C_{max} og t_{max} for roflumilast-N-oksid er imidlertid upåvirket.

Distribusjon

Plasmaproteinbinding av roflumilast og N-oksidadmetabolitten er henholdsvis cirka 99 % og 97 %. Distribusjonsvolumet etter en enkeltdose av 500 mikrogram roflumilast er ca. 2,9 l/kg. På grunn av roflumilasts fysikalkjemiske egenskaper distribueres roflumilast raskt til organer og vev inklusiv fettvev hos mus, hamster og rotte. En tidlig distribusjonsfase med betydelig penetrasjon i vev følges av en vesentlig eliminasjonsfase fra fettvev, mest sannsynlig på grunn av uttalt nedbrytning av modersubstansen til roflumilast-N-oksidad. Disse studiene i rotter med radiomerket roflumilast indikerer også lav penetrasjon over blodhjernebarrieren. Det er ingen bevis for spesifikk akkumulasjon eller retensjon av roflumilast eller dets metabolitter i organer eller fettvev.

Biotransformasjon

Roflumilast metaboliseres i stor utstrekning via Fase I (cytokrom P450) og fase II (konjugasjon). N-oksidadmetabolitten er den observerte hovedmetabolitten i plasma hos mennesker. AUC i plasma for N-oksidadmetabolitten er i gjennomsnitt cirka 10 ganger større enn AUC i plasma for roflumilast. Derfor anses N-oksidadmetabolitten som den viktigste bidragsyter for hemming av total PDE4-aktivitet *in vivo*.

In vitro-studier og kliniske interaksjonsstudier antyder at metabolismen av roflumilast til N-oksidadmetabolitten medieres av CYP1A2 og 3A4. Basert på ytterligere *in vitro*-resultater i humane levermikrosomer, hemmer ikke terapeutiske plasmakonsentrasjoner av roflumilast og roflumilast-N-oksidad CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 eller 4A9/11. Det er derfor liten sannsynlighet for interaksjon med substanser som metaboliseres av disse P450-enzymene. I tillegg har *in vitro*-studier ikke vist induksjon av CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 eller 3A4/ og bare en svak induksjon av CYP2B6 for roflumilast.

Eliminasjon

Plasmaclearance etter korttids intravenøs infusjon av roflumilast er ca. 9,6 l/time. Etter en oral dose, er median effektiv halveringstid for roflumilast og N-oksidadmetabolitten i plasma henholdsvis 17 og 30 timer. "Steady state" plasmakonsentrasjon for roflumilast og N-oksidadmetabolitten oppnås etter cirka 4 dager for roflumilast og 6 dager for roflumilast-N-oksidad etter dosering én gang daglig. Etter intravenøs eller peroral administrasjon av radiomerket roflumilast, ble cirka 20 % av radioaktiviteten gjenfunnet i fæces og 70 % i urin som inaktive metabolitter.

Lineæritet/ikke-lineæritet

Roflumilasts og roflumilast-N-oksids farmakokinetikk er doseproporsjonal i doseområdet 250 mikrogram til 1000 mikrogram.

Spesielle populasjoner

Hos eldre mennesker, kvinner og ikke-kauasiere var total PDE4-hemmende aktivitet økt. Total PDE4-hemmende aktivitet var svakt redusert hos røykere. Ingen av disse endringene ble ansett å være av klinisk betydning. Dosejustering anbefales ikke hos disse pasientene. En kombinasjon av faktorer, som svarte, ikke-røykende kvinner, kan føre til en økt eksponering og vedvarende intoleranse. I slike tilfeller skal behandling med roflumilast revurderes (se pkt. 4.4).

Når man sammenligner den generelle populasjonen i RO-2455-404-RD-studien var den totale PDE4-hemmende aktiviteten, bestemt med *ex vivo* ubundet fraksjoner, 15 % høyere hos pasienter ≥ 75 år og 11 % høyere hos pasienter med baseline kroppsvekt < 60 kg (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Total PDE4-hemmende aktivitet ble redusert med 9 % hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 10-30 ml/min). Dosejustering er ikke nødvendig.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken for roflumilast 250 mikrogram én gang daglig ble undersøkt hos 16 pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon klassifisert ved Child-Pugh A og B. Hos disse pasientene økte total PDE4-hemmende aktivitet med omtrent 20 % og 90 % hos pasienter med henholdsvis Child-Pugh A og Child-Pugh B. Simulering antyder doseproporsjonalitet mellom roflumilast 250 og 500 mikrogram hos pasienter med lett og moderat nedsatt leverfunksjon. Forsiktighet er nødvendig

hos Child-Pugh A-pasienter (se pkt 4.2). Pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon klassifisert som Child-Pugh B eller C skal ikke ta roflumilast (se pkt. 4.3).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det foreligger ikke bevis for immuntoksisk, hudsensibiliserende eller fototoksisk potensiale.

En svak reduksjon i mannlig fertilitet ble sett i forbindelse med epididymal toksisitet hos rotter. Ingen epididymal toksisitet eller endringer i sædparametre ble funnet i andre gnagere eller ikke-gnagere som aper til tross for høyere eksponering.

I en av to embryoføtale utviklingsstudier hos rotter, ble det sett en høyere forekomst av ufullstendig ossifikasjon av skallebein ved en dose som ga toksisitet hos moren. I en av tre fertilitets- og embryoføtale utviklingsstudier hos rotter ble det observert at egg løsnet etter implantasjon. Dette ble ikke sett hos kaniner. Forlenget gestasjon ble sett hos mus.

Relevansen av disse funnene hos mennesker er ukjent.

De fleste relevante funnene i sikkerhetsfarmakologi og toksisitetsstudier oppsto ved høyere doser og eksponering enn den som er tenkt for klinisk bruk. Disse funnene besto hovedsakelig av gastrointestinale funn (som oppkast, økt gastrisk sekresjon, gastriske erosjoner, tarminflammasjon) og hjertefunn (som fokale blødninger, deponering av hemosiderin og lymfohistiocytisk celleinfiltrasjon i høyre forkammer hos hunder og nedsatt blodtrykk og økt hjerterytme hos rotter, marsvin og hunder).

Gnagerspesifikk toksisitet i neseslimhinnen ble observert i toksisitetsstudier ved gjentatt dosering og karsinogenitetsstudier. Denne effekten anses å være på grunn av en intermediær ADCP (4-amino-3, 5-diklorpyridin) N-oksid som dannes spesielt i gnager olfaktorisk slimhinne, med spesiell bindingsaffinitet i disse artene (som mus, rotte og hamster).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Kjerne

Laktosemonohydrat

Maisstivelse, pregelatinisert

Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose

Titandioksid (E171)

Makrogol 400

Gult jernoksid (E172)

Indigokarmin aluminiumsalt (E132)

Rødt jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC aluminiumsbliister i pakninger à 30 eller 90 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

18-12625

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. februar 2020
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

08.12.2021