

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Firekol 500 mikrogrammaa kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 500 mikrogrammaa roflumilastia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 243 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Keltainen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka koko on noin 4,3 mm x 8,8 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu U1 ja jonka toisella puolella ei ole merkintöjä.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Firekol-valmistetta käytetään vaikean keuhkoastuman taudin (COPD) (FEV<sub>1</sub> bronkodilataation jälkeen alle 50 % viitearvosta) ylläpitohoitoon aikuisille, joilla on ollut toistuvasti pahenemisvaiheita, kun tautiin liittyy krooninen keuhkoputkitulehdus. Valmistetta käytetään bronkodilataattorihoitoon lisänä.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### *Aloituseros*

Suosittelut aloituseros on 250 mikrogrammaa roflumilastia kerran vuorokaudessa 28 päivän ajan. (Firekol-valmistetta on saatavana 500 mikrogramman tabletteina. 250 mikrogramman roflumilastiannokseen pitää käyttää muita valmisteita.)

Aloituseroksen tarkoituksena on vähentää haittavaikutuksia ja hoidon keskeyttämisii hoidon alkuvaiheessa, mutta se on terapeuttista annosta pienempi annos. Siksi 250 mikrogramman annosta käytetään vain aloituseroksena (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

##### *Ylläpitoannos*

Kun hoito 250 mikrogramman aloituseroksella on kestänyt 28 päivää, potilaan annos on suurennettava yhteensä 500 mikrogrammaa roflumilastia sisältävään tablettiin kerran vuorokaudessa.

500 mikrogramman roflumilastiannosta pitää ehkä käyttää useita viikkoja täyden tehon saavuttamiseksi (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). 500 mikrogramman roflumilastiannosta on tutkittu korkeintaan vuoden kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa, ja se on tarkoitettu ylläpitohoitoon.

##### Eritiserohmat

##### *Iäkkäät*

Annosta ei ole tarpeen muuttaa.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei ole tarpeen muuttaa.

### *Maksan vajaatoiminta*

Roflumilastin käytöstä lievää maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh A) sairastavien potilaiden hoitoon ei ole riittävästi kliinistä tietoa, jotta voitaisiin suositella annoksen muuttamista (ks. kohta 5.2). Siksi varovaisuutta pitää noudattaa hoidettaessa Firekol-valmisteella näitä potilaita.

Keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat (Child–Pugh B tai C) eivät saa käyttää Firekol-valmistetta (ks. kohta 4.3).

### *Pediatriset potilaat*

Ei ole asianmukaista käyttää Firekol-valmistetta pediatrisille potilaille (alle 18-vuotiaille) keuhkohtaumataudin hoitoon.

### Antotapa

Suun kautta.

Tabletti niellään veden kera ja se otetaan samaan aikaan joka päivä. Tabletti voidaan ottaa ruuan kanssa tai tyhjään mahaan.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh B tai C).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Kaikille potilaille pitää kertoa Firekol-valmisteen käytön riskeistä ja turvallisesta käytöstä ennen hoidon aloittamista.

### Kohtauslääkkeet

Firekol-valmistetta ei ole tarkoitettu kohtauslääkkeeksi akuuttien bronkospasmien hoitoon.

### Painonlasku

Vuoden kestäneissä tutkimuksissa (M2-124, M2-125) painonlaskua ilmeni useammin roflumilastilla hoidetuilla kuin lumelääkettä käyttäneillä potilailla. Kun roflumilastihoito lopetettiin, useimpien potilaiden paino oli noussut takaisin 3 kuukauden kuluttua.

Alipainoiset potilaat pitää punnita joka käynnillä. Potilaita pitää neuvoa punnitsemaan itsensä säännöllisesti. Jos painonlasku on selittämätöntä ja kliinisesti huolestuttavaa, roflumilastin käyttö pitää lopettaa ja painoa pitää seurata edelleen.

### Kliiniset erikoistilanteet

Roflumilastihoitoa ei pidä aloittaa tai jo aloitettu hoito pitää lopettaa, jos potilaalla on vaikea immunologinen sairaus (esim. HIV-infektio, MS-tauti, lupus erythematosus, progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia), vaikea akuutti infektioauti, syöpä (lukuun ottamatta tyvisolusyöpää) tai jos potilasta hoidetaan immunosuppressiivisilla lääkevalmisteilla (esim. metotreksaatti, atsatiopriini, infliksimabi, etanersepti tai pitkään käytettävät oraaliset kortikosteroidit; lukuun ottamatta lyhytaikaista hoitoa systeemisillä kortikosteroideilla), koska näiden potilaiden hoidosta ei ole kokemusta. Latenttia infektiota, kuten tuberkuloosia, virushepatiittia, herpesvirusinfektiota tai vyöruusua (*herpes zoster*), sairastavien potilaiden hoidosta on vain vähän kokemusta.

Sydämen vajaatoimintaa (NYHA III ja IV) sairastavia potilaita ei ole tutkittu, ja sen vuoksi roflumilastin käyttöä ei suositella heille.

## Psyykkiset häiriöt

Roflumilastin käyttöön liittyy psyykkisten häiriöiden, kuten unettomuuden, ahdistuneisuuden, hermostuneisuuden ja masennuksen, suurentunut riski. Harvoissa tapauksissa on havaittu itsetuhoisia ajatuksia ja käyttäytymistä, myös itsemurhaa. Näitä on havaittu riippumatta siitä, onko potilailla aiemmin ollut masennusta, ja ne ovat tavallisesti ilmenneet muutaman ensimmäisen hoitoviikon aikana (ks. kohta 4.8). Roflumilastihoiton aloittamisen ja jatkamisen riskit ja hyödyt on arvioitava huolellisesti, jos potilas kertoo, että hänellä on tai on ollut psyykkisiä oireita, tai jos samanaikaisesti suunnitellaan hoitoa muilla lääkevalmisteilla, jotka todennäköisesti aiheuttavat psyykkisiä tapahtumia. Roflumilastin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on aiemmin ollut masennusta, johon on liittynyt itsetuhoisia ajatuksia tai käyttäytymistä. Potilaita ja potilaita hoitavia henkilöitä pitää neuvoa kertomaan lääkkeen määränneelle lääkärille kaikista käytöksen tai mielialan muutoksista tai itsetuhoisista ajatuksista. Jos potilaalla ilmenee psyykkisiä oireita ensimmäisen kerran tai jos potilaan psyykkiset oireet pahenevat tai havaitaan itsetuhoisia ajatuksia tai itsemurhayritys, on suositeltavaa lopettaa roflumilastin käyttö.

## Jatkuvat haittavaikutukset

Haittavaikutuksia, kuten ripulia, pahoinvointia, vatsakipua ja päänsärkyä, ilmenee pääasiassa ensimmäisten hoitoviikkojen aikana, ja ne häviävät yleensä hoidon jatkuessa. Jos haittavaikutukset jatkuvat, roflumilastihoiton jatkaminen pitää arvioida uudelleen. Tämä voi olla tarpeen hoidettaessa erityisryhmiä, joiden altistus on ehkä suurempi, esimerkiksi mustaihaisia, tupakoimattomia naisia (ks. kohta 5.2), tai potilaita, jotka käyttävät samanaikaisesti CYP1A2/2C19/3A4:n estäjiä (kuten fluvoksamiinia ja simetidiiniä) tai CYP1A2/3A4:n estäjää enoksasiinia (ks. kohta 4.5).

## Paino < 60 kg

Roflumilastihoito voi suurentaa unihäiriöiden (lähinnä unettomuuden) riskiä potilailla, joiden paino on lähtötilanteessa < 60 kg, sillä näillä potilailla PDE4:n kokonaisestovaikutus on tavallista voimakkaampi (ks. kohta 4.8).

## Teofylliini

Ei ole olemassa kliinistä tietoa, joka tukisi teofylliinin samanaikaista käyttöä ylläpitohoitoon. Näin ollen samanaikaista teofylliinihoitoa ei suositella.

## Laktoosisisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuispotilaille.

Merkittävä vaihe roflumilastin metaboliassa on roflumilastin N-oksidaatio roflumilasti-N-oksidiksi CYP3A4:n ja CYP1A2:n kautta. Sekä roflumilastilla että roflumilasti-N-oksidilla on fosfodiesteri-4:ää (PDE4) estävä ominaisvaikutus. Siksi roflumilastin käytön jälkeen PDE4:n kokonaiseston katsotaan aiheutuvan roflumilastin ja roflumilasti-N-oksidin yhteisestä vaikutuksesta. Yhteisvaikutustutkimuksissa CYP1A2/3A4:n estäjä enoksasiinin kanssa PDE4:n esto voimistui 25 % ja CYP1A2/2C19/3A4:n estäjien simetidiinin 47 % ja fluvoksamiinin kanssa 59 %. Tutkittu fluvoksamiiniannos oli 50 mg. Samanaikainen roflumilastin ja näiden vaikuttavien aineiden käyttö saattaa suurentaa altistusta ja aiheuttaa jatkuvia haittavaikutuksia. Tällaisessa tapauksessa roflumilastihoito pitää arvioida uudelleen (ks. kohta 4.4).

Sytokromi P450 -entsyymin induktori rifampisiin käyttö vähensi PDE4:n kokonaisesta noin 60 %. Siksi voimakkaiden sytokromi P450 -entsyymin induktoreiden (esim. fenobarbitaali, karbamatsepiini, fenytoiini) käyttö saattaa heikentää roflumilastin terapeuttista tehoa. Näin ollen roflumilastihoitoa ei suositella potilaille, jotka käyttävät voimakkaita sytokromi P450 -entsyymin induktoreita.

Kun kliinisissä tutkimuksissa tarkasteltiin yhteisvaikutuksia CYP3A4:n estäjien erytromysiinin ja ketokonatsolin kanssa, PDE4:n kokonaisesta lisääntyi 9 %. Teofylliinin samanaikainen käyttö lisäsi PDE4:n kokonaisesta 8 % (ks. kohta 4.4). Gestodeeniä ja etinyyliestradiolia sisältävän ehkäisyvalmisteen kanssa tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa PDE4:n kokonaisesta lisääntyi 17 %. Annosta ei tarvitse muuttaa, kun potilas käyttää näitä vaikuttavia aineita.

Yhteisvaikutuksia ei havaittu inhaloitavien salbutamolin, formoterolin, budesonidin sekä suun kautta otettavien montelukastin, digoksiinin, varfariinin ja midatsolaamin kanssa.

Samanaikainen käyttö antasidin (alumiinihydroksidin ja magnesiumhydroksidin yhdistelmä) kanssa ei muuttanut roflumilastin tai sen N-oksidin imeytymistä tai farmakokinetiikkaa.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää neuvoa käyttämään tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana. Roflumilastin käyttöä ei suositella niiden naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä ehkäisyä.

##### Raskaus

Roflumilastin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Roflumilastin käyttöä raskauden aikana ei suositella.

Roflumilastin on osoitettu läpäisevän tiineiden rottien istukan.

##### Imetys

Saatavissa olevat farmakokineettiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet, että roflumilasti tai sen metaboliitit erittyvät maitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Roflumilastia ei pidä käyttää imetyksen aikana.

##### Hedelmällisyys

Ihmisillä tehdyssä spermatogeneesitutkimuksessa 500 mikrogramman roflumilastiannos ei vaikuttanut siemennesteen parametreihin eikä lisääntymishormoneihin 3 kuukautta kestäneen hoidon aikana eikä sitä seuranneiden 3 kuukauden hoidottomana aikana.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Firekol-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat ripuli (5,9 %), painonlasku (3,4 %), pahoinvointi (2,9 %), vatsakipu (1,9 %) ja päänsärky (1,7 %). Näitä haittavaikutuksia esiintyi pääasiassa ensimmäisten hoitoviikkojen aikana, ja ne loppuivat useimmiten hoidon jatkuessa.

## Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa haittavaikutukset on jaoteltu MedDRA:n yleisyysluokittelun mukaan:

Hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysryhmässä haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

*Taulukko 1. Roflumilastin haittavaikutukset kliinisissä keuhkohtaumatautitutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen.*

<b>Yleisyys</b>	<b>Yleiset</b>	<b>Melko harvinaiset</b>	<b>Harvinaiset</b>
<b>Elinluokka</b>			
<b>Immuunijärjestelmä</b>		Yliherkkyys	Angioedeema
<b>Umpieritys</b>			Gynekomastia
<b>Aineenvaihdunta ja ravitus</b>	Painonlasku Ruokahalun väheneminen		
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Unettomuus	Ahdistuneisuus	Itsetuhoiset ajatukset ja käyttäytyminen Masennus Hermostuneisuus Paniikkikohtaus
<b>Hermosto</b>	Päänsärky	Vapina Kiertohuimaus Heitehuimaus	Makuaistin häiriöt
<b>Sydän</b>		Palpitaatiot	
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>			Hengitystieinfektiot (ei keuhkokuume)
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Ripuli Pahoinvointi Vatsakipu	Gastriitti Oksentelu Ruokatorven refluksitauti Dyspepsia	Veriulosteet Ummetus
<b>Maksa ja sappi</b>			Gamma-GT-arvon suureneminen Aspartaattiaminotransferaasiarvon (ASAT) suureneminen
<b>Iho ja ihonalainen kudokset</b>		Ihottuma	Urtikaria
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		Lihasspasmii ja -heikkous Myalgia Selkäkipu	Veren kreatiini-fosfokinaasiarvon suureneminen
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		Huonovointisuus Heikkous Väsytys	

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen on harvoissa tapauksissa raportoitu itsetuhoisia ajatuksia ja käyttäytymistä, myös itsemurhia. Potilaita ja potilaita hoitavia henkilöitä pitää

neuvoa ottamaan yhteyttä Firekol-valmisteen määränneeseen lääkäriin, jos potilaille tulee itsemurha-ajatuksia (ks. myös kohta 4.4).

### Muut erityisryhmät

#### *Iäkkäät*

RO-2455-404-RD-tutkimuksessa havaittiin unihäiriöiden (lähinnä unettomuuden) ilmaantuvuuden suurentuneen  $\geq 75$ -vuotiailla roflumilastihoitoa saaneilla potilailla lumeryhmään verrattuna (3,9 % vs. 2,3 %). Myös alle 75-vuotiailla roflumilastihoitoa saaneilla potilailla ilmaantuvuus oli suurempi kuin lumeryhmässä (3,1 % vs. 2,0 %).

#### *Paino < 60 kg*

RO-2455-404-RD-tutkimuksessa unihäiriöiden (lähinnä unettomuuden) ilmaantuvuuden havaittiin suurentuneen roflumilastiryhmässä lumeryhmään verrattuna (6,0 % vs. 1,7 %) potilailla, joiden paino oli lähtötilanteessa < 60 kg. Potilailla, joiden paino oli lähtötilanteessa  $\geq 60$  kg, ilmaantuvuus oli roflumilastiryhmässä 2,5 % ja lumeryhmässä 2,2 %.

### Samanaikainen pitkävaikutteinen antikolinergihoito

RO-2455-404-RD-tutkimuksessa potilailla, jotka saivat samanaikaisesti roflumilastia ja pitkävaikutteista antikolinergihoitoa sekä samanaikaisesti inhaloitavaa kortikosteroidihoitoa ja pitkävaikutteista beeta<sub>2</sub>-agonistihoitoa, painonlaskun, ruokahalun heikentymisen, päänsäryn ja masennuksen ilmaantuvuus oli suurempi verrattuna potilaisiin, jotka saivat samanaikaisesti vain roflumilastia, inhaloitavaa kortikosteroidia ja pitkävaikutteista beeta<sub>2</sub>-agonistia. Ilmaantuvuuden ero roflumilastin ja lumelääkkeen välillä oli kvantitatiivisesti suurempi samanaikaisen pitkävaikutteisen antikolinergihoidon yhteydessä painonlaskun (7,2 % vs. 4,2 %), ruokahalun heikkenemisen (3,7 % vs. 2,0 %), päänsäryn (2,4 % vs. 1,1 %) ja masennuksen (1,4 % vs. -0,3 %) osalta.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Vaiheen 1 tutkimuksissa havaittiin seuraavien oireiden lisääntymistä, kun potilaat olivat ottaneet 2 500 mikrogramman kerta-annoksen ja yhden 5 000 mikrogramman kerta-annoksen (kymmenkertainen verrattuna suositeltuun annokseen): päänsärky, maha-suolikanavan häiriöt, heitehuimaus, palpitaatiot, pyöräytyksen tunne, kylmänhikisyys ja valtimohypotensio.

### Hoito

Yliannostustapauksessa on suositeltavaa antaa asianmukaista tukihoidoa. Koska roflumilasti sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, hemodialyysi ei todennäköisesti ole tehokas menetelmä sen poistamiseksi elimistöstä. Ei tiedetä, poistuuko roflumilasti elimistöstä peritoneaaliallyksillä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Ahtauttavien hengitystiesairauksien lääkkeet, muut systeemisesti käytettävät ahtauttavien hengitystiesairauksien lääkkeet, ATC-koodi: R03DX07

#### Vaikutusmekanismi

Roflumilasti on fosfodiesteri-4:n (PDE4) estäjä, steroideihin kuulumaton anti-inflammatorinen vaikuttava aine, joka on suunniteltu kohdentumaan sekä systeemiseen että keuhkoissa olevaan tulehdukseen, joka liittyy keuhkohtaumatautiin. Vaikutusmekanismi on PDE4:n esto; PDE4 on tärkeä syklistä adenosiinimonofosfaattia (cAMP) metaboloiva entsyymi, jota on keuhkohtaumataudin patogeenien kannalta tärkeissä rakenne- ja tulehdussoluissa. Roflumilasti kohdentuu nanomolaarisella alueella PDE4A-, -4B- ja -4D-silmukointivariantteihin yhtä voimakkaasti. Roflumilastin affiniteetti PDE4C-silmukointivariantteihin on 5–10 kertaa pienempi. Myös roflumilasti-N-oksidi, joka on roflumilastin pääasiallinen metaboliitti, on sama vaikutusmekanismi ja selektiivisyys.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

PDE4:n esto suurentaa solusisäisen cAMP:n pitoisuutta ja vähentää keuhkohtaumatautiin liittyviä leukosyyttien, hengitysteiden ja keuhkoverisuonten sileälihassolujen, endoteelisolujen sekä hengitysteiden epiteelisolujen ja fibroblastien toimintahäiriöitä kokeellisissa malleissa. Ihmisen neutrofiilien, monosyyttien, makrofagien tai lymfosyyttien *in vitro* -stimulaatiossa roflumilasti ja roflumilasti-N-oksidi hillitsevät tulehdusvälittäjäaineiden, kuten leukotrieni B<sub>4</sub>:n, reaktiivisen hapen, tuumorinekroositekijä  $\alpha$ :n,  $\gamma$ -interferonin ja grantsyymi B:n, vapautumista.

Keuhkohtaumatautipotilailla roflumilasti vähensi yskösten neutrofiilejä. Lisäksi se vähensi endotoksiinialistuksen jälkeistä neutrofiilien ja eosinofiilien kertymistä terveiden tutkimushenkilöiden hengitysteihin.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Kahdessa yhden vuoden varmistavassa replikaatitutkimuksessa (M2-124 ja M2-125) ja kahdessa 6 kuukauden lisätutkimuksessa (M2-127 ja M2-128) satunnaistettiin ja hoidettiin kaikkiaan 4 768 potilasta, joista 2 374 sai roflumilastihoitoa. Tutkimukset olivat kaksoissokkoutettuja ja lumekontrolloituja rinnakkaisryhmätutkimuksia.

Yhden vuoden tutkimuksiin osallistui potilaita, joilla oli vaikea tai hyvin vaikea keuhkohtaumatauti (FEV<sub>1</sub> [uloshengityksen sekuntikapasiteetti]  $\leq$  50 % ennustetusta), johon liittyi krooninen keuhkoputkitulehdus, vähintään yksi dokumentoitu pahenemisvaihe edeltävän vuoden aikana ja lähtötilanteen oireet (yskä ja yskökset), jotka pisteytettiin. Tutkimuksissa pitkävaikutteisten beeta-agonistien käyttö oli sallittua, ja noin 50 % tutkimushenkilöistä käytti niitä. Lyhytvaikutteisten antikolinergien käyttö oli sallittua niille potilaille, jotka eivät käyttäneet pitkävaikutteisia beeta-agonisteja. Kohtauslääkkeiden (salbutamoli tai albuteroli) käyttö tarvittaessa oli sallittua. Inhaloitavien kortikosteroidien ja teofylliinin käyttö oli kiellettyä tutkimusten aikana. Tutkimuksiin ei otettu potilaita, joilla ei ollut todettu pahenemisvaiheita.

Yhden vuoden tutkimusten M2-124 ja M2-125 yhdistetyn analyysin perusteella kerran vuorokaudessa käytetty 500 mikrogramman roflumilastiannos paransi keuhkojen toimintaa merkittävästi verrattuna lumelääkkeeseen, keskimäärin 48 ml:lta (FEV<sub>1</sub> ennen bronkodilataatiota, ensisijainen päätetapahtuma,  $p < 0,0001$ ) ja 55 ml:lta (FEV<sub>1</sub> bronkodilataation jälkeen,  $p < 0,0001$ ). Keuhkojen toiminnan paraneminen havaittiin 4 viikon kuluttua ensimmäisellä käynnillä, ja se säilyi vuoden ajan (tutkimusjakson loppuun). Keskivaikeiden pahenemisvaiheiden (tarvittiin hoitoa systeemisillä kortikosteroideilla) tai vaikeiden pahenemisvaiheiden (johtivat sairaalahoitoon ja/tai kuolemaan) määrä (potilasta kohden vuodessa) 1 vuoden kuluttua oli 1,142 roflumilastiryhmässä ja 1,374 lumeryhmässä. Tämä vastaa suhteellisen riskin 16,9 %:n pienenemää (95 %:n luottamusväli 8,2 % –

24,8 %) (ensisijainen päätetapahtuma,  $p = 0,0003$ ). Vaikutus oli samankaltainen riippumatta siitä, oliko potilasta hoidettu aiemmin inhaloitavilla kortikosteroideilla tai oliko potilaalla pitkävaikutteinen beeta-agonistilääkitys. Siinä alaryhmässä, jonka potilailla oli aiemmin ollut usein toistuvia pahenemisvaiheita (vähintään 2 pahenemisvaihetta edeltävän vuoden aikana), pahenemisvaiheiden määrä oli 1,526 roflumilastiryhmässä ja 1,941 lumeryhmässä. Tämä vastaa suhteellisen riskin 21,3 %:n pienenemää (95 %:n luottamusväli 7,5 % – 33,1 %). Roflumilasti ei vähentänyt pahenemisvaiheita merkitsevästi verrattuna lumelääkkeeseen alaryhmässä, jonka potilailla oli keskivaikkea keuhkohtaumatauti.

Keskivaikkeiden tai vaikeiden pahenemisvaiheiden väheneminen roflumilastihoidolla ja pitkävaikutteisella beeta-agonistilääkityksellä verrattuna lumelääkkeeseen ja pitkävaikutteiseen beeta-agonistilääkitykseen oli keskimäärin 21 % ( $p = 0,0011$ ). Pahenemisvaiheiden vastaava väheneminen potilailla, jotka eivät käyttäneet samanaikaisesti pitkävaikutteisia beeta-agonisteja, oli keskimäärin 15 % ( $p = 0,0387$ ). Mistä tahansa syystä kuolleiden potilaiden lukumäärät olivat samat lume- ja roflumilastiryhmissä (42 kuolemaa kummassakin ryhmässä; 2,7 % kummassakin ryhmässä; yhdistetty analyysi).

Kaikkiaan 2 690 potilasta osallistui ja satunnaistettiin tueksi tehtyihin kahteen 1 vuoden tutkimukseen (M2-111 ja M2-112). Toisin kuin kahdessa varmistavassa tutkimuksessa, mukaan otettavilla potilailla ei tarvinnut olla aiempaa kroonista keuhkoputkilehdusta eikä keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheita. Inhaloitavia kortikosteroideja käytti 809 (61 %) roflumilastilla hoidetuista potilaista, sen sijaan pitkävaikutteisten beeta-agonistien ja teofylliinin käyttö kiellettiin. 500 mikrogrammaa roflumilastia kerran vuorokaudessa otettuna paransi keuhkojen toimintaa merkitsevästi verrattuna lumelääkkeeseen, keskimäärin 51 ml:lla ( $FEV_1$  ennen bronkodilataatiota,  $p < 0,0001$ ) ja 53 ml:lla ( $FEV_1$  bronkodilataation jälkeen,  $p < 0,0001$ ). Roflumilasti ei vähentänyt merkitsevästi (tutkimussuunnitelmien määritelmien mukaisia) pahenemisvaiheita näissä tutkimuksissa (suhteellisen riskin pienenemä: M2-111-tutkimuksessa 13,5 % ja M2-112-tutkimuksessa 6,6 %;  $p = ei$  merkitsevä). Samanaikainen hoito inhaloitavilla kortikosteroideilla ei vaikuttanut haittatapahtumien määrään.

Tueksi tehtyihin kahteen kuuden kuukauden tutkimukseen (M2-127 ja M2-128) osallistui potilaita, joilta oli diagnosoitu keuhkohtaumatauti vähintään 12 kuukautta ennen tutkimuksen alkua. Molempien tutkimusten potilailla oli keskivaikkea tai vaikea keuhkohtaumatauti ja pysyvä hengitystieahtauma sekä  $FEV_1$  40–70 % ennustearvoista. Roflumilasti- tai lumelääkehoito lisättiin potilaan jatkuvaan pitkävaikutteisella bronkodilataattorilla, etenkin salmeterolilla M2-127-tutkimuksessa tai tiotropiumilla M2-128-tutkimuksessa, toteutettuun perushoittoon. Näissä kahdessa kuuden kuukauden tutkimuksessa  $FEV_1$  ennen bronkodilataatiota parani merkittävästi 49 ml:lla (ensisijainen päätetapahtuma,  $p < 0,0001$ ) bronkodilataattorin vaikutuksen lisäksi, kun M2-127-tutkimuksessa käytettiin samanaikaisesti salmeterolia, ja 80 ml:lla (ensisijainen päätetapahtuma,  $p < 0,0001$ ), kun M2-128-tutkimuksessa käytettiin samanaikaisesti tiotropiumia.

RO-2455-404-RD oli yhden vuoden pituinen tutkimus keuhkohtaumatautipotilailla, joiden lähtötilanteen (ennen bronkodilataatiota)  $FEV_1$  oli  $< 50$  % ennustearvosta ja joilla oli anamneesissa tiheästi esiintyneitä pahenemisvaiheita. Tutkimuksessa arvioitiin roflumilastin vaikutusta keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheiden esiintyvyyteen lumeeseen verrattuna potilailla, jotka saivat pitkävaikutteista beeta-agonistia ja inhaloitavaa kortikosteroidia sisältävää yhdistelmävalmistetta. Yhteensä 1 935 potilasta satunnaistettiin saamaan kaksoissokkoutettua lääkitystä, ja näistä noin 70 % käytti tutkimuksen aikana myös pitkävaikutteista antikolinergihoidoa. Ensisijaisena päätetapahtumana oli keskivaikkeiden tai vaikeiden keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheiden väheneminen potilasta ja vuotta kohden. Vaikeiden keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheiden esiintyvyyttä ja  $FEV_1$ -arvojen muutosta arvioitiin keskeisinä toissijaisina päätetapahtumina.



Taulukko 2. Yhteenvedo keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheiden päätapahtumista RO-2455-404-RD-tutkimuksessa

Pahenemisvaiheluokka	Analyysimalli	Roflumilasti (N = 969) Esiintyvyys (n)	Lume (N = 966) Esiintyvyys (n)	Roflumilasti-lumesuhde			2-tahoinen p-arvo
				Esiintyvyys-suhde	Muutos (%)	95 %:n luottamusväli	
Keskivaikea tai vaikea	Poissonin regressio	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753–1,002	0,0529
Keskivaikea	Poissonin regressio	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775–1,078	0,2875
Vaikea	Negatiivinen binomi-regressio	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601–0,952	0,0175

Keskivaikeissa tai vaikeissa pahenemisvaiheissa havaittiin vähenemistä roflumilastia saaneilla tutkittavilla lumeeseen verrattuna 52 viikon kuluessa, mutta tilastollista merkitsevyyttä ei saavutettu (taulukko 2). Ennalta määritellyssä herkkyysanalyysissä, jossa käytettiin negatiivista binomiregressiomallia, havaittiin tilastollisesti merkitsevä -14,2 %:n ero (esiintyvyysuhde: 0,86; 95 %:n luottamusväli: 0,74–0,99).

Tutkimussuunnitelman mukaisen Poissonin regressioanalyysin esiintyvyysuhde oli 0,81 (95 %:n luottamusväli: 0,69–0,94), ja hoitoaikeen mukaisen (ITT) populaation Poissonin regressioanalyysissä, jossa herkkyys tutkimuksen keskeyttämisen suhteen ei ollut merkitsevä, esiintyvyysuhde oli 0,89 (95 %:n luottamusväli: 0,77–1,02).

Vähenemistä saavutettiin samanaikaista pitkävaikutteista antikolinergihoidoa saaneiden potilaiden alaryhmässä (esiintyvyysuhde: 0,88; 95 %:n luottamusväli: 0,75–1,04) ja alaryhmässä, jossa pitkävaikutteista antikolinergihoidoa ei käytetty (esiintyvyysuhde: 0,83; 95 %:n luottamusväli: 0,62–1,12).

Vaikea-asteisten pahenemisvaiheiden määrä pieneni koko potilasryhmässä (esiintyvyysuhde: 0,76; 95 %:n luottamusväli: 0,60–0,95), ja esiintyvyys oli 0,24 per potilas/vuosi verrattuna lumeryhmän lukuun 0,32 per potilas/vuosi. Samankaltainen pieneneminen saavutettiin samanaikaista pitkävaikutteista antikolinergihoidoa saaneiden potilaiden alaryhmässä (esiintyvyysuhde: 0,77; 95 %:n luottamusväli: 0,60–0,99) ja alaryhmässä, jossa pitkävaikutteista antikolinergihoidoa ei käytetty (esiintyvyysuhde: 0,71; 95 %:n luottamusväli: 0,42–1,20).

Roflumilastihoito kohensi keuhkojen toimintaa 4 viikon kuluttua (vaikutus säilyi 52 viikon ajan). Bronkodilataation jälkeinen FEV<sub>1</sub> suureni roflumilastiryhmässä 52 ml (95 %:n luottamusväli: 40–65 ml) ja pieneni lumeryhmässä 4 ml (95 %:n luottamusväli: -16–9 ml). Bronkodilataation jälkeinen FEV<sub>1</sub> oli roflumilastiryhmässä kliinisesti merkittävästi eli 56 ml parempi kuin lumeryhmässä (95 %:n luottamusväli: 38–73 ml).

Mistä tahansa syystä johtuneita kuolemantapauksia esiintyi kaksoissokkivaiheen aikana roflumilastiryhmässä 17 (1,8 %) ja lumeryhmässä 18 (1,9 %), ja keuhkohtaumataudin pahenemisvaiheesta johtuneita kuolemantapauksia oli kummassakin ryhmässä 7 (0,7 %). Potilaita, joilla oli vähintään 1 haittatapahtuma kaksoissokkoutetun hoitovaiheen aikana, oli roflumilastiryhmässä 648 (66,9 %) ja lumeryhmässä 572 (59,2 %). RO-2455-404-RD-tutkimuksessa havaitut haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin kohdassa 4.8 jo mainitut haitat.

Tutkimuslääkityksen keskeytti mistä tahansa syystä useampi potilas roflumilastiryhmässä (27,6 %) kuin lumeryhmässä (19,8 %) (riskisuhde: 1,40; 95 %:n luottamusväli: 1,19–1,65). Pääasialliset syyt tutkimuksesta vetäytymiseen olivat suostumuksen peruminen ja ilmoitetut haittatapahtumat.

## Annostitruuksen aloittamista koskeva tutkimus

Roflumilastin siedettävyyttä arvioitiin 12 viikon mittaisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa tutkimuksessa (RO-2455-302-RD) potilailla, joilla oli vaikea keuhkohtaumatauti, johon liittyy krooninen keuhkoputkitulehdus. Seulonnassa edellytettiin, että potilailla oli ilmennyt vähintään yksi pakenemisvaihe edellisen vuoden aikana ja että he olivat saaneet tavanomaista keuhkohtaumataudin ylläpitohoitoa vähintään 12 viikon ajan. Yhteensä 1 323 potilasta satunnaistettiin saamaan roflumilastia 500 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 12 viikon ajan (n = 443), roflumilastia 500 mikrogrammaa joka toinen päivä 4 viikon ajan ja sen jälkeen roflumilastia 500 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 8 viikon ajan (n = 439) tai roflumilastia 250 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan ja sen jälkeen roflumilastia 500 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 8 viikon ajan (n = 441).

Koko 12 viikon mittaisen tutkimusjakson aikana mistä tahansa syystä hoitonsa keskeyttäneiden potilaiden prosentuaalinen osuus oli tilastollisesti merkitsevästi pienempi potilailla, jotka saivat aluksi roflumilastia 250 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan ja sen jälkeen roflumilastia 500 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 8 viikon ajan (18,4 %), kuin potilailla, jotka saivat roflumilastia 500 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 12 viikon ajan (24,6 %, kerroinsuhde 0,66, 95 %:n luottamusväli [0,47, 0,93], p = 0,017). Niiden keskeyttäneiden potilaiden määrä, jotka saivat 500 mikrogrammaa joka toinen päivä 4 viikon ajan ja sen jälkeen 500 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 8 viikon ajan, ei eronnut tilastollisesti merkitsevästi potilaista, jotka saivat 500 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 12 viikon ajan. Niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla ilmeni tarkasteltavana oleva hoidon aiheuttama haittatapahtuma, jonka määritelmänä oli ripuli, pahoinvointi, päänsärky, ruokahalun heikkeneminen, unettomuus ja vatsakipu (toissijainen päätemuuttuja), oli nominaalisesti tilastollisesti merkitsevästi pienempi potilailla, jotka saivat aluksi roflumilastia 250 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan ja sen jälkeen roflumilastia 500 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 8 viikon ajan (45,4 %), verrattuna potilaisiin, jotka saivat roflumilastia 500 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 12 viikon ajan (54,2 %, kerroinsuhde 0,63, 95 %:n luottamusväli [0,47, 0,83], p = 0,001). Tarkasteltavana olevien hoidon aiheuttamien haittatapahtumien määrä potilailla, jotka saivat 500 mikrogrammaa joka toinen päivä 4 viikon ajan ja sen jälkeen 500 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 8 viikon ajan, ei eronnut tilastollisesti merkitsevästi potilaista, jotka saivat 500 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa 12 viikon ajan.

500 mikrogramman annosta kerran vuorokaudessa saaneilla potilailla PDE4:ää estävän vaikutuksen mediaani oli 1,2 (0,35, 2,03) ja 250 mikrogramman annosta kerran vuorokaudessa saaneilla 0,6 (0,20, 1,24). 250 mikrogramman annoksen pitkäaikainen käyttö ei välttämättä saa aikaan riittävää kliinisen tehon edellyttämää PDE4:n inhibitiota. 250 mikrogrammaa kerran vuorokaudessa on pienempi kuin terapeuttinen annos ja sitä käytetään vain aloitusannoksena ensimmäisten 28 päivän ajan (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

## Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset roflumilastia sisältävän viitevalmisteen käytöstä keuhkohtaumataudin hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokineetiikka**

Roflumilasti metaboloituu ihmisellä laajasti, ja pääasiallinen metaboliitti on roflumilasti-N-oksidi, joka on farmakodynaamisesti aktiivinen. Koska sekä roflumilastilla että roflumilasti-N-oksidilla on PDE4:ää estävä vaikutus *in vivo*, farmakokineetiikassa otetaan huomioon PDE4:n kokonaisesto (eli kokonaisaltistus roflumilastille ja roflumilasti-N-oksidille).

## Imeytyminen

Roflumilastin absoluuttinen biologinen hyötyosuus suun kautta otetusta 500 mikrogramman annoksesta on noin 80 %. Roflumilastin maksimipitoisuus plasmassa saavutetaan paastotilassa

tyypillisesti noin tunti annoksen ottamisen jälkeen (vaihteluväli 0,5–2 tuntia). N-oksidi­metaboliitin maksimipitoisuus saavutetaan noin 8 tunnin jälkeen (vaihteluväli 4–13 tuntia). Ruuan nauttiminen ei vaikuta PDE4:n kokonaisuuteen, mutta pidentää roflumilastin maksimipitoisuuden saavuttamiseen kuluvaa aikaa ( $t_{max}$ ) tunnilla ja pienentää  $C_{max}$ -arvoa noin 40 %. Roflumilasti-N-oksidi­nin  $C_{max}$ - ja  $t_{max}$ -arvot eivät muutu.

### Jakautuminen

Roflumilasti sitoutuu plasman proteiineihin noin 99-prosenttisesti ja sen N-oksidi­metaboliitti 97-prosenttisesti. Yhden 500 mikrogramman roflumilastiannoksen jakautumistilavuus on noin 2,9 l/kg. Hiiressä, hamsterissa ja rotassa roflumilasti jakautuu fysikokemiallisten ominaisuuksiensa vuoksi nopeasti elimiin ja kudoksiin, myös rasvakudokseen. Varhaista jakautumisvaihetta, jossa lääkeaine penetroituu tehokkaasti kudoksiin, seuraa eliminaatiovaihe, jossa lääkeaine poistuu erityisesti rasvakudoksesta; tämä johtuu todennäköisesti kanta-aineen merkittävästä hajoamisesta roflumilasti-N-oksidi­ksi. Edellä mainitut rottatutkimukset, joissa käytettiin radioaktiivisesti leimattua roflumilastia, osoittavat myös, että lääkeaine läpäisee veri-aivoesteen heikosti. Roflumilastin tai sen metaboliittien spesifisestä kumuloitumisesta tai retentiosta elimiin ja rasvakudokseen ei ole näyttöä.

### Biotransformaatio

Roflumilasti metaboloituu laajasti vaiheen 1 (sytokromi P450) ja vaiheen 2 (konjugaatio) reaktioiden kautta. N-oksidi­metaboliitti on pääasiallinen ihmisen plasmassa havaittava metaboliitti. N-oksidi­metaboliitin AUC-arvo plasmassa on keskimäärin noin kymmenkertaisesti suurempi kuin roflumilastin AUC-arvo. Siksi N-oksidi­metaboliittia pidetään pääasiallisena PDE4:n kokonaisuuden aiheuttajana *in vivo*.

*In vitro* -tutkimukset ja kliiniset yhteisvaikutustutkimukset viittaavat siihen, että roflumilastin metaboloituminen N-oksidi­metaboliitiksi tapahtuu CYP1A2:n ja 3A4:n välityksellä. Ihmisen maksan mikrosomeilla tehtyjen *in vitro* -lisätutkimusten perusteella roflumilastin ja roflumilasti-N-oksidi­nin terapeuttiset pitoisuudet plasmassa eivät estä CYP1A2-, 2A6-, 2B6-, 2C8-, 2C9-, 2C19-, 2D6-, 2E1-, 3A4/5- tai 4A9/11-isoentsyymejä. Siksi ei ole kovin todennäköistä, että näiden P450-entsyymien välityksellä metaboloituvien aineiden kanssa esiintyisi oleellisia yhteisvaikutuksia. Lisäksi *in vitro* -tutkimuksissa roflumilastin ei todettu aiheuttavan CYP1A2-, 2A6-, 2C9-, 2C19- tai 3A4/5-isoentsyymien induktiota, ja sen todettiin aiheuttavan vain heikon CYP2B6-entsyymien induktion.

### Eliminaatio

Plasmapuhdistuma lyhytkestoisien laskimoon annetun roflumilasti-infuusion jälkeen on noin 9,6 l/h. Suun kautta otetun annoksen jälkeen roflumilastin efektiivisen puoliintumisajan mediaani plasmassa on noin 17 tuntia ja sen N-oksidi­metaboliitin noin 30 tuntia. Roflumilastin vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutetaan noin 4 vuorokauden kuluttua lääkityksen aloittamisesta ja N-oksidi­metaboliitin vakaan tilan pitoisuus noin 6 vuorokauden kuluttua, kun lääkettä otetaan kerran vuorokaudessa. Laskimoon tai suun kautta annetun radioaktiivisesti leimatun roflumilastin inaktiivisten metaboliittien radioaktiivisuudesta noin 20 % todettiin ulosteessa ja noin 70 % virtsassa.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Roflumilastin ja sen N-oksidi­metaboliitin farmakokinetiikka on suhteessa annokseen, kun annos on 250–1 000 mikrogrammaa.

### Erityispopulaatioryhmät

Iäkkäiden henkilöiden, naisten ja muiden kuin valkoihoisten elimistössä PDE4:n kokonaisuus oli muita voimakkaampi. Tupakoivien elimistössä PDE4:n esto oli hieman keskimääräistä heikompi. Mitään näistä muutoksista ei pidetty kliinisesti merkityksellisenä. Näiden potilaiden annoksen muuttamista ei suositella. Näiden tekijöiden yhdistelmä (esim. mustaihoinen, tupakoimaton nainen)

saattaa johtaa lisääntyneeseen altistukseen ja pitkäkestoiseen hoidon sietokyvyttömyyteen. Tällaisessa tapauksessa roflumilastihoito pitää arvioida uudelleen (ks. kohta 4.4).

RO-2455-404-RD-tutkimuksessa sitoutumattoman fraktion perusteella *ex vivo* määritetty PDE4:n kokonaisestovaikutus oli koko populaatioon verrattuna 15 % suurempi  $\geq 75$ -vuotiailla potilailla ja 11 % suurempi potilailla, joiden paino oli lähtötilanteessa  $< 60$  kg (ks. kohta 4.4).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

PDE4:n kokonaisesto väheni 9 %, kun potilaalla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 10–30 ml/min). Annosta ei tarvitse muuttaa.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Kerran vuorokaudessa annettujen 250 mikrogramman roflumilastiannosten farmakokinetiikkaa tutkittiin 16 potilaalla, joilla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh A tai B). Näillä potilailla PDE4:n kokonaisesto oli suurentunut lievää maksan vajaatoiminta (Child–Pugh A) sairastavilla potilailla noin 20 % ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla (Child–Pugh B) potilailla noin 90 %. Simulaatiot viittaavat siihen, että vaikutus lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on 250–500 mikrogramman roflumilastiannoksilla suhteessa annokseen. Varovaisuus on tarpeen hoidettaessa lievää maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh A) sairastavia potilaita (ks. kohta 4.2). Keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat eivät saa käyttää roflumilastia (ks. kohta 4.3).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Immunotoksisuudesta, ihoherkistymisestä tai valotoksisuudesta ei ole näyttöä.

Urosrotilla havaittiin vähäistä hedelmällisyyden heikkenemistä, joka liittyi lisäkivestoksisuuteen. Lisäkivestoksisuutta tai muutoksia siemennesteen parametreissa ei havaittu missään muissa jyrsijöissä tai muissa eläinlajeissa, ei myöskään apinoissa, vaikka altistus oli suurempi.

Toisessa kahdesta rotilla tehdystä alkion ja sikiön kehitystä tarkastelleesta tutkimuksesta havaittiin yleisemmin epätäydellistä kallon luutumista käytettäessä annosta, joka oli emolle toksinen. Yhdessä kolmesta rotilla tehdystä hedelmällisyyttä ja alkion ja sikiön kehitystä tarkastelleesta tutkimuksesta havaittiin implantaation jälkeisiä keskenmenoja. Implantaation jälkeisiä keskenmenoja ei havaittu kaniineilla. Hiirillä havaittiin tiineyden pitenemistä.

Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Turvallisuutta koskeneiden farmakologisten ja toksikologisten tutkimusten oleellimmat löydökset ilmenivät käytettäessä kliinistä käyttöä suurempia annoksia ja altistusta. Löydökset olivat pääasiassa maha-suolikanavaan liittyneitä havaintoja (eli oksentelua, mahanesteen erityksen lisääntymistä, mahalaukun eroosioita ja suolistotulehdusta) ja sydämeen liittyneitä havaintoja (fokaalisia verenvuotoja, hemosideriinikertymiä ja lymfosyyttien ja histiosyyttien infiltraatioita oikeaan eteiseen koirilla sekä verenpaineen alenemista ja sydämen sykkeen nopeutumista rotilla, marsuilla ja koirilla).

Nenän limakalvolla havaittiin jyrsijäspesifistä toksisuutta toistuvan altistuksen toksisuutta ja karsinogeenisuutta tarkastelleissa tutkimuksissa. Tämä vaikutus näyttää johtuvan ADCP (4-amino-3,5-diklooripyridiini) -N-oksidiväliuotteesta, jota muodostuu erityisesti jyrsijöiden hajuepiteelissä ja jolla on näillä lajeilla (hiirellä, rotalla ja hamsterilla) erityinen sitoutumisaffiniteetti.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Ydin

Laktoosimonohydraatti

Poly(vinyylialkoholi) (E1203)  
Tärkkelys, esigelatinoitu  
Magnesiumstearaatti (E572)

#### Päällyste

Hypromelloosi (E464)  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli  
Keltainen rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

Alu-Alu-läpipainopakkaukset 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 tai 300 (10 x 30) kalvopäällysteisen tabletin pakkauksina. Alu-PVC/PVdC-läpipainopakkaukset 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 tai 300 (10 x 30) kalvopäällysteisen tabletin pakkauksina.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

41291

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

05.10.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS 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. LÄKEMEDELSFORM

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

Frekvens	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
<b>Organsystemklass</b>			
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>		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  $\geq 75$  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  $\geq 60$  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 inhalede kortikosteroider (ICS) och långtidsverkande B<sub>2</sub>-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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 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 högradigt 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-patogenesis (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, monocytter, makrofager eller lymfocyter, hämmar roflumilast och roflumilast-N-oxid frisättningen av inflammatoriska mediatorer, t.ex. leukotrien B<sub>4</sub>, reaktiva syreradikaler, tumörnekrosfaktor- $\alpha$ , interferon- $\gamma$  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 [FEV<sub>1</sub> (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 (FEV<sub>1</sub> före bronkdilatation, primärt effektmått,  $p < 0,0001$ ) och 55 ml (FEV<sub>1</sub> 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 inhalerade 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 inhalerade 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 (FEV<sub>1</sub> före bronkdilatation,  $p < 0,0001$ ) och 53 ml (FEV<sub>1</sub> 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 inhalerade 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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) FEV<sub>1</sub> 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 inhalerade 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 FEV<sub>1</sub> 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
				Frekvenskvot	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 förspecificerad 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). FEV<sub>1</sub>-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). FEV<sub>1</sub>-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 dositeringsstudie

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).

### Pediatrik 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-enzymerna. *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  $\geq 75$  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 iakttagas 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 råttanarna. 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 lukslemhinnan 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-bliester i förpackningar om 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 eller 300 (10 x 30) filmdragerade tableter. Alu-PVC/PVdC-bliester i förpackningar om 10, 14, 28, 30, 84, 90, 98 eller 300 (10 x 30) filmdragerade tableter.

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**

41291

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

05.10.2023