

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rumixafen 500 mikrogramů potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje roflumilastum 500 mikrogramů.

#### Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 192,6 mg laktosy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Nažloutlá, kulatá potahovaná tableta o průměru 9 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Rumixafen je indikován k udržovací léčbě těžké chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) (s post-bronchodilatační hodnotou FEV1 pod 50 % náležitých hodnot) spojené s chronickou bronchitidou u dospělých pacientů s anamnézou častých exacerbací jako přídavná terapie k bronchodilatační léčbě.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### Počáteční dávka

Doporučená počáteční dávka je 250 mikrogramů roflumilastu jednou denně po dobu 28 dnů.

Tato počáteční dávka je určena ke snížení vzniku nežádoucích příhod a počtu pacientů, kteří přeruší zahajovací léčbu, jedná se však o subterapeutickou dávku. Proto má být dávka 250 mikrogramů použita pouze jako počáteční dávka (viz body 5.1 a 5.2).

Pro toto dávkování není možné použít přípravky Rumixafen. K dispozici jsou jiné síly.

##### Udržovací dávka

Po 28 dnech léčby musí být počáteční dávka 250 mikrogramů upravena na 500 mikrogramů roflumilastu jednou denně.

K dosažení plného účinku je třeba užívat přípravek Rumixafen po dobu několika týdnů (viz body 5.1 a 5.2). Roflumilast byl hodnocen v klinických studiích po dobu až jednoho roku a je určen k udržovací léčbě.

##### Zvláštní populace

#### *Starší pacienti*

Není nutná úprava dávkování.

#### *Porucha funkce ledvin*

Není nutná úprava dávkování.

#### *Porucha funkce jater*

Klinické údaje týkající se použití roflumilastu u pacientů s lehkou poruchou funkce jater stupně A podle Child-Pugh klasifikace nejsou dostatečné k doporučení úpravy dávkování (viz bod 5.2), a proto má být přípravek Rumixafen u těchto pacientů používán s opatrností.

Pacienti se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater stupně B nebo C podle Child-Pugh klasifikace nesmí přípravek Rumixafen užívat (viz bod 4.3).

#### *Pediatrická populace*

Neexistuje žádné odůvodněné použití přípravku Rumixafen u pediatrické populace (do 18 let) v indikaci CHOPN.

#### Způsob podání

Perorální podání.

Tableta se polyká s vodou a užívá se každý den ve stejnou dobu. Potahovanou tabletu je možno užívat s jídlem nebo bez jídla.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Středně těžká nebo těžká porucha funkce jater (stupeň B nebo C podle Child-Pugh klasifikace).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Každého pacienta je třeba informovat o možných rizicích při užívání přípravku Rumixafen a upozorněních pro bezpečné užívání.

#### Záchranné léčivé přípravky

Rumixafen není určen jako záchranná medikace k dosažení úlevy při akutním bronchospasmu.

#### Snížení hmotnosti

V jednoletých studiích (M2-124, M2-125) došlo u pacientů léčených roflumilastem častěji ke snížení hmotnosti ve srovnání s pacienty užívajícími placebo. Po ukončení léčby roflumilastem se u většiny pacientů hmotnost po 3 měsících vrátila na původní hodnotu.

U pacientů s podváhou je třeba při každé návštěvě zkontrolovat tělesnou hmotnost. Pacientům je třeba doporučit, aby si pravidelně kontrolovali tělesnou hmotnost. V případě nevysvětlitelného a klinicky významného snížení hmotnosti je nutno léčbu roflumilastem ukončit a nadále sledovat tělesnou hmotnost.

#### Zvláštní klinické stavy

Vzhledem k nedostatku odpovídajících zkušeností se léčba roflumilastem nemá zahajovat a již zahájená léčba se má ukončit u pacientů se závažnými imunologickými onemocněními (např. HIV infekce, roztroušená skleróza, lupus erythematoses, progresivní multifokální leukoencefalopatie), s těžkými akutními infekčními onemocněními, rakovinou (kromě bazaliomu) nebo u pacientů léčených imunosupresivou (tj. methotrexat, azathioprin, infliximab, etanercept nebo dlouhodobě užívané perorální kortikosteroidy, kromě krátkodobě působících systémových kortikosteroidů). Zkušenosti u pacientů s latentními infekcemi jako tuberkulóza, virová hepatitida, herpetická virová infekce a herpes zoster jsou omezené.

Pacienti s městnavým srdečním selháním (stupně 3 a 4 podle NYHA) nebyli studováni, a proto se léčba u těchto pacientů nedoporučuje.

#### Psychiatrické poruchy

Roflumilast je spojen se zvýšeným rizikem psychiatrických poruch, jako je nespavost, úzkost, nervozita a deprese. Byly pozorovány vzácné případy sebevražedných myšlenek a chování včetně sebevraždy u pacientů s anamnézou deprese nebo bez ní, obvykle v prvních týdnech léčby (viz bod 4.8). Je třeba pečlivě zhodnotit riziko a přínos při zahajování nebo pokračování léčby roflumilastem, jestliže pacient udává dřívější nebo současné psychiatrické příznaky nebo jestliže je plánována souběžná léčba jinými léčivými přípravky, u nichž je spuštění psychiatrických příhod pravděpodobné.

Roflumilast se nedoporučuje pacientům s anamnézou deprese spojené se sebevražednými myšlenkami či sebevražedným chováním. Pacienty a ošetřující osoby je třeba poučit, aby předepisujícímu lékaři oznámili jakékoliv změny v chování nebo náladě nebo sebevražedné myšlenky. Pokud pacienti trpí novými nebo zhoršujícími se psychiatrickými příznaky, nebo pokud se vyskytnou sebevražedné myšlenky nebo pokus o sebevraždu, doporučuje se léčbu roflumilastem přerušit.

#### Přetrvávající nesnášenlivost

Zatímco nežádoucí účinky jako průjem, nevolnost, bolest břicha a bolest hlavy se vyskytují zejména během prvních týdnů léčby a obvykle s pokračující léčbou vymizí, léčba roflumilastem má být přehodnocena v případech přetrvávající nesnášenlivosti. Takový případ může nastat u zvláštních populací s možným vyšším stupněm expozice, jako např. nekuřáčky černé pleti (viz bod 5.2) nebo pacienti léčení souběžně inhibitory CYP1A2/2C19/3A4 (např. fluvoxamin a cimetidin) nebo inhibitorem CYP1A2/3A4 enoxacinem (viz bod 4.5).

#### Tělesná hmotnost < 60 kg

U pacientů s počáteční tělesnou hmotností < 60 kg může vést léčba roflumilastem k vyššímu riziku poruch spánku (zejména nespavosti) z důvodu vyššího celkového inhibičního účinku na PDE4 zjištěného u těchto pacientů (viz bod 4.8).

#### Teofylin

Nejsou k dispozici klinické údaje, které by podporovaly souběžnou léčbu teofylinem v udržovací léčbě. Proto se souběžná léčba teofylinem nedoporučuje.

Přípravek Rumixafen obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Základním krokem metabolismu roflumilastu je jeho N-oxidace na roflumilast N-oxid prostřednictvím CYP3A4 a CYP1A2. Roflumilast i roflumilast N-oxid mají vnitřní inhibiční účinek na fosfodiesterázu 4 (PDE4). Proto je celková inhibice PDE4 po podání roflumilastu považována za kombinovaný účinek roflumilastu a N-oxidu roflumilastu.

Studie interakcí s inhibitorem CYP1A2/3A4 enoxacinem a inhibitory CYP1A2/2C19/3A4 cimetidinem a fluvoxaminem vedly ke zvýšení celkového inhibičního účinku na PDE4 o 25 %, 47 % a 59 % v daném pořadí. Testovaná dávka fluvoxaminu byla 50 mg. Kombinace roflumilastu s těmito léčivými látkami může vést ke zvýšení expozice a trvalé nesnášenlivosti. V takovém případě je nutno přehodnotit léčbu roflumilastem (viz bod 4.4).

Podání induktoru enzymů cytochromu P450 rifampicinu vedlo ke snížení celkového inhibičního účinku na PDE4 asi o 60 %. Proto použití silných induktorů enzymů cytochromu P450 (např. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin) může snížit terapeutickou účinnost roflumilastu. Z tohoto

důvodu se nedoporučuje podávat roflumilast pacientům užívajícím silné induktory enzymů cytochromu P450.

Klinické studie interakcí s inhibitory CYP3A4 erytromycinem a ketokonazolem ukázaly zvýšení celkového inhibičního účinku na PDE4 o 9 %. Souběžné podávání s teofylinem vedlo ke zvýšení celkového inhibičního účinku na PDE4 o 8 % (viz bod 4.4). Ve studii interakcí s perorální antikoncepcí obsahující gestoden a ethinylestradiol se celkový inhibiční účinek na PDE4 zvýšil o 17 %. U pacientů užívajících tyto léčivé látky není potřeba upravovat dávku.

Nebyly pozorovány interakce s inhalačním salbutamolem, formoterolem, budesonidem a perorálním montelukastem, digoxinem, warfarinem, sildenafilem a midazolamem.

Souběžné podávání s antacidem (kombinovaný přípravek obsahující hydroxid hlinitý a hydroxid hořečnatý) nevedlo ke změně absorpce či farmakokinetiky roflumilastu nebo jeho N-oxidu.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku je třeba poučit, aby během léčby používaly účinnou metodu antikoncepce. Roflumilast se nedoporučuje podávat ženám ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepční prostředky.

##### Těhotenství

Údaje o podávání roflumilastu těhotným ženám jsou omezené.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Roflumilast se v těhotenství nedoporučuje.

Bylo prokázáno, že u březích potkanů roflumilast prochází placentou.

##### Kojení

Dostupné farmakokinetické údaje u zvířat ukazují, že se roflumilast či jeho metabolity vylučují do mateřského mléka. Nelze vyloučit riziko pro kojené dítě. Roflumilast se nemá při kojení užívat.

##### Plodnost

Ve studii lidské spermatogeneze neměl roflumilast v dávce 500 mikrogramů žádné účinky na vlastnosti spermatu či reprodukční hormony v průběhu tříměsíční léčby a během 3 měsíců po ukončení léčby.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Rumixafen nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích CHOPN zaznamenalo nežádoucí účinky při léčbě roflumilastem přibližně 16 % pacientů (v porovnání s 5 % u placeba). Nejčastějšími nežádoucími účinky byly průjem (5,9 %), snížení hmotnosti (3,4 %), nauzea (2,9 %), bolest břicha (1,9 %) a bolest hlavy (1,7 %). Většina těchto nežádoucích účinků byla mírná až středně závažná. Tyto nežádoucí účinky se obvykle vyskytly během prvních týdnů léčby a většinou vymizely s pokračující léčbou.

##### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V následující tabulce jsou frekvence výskytu nežádoucích účinků uvedeny podle klasifikace MedDRA:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky roflumilastu v klinických studiích CHOPN a ze zkušeností po uvedení na trh

Četnost	Časté	Méně časté	Vzácné
<b>Třída orgánových systémů</b>			
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita	Angioedém
Endokrinní poruchy			Gynekomastie
Poruchy metabolismu a výživy	Snížení hmotnosti Snížení chuti k jídlu		
Psychiatrické poruchy	Insomnie	Úzkost	Sebevražedné myšlenky a chování* Deprese Nervozita Panická ataka
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Tremor Vertigo Závrať	Dysgeusie
Srdeční poruchy		Palpitace	
Respirační, hrudní a mediastinální			Infekce dýchacích cest (kromě pneumonie)
Gastrointestinální poruchy	Průjem Nauzea Bolest břicha	Gastritida Zvracení Refluxní choroba jícnu Dyspepsie	Hematochezie Zácpa
Poruchy jater a žlučových cest			Zvýšená Gamaglutamyltransferáza Zvýšená Aspartátaminotransferáza (AST)
Poruchy kůže a		Vyrážka	Kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a		Svalové spasmy a slabost Myalgie Bolest zad	Zvýšená kreatinfosfokináza (CPK) v krvi
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Malátnost Astenie Únava	

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

\*V klinických studiích a po uvedení přípravku na trh byly hlášeny vzácné případy výskytu sebevražedných myšlenek a chování včetně sebevraždy. Pacienty a ošetřující osoby je třeba

poučít, aby předepisujícímu lékaři oznámili výskyt jakýchkoliv sebevražedných myšlenek (viz též bod 4.4).

#### Další zvláštní populace

U pacientů  $\geq 75$  let léčených roflumilastem byl ve studii RO-2455-404-RD pozorován vyšší výskyt poruch spánku (zejména nespavosti) než u pacientů léčených placebem (3,9 % vs. 2,3 %). Pozorovaný výskyt poruch spánku byl vyšší také u pacientů mladších než 75 let léčených roflumilastem v porovnání s pacienty léčenými placebem (3,1 % vs. 2,0 %).

U pacientů s počáteční tělesnou hmotností  $< 60$  kg léčených roflumilastem byl ve studii RO-2455-404-RD pozorován vyšší výskyt poruch spánku (zejména nespavosti) než u pacientů léčených placebem (6,0 % vs. 1,7 %). Výskyt poruch spánku činil u pacientů s počáteční tělesnou hmotností  $\geq 60$  kg léčených roflumilastem 2,5 % a u pacientů léčených placebem 2,2 %.

#### Souběžná léčba s dlouhodobě působícími antagonisty muskarinových receptorů (LAMA)

V průběhu studie RO-2455-404-RD byl u pacientů souběžně léčených roflumilastem a dlouhodobě působícími antagonisty muskarinových receptorů (LAMA) plus souběžně léčených inhalačními kortikosteroidy (ICS) a dlouhodobě působícími beta-2-agonisty (LABA) pozorován vyšší výskyt snížení tělesné hmotnosti, snížené chuti k jídlu, bolesti hlavy a deprese než u pacientů léčených pouze souběžným podáváním roflumilastu, ICS a LABA. Rozdíl ve výskytu mezi roflumilastem a placebem byl kvantitativně větší při souběžném podávání LAMA u snížení hmotnosti (7,2 % vs. 4,2 %), snížení chuti k jídlu (3,7 % vs. 2,0 %), bolesti hlavy (2,4 % vs. 1,1 %) a deprese (1,4 % vs. -0,3 %).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## **4.9 Předávkování**

### Příznaky

Ve studiích fáze I byly po jednorázových perorálních dávkách 2500 mikrogramů a jedné dávce 5000 mikrogramů (desetinásobek doporučené dávky) se zvýšenou četností pozorovány následující symptomy: bolest hlavy, gastrointestinální poruchy, závratě, palpitace, malátnost, vlhká lepkavost a arteriální hypotenze.

### Léčba

V případě předávkování se doporučuje nasazení vhodné podpůrné péče. Jelikož roflumilast se z velké části váže na proteiny krevní plazmy, není pravděpodobné, že by hemodialýza byla účinnou metodou k jeho eliminaci z těla. Není známo, zda je roflumilast dialyzovatelný peritoneální dialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích

cest, jiná systémová léčiva onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest, ATC kód: R03DX07

#### Mechanismus účinku

Roflumilast, inhibitor PDE4, je nesteroidní protizánětlivá látka působící na systémový a plicní zánět spojený s CHOPN. Mechanismem účinku je inhibice PDE4, což je hlavní enzym metabolizující cyklický adenosinmonofosfát (cAMP), který se nachází ve strukturálních a zánětlivých buňkách významných pro patogenezi CHOPN. Roflumilast působí na varianty řetězce PDE4A, 4B a 4D s podobnou potencí na nanomolární úrovni. Afinita vůči variantě řetězce PDE4C je 5x až 10x nižší. Tento mechanismus účinku a selektivita platí i pro roflumilast N-oxid, který je hlavním aktivním metabolitem roflumilastu.

#### Farmakodynamické účinky

Inhibice PDE4 vede ke zvýšení intracelulárních hladin cAMP a v experimentálních modelech zmírňuje poruchu funkce leukocytů, buněk vaskulárních hladkých svalů v dýchacích cestách a plicích, endoteliálních buněk a epitelálních buněk v dýchacích cestách a fibroblastů, souvisejících s CHOPN. Po *in vitro* stimulaci lidských neutrofilů, monocytů, makrofágů či lymfocytů, roflumilast a roflumilast N-oxid brání uvolňování zánětlivých mediátorů, např. leukotrienu B<sub>4</sub>, reaktivních forem kyslíku, tumor nekrotizujícího faktoru  $\alpha$ , interferonu  $\gamma$  a granzymu B.

U pacientů s CHOPN roflumilast snižuje počet neutrofilů ve sputu. Roflumilast zároveň omezuje vnikání neutrofilů a eosinofilů do dýchacích cest u zdravých dobrovolníků vystavených endotoxinům.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Ve dvou konfirmačních replikovaných jednoletých studiích (M2-124 a M2-125) a dvou doplňkových šestiměsíčních studiích (M2-127 a M2-128) bylo randomizováno a léčeno 4768 pacientů, z nichž 2374 bylo léčeno roflumilastem. Uspořádání studie bylo dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, s paralelními skupinami.

Jednoleté studie zahrnovaly pacienty s anamnézou těžké až velmi těžké CHOPN [FEV<sub>1</sub> (usilovně vydechnutý objem za jednu vteřinu)  $\leq$  50 % náležité hodnoty] spojené s chronickou bronchitidou, s nejméně jednou dokumentovanou exacerbací v předchozím roce a se symptomy na počátku určenými dle skóre kašle a sputa. V těchto studiích bylo povoleno použití dlouhodobě působících beta-agonistů (LABA), které byly použity u přibližně 50 % studované populace. Krátkodobě působící anticholinergika (SAMA) byla povolena u pacientů, kteří neužívali LABA. Záchranná medikace (salbutamol nebo albuterol) byla povolena k použití podle potřeby. Použití inhalačních kortikosteroidů a teofylinu bylo v těchto studiích zakázáno. Pacienti bez exacerbací v anamnéze byli vyloučeni.

V souhrnné analýze jednoletých studií M2-124 a M2-125 roflumilast 500 mikrogramů podávaný jednou denně signifikantně zlepšil funkci plic ve srovnání s placebem, průměrně o 48 ml (FEV<sub>1</sub> před podáním bronchodilatancia, primární ukazatel,  $p < 0,0001$ ) a o 55 ml (FEV<sub>1</sub> po podání bronchodilatancia,  $p < 0,0001$ ). Zlepšení funkce plic bylo zřejmé při první lékařské prohlídce po 4 týdnech a udrželo se po dobu až jednoho roku (konec období léčby). Četnost výskytu (na pacienta za rok) středně závažných exacerbací (vyžadujících použití systémových glukokortikoidů) či závažných exacerbací (vyžadujících hospitalizaci a/nebo vedoucích k úmrtí) po 1 roce byla 1,142 u roflumilastu a 1,374 u placeba, což odpovídá snížení relativního rizika o 16,9 % (95 % IS:

8,2 % až 24,8 %) (primární ukazatel,  $p = 0,0003$ ). Účinky byly podobné a nezávisely na předchozí léčbě inhalačními kortikosteroidy či základní léčbě LABA. V podskupině pacientů s výskytem četných exacerbací v anamnéze (nejméně 2 exacerbace v posledním roce) byla četnost exacerbací 1,526

u roflumilastu a 1,941 u placeba, což odpovídá snížení relativního rizika o 21,3 % (95% IS: 7,5 % až 33,1 %). Roflumilast signifikantně snížil frekvenci exacerbací ve srovnání s placebem v podskupině pacientů se středně těžkou CHOPN.

Počet středně těžkých nebo těžkých exacerbací při léčbě roflumilastem a LABA ve srovnání s placebem a LABA se snížil průměrně o 21 % ( $p = 0,0011$ ). U pacientů bez souběžné léčby LABA bylo zaznamenáno příslušné snížení exacerbací průměrně o 15 % ( $p = 0,0387$ ). Počet pacientů, kteří zemřeli z jakékoli příčiny, byl stejný u pacientů léčených placebem i u pacientů léčených roflumilastem (42 úmrtí v každé skupině; 2,7 % v každé skupině; souhrnná analýza).

Do dvou podpůrných jednoletých studií (M2-111 a M2-112) bylo zařazeno a randomizováno celkem 2690 pacientů. Na rozdíl od dvou konfirmačních studií však nebyla pro zařazení pacientů požadována anamnéza chronické bronchitidy a exacerbací CHOPN. Inhalační kortikosteroidy byly používány

u 809 (61 %) pacientů léčených roflumilastem, avšak podávání LABA a teofylinu bylo zakázáno.

Roflumilast 500 mikrogramů podávaný jednou denně signifikantně zlepšil funkci plic ve srovnání

s placebem, průměrně o 51 ml ( $FEV_1$  před podáním bronchodilatancia,  $p < 0,0001$ ) a o 53 ml ( $FEV_1$  po podání bronchodilatancia,  $p < 0,0001$ ). Četnost exacerbací (dle definice v protokolech) nebyla roflumilastem v jednotlivých studiích signifikantně snížena (relativní snížení rizika 13,5 % ve studii M2-111 a 6,6 % ve studii M2-112;  $p =$  nesignifikantní).

Četnost nežádoucích příhod byla nezávislá na souběžné léčbě inhalačními kortikosteroidy.

Do dvou šestiměsíčních podpůrných studií (M2-127 a M2-128) byli zařazeni pacienti s anamnézou CHOPN po dobu nejméně 12 měsíců před začátkem studie. Obě studie zařadily středně vážně či vážně nemocné pacienty s ireverzibilní obstrukcí dýchacích cest a  $FEV_1$  40 % až 70 % náležité hodnoty.

Roflumilast nebo placebo byly přidány k prováděné léčbě dlouhodobě působícím bronchodilatanciem, zejména salmeterolem ve studii M2-127 nebo tiotropiem ve studii M2-128. V obou šestiměsíčních studiích se hodnota  $FEV_1$  před podáním bronchodilatancia signifikantně zlepšila o 49 ml (primární ukazatel,  $p < 0,0001$ ) nad rámec bronchodilatačního účinku souběžné léčby salmeterolem ve studii M2-127 a o 80 ml (primární ukazatel,  $p < 0,0001$ ) nad rámec účinku souběžné léčby tiotropiem ve studii M2-128.

Studie RO-2455-404-RD byla jednoletá studie u pacientů s CHOPN a s  $FEV_1 < 50$  % normální předpovědní hodnoty před podáním bronchodilatancia a s anamnézou častých exacerbací. Studie posuzovala účinnost roflumilastu na četnost exacerbací CHOPN u pacientů léčených fixními kombinacemi LABA a inhalačních kortikosteroidů ve srovnání s placebem. Celkem bylo randomizováno 1935 pacientů k dvojité zaslepené medikaci a přibližně 70 % z nich užívalo v průběhu studie také dlouhodobě působící antagonisty muskarinových receptorů (LAMA). Primárním cílovým ukazatelem bylo snížení četnosti středně těžkých nebo těžkých exacerbací CHOPN u jednoho pacienta za rok. Četnost těžkých exacerbací CHOPN a změny  $FEV_1$  byly hodnoceny jako klíčové sekundární cílové ukazatele.

*Tabulka 2. Shrnutí cílových ukazatelů exacerbací CHOPN ve studii RO-2455-404-RD*

Kategorie	Model	Četnost	Četnost	Poměr roflumilast/placebo	
-----------	-------	---------	---------	---------------------------	--



exacerbace	analýzy	(n) roflumilast (N=969)	(n) placebo (N=966)	Poměr četnosti	Změna (%)	95% IS	Dvou- stranná hodnota p
Středně těžká nebo těžká	Poissonova regrese	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753, 1,002	0,0529
Středně těžká	Poissonova regrese	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775, 1,078	0,2875
Těžká	Negativní binomická regrese	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601, 0,952	0,0175

U pacientů léčených roflumilastem byla ve srovnání s pacienty léčenými placebem po dobu 52 týdnů tendence ke snížení středně těžkých nebo těžkých exacerbací, která nedosáhla statistické významnosti (tabulka 2). Předem specifikovaná analýza citlivosti pomocí modelu negativní binomické regrese vykázala statisticky významný rozdíl -14,2 % (poměr četnosti: 0,86; 95% IS: 0,74 až 0,99).

Poměry četnosti analýzy podle protokolu pomocí Poissonovy regrese a analýzy nevýznamné citlivosti na předčasná ukončení podle léčebného záměru pomocí Poissonovy regrese činily u první analýzy 0,81 (95% IS: 0,69 až 0,94) a u druhé 0,89 (95% IS: 0,77 až 1,02).

Snížení bylo dosaženo v podskupině pacientů souběžně léčených LAMA (poměr četnosti: 0,88; 95% IS: 0,75 až 1,04) i v podskupině pacientů neléčených LAMA (poměr četnosti: 0,83; 95% IS: 0,62 až 1,12).

Četnost těžkých exacerbací byla v celkové skupině pacientů (poměr četnosti: 0,76; 95% IS: 0,60 až 0,95) ve srovnání s pacienty léčenými placebem snížena, a to s četností 0,24 u 1 pacienta za rok v porovnání s četností 0,32 u 1 pacienta za rok ve skupině s placebem. Podobného snížení bylo dosaženo v podskupině pacientů souběžně léčených LAMA (poměr četnosti: 0,77; 95% IS: 0,60 až 0,99) a v podskupině pacientů neléčených LAMA (poměr četnosti: 0,71; 95% IS: 0,42 až 1,20).

Roflumilast zlepšil funkci plic po 4 týdnech (byl podáván po dobu 52 týdnů). FEV<sub>1</sub> po podání bronchodilatancia se u skupiny s roflumilastem zvýšil o 52 ml (95% IS: 40, 65 ml) a u skupiny s placebem se snížil o 4 ml (95% IS: -16, 9 ml). FEV<sub>1</sub> po podání bronchodilatancia vykazoval klinicky významné zlepšení ve prospěch roflumilastu - o 56 ml více než u placeba (95% IS: 38, 73 ml).

Sedmnáct (1,8 %) pacientů ve skupině s roflumilastem a 18 (1,9 %) pacientů ve skupině s placebem zemřelo v průběhu dvojité zaslepené léčby z jakékoli příčiny a 7 (0,7 %) pacientů v každé skupině z důvodu exacerbace CHOPN. Podíl pacientů, kteří během období dvojité zaslepené léčby zaznamenali nejméně 1 nežádoucí příhodu, činil 648 (66,9 %) pacientů ve skupině s roflumilastem a 572 (59,2 %) pacientů ve skupině s placebem. Nežádoucí účinky roflumilastu pozorované ve studii RO-2455-404-RD byly v souladu s účinky, které jsou již zahrnuty v bodě 4.8.

Ve skupině s roflumilastem ukončilo léčbu v rámci studie z jakékoli příčiny více pacientů (27,6 %) než ve skupině s placebem (19,8 %) (poměr četnosti: 1,40; 95% IS: 1,19 až 1,65). Hlavními důvody pro ukončení léčby byly odvolání souhlasu s léčbou a hlášené nežádoucí

příhody.

#### Studie titrace počáteční dávky

Snášlivost roflumilastu byla hodnocena ve 12týdenní randomizované, dvojité zaslepené studii v paralelních větvích (RO-2455-302-RD) u pacientů s těžkou CHOPN spojenou s chronickou bronchitidou. Při zařazování do studie bylo vyžadováno, aby pacienti měli alespoň jednu exacerbaci v předchozím roce a standardní udržovací léčbu CHOPN po dobu nejméně 12 týdnů. Celkový počet 1323 pacientů byl randomizován pro podávání roflumilastu 500 mikrogramů jednou denně po dobu 12 týdnů ( $n = 443$ ), pro podávání roflumilastu 500 mikrogramů každý druhý den po dobu 4 týdnů a následně pro podávání roflumilastu 500 mikrogramů jednou denně po dobu 8 týdnů ( $n = 439$ ), nebo pro podávání roflumilastu 250 mikrogramů jednou denně po dobu 4 týdnů a následně pro podávání roflumilastu 500 mikrogramů jednou denně po dobu 8 týdnů ( $n = 441$ ).

Během celého studovaného období 12 týdnů byl podíl pacientů, kteří přerušili léčbu z jakékoli příčiny statisticky významně nižší u pacientů, kteří původně dostávali roflumilast 250 mikrogramů jednou denně po dobu 4 týdnů a následně roflumilast 500 mikrogramů jednou denně po dobu 8 týdnů (18,4 %) ve srovnání s pacienty, kteří dostávali roflumilast 500 mikrogramů jednou denně po dobu 12 týdnů (24,6 %, poměr šancí 0,66; 95% IS [0,47; 0,93],  $p = 0,017$ ). Četnost přerušeni léčby u pacientů, kteří dostávali 500 mikrogramů každý druhý den po dobu 4 týdnů, a následně 500 mikrogramů jednou denně po dobu 8 týdnů, nebyla statisticky významně odlišná od pacientů, kteří dostávali 500 mikrogramů jednou denně po dobu 12 týdnů. Podíl pacientů, kteří zaznamenali nežádoucí příhody spojené s léčbou (Treatment Emergent Adverse Event of interest (TEAE)), definované jako průjem, nauzea, bolest hlavy, snížená chuť k jídlu, nespavost a bolest břicha (sekundární cílový parametr), byl nominálně statisticky významně nižší u pacientů, kteří původně dostávali roflumilast 250 mikrogramů jednou denně po dobu 4 týdnů a následně dostávali roflumilast 500 mikrogramů jednou denně po dobu 8 týdnů (45,4 %) ve srovnání s pacienty, kteří dostávali roflumilast 500 mikrogramů jednou denně po dobu 12 týdnů (54,2 %, poměr šancí 0,63; 95% IS [0,47; 0,83]  $p = 0,001$ ). Podíl pacientů, kteří zaznamenali TEAE a dostávali 500 mikrogramů každý druhý den po dobu 4 týdnů a následně dostávali 500 mikrogramů jednou denně po dobu 8 týdnů, nebyl statisticky významně odlišný od pacientů, kteří dostávali 500 mikrogramů jednou denně po dobu 12 týdnů.

Pacienti, kteří dostávali 500 mikrogramů jednou denně, měli medián inhibiční aktivity k PDE4 1,2 (0,35; 2,03) a pacienti, kteří dostávali dávku 250 mikrogramů jednou denně, měli medián inhibiční aktivity k PDE4 0,6 (0,20; 1,24). Dlouhodobé podávání dávky 250 mikrogramů nemusí vyvolávat dostatečnou inhibici PDE4 k dosažení klinické účinnosti. Dávka 250 mikrogramů jednou denně je subterapeutická a má být použita pouze jako počáteční dávka během prvních 28 dní (viz body 4.2 a 5.2).

#### Pediatrická populace

Evropská léková agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předkládat výsledky studií s roflumilastem ve všech podskupinách pediatrické populace u chronické obstrukční plicní nemoci (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Roflumilast je u člověka rozsáhle metabolizován, přičemž vzniká hlavní farmakodynamicky aktivní metabolit, roflumilast N-oxid. Jelikož roflumilast i roflumilast N-oxid přispívají k inhibičnímu účinku na PDE4 *in vivo*, farmakokinetické úvahy jsou založeny na celkovém inhibičním účinku na PDE4 (tj. celková expozice roflumilastu a roflumilast N-oxidu).

### Absorpce

Absolutní biologická dostupnost roflumilastu po podání perorální dávky 500 mikrogramů činí přibližně 80 %. Maximální plazmatické koncentrace roflumilastu je obvykle dosaženo přibližně za hodinu po podání (rozmezí 0,5 až 2 hodiny) nalačno. Maximální koncentrace metabolitu N-oxidu je dosaženo asi za osm hodin (rozmezí 4 až 13 hodin). Konzumace jídla neovlivňuje celkový inhibiční účinek na PDE4, ale prodlužuje dobu do nástupu maximální koncentrace ( $t_{\max}$ ) roflumilastu o jednu hodinu a snižuje  $C_{\max}$  přibližně o 40 %.  $C_{\max}$  a  $t_{\max}$  roflumilast N-oxidu však nejsou ovlivněny.

### Distribuce

Vazba roflumilastu na proteiny krevní plazmy je přibližně 99 % a roflumilast N-oxidu 97 %. Distribuční objem jedné dávky 500 mikrogramů roflumilastu činí asi 2,9 l/kg. Vzhledem k fyzikálně-chemickým vlastnostem se roflumilast rychle distribuuje do orgánů a tkání včetně tukové tkáně u myši, morčat a potkanů. Časná distribuční fáze s významnou penetrací do tkání je následována významnou fází eliminace z tukové tkáně, nejpravděpodobněji v důsledku významné degradace původní látky na roflumilast N-oxid. Tyto studie u potkanů s radioaktivně označeným roflumilastem také naznačují nízký přestup přes hematoencefalickou bariéru. Neexistují důkazy specifické kumulace či retence roflumilastu nebo jeho metabolitů v orgánech a tukové tkáni.

### Biotransformace

Roflumilast je rozsáhle metabolizován reakcemi fáze I (cytochrom P450) a fáze II (konjugace). N-oxid je hlavním metabolitem pozorovaným v plazmě u člověka. Plazmatická AUC metabolitu N-oxidu je průměrně asi 10x vyšší než plazmatická AUC roflumilastu. Proto je N-oxid považován za hlavního účastníka celkového inhibičního účinku na PDE4 *in vivo*.

*In vitro* studie a klinické studie interakcí nasvědčují tomu, že metabolizace roflumilastu na jeho metabolit N-oxid je zprostředkována CYP1A2 a 3A4. Na základě dalších *in vitro* výsledků získaných na lidských jaterních mikrozomech neinhibují terapeutické plazmatické koncentrace roflumilastu a roflumilast N-oxid CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 či 4A9/11. Proto existuje jen nízká pravděpodobnost relevantních interakcí s látkami metabolizovanými těmito enzymy cytochromu P450. Kromě toho *in vitro* studie neprokázaly indukci CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 nebo 3A4/5 a pouze slabou indukci CYP2B6 roflumilastem.

### Eliminace

Plazmatická clearance po krátkodobé intravenózní infuzi roflumilastu je asi 9,6 l/hod. Po perorální dávce je střední plazmatický efektivní poločas roflumilastu přibližně 17 hodin a jeho metabolitu

N-oxidu přibližně 30 hodin. Rovnovážné plazmatické koncentrace roflumilastu jsou dosaženy přibližně za 4 dny a jeho metabolitu N-oxidu přibližně za 6 dnů po dávkování jednou denně. Po intravenózním či perorálním podání radioaktivně značeného roflumilastu bylo asi 20 % radioaktivity zjištěno ve stolici a 70 % v moči ve formě neaktivních metabolitů.

### Linearita/Nelinearita

Farmakokinetika roflumilastu a jeho metabolitu N-oxidu je úměrná dávce v rozmezí dávek 250 až 1000 mikrogramů.

### Zvláštní populace

U starších osob, žen a osob jiné než bílé barvy pleti byl celkový inhibiční účinek na PDE4 zvýšen. Celkový inhibiční účinek na PDE4 byl mírně snížen u kuřáků. Žádné z těchto změn nebyly považovány za klinicky významné. U těchto pacientů se nedoporučuje žádná úprava dávky.

Kombinace faktorů, např. nekuřačka černé pleti, může vést ke zvýšení expozice a trvalé nesnášenlivosti. V takovém případě je třeba léčbu roflumilastem přehodnotit (viz bod 4.4).

Ve studii RO-2455-404-RD bylo zjištěno, že ve srovnání s celkovou populací je celkový inhibiční účinek na PDE4 stanovený z volných frakcí *ex vivo* o 15 % vyšší u pacientů  $\geq 75$  let a o 11 % vyšší u pacientů s počáteční tělesnou hmotností  $< 60$  kg (viz bod 4.4).

#### *Porucha funkce ledvin*

Celkový inhibiční účinek na PDE4 se snížil o 9 % u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 10-30 ml/min). Není nutná úprava dávkování.

#### *Porucha funkce jater*

Farmakokinetika roflumilastu v dávce 250 mikrogramů jednou denně byla hodnocena u 16 pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater stupně A a B dle Child-Pugh klasifikace. U těchto pacientů se celkový inhibiční účinek na PDE4 snížil asi o 20 % u stupně A dle Child-Pugh klasifikace a asi o 90 % u stupně B dle Child-Pugh klasifikace. Simulace nasvědčují úměrnosti dávky 250 a 500 mikrogramů roflumilastu u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s poškozením stupně A dle Child-Pugh klasifikace je nutná opatrnost (viz bod 4.2). Pacienti se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater stupně B či C dle Child-Pugh klasifikace nesmí roflumilast užívat (viz bod 4.3).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neexistují důkazy imunotoxického potenciálu, senzibilizace kůže či fototoxického potenciálu.

Ve spojitosti s toxickým účinkem na nadvarlata u potkanů bylo pozorováno mírné snížení samčí fertility. U jiných hlodavců či jiných zvířecích druhů včetně opic nebyla pozorována toxicita pro varlata či změny ve vlastnostech spermatu, a to ani po vysokých dávkách.

V jedné ze dvou studií embryonálního vývoje u potkanů byl po podání dávky toxické pro matku pozorován vyšší výskyt neúplné osifikace lebky. V jedné ze tří studií fertility a embryonálního vývoje u potkanů byly pozorovány ztráty plodu po implantaci vajíčka. Tyto poimplantační ztráty nebyly pozorovány u králíků. U myši bylo zaznamenáno prodloužení gestace.

Význam těchto zjištění pro člověka není znám.

Většina příslušných zjištění ve farmakologických studiích bezpečnosti a toxikologických studiích se projevila po vyšších dávkách a expozici, než jaké jsou zamýšleny pro klinické použití. Tato zjištění sestávala zejména z gastrointestinálních nálezů (tj. zvracení, zvýšení žaludeční sekrece, žaludeční eroze, zánět střeva) a srdečních nálezů (tj. fokální hemoragie, depozita hemosiderinu a infiltrace lymfohistiocytárních buněk do pravé síně u psů, snížení krevního tlaku a zrychlení srdečního tepu u potkanů, morčat a psů).

Toxické účinky na nosní sliznici u hlodavců byly pozorovány ve studiích toxicity po opakovaném podávání a studiích kancerogenity. Tyto účinky jsou zřejmě vyvolány ADCP (4-amino-3,5-dichloro-pyridin) N-oxidem tvořeným speciálně v čichové sliznici hlodavců se specifickou vazebnou afinitou u těchto druhů (tj. myš, potkan a křeček).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Monohydrát laktosy  
Předbobtnalý kukuřičný škrob  
Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva

Hypromelosa  
Oxid titaničitý (E171)  
Makrogol 400  
Žlutý oxid železitý (E172)  
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)  
Červený oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Potahované tablety jsou baleny v PVC/PVDC - Al blistrech.

#### Velikosti balení

10, 14, 28, 30, 84, 90 nebo 98 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sandoz s.r.o., Pikrtova 1737/1a, 140 00 Praha 4 - Nusle, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

14/271/18-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 18. 9. 2019

Datum posledního prodloužení: 7. 12. 2023

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

2. 9. 2024