

14. december 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Firekol, filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

33053

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Firekol

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 500 mikrogram roflumilast.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver filmovertrukket tablet indeholder 243 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Gule, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter på cirka 4,3 mm × 8,8 mm, der er mærket med ‘U1’ på den ene side og blanke på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Firekol anvendes som vedligeholdelsesbehandling hos voksne patienter med svær kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) (FEV1 efter bronkodilation mindre end 50 % af forventet) associeret med kronisk bronkitis og med tidligere gentagne eksacerbationer. Firekol anvendes som tillæg til behandling med bronkodilatorer.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Startdosering*

Den anbefalede startdosis er én tablet 250 mikrogram roflumilast én gang dagligt i 28 dage.

(Firekol fås som tabletter à 500 mikrogram. Der skal anvendes et andet præparat for at opnå dosen på 250 mikrogram roflumilast).

Denne startdosis er beregnet til at reducere bivirkninger og patientfrafald i begyndelsen af behandlingen, men det er en subterapeutisk dosis. Derfor bør 250 mikrogram dosis kun anvendes som startdosis (se pkt. 5.1 og 5.2).

*Vedligeholdelsesdosering*

Efter 28 dages behandling med 250 mikrogram startdosis, skal patienter titreres op til én tablet på 500 mikrogram roflumilast én gang dagligt.

Roflumilast 500 mikrogram skal muligvis tages i flere uger for at opnå fuld effekt (se pkt. 5.1 og 5.2). Roflumilast 500 mikrogram er undersøgt i kliniske studier i op til et år, og er beregnet til vedligeholdelsesbehandling.

Særlige populationer

*Ældre*

Der er ikke behov for dosisjustering.

*Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke behov for dosisjustering.

*Nedsat leverfunktion*

De kliniske data for roflumilast for patienter med let nedsat leverfunktion klassificeret som Child-Pugh A er utilstrækkelige til at anbefale en dosisjustering (se pkt. 5.2), hvorfor Firekol bør anvendes med forsigtighed til disse patienter.

Patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion klassificeret som Child-Pugh B eller C må ikke tage Firekol (se pkt. 4.3).

*Pædiatrisk population*

Det er ikke relevant at anvende Firekol i den pædiatriske population (under 18 år) til indikationen KOL.

Administration

Oral anvendelse.

Tabletten bør sluges med vand og indtages på samme tidspunkt hver dag. Tabletten kan tages med eller uden føde.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne (anført i pkt. 6.1).

Moderat eller svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh B eller C).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Alle patienter skal informeres om risici forbundet med behandling med Firekol og om forholdsregler for sikker brug inden påbegyndt behandling.

Anfaldsmedicin

Firekol er ikke indiceret som anfaldsmedicin til lindring af akutte bronkospasmer.

Vægttab

I 1-års-studier (M2-124, M2-125) sås hyppigere et vægttab hos patienter behandlet med roflumilast sammenlignet med placebo-behandlede patienter. Efter seponering af roflumilast genvandt størstedelen af patienterne vægttabet efter 3 måneder.

Undervægtige patienter bør have kontrolleret kropsvægten ved hver konsultation. Patienter bør rådes til regelmæssigt selv at kontrollere deres kropsvægt. I tilfælde af et uforklarligt og klinisk betydende vægttab, bør behandling med roflumilast afbrydes, og kropsvægten bør følges yderligere.

Særlige kliniske tilstande

På grund af manglende relevant erfaring bør behandling med roflumilast ikke påbegyndes, og igangværende behandling med roflumilast bør afbrydes hos patienter med svære immunologiske sygdomme (f.eks. hiv-infektion, dissemineret sklerose, lupus erythematosus, progressiv multifokal leukoencefalopati), alvorlige akutte smitsomme sygdomme, kræftsygdomme (undtagen basalcellekarcinom), og hos patienter, der behandles med immunsuppressive lægemidler (f.eks. methotrexat, azathioprin, infliximab, etanercept eller orale kortikosteroider til langtidsbehandling; undtagen systemiske kortikosteroider til korttidsbehandling). Erfaring med patienter med latente infektioner såsom tuberkulose, viral hepatitis, viral herpesinfektion og herpes zoster er begrænset.

Patienter med hjerteinsufficiens (NYHA grad 3 og 4) er ikke undersøgt, hvorfor behandling af den type patienter ikke kan anbefales.

Psykiatriske forstyrrelser

Roflumilast er associeret med en øget risiko for psykiatriske forstyrrelser, såsom søvnløshed, angst, nervøsitet og depression. Sjældne tilfælde af selvmordsrelaterede tanker og adfærd, herunder selvmord, er observeret hos patienter med eller uden tidligere depression, ofte inden for de første uger af behandlingen (se pkt. 4.8). Risici og fordele skal nøje vurderes ved opstart eller ved fortsat behandling med roflumilast hos patienter, der fortæller om tidligere eller eksisterende psykiske forstyrrelser, eller hvis der er påtænkt samtidig behandling med andre lægemidler, der har en kendt psykiatrisk bivirkningsprofil.

Behandling med roflumilast frarådes til patienter med depression associeret med selvmordslignende tanker eller adfærd i anamnesen. Patienter, pårørende og plejere skal informeres om at kontakte ordinerende læge ved enhver ændring i adfærd eller humør og ved selvmordslignende tanker. Hvis patienten får nye psykiske symptomer, eller de forværres, eller hvis selvmordstanker/forsøg opdages, anbefales det at afbryde behandling med roflumilast.

Vedvarende intolerabilitet

Bivirkninger som diarré, kvalme, mavesmerter og hovedpine opstår hovedsageligt inden for de første ugers behandling og aftager for det meste ved fortsat behandling. Hos patienter med vedvarende intolerabilitet bør behandlingen med roflumilast revurderes. Vedvarende intolerabilitet kan forekomme i visse populationer på grund af højere eksponering, som hos sorte, ikke-rygende kvinder (se pkt. 5.2) eller hos patienter, der samtidig behandles med CYP1A2/2C19/3A4-hæmmere (som fluvoxamin og cimetidin) eller CYP1A2/3A4-hæmmeren enoxacin (se pkt. 4.5).

Kropsvægt < 60 kg

Behandling med roflumilast kan medføre en større risiko for søvnforstyrrelser (hovedsageligt søvnløshed) hos patienter med en kropsvægt < 60 kg ved *baseline* på grund af en højere samlet PDE4-hæmmende aktivitet, som er konstateret hos disse patienter (se pkt. 4.8).

Theofyllin

Der findes ikke kliniske data, som understøtter samtidig behandling med theofyllin som vedligeholdelsesbehandling. Derfor kan samtidig behandling med theofyllin ikke anbefales.

Lactoseindhold

Dette lægemiddel indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktionsundersøgelser er kun udført hos voksne.

Et væsentligt trin i metaboliseringen af roflumilast er N-oxideringen af roflumilast til roflumilast N-oxid ved hjælp af CYP3A4 og CYP1A2. Både roflumilast og roflumilast N-oxid har *intrinsic* phosphodiesterase-4(PDE4)-hæmmende aktivitet. Efter administration af roflumilast anses den samlede PDE4-hæmning derfor at være den samlede effekt af både roflumilast og roflumilast N-oxid.

Interaktionsstudier med CYP1A2/3A4-hæmmeren enoxacin og CYP1A2/2C19/3A4-hæmmerne cimetidin og fluvoxamin resulterede i stigninger i den samlede PDE4-hæmmende aktivitet på henholdsvis 25 %, 47 % og 59 %. Den testede dosis fluvoxamin var 50 mg. Derfor kan behandling med roflumilast i kombination med disse aktive substanser føre til øget eksponering og vedvarende intolerans over for behandlingen. I et sådan tilfælde bør roflumilastbehandling revurderes (se pkt. 4.4).

Administration af CYP-induktoren rifampicin resulterede i en reduktion i den samlede PDE4-inhiberende aktivitet med omkring 60 %. Derfor kan potente CYP-induktorer (f.eks. phenobarbital, carbamazepin, phenytoin) reducere den terapeutiske effekt af roflumilast, hvorfor roflumilast frarådes til patienter i behandling med potente CYP-induktorer.

Kliniske interaktionsstudier med CYP3A4-hæmmerne erythromycin og ketoconazol viste stigninger på 9 % i den totale PDE4-hæmmende aktivitet Samtidig administration af theofyllin resulterede i en stigning på 8 % i den samlede PDE4-hæmmende aktivitet (se pkt. 4.4). I et interaktionsstudie med et oralt præventionsmiddel indeholdende gestoden og ethinylestradiol, blev den samlede PDE4-hæmmende aktivitet øget med 17 %. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter, der behandles med disse virksomme stoffer.

Der er ikke observeret interaktioner med inhaleret salbutamol, formoterol, budesonid, oral montelukast, digoxin, warfarin, sildenafil og midazolam.

Samtidig administration af et antacidum (en kombination af aluminiumhydroxid og magnesiumhydroxid) ændrede hverken absorptionen eller farmakokinetikken af roflumilast eller dets N-oxid.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertile kvinder

Kvinder i den fertile alder skal rådes til at anvende en sikker kontraception under behandlingen. Roflumilast frarådes til kvinder i den fertile alder, der ikke anvender kontraception.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af roflumilast til gravide kvinder.

Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Roflumilast bør ikke anvendes under graviditet.

Det er påvist, at roflumilast passerer placenta hos drægtige rotter.

Amning

De tilgængelige farmakokinetiske data fra dyrestudier viser, at roflumilast eller dets metabolitter udskilles i mælk. En risiko for ammede spædbørn kan ikke udelukkes. Roflumilast må ikke tages i ammeperioden.

Fertilitet

I et humant spermatogenesestudie havde roflumilast 500 mikrogram hverken effekt på sædparametre eller på reproduktionshormoner i løbet af en 3-måneders behandlingsperiode og den efterfølgende 3 måneders behandlingsfri periode.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Firekol påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé over sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger er diarré (5,9 %), vægttab (3,4 %), kvalme (2,9 %), abdominalsmerter (1,9 %) og hovedpine (1,7 %). Bivirkningerne optrådte hovedsageligt inden for de første uger af behandlingen for at aftage ved fortsat behandling.

Tabel over bivirkninger

I den nedenstående tabel er bivirkningerne rangeret efter frekvens og grupperet efter MedDRA-klassificering:

Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

I hver frekvensgruppe er bivirkninger opstillet i rækkefølge efter faldende alvorlighed.

*Tabel 1. Bivirkninger ved roflumilast i kliniske KOL-studier og post marketing erfaring.*

| **Frekvens**  **Systemorganklasse** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Immunsystemet** |  | Hypersensitivitet | Angioødem |
| **Det endokrine system** |  |  | Gynækomasti |
| **Metabolisme og ernæring** | Vægttab  Nedsat appetit |  |  |
| **Psykiske forstyrrelser** | Insomni | Angst | Selvmordsrelaterede tanker og -adfærd.  Depression  Nervøsitet  Panikanfald |
| **Nervesystemet** | Hovedpine | Tremor  Vertigo  Svimmelhed | Dysgeusi |
| **Hjerte** |  | Palpitationer |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  |  | Luftvejsinfektioner (ekskl. pneumoni). |
| **Mave-tarm-kanalen** | Diarré  Kvalme  Abdominalsmerter | Gastrit  Opkastning  Gastroesofagal refluks  Dyspepsi | Hæmatokesi  Obstipation |
| **Lever og galdeveje** |  |  | - γ -GT forøget  Forøget aspartat-transaminase (ASAT) |
| **Hud og subkutane væv** |  | Udslæt | Urticaria |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | Muskelspasmer og muskelsvaghed.  Myalgi  Rygsmerter | Forhøjet kreatinfosfokinase (CPK) i blodet |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  | Utilpashed  Asteni  Træthed |  |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Sjældne tilfælde af selvmordstanker og -adfærd, inklusive selvmord, er rapporteret efter markedsføring og i kliniske studier. Patienter, pårørende og plejere skal informeres om at kontakte ordinerende læge ved enhver tanke om selvmord (se også pkt. 4.4).

Andre særlige populationer

*Ældre*

I studie RO-2455-404-RD blev der observeret en højere forekomst af søvnforstyrrelser (hovedsageligt søvnløshed) hos patienter i alderen 75 år og derover i roflumilast-armen sammenlignet med patienter i placebo-armen (3,9 % kontra 2,3 %). Der blev også observeret en højere forekomst hos patienter yngre end 75 år i roflumilast-armen sammenlignet med placebo-armen (3,1 % kontra 2,0 %).

*Kropsvægt < 60 kg*

I studie RO-2455-404-RD blev der hos patienter med en kropsvægt < 60 kg ved baseline observeret en højere forekomst af søvnforstyrrelser (hovedsageligt søvnløshed) i roflumilast-armen sammenlignet med placebo-armen (6,0 % kontra 1,7 %). Hos patienter med en kropsvægt ≥ 60 kg var forekomsten 2,5 % kontra. 2,2 % i henholdsvis roflumilast-armen og placebo-armen.

Samtidig behandling med langtidsvirkende muskarinreceptor-antagonister (LAMA)

I studie RO-2455-404-RD blev der observeret en højere forekomst af vægttab, appetitløshed, hovedpine og depression hos patienter, der samtidig fik roflumilast og en langtidsvirkende muskarinreceptor-antagonist (LAMA) plus inhalationskortikosteroid (ICS) og langtidsvirkende beta-2-agonist (LABA), sammenlignet med gruppen, som kun fik samtidig behandling med roflumilast, ICS og LABA.

Forskellen mellem roflumilast og placebo på forekomsten var kvantitativt større for vægttab (7,2 % kontra 4,2 %) nedsat appetit (3,7 % kontra 2,0 %), hovedpine (2,4 % kontra 1,1 %) og depression (1,4 % kontra -0,3 %) ved samtidig LAMA.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer

I fase I-studier blev følgende symptomer observeret med en øget hyppighed ved oral enkeltdosis på 2.500 mikrogram og en enkeltdosis på 5.000 mikrogram (ti gange den anbefalede dosis): Hovedpine, mavebesvær, svimmelhed, palpitationer, uklarhed, klamsved og arteriel hypotension.

Håndtering

I tilfælde af overdosering anbefales passende understøttende behandling. Da roflumilast er stærkt proteinbundet, vil hæmodialyse næppe være effektivt til at fjerne det. Det er uvist, om roflumilast kan fjernes ved peritonealdialyse.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre systemiske midler mod obstruktiv lungesygdom. ATC-kode: R03DX07

Virkningsmekanisme

Roflumilast er en PDE4-inhibitor, et non-steroidt, anti-inflammatorisk aktivt stof rettet mod både den systemiske og den pulmonale inflammation, som er associeret med KOL. Virkningsmekanismen er en hæmning af PDE4, som er et vigtigt cyklisk adenosinmonofosfat (cAMP)-metaboliserende enzym, fundet i de strukturelle og inflammatoriske celler, der er væsentlige for patogenesen af KOL. Roflumilast virker med samme potens på splejsningsvarianterne PDE4A, 4B og 4D i det nanomolære område. Affiniteten til splejsningsvarianterne PDE4C er 5 til 10 gange lavere. Denne virkningsmekanisme og selektivitet omfatter også roflumilast N-oxid, som er den mest aktive metabolit af roflumilast.

Farmakodynamisk virkning

Hæmning af PDE4 fører til forhøjede intracellulære cAMP-niveauer og mindsker KOL-associerede dysfunktioner af leukocytter, glatte muskelceller i luftvejenes og lungernes kar, endotelceller og luftvejsepitelceller og fibroblaster i eksperimentelle modeller. Efter *in vitro*-stimulering af humane neutrofile granulocytter, monocytter, makrofager eller lymfocytter hæmmer roflumilast og roflumilast-N-oxid frigivelsen af inflammatoriske mediatorer f.eks. leukotrin B4, reaktive oxygenforbindelser, tumornekrosefaktor α, γ-interferon og granzym B.

Hos patienter med KOL reducerede roflumilast antallet af neutrofile granolucytter i opspyt. Desuden svækkede roflumilast tilstrømning af neutrofile og eosinofile granolucytter i luftvejene i raske forsøgspersoner udsat for endotoksin.

Klinisk virkning og sikkerhed

I to bekræftende repeterede 1-års-studier (M2-124 og M2-125) og to supplerende 6 måneders-studier (M2-127 og M2-128) blev i alt 4.768 patienter randomiseret og behandlet, heraf blev 2.374 patienter behandlet med roflumilast. Studierne var designet som dobbeltblindede og placebokontrollerede studier med parallelgruppebehandling

1-års-studierne inkluderede patienter med svær til meget svær KOL [FEV1 (forceret ekspiratorisk volumen på 1 sekund) ≤50 % af forventet] associeret med kronisk bronkitis og mindst 1 dokumenteret eksacerbation i det forgangne år og med baselinesymptomer bestemt ud fra en hoste- og opspyt-score. Langtidsvirkende beta-agonister (LABA) var tilladt i studierne og blev anvendt af omkring 50 % af studiepopulationen. Korttidsvirkende antikolinergika (SAMA) var tilladt for de patienter, der ikke tog LABA. Anfaldsmedicin (salbutamol og albuterol) var tilladt efter behov. Anvendelse af inhalerede kortikosteroider og theofyllin var ikke tilladt i studierne. Patienter uden tidligere eksacerbationer blev ekskluderet.

En poolet analyse af 1-års-studierne M2-124 og M2-125 viste, at roflumilast 500 mg 1 gang daglig forbedrede lungefunktionen signifikant sammenlignet med placebo med gennemsnitligt 48 ml (FEV1 før bronkodilatation, primære endepunkt, p<0,0001) og 55 ml (FEV1 efter bronkodilatation, p<0,0001). Forbedringen i lungefunktion sås ved første kontrol efter 4 ugers behandling og var vedvarende i op til 1 år (slut på behandlingsperioden). Antallet (pr. patient pr. år) af moderate eksacerbationer (krævende intervention med systemiske glukokortikosteroider) eller svære eksacerbationer (resulterende i indlæggelse og/eller førende til dødsfald) efter 1 år var 1,142 med roflumilast og 1,374 med placebo; svarende til en relativ risikoreduktion på 16,9 % (95 % KI: 8,2 % til 24,8 %) (primært endepunkt, p=0,0003). Effekten var uafhængig af tidligere behandling med inhalationskortikosteroider eller af samtidig behandling med LABA. For subgruppen af patienter med tidligere gentagne eksacerbationer (mindst 2 eksacerbationer i det forgangne år) var antallet af eksacerbationer 1,526 med roflumilast og 1,941 med placebo svarende til en relativ risikoreduktion på 21,3 % (95 % KI: 7,5 % til 33,1 %).

Roflumilast reducerede ikke antallet af eksacerbationer signifikant sammenlignet med placebo i subgruppen af patienter med moderat KOL.

For patienter behandlet med roflumilast og LABA reduceredes antallet af moderate eller svære eksacerbationer gennemsnitligt med 21 % (p=0,0011) sammenlignet med patienter behandlet med placebo- og LABA. Den tilsvarende reduktion i eksacerbationer hos patienter som var i samtidig LABA-behandling var gennemsnitligt 15 % (p=0,0387). Antallet af patienter, der døde af en vilkårlig årsag, var ens i placebo- og roflumilast­gruppen (42 (2,7 %) døde i hver gruppe; poolet analyse).

I alt 2.690 patienter blev inkluderet og randomiseret til 2 supplerende 1-års-studier (M2-111 og M2-112). I modsætning til de to bekræftende repeterede studier var kronisk bronkitis og tidligere KOL-eksacerbationer ikke et inklusionskriterium. Inhalerede kortikosteroider blev brugt af 809 (61 %) af de roflumilastbehandlede patienter, hvorimod anvendelse af LABA og theofyllin ikke var tilladt.

Roflumilast 500 mikrogram 1 gang daglig forbedrede lungefunktionen (FEV1) signifikant med gennemsnitligt 51 ml før bronkodilatation (p<0,0001) og 53 ml efter bronkodilatation (p<0,0001) sammenlignet med placebo. Antallet af eksacerbationer (som defineret i protokollerne) blev ikke signifikant reduceret af roflumilast i de enkelte studier (relativ risikoreduktion 13,5 % i studie M2-111 og 6,6 % i studie M2-112; p= ikke-signifikant). Bivirkningsfrekvenser var uafhængige af samtidig behandling med inhalerede kortikosteroider.

To understøttende 6 måneders-studier (M2-127 og M2-128) inkluderede patienter med KOL af mindst 12 måneders varighed. Begge studier inkluderede patienter med moderat til svær KOL med en ikke-reversibel luftvejsobstruktion og en FEV1 på 40 % til 70 % af forventet. Roflumilast eller placebo blev lagt oven i fast behandling med en langtidsvirkende bronkodilatator, særligt salmeterol i studie M2-127 og tiotropium i studie M2-128. I de to 6 måneders-studier blev FEV1 før bronkodilatation signifikant forbedret med 49 ml (primært endepunkt, p<0,0001) udover effekten af den bronkodilaterende effekt som blev opnået ved samtidig behandling med salmeterol i studie M2-127 og med 80 ml (primært endepunkt, p<0,0001) udover effekten af samtidig behandling med tiotropium i studie M2-128.

Studie RO-2455-404-RD var et 1-årigt studie med KOL-patienter med FEV1 < 50 % af forventet normalværdi ved baseline (præ-bronkodilatator) og en anamnese med hyppige eksacerbationer. Studiet vurderede effekten af roflumilast på hyppigheden af KOL-eksacerbationer hos patienter, der blev behandlet med en fast kombination af LABA og inhalationskortikosteroid, versus placebo. I alt 1.935 patienter blev randomiseret til dobbeltblind medicinering, og ca. 70 % fik også en langtidsvirkende muskarinreceptor-antagonist (LAMA) gennem studieforløbet. Det primære endepunkt var reduktion i hyppigheden af moderate eller svære KOL-eksacerbationer pr. patient pr. år. Hyppigheden af svære KOL-eksacerbationer og ændringer i FEV1 blev evalueret som væsentlige, sekundære endepunkter.

*Tabel 2. Oversigt over endepunkter for KOL-eksacerbation i studie RO-2455-404-RD*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Eksacerba-tionskategori** | **Analyse-model** | **Roflumilast**  **(N=969)**  **Rate (n)** | **Placebo (N=966)**  **Rate (n)** | **Ratio Roflumilast/Placebo** | | | **2-sidet**  **p-værdi** |
| **Risiko-**  **ratio** | **Ændring**  **( %)** | **95 % CI** |
| Moderat eller svær | Poisson-regression | 0,805  (380) | 0,927  (432) | 0,868 | -13,2 | 0,753 -  1,002 | 0,0529 |
| Moderat | Poisson-regression | 0,574  (287) | 0,627  (333) | 0,914 | -8,6 | 0,775 -  1,078 | 0,2875 |
| Svær | Negativ binomial regression | 0,239  (151) | 0,315  (192) | 0,757 | -24,3 | 0,601 -  0,952 | 0,0175 |

Der var en tendens til en reduktion i moderate eller svære eksacerbationer hos forsøgspersoner, der blev behandlet over 52 uger med roflumilast, sammenlignet med placebo, statistisk signifikans blev ikke nået (tabel 2). I en præspecificeret følsomhedsanalyse med anvendelse af den negative binomiale regressionsmodel viste behandling en statistisk signifikant forskel på -14,2 % (risiko ratio: 0,86; 95 % CI: 0,74-0,99).

Risiko ratioer ved den protokolmæssige Poisson-regressionsanalyse og ved Poisson-regression intention-to-treat-analysen uden signifikant følsomhed over for drop-out var henholdsvis 0,81 (95 % CI: 0,69-0,94) og 0,89 (95 % CI: 0,77-1,02).

Reduktioner blev opnået i undergruppen af patienter i samtidig behandling med LAMA (risiko ratio: 0,88; 95 % CI: 0,75-1,04) og i undergruppen, som ikke blev behandlet med LAMA (risikoratio: 0,83; 95 % CI: 0,62-1,12).

Hyppigheden af svære eksacerbationer blev reduceret i den samlede patientgruppe (risiko ratio: 0,76; 95 % CI: 0,60-0,95) med en hyppighed på 0,24 pr. patient/år, sammenlignet med en hyppighed på 0,32 pr. patient/år hos patienter, der fik placebo. En tilsvarende reduktion blev opnået i undergruppen af patienter, som var i samtidig behandling med LAMA (hyppighedsratio: 0,77; 95 % CI: 0,60-0,99) og i undergruppen, som ikke blev behandlet med LAMA (risikoratio: 0,71; 95 % CI: 0,42-1,20).

Roflumilast forbedrede lungefunktionen efter 4 uger (fastholdt over 52 uger). Post-bronkodilator-FEV1 steg i roflumilast-gruppen med 52 ml (95 % CI: 40-65 ml) og faldt i placebo-gruppen med 4 ml (95 % CI: -16; 9 ml). Post-bronkodilator FEV1 viste en klinisk signifikant forbedring til fordel for roflumilast med 56 ml over placebo (95 % CI: 38-73 ml).

17 (1,8 %) af patienterne i roflumilast-gruppen og 18 (1,9 %) af patienterne i placebo-gruppen døde i løbet af den dobbeltblinde behandlingsperiode af forskellige årsager og 7 (0,7 %) af patienterne i hver gruppe på grund af en KOL-eksacerbation. Andelen af patienter, der oplevede mindst 1 bivirkning i den dobbeltblinde behandlingsperiode, var henholdsvis 648 (66,9 %) i roflumilast-gruppen og 572 (59,2 %) i placebo-gruppen. De observerede bivirkninger for roflumilast i studie RO-2455-404-RD var i overensstemmelse med dem, der allerede indgår under pkt. 4.8.

Flere patienter i roflumilast-gruppen (27,6 %) end i placebo-gruppen (19,8 %) seponerede studiemedicineringen af forskellige årsager (risikoratio: 1,40; 95 % CI: 1,19-1,65). De vigtigste årsager til at udgå af studiet var tilbagetrækning af samtykke og rapporterede bivirkninger.

Startdoserings-titrerings-studie

Tolerabiliteten af roflumilast blev evalueret i et 12 ugers randomiseret, dobbeltblindet, behandlingsstudie med parallelle grupper (RO-2455-302-RD) hos patienter med alvorlig KOL kombineret med kronisk bronkitis. Ved screeningen skulle patienterne have haft mindst en eksacerbation i det foregående år og været på standard KOL-vedligeholdelses­behandling i mindst 12 uger. I alt 1323 patienter blev randomiseret til at få roflumilast 500 mikrogram 1 gang dagligt i 12 uger (n=443), roflumilast 500 mikrogram hver anden dag i 4 uger efterfulgt af roflumilast 500 mikrogram 1 gang dagligt i 8 uger (n=439), eller roflumilast 250 mikrogram 1 gang dagligt i 4 uger efterfulgt af roflumilast 500 mikrogram 1 gang dagligt i 8 uger (n=441).

Gennem hele studieperioden på 12 uger var andelen af patienter, som ophørte med behandlingen af hvilken som helst grund, signifikant lavere i gruppen af patienter, som startede på roflumilast 250 mikrogram 1 gang daglig i 4 uger efterfulgt af roflumilast 500 mikrogram 1 gang dagligt i 8 uger (18,4 %) sammenlignet med de, der fik roflumilast 500 mikrogram 1 gang dagligt i 12 uger (24,6 %; risiko ratio 0,66, 95 % CI [0,47; 0,93], p=0,017). Andelen, der stoppede med behandlingen efter at have fået 500 mikrogram hver anden dag i 4 uger efterfulgt af 500 mikrogram 1 gang dagligt i 8 uger, var ikke statistisk signifikant forskellig fra den andel, der fik 500 mikrogram 1 gang dagligt i 12 uger. Andelen af patienter, der oplevede en bivirkning af interesse, defineret som diarré, kvalme, hovedpine, nedsat appetit, søvnløshed eller mavesmerter (sekundært endepunkt), som følge af behandlingen (Treatment Emergent Adverse Event (TEAE)), var nominelt statistisk signifikant lavere hos patienter, som startede på roflumilast 250 mikrogram 1 gang dagligt i 4 uger efterfulgt af roflumilast 500 mikrogram 1 gang dagligt i 8 uger (45,4 %) sammenlignet med de, der fik roflumilast 500 mikrogram 1 gang dagligt i 12 uger (54,2 %, risiko ratio 0,63; 95 % CI [0,47; 0,83], p=0,001). Andelen, der oplevede en TEAE af interesse og fik 500 mikrogram hver anden dag i 4 uger fulgt af 500 mikrogram 1 gang dagligt i 8 uger, var ikke statistisk signifikant forskellig i forhold til den andel, der fik 500 mikrogram 1 gang dagligt i 12 uger.

Patienter, der fik 500 mikrogram dosis én gang daglig, havde en median PDE4-hæmmende aktivitet på 1,2 (0,35; 2,03), og de, som fik en 250 mikrogram dosis én gang daglig, havde en median PDE4 inhibitor aktivitet på 0,6 (0,20; 1,24). Langtidsbehandling med 250 mikrogram doseringen kan ikke inducere en tilstrækkelig PDE4-inhibition til at opnå klinisk effekt. 250 mikrogram én gang daglig er en subterapeutisk dosering, der kun bør anvendes som startdosis de første 28 dage (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med roflumilast i alle undergrupper af den pædiatriske population for kronisk obstruktiv lungesygdom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Roflumilast metaboliseres i udstrakt grad hos mennesker under dannelse af en væsentlig farmakodynamisk aktiv metabolit, roflumilast N-oxid. Da både roflumilast og roflumilast N-oxid bidrager til den PDE4-hæmmende aktivitet i *in vivo*, er de farmakokinetiske overvejelser baseret på den samlede PDE4-hæmmende aktivitet (dvs. den samlede eksponering af roflumilast og roflumilast N-oxid).

Absorption

Den absolutte biotilgængelighed af roflumilast efter en 500 mikrogram oral dosis er cirka 80 %. Maksimal plasmakoncentration af roflumilast opnås typisk ca. 1 time efter dosering (varierende fra 0,5 til 2 timer) i fastende tilstand. Maksimale koncentrationer af N-oxidmetabolitten opnås efter cirka 8 timer (varierende fra 4 til 13 timer). Fødeindtag påvirker ikke den totale PDE4-hæmmende aktivitet, men forlænger tiden til maksimumkoncentration (tmax) af roflumilast med 1 time og reducerer Cmax med ca. 40 %. Men Cmax og tmax for roflumilast N-oxid er uændrede.

Fordeling

Plasmaproteinbindingen af roflumilast og dets N-oxidmetabolit er henholdsvis ca. 99 % og 97 %. Fordelingsvolumen for en enkelt dosis på 500 mikrogram roflumilast er ca. 2,9 l/kg. På grund af de fysisk-kemiske egenskaber fordeles roflumilast let til organer og væv, herunder fedtvævet hos mus, hamster og rotte. En tidlig distributionsfase med markant penetrering i væv er efterfulgt af en markant eliminationsfase ud af fedtvæv sandsynligvis på grund af en udtalt nedbrydning af roflumilast til roflumilast N-oxid. Disse rottestudier med radioaktivt mærket roflumilast indikerede også en lav penetration via blod-hjerne-barrieren. Der er ingen evidens for specifik akkumulering eller retention af roflumilast eller dets metabolitter i organer og fedtvæv.

Biotransformation

Roflumilast metaboliseres i omfattende grad via fase I-reaktioner (cytochrom P450) og fase II-(konjugerings)reaktioner. N-oxidmetabolitten er den mest aktive metabolit observeret i human plasma. AUC for N-oxidmetabolitten i plasma er gennemsnitlig omkring 10 gange større end plasma-AUC for roflumilast. Således anses N-oxidmetabolitten for at være den væsentligste bidragsyder til den samlede PDE4-hæmmende aktivitet *in vivo*.

*In vitro-*studier og kliniske interaktionsstudier tyder på, at metaboliseringen af roflumilast til dets N-oxidmetabolit er medieret af CYP1A2 og 3A4. Baseret på yderligere *in vitro-*resultater i humane hepatiske mikrosomer hæmmer terapeutiske plasmakoncentrationer af roflumilast og roflumilast N-oxid ikke CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 eller 4A9/11. Der er derfor lav sandsynlighed for relevante interaktioner med substanser, der metaboliseres af disse P450-enzymer. Endvidere viste *in vitro-*studier med roflumilast ingen induktion af CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 eller 3A4/5 og kun en svag induktion af CYP2B6.

Elimination

*Plasmaclearance* efter en kortvarig intravenøs infusion af roflumilast er omkring 9,6 l/t. Efter en oral dosis, er medianværdien af den effektive plasmahalveringstid for roflumilast og dens N-oxidmetabolit henholdsvis ca. 17 og 30 timer. *Steady state* plasmakoncentrationer af roflumilast og dets N-oxid-metabolit opnås efter ca. 4 dage for roflumilast og ca. 6 dage for roflumilast N-oxid efter dosering 1 gang dagligt. Efter intravenøs eller oral administration af radioaktivt mærket roflumilast genfindes ca. 20 % af radioaktiviteten i fæces og 70 % i urinen som inaktive metabolitter.

Linearitet/non-linearitet

Farmakokinetikken af roflumilast og dets N-oxidmetabolit er dosisproportionale over et dosisinterval fra 250 mikrogram til 1.000 mikrogram.

Særlige patientgrupper

Hos ældre, kvinder og hos ikke-kaukasere, var den totale PDE4-hæmmende aktivitet øget. Den totale PDE4-hæmmende aktivitet var lidt lavere hos rygere. Ingen af disse ændringer blev anset for at være klinisk relevante. Dosisjustering anbefales ikke hos disse patienter. En kombination af faktorer, såsom hos sorte, ikke-rygende kvinder, kan føre til en øgning i eksponering og vedvarende intolerabilitet. I sådanne tilfælde bør roflumilastbehandling genovervejes (se pkt. 4.4).

Sammenlignet med den generelle population blev den samlede PDE4-hæmmende aktivitet, bestemt ud fra *ex vivo* ubundne fraktioner, i studie RO-2455-404-DR fundet at være 15 % højere hos patienter ≥ 75 år og 11 % højere hos patienter med kropsvægt < 60 kg ved *baseline* (se pkt. 4.4).

*Nedsat nyrefunktion*

Den totale PDE4-hæmmende aktivitet faldt med 9 % hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 10-30 ml/min). Dosisjustering er ikke nødvendig.

*Nedsat leverfunktion*

Farmakokinetikken af roflumilast 250 mikrogram 1 gang daglig blev testet hos 16 patienter med let til moderat nedsat leverfunktion, klassificeret som Child-Pugh A og B. Hos disse patienter blev den samlede PDE4-hæmmende aktivitet forøget med cirka 20 % hos patienter med Child-Pugh A og med ca. 90 % hos patienter med Child-Pugh B. Simuleringer antyder dosisproportionalitet mellem roflumilast 250 og 500 mikrogram hos patienter med let og moderat nedsat leverfunktion. Forsigtighed er nødvendig hos Child-Pugh A-patienter (se pkt. 4.2). Patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion, klassificeret som Child-Pugh B eller C, bør ikke tage roflumilast (se pkt. 4.3).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der er ikke evidens for immunotoksicitet, hudsensibilisering eller fototoksicitet.

En let nedsat mandlig fertilitet sås som følge af en toksisk påvirkning af bitestikler hos rotter. Ingen toksisk påvirkning af bistestikler eller ændringer i sædparametre var til stede hos nogen anden gnaver eller ikke-gnaverart inklusive abe og på trods af højere eksponering.

I et af to studier af embryoføtal udvikling hos rotter, observeredes en højere incidens af ufuldstændig ossifikation af kranieknogler ved en dosis, som forårsagede toksicitet hos moderen. I et af tre studier af fertilitet og embryoføtal udvikling hos rotter observeredes post-implantative tab. Post-implantative tab blev ikke observeret hos kaniner. Forlængelse af drægtighedsperioden blev observeret hos mus.

Det er usikkert, om disse observationer er relevante for mennesker.

De mest relevante fund i sikkerhedsfarmakologiske og toksikologiske studier forekom ved højere doser og eksponering end den, der er beregnet til klinisk brug. Disse fund bestod hovedsageligt af gastrointestinale fund (dvs. opkastning, øget gastrisk sekretion, gastriske erosioner, tarmbetændelse) og kardielle fund (dvs. fokale blødninger, hæmosiderin­aflejringer og infiltration af lymfocytter og histiocytter i højre atrium hos hund, og nedsat blodtryk og øget hjertefrekvens hos rotter, marsvin og hunde).

Gnaver-specifik toksicitet i næseslimhinden blev observeret i repeat-dose-toksicitetsstudier og carcinogenicitetsstudier. Denne virkning synes at være et resultat af et ADCP

(4-amino-3,5-dichlor-pyridin)N-oxid-intermediat, som dannes specifikt i næseslimhinden hos gnavere og med særlig bindingsaffinitet i disse arter (dvs. mus, rotte og hamster).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Lactosemonohydrat

Polyvinylalkohol (E1203)

Stivelse, pregelatineret

Magnesiumstearat (E572)

Tabletovertræk

Hypromellose (E464)

Titandioxid (E171)

Macrogol

Jernoxid, gul (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterkort af alu-alu i pakninger med 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 eller 300 (10 × 30) filmovertrukne tabletter.

Blisterkort af alu-PVC/PVdC i pakninger med 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 eller 300 (10 × 30) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

2care4 Generics ApS

Stenhuggervej 12-14

Esbjerg V

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

68006

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

14. december 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-