

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Roflumilast Accord 500 Mikrogramm  
Filmtabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 500 Mikrogramm  
Roflumilast.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 0,2 g Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen  
Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette (Tablette).

Gelbliche, runde Filmtablette mit 9 mm  
Durchmesser.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Roflumilast Accord ist indiziert zur  
Erhaltungstherapie bei erwachsenen  
Patienten mit schwerer COPD (chronisch-obstruktive pulmonale Erkrankung, FEV<sub>1</sub> nach Anwendung eines Bronchodilatators weniger als 50 % vom Soll) und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit, begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**DosierungAnfangsdosis

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt  
einmal täglich eine 250-Mikrogramm-  
Tablette Roflumilast für 28 Tage.

Diese Anfangsdosis soll unerwünschte  
Ereignisse und Therapieabbrüche  
durch den Patienten bei Therapiebeginn  
reduzieren, sie ist jedoch eine  
subtherapeutische Dosis. Daher sollte  
die 250-Mikrogramm-Dosis  
ausschließlich als Anfangsdosis  
angewendet werden (siehe Abschnitte 5.1  
und 5.2).

Diese Dosierung ist mit Roflumilast  
Accord nicht möglich. Es stehen andere  
Darreichungsformen zur Verfügung.

Erhaltungsdosis

Nach 28-tägiger Behandlung mit der  
250-Mikrogramm-Anfangsdosis müssen  
die Patienten auftriiert werden  
auf einmal täglich eine 500-Mikrogramm-  
Tablette Roflumilast.

Roflumilast 500 Mikrogramm muss  
unter Umständen über einen Zeitraum  
von mehreren Wochen eingenommen  
werden, bis die vollständige Wirkung  
eintritt (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).  
Roflumilast 500 Mikrogramm wurde  
in klinischen Studien mit einer Dauer  
von bis zu einem Jahr untersucht und  
ist für die Erhaltungstherapie vorgesehen.

Besondere PatientengruppenÄltere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung notwendig.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es ist keine Dosisanpassung notwendig.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die klinischen Daten zur Anwendung  
von Roflumilast bei Patienten mit  
leichten Leberfunktionsstörungen  
gemäß Klassifizierung nach Child-Pugh  
A sind nicht ausreichend, um Aussagen  
über eine Dosisanpassung zu treffen  
(siehe Abschnitt 5.2). Roflumilast sollte  
daher bei diesen Patienten mit  
Vorsicht angewendet werden.

Patienten mit mittelschweren bis  
schweren Leberfunktionsstörungen  
gemäß Klassifizierung nach Child-  
Pugh B oder C dürfen Roflumilast  
nicht einnehmen (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Für die Indikation COPD wird Roflumilast  
bei Kindern und Jugendlichen  
(unter 18 Jahren) kaum verwendet.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tablette sollte jeweils zur gleichen  
Tageszeit mit Wasser eingenommen  
werden. Die Einnahme kann unabhängig  
von den Mahlzeiten erfolgen.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff  
oder einen der in Abschnitt 6.1  
genannten sonstigen Bestandteile.

Mittelschwere bis schwere Leberfunktionsstörungen (gemäß Klassifizierung nach Child-Pugh B oder C).

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Alle Patienten sollten über die Risiken  
der Behandlung und die Vorsichtsmaßnahmen  
zur sicheren Anwendung  
von Roflumilast unterrichtet werden  
bevor sie die Behandlung beginnen.

Notfallarzneimittel

Roflumilast Accord ist nicht als Notfallarzneimittel zur Therapie des akuten Bronchospasmus indiziert.

Gewichtsverlust

In den klinischen 1-Jahresstudien  
M2-124 und M2-125 trat bei den mit  
Roflumilast behandelten Patienten  
häufiger ein Gewichtsverlust auf als  
bei den mit Placebo behandelten  
Patienten. Nach Beendigung der  
Therapie mit Roflumilast hatten die meisten  
dieser Patienten ihr Gewicht nach  
3 Monaten wiedererlangt.

Bei untergewichtigen Patienten sollte  
das Körpergewicht bei jedem Arztbesuch  
kontrolliert werden. Die Patienten  
sollten angehalten werden, ihr  
Gewicht in regelmäßigen Abständen

zu überprüfen. Im Fall eines unerklärlichen  
und klinisch bedeutsamen  
Gewichtsverlustes sollte die Therapie  
mit Roflumilast beendet und die  
Entwicklung des Körpergewichtes weiter  
beobachtet werden.

Spezielle klinische Gegebenheiten

Aufgrund nicht ausreichender  
entsprechender Erfahrungen sollte die  
Therapie mit Roflumilast bei Patienten  
mit den folgenden Erkrankungen nicht  
begonnen bzw. eine bestehende  
Behandlung beendet werden: schwere  
immunologische Erkrankungen (z. B.  
HIV-Infektion, multiple Sklerose, Lupus  
erythematoses, progressive multifokale  
Leukoenzephalopathie), schwere  
akute Infektionskrankheiten sowie  
Kreislauferkrankungen (ausgenommen  
Basalzellkarzinome); dies gilt auch  
für Patienten, die mit Immunsuppressiva  
(d. h. Methotrexat, Azathioprin,  
Infliximab, Etanercept oder oralen  
Kortikosteroiden zur Langzeitanwendung,  
ausgenommen systemische  
Kortikosteroide zur kurzzeitigen  
Anwendung) behandelt werden. Die  
Erfahrungen bei Patienten mit latenten  
Infektionen wie Tuberkulose, viraler  
Hepatitis, viraler Herpesinfektion und  
Herpes zoster sind begrenzt.

Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-  
Grad 3 und 4) wurden nicht  
untersucht, deshalb wird bei diesen  
Patienten eine Therapie mit Roflumilast  
Accord nicht empfohlen.

Psychiatrische Erkrankungen

Eine Behandlung mit Roflumilast ist  
mit einem erhöhten Risiko von  
psychiatrischen Störungen, wie  
Schlafstörungen, Angstzuständen,  
Nervosität und Depressionen,  
verbunden. Seltene Fälle von  
suizidalen Gedanken und  
suizidalem Verhalten, einschließlich  
Suizid, wurden bei Patienten mit  
oder ohne Depression in der  
Anamnese beobachtet, und zwar  
gewöhnlich innerhalb der ersten  
Wochen der Therapie (siehe Abschnitt 4.8).  
Vor Beginn oder Fortführung der  
Behandlung mit Roflumilast sollte eine  
sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung  
durchgeführt werden, falls Patienten  
über bestehende oder in der  
Vergangenheit aufgetretene  
psychiatrische Symptome berichten.  
Gleiches gilt, wenn eine  
begleitende Behandlung mit  
anderen Arzneimitteln beabsichtigt  
wird, die psychiatrische Störungen  
hervorrufen könnten.

Roflumilast wird nicht empfohlen bei  
Patienten, die in der Anamnese  
suizidale Gedanken oder ein  
suizidales Verhalten aufgrund von  
Depressionen zeigten. Patienten  
und Pflegende sollten angehalten  
werden, dem Arzt Stimmungs-  
oder Verhaltensänderungen  
oder jegliche suizidalen Gedanken  
des Patienten mitzuteilen.  
Sollten psychiatrische Symptome  
neu auftreten oder es zu einer  
Verschlimmerung der  
psychiatrischen Symptome  
kommen oder suizidale Gedanken  
bzw. ein Suizidversuch  
erkennbar sein, wird empfohlen,  
die Therapie mit Roflumilast  
abzubrechen.

Andauernde Unverträglichkeit

Nebenwirkungen wie Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen oder Kopfschmerzen treten hauptsächlich während der ersten Wochen der Therapie auf und klingen meistens im Verlauf der weiteren Therapie ab. Bei einer andauernden Unverträglichkeit sollte die Therapie mit Roflumilast überprüft werden. Dies kann bei bestimmten Patientengruppen der Fall sein, die einer höheren Exposition ausgesetzt sind, z. B. Nichtraucherinnen mit schwarzer Hautfarbe (siehe Abschnitt 5.2), oder bei Patienten, die gleichzeitig mit CYP1A2/2C19/3A4-Inhibitoren (wie Fluvoxamin und Cimetidin) oder dem CYP1A2/3A4-Inhibitor Enoxacin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Körpergewicht < 60 kg

Die Behandlung mit Roflumilast kann zu einem erhöhten Risiko von Schlafstörungen (vor allem Schlaflosigkeit) bei Patienten mit einem Ausgangskörpergewicht von < 60 kg führen, da bei diesen Patienten eine höhere Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität vorgefunden wurde (siehe Abschnitt 4.8).

Theophyllin

Es liegen keine klinischen Daten zu einer begleitenden Theophyllin-Dauertherapie vor, daher wird die begleitende Therapie mit Theophyllin nicht empfohlen.

Lactosegehalt

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur an Erwachsenen durchgeführt.

Ein wichtiger Schritt der Metabolisierung von Roflumilast ist die N-Oxidation von Roflumilast zu Roflumilast-N-Oxid durch die beiden Enzyme CYP3A4 und CYP1A2. Sowohl Roflumilast als auch Roflumilast-N-Oxid zeigen eine intrinsische Phosphodiesterase-4-(PDE4)-Inhibierungsaktivität. Daher wird nach der Gabe von Roflumilast die Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität als ein kombinierter Effekt von sowohl Roflumilast als auch Roflumilast-N-Oxid angenommen.

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit dem CYP1A2/3A4-Inhibitor Enoxacin sowie den CYP1A2/2C19/3A4-Inhibitoren Cimetidin und Fluvoxamin zeigten eine um 25 %, 47 % bzw. 59 % erhöhte Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität. Die untersuchte Dosierung von Fluvoxamin war 50 mg. Eine gleichzeitige Anwendung von Roflumilast mit diesen Wirkstoffen kann zu einer erhöhten Exposition und andauernden Unverträglichkeit führen. In diesem

Fall sollte die Behandlung mit Roflumilast überprüft werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung des Cytochrom-P450-Enzyminduktors Rifampicin führte zu einer Reduktion der Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität um etwa 60 %. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von starken Cytochrom-P-450-Enzyminduktoren (z. B. Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin) zu einer reduzierten therapeutischen Wirksamkeit von Roflumilast führen. Daher wird die Behandlung mit Roflumilast bei Patienten, die starke Cytochrom-P450-Enzyminduktoren erhalten, nicht empfohlen.

Klinische Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit den CYP3A4-Inhibitoren Erythromycin und Ketoconazol zeigten eine Erhöhung der Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität um 9 %. Die gleichzeitige Anwendung von Theophyllin führte zu einer um 8 % erhöhten Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität (siehe Abschnitt 4.4). In einer Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen mit einem oralen Kontrazeptivum (Inhaltsstoffe: Gestoden und Ethinylestradiol) war die Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität um 17 % erhöht. Bei Patienten, die die oben genannten Wirkstoffe erhalten, ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Mit inhalierbarem Salbutamol, Formoterol und Budesonid sowie mit oralem Montelukast, Digoxin, Warfarin, Sildenafil und Midazolam wurden keine Wechselwirkungen beobachtet.

Die gleichzeitige Anwendung eines Antazidums (Kombination von Aluminium- und Magnesiumhydroxid) führte zu keiner Veränderung der Resorption oder der Pharmakokinetik von Roflumilast oder seines N-Oxids.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Roflumilast Accord eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. Roflumilast wird bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung anwenden, nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Roflumilast bei Schwangeren vor.

In tierexperimentellen Studien wurde eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Roflumilast während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

An trächtigen Ratten wurde gezeigt, dass Roflumilast die Plazentaschranke passiert.

Stillzeit

Vorliegende pharmakokinetische Daten bei Tieren zeigen, dass Roflumilast oder seine Metaboliten in die Milch übergehen. Ein Risiko für das mit der Brust gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Roflumilast sollte daher während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

In einer Studie zur humanen Spermatogenese zeigte eine Dosis von 500 Mikrogramm Roflumilast keine Effekte auf die Spermien oder die Fortpflanzungshormone während der 3-monatigen Behandlungszeit sowie der sich daran anschließenden 3-monatigen Nachbeobachtungszeit ohne Behandlung.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Roflumilast Accord hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**4.8 Nebenwirkungen**Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Diarrhö (5,9 %), Gewichtsverlust (3,4 %), Übelkeit (2,9 %), Bauchschmerzen (1,9 %) und Kopfschmerzen (1,7 %). Diese Nebenwirkungen traten überwiegend in den ersten Wochen der Therapie auf und klangen meist im Verlauf der weiteren Therapie ab.

Tabellarische Darstellung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle 1 sind die Nebenwirkungen anhand der MedDRA-Häufigkeits-Klassifikation dargestellt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmender klinischer Bedeutung angeordnet.

Siehe Tabelle 1 auf der folgenden Seite.

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die mit Roflumilast in klinischen COPD-Studien und nach Markteinführung beobachtet wurden

Häufigkeit	Häufig	Gelegentlich	Selten
<b>Systemorganklasse</b>			
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit	Angioödeme
Endokrine Erkrankungen			Gynäkomastie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gewichtsverlust; verminderter Appetit		
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Angstzustände	Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten; Depression; Nervosität; Panikattacke
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Zittern; Schwindel; Benommenheit	Geschmacksstörungen
Herzerkrankungen		Palpitationen	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Infektionen des Respirationstraktes (ausgenommen Pneumonien)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö; Übelkeit; Bauchschmerzen	Gastritis; Erbrechen; Gastro-ösophageale Refluxerkrankung; Dyspepsie	Hämatochezia; Verstopfung
Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhte Gamma-GT; Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag	Urticaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelspasmen; Muskelschwäche; Myalgie; Rückenschmerzen	Blut-Kreatinin- Phosphokinase (CPK) erhöht
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Unwohlsein; Astenie; Müdigkeit	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In klinischen Studien sowie nach Markteinführung wurden seltene Fälle von suizidalen Gedanken und suizidalem Verhalten inklusive Suizid berichtet. Patienten und Pflegenden sollten daher angehalten werden, den Arzt über solche Gedanken zu informieren (siehe Abschnitt 4.4).

Andere besondere PatientengruppenÄltere Patienten

Eine höhere Inzidenz von Schlafstörungen (vor allem Schlaflosigkeit) bei Patienten, die  $\geq 75$  Jahre sind, wurde in der Studie RO-2455-404-RD bei Patienten beobachtet, die mit Roflumilast im Vergleich zum Placebo behandelt wurden (3,9 % gegenüber 2,3 %). Die beobachtete Inzidenz war bei Patienten, die jünger als 75 Jahre waren und mit Roflumilast behandelt wurden, im Vergleich zum Placebo ebenfalls erhöht (3,1 % gegenüber 2,0 %).

Körpergewicht < 60 kg

Eine höhere Inzidenz von Schlafstörungen (vor allem Schlaflosigkeit) bei Patienten mit einem Ausgangskörpergewicht von < 60 kg wurde in der Studie RO-2455-404-RD bei Patienten beobachtet, die mit Roflumilast im Vergleich zu Placebo behandelt wurden (6,0 % gegenüber 1,7 %). Die Inzidenz betrug bei Patienten mit einem Ausgangskörpergewicht von  $\geq 60$  kg, die mit Roflumilast im Vergleich zu Placebo behandelt wurden, 2,5 % gegenüber 2,2 %.

Gleichzeitige Behandlung mit langwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA)

Verglichen mit Patienten, die gleichzeitig nur mit Roflumilast, einem inhalativen Kortikosteroid (ICS) und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) behandelt wurden, wurde in der Studie RO-2455-404-RD bei Patienten, die gleichzeitig mit Roflumilast, LAMA, ICS und LABA behandelt wurden, eine höhere Inzidenz von Gewichtsverlust, vermindertem Appetit, Kopfschmerzen und Depression beobachtet.

Der Unterschied in der Inzidenz zwischen Roflumilast und Placebo war quantitativ größer bei einer gleichzeitigen Behandlung mit LAMA für Gewichtsverlust (7,2 % gegenüber 4,2 %), vermindertem Appetit (3,7 % gegenüber 2,0 %), Kopfschmerzen (2,4 % gegenüber 1,1 %) und Depression (1,4 % gegenüber -0,3 %).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: www.bfarm.de

#### 4.9 Überdosierung

##### Symptome

In Phase-I-Studien traten nach oraler Gabe von Einzeldosen von 2.500 Mikrogramm und einer Einzelgabe von 5.000 Mikrogramm (das 10-Fache der empfohlenen Dosis) Roflumilast die folgenden Symptome verstärkt auf: Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden, Schwindel, Palpationen, Benommenheit, feuchtkalte Haut sowie arterielle Hypotonie.

##### Management

Im Fall einer Überdosierung wird empfohlen, eine der Symptomatik angemessene unterstützende medizinische Versorgung einzuleiten. Da Roflumilast zu einem großen Teil an Proteine gebunden vorliegt, ist eine Hämodialyse wenig geeignet, um Roflumilast aus dem Körper zu entfernen. Es ist nicht bekannt, ob Roflumilast durch eine Peritonealdialyse dialysierbar ist.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, andere Arzneimittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen zur systemischen Anwendung, ATC-Code: R03DX07

##### Wirkmechanismus

Roflumilast ist ein Phosphodiesterase-4(PDE4)-Inhibitor, ein nicht-steroidaler anti-inflammatorischer Wirkstoff, der sowohl die systemische als auch die mit der COPD einhergehende pulmonale Entzündung beeinflusst. Der Wirkmechanismus beruht auf der Hemmung der PDE4. In strukturellen und inflammatorischen Zellen, die eine wichtige Rolle in der Pathogenese der COPD spielen, stellt die PDE4 eines der wichtigsten Enzyme für den Abbau von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) dar. Roflumilast inhibiert mit vergleichbarer Potenz die Splicingvarianten PDE4A, 4B und 4D im nanomolaren Bereich, seine Affinität zur Splicingvariante PDE4C ist dagegen etwa 5- bis 10-fach geringer. Dieser Wirkmechanismus und die Selektivität treffen genauso auf den Hauptmetaboliten Roflumilast-N-Oxid zu.

##### Pharmakodynamische Wirkungen

In experimentellen Modellen führt die Hemmung der PDE4 zu erhöhten intrazellulären cAMP-Spiegeln und vermindert die COPD-assoziierten Fehlfunktionen der Leukozyten, der glatten Gefäßmuskulzellen der Atemwege und Lunge, der Endothel- und Epithelzellen der Atemwege und der Fibroblasten. Nach einer *In-vitro*-Stimulation von humanen Neutrophilen, Monozyten, Makrophagen und Lymphozyten unterdrücken Roflumilast und Roflumilast-N-Oxid die Ausschüttung von inflammatorischen Mediatoren, wie z. B. Leukotrien B<sub>4</sub>, reaktiven Sauerstoffverbindungen, Tumornekrosefaktor-Alpha, Interferon-Gamma und Granzym B.

Bei COPD-Patienten reduzierte Roflumilast die Neutrophilen im Sputum. Außerdem verminderte Roflumilast den Einstrom von Neutrophilen und Eosinophilen in die Atemwege gesunder Probanden nach einer Endotoxin-Provokation.

##### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In zwei konfirmatorischen 1-Jahresstudien mit identischem Design (M2-124, M2-125) und zwei ergänzenden 6-Monatsstudien (M2-127, M2-128) wurden insgesamt 4.768 Patienten randomisiert, von denen 2.374 mit Roflumilast behandelt wurden. Es handelte sich um doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudien.

In die 1-Jahresstudien wurden Patienten mit schwerer bis sehr schwerer COPD (forciertes Einsekunden-volumen FEV<sub>1</sub> ≤ 50 % vom Soll) und chronischer Bronchitis eingeschlossen, die mindestens eine dokumentierte Exazerbation im vorangegangenen Jahr hatten und bei Studienbeginn Symptome gemäß einer Husten- bzw. Sputumskala zeigten. Langwirksame Beta-Agonisten (LABAs) waren in den Studien erlaubt und wurden von ca. 50 % der Patienten angewendet. Kurzwirksame Anticholinergika (SAMAs) waren bei Patienten erlaubt, die keine LABAs nahmen. Notfallmedikationen wie Salbutamol oder Albuterol waren im Bedarfsfall erlaubt, inhalative Glukokortikoide und Theophyllin durften aber nicht angewendet werden. Patienten ohne Exazerbation in der Anamnese waren ausgeschlossen.

In der gepoolten Analyse der beiden 1-Jahresstudien M2-124 und M2-125 verbesserte sich die Lungenfunktion signifikant durch 500 Mikrogramm Roflumilast einmal täglich verglichen mit dem Placebo: durchschnittlich um 48 ml (prä-bronchodilatatorischer FEV<sub>1</sub>, primärer Endpunkt, p < 0,0001) bzw. um 55 ml (post-bronchodilatatorischer FEV<sub>1</sub>, p < 0,0001). Diese Verbesserung der Lungenfunktion zeigte sich zum Zeitpunkt der ersten Messung nach 4 Wochen und blieb bis zu einem Jahr (Ende der Behandlung) erhalten. Die Zahl der mittelgradigen Exazerbationen (Definition: systemische Glukokortikoide erforderlich) und schwergradigen Exazerbationen (Definition: Hospitalisierung nötig und/oder Todesfolge) nach einem Jahr betrug pro Patient und Jahr 1,142 unter Roflumilastbehandlung gegenüber 1,374 unter Placebo. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 16,9 % (95 %-KI: 8,2 %-24,8 %) (primärer Endpunkt, p < 0,0003). Diese Wirkungen waren ähnlich, unabhängig von einer Vorbehandlung mit inhalativen Glukokortikoiden oder einer Begleittherapie mit LABAs. In der Subgruppe der Patienten mit häufigen Exazerbationen in der Anamnese (mindestens 2 Exazerbationen im letzten Jahr) betrug die Exazerbationsrate 1,526 unter Roflumilastbehandlung gegenüber 1,941 unter Placebo, welches einer relativen Risikoreduktion von 21,3 % (95 %-KI: 7,5 %-33,1 %) entspricht. In der Subgruppe der Pa-

tienten mit mittelschwerer COPD verminderte Roflumilast verglichen mit dem Placebo die Exazerbationsrate nicht signifikant.

Die Reduktion von mittelgradigen oder schwergradigen Exazerbationen betrug durchschnittlich 21 % (p = 0,0011) bei Patienten mit Roflumilast plus LABA verglichen mit der Placebogruppe plus LABA. Bei Patienten ohne begleitende LABA-Therapie betrug die entsprechende Reduktion der Exazerbationen durchschnittlich 15 % (p = 0,0387). Die Zahl der verstorbenen Patienten (alle Todesursachen) war identisch in der Placebo- und der Roflumilast-Gruppe (42 Todesfälle pro Gruppe; 2,7 % pro Gruppe; gepoolte Analyse).

In zwei ergänzenden 1-Jahresstudien (M2-111, M2-112) wurden insgesamt 2.690 Patienten aufgenommen und randomisiert. Im Gegensatz zu den beiden konfirmatorischen Studien waren eine chronische Bronchitis bzw. COPD-Exazerbationen in der Anamnese nicht erforderlich, um in diese Studien eingeschlossen zu werden. Inhalative Glukokortikoide wurden von 809 (61 %) der mit Roflumilast behandelten Patienten angewendet, langwirksame Beta-Agonisten (LABAs) und Theophyllin waren dagegen nicht erlaubt. Mit 500 Mikrogramm Roflumilast einmal täglich verbesserte sich die Lungenfunktion signifikant gegenüber dem Placebo – durchschnittlich um 51 ml (prä-bronchodilatatorischer FEV<sub>1</sub>, p < 0,0001) bzw. um 53 ml (post-bronchodilatatorischer FEV<sub>1</sub>, p < 0,0001). Die Exazerbationsrate (gemäß Protokolldefinition) wurde durch Roflumilast in den einzelnen Studien nicht signifikant reduziert (relative Risikoreduktion: 13,5 % in Studie M2-111 und 6,6 % in Studie M2-112, p = nicht signifikant). Die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse war unabhängig von der begleitenden Behandlung mit inhalativen Kortikosteroiden.

Zwei ergänzende 6-Monatsstudien (M2-127, M2-128) schlossen Patienten ein, die vor Studienbeginn seit mindestens 12 Monaten an COPD litten. In beide Studien wurden Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD, einer weitgehend irreversiblen Atemwegsobstruktion und einem FEV<sub>1</sub> von 40-70 % vom Soll aufgenommen. Roflumilast oder Placebo wurden zusätzlich zu einer bestehenden Behandlung mit einem langwirksamen Bronchodilatator gegeben, und zwar zu Salmeterol (Studie M2-127) bzw. Tiotropium (Studie M2-128). In den beiden 6-Monatsstudien verbesserte sich der prä-bronchodilatatorische FEV<sub>1</sub> signifikant um 49 ml (primärer Endpunkt, p < 0,0001) zusätzlich zum bronchodilatatorischen Effekt der begleitenden Salmeterol-Therapie der Studie M2-127 bzw. um 80 ml (primärer Endpunkt, p < 0,0001) zusätzlich zur begleitenden Tiotropium-Therapie der Studie M2-128.

Für die 1-Jahresstudie RO-2455-404-RD wurden COPD-Patienten mit einem Ausgangs-FEV<sub>1</sub> von < 50 % des vorhergesagten Soll (vor Anwendung des Bronchodilatators) sowie

häufigen Exazerbationen in der Anamnese ausgewählt. Die Studie hat die Wirkung von Roflumilast auf COPD-Exazerbationsraten bei Patienten untersucht, die mit einer fixen Kombination von LABA und inhalativen Kortikosteroiden im Vergleich zu Placebo behandelt wurden. Insgesamt wurden 1.935 Patienten auf eine doppelt verblindete Medikation randomisiert und ungefähr 70 % nutzten während der Studie außerdem einen langwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA). Der primäre Endpunkt war die Reduktion der mittel- oder schwergradigen COPD-Exazerbationsraten pro Patient pro Jahr. Die schwergradigen COPD-Exazerbationsraten und Änderungen des FEV<sub>1</sub> wurden als wichtige sekundäre Endpunkte ausgewertet.

Siehe Tabelle 2.

Es bestand ein Trend in Richtung Reduktion von mittel- oder schwergradigen Exazerbationen bei Patienten, die über 52 Wochen mit Roflumilast im Vergleich zu Placebo behandelt wurden, der jedoch nicht statistisch signifikant war (Tabelle 2). Bei einer prä-spezifizierten Sensitivitätsanalyse unter Verwendung des negativen binomialen Regressionsmodells zeigte die Behandlung einen statistisch signifikanten Unterschied von -14,2 % (Verhältnisrate: 0,86; 95 %-KI: 0,74 bis 0,99).

Die Verhältnisraten der Per-Protocol-Poisson-Regressionsanalyse und der nicht signifikanten Sensitivität für Poisson-Regression-Intention-to-treat-Analyse mit Drop-Out-Wahrscheinlichkeit lagen bei 0,81 (95 %-KI: 0,69 bis 0,94) und 0,89 (95 %-KI: 0,77 bis 1,02).

Reduktionen wurden in den Subgruppen der Patienten, die gleichzeitig mit LAMA (Verhältnisrate: 0,88; 95 %-KI: 0,75 bis 1,04) behandelt wurden, und der Subgruppe, die nicht mit LAMA (Verhältnisrate: 0,83; 95 %-KI: 0,62 bis 1,12) behandelt wurde, erreicht.

Die Rate für schwergradige Exazerbationen wurde in der gesamten Patientengruppe reduziert (Verhältnisrate: 0,76; 95 %-KI: 0,60 bis 0,95) mit einer Rate von 0,24 pro Patient/Jahr im Vergleich zu einer Rate von 0,32 pro Patient/Jahr bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Eine ähnliche Reduktion wurde in der Subgruppe von Patienten, die gleichzeitig mit LAMA (Verhältnisrate: 0,77; 95 %-KI:

0,60 bis 0,99) und in der Subgruppe, die nicht mit LAMA (Verhältnisrate: 0,71; 95 %-KI: 0,42 bis 1,20) behandelt wurde, erreicht.

Roflumilast verbesserte die Lungenfunktion nach 4 Wochen, welche über 52 Wochen aufrechterhalten blieb. Nach Anwendung des Bronchodilators stieg der FEV<sub>1</sub> in der Roflumilast-Gruppe um 52 ml (95 %-KI: 40, 65 ml) und sank in der Placebo-Gruppe um 4 ml (95 %-KI: -16, 9 ml). Nach der Gabe des Bronchodilators zeigte der FEV<sub>1</sub> eine klinisch signifikante Verbesserung zugunsten Roflumilast um 56 ml gegenüber Placebo (95 %-KI: 38, 73 ml).

Siebzehn (1,8 %) Patienten in der Roflumilast-Gruppe und 18 (1,9 %) Patienten in der Placebo-Gruppe verstarben während des doppelt verblindeten Behandlungszeitraums aus verschiedenen Gründen und 7 (0,7 %) Patienten aus jeweils beiden Gruppen verstarben aufgrund einer COPD-Exazerbation. Das Verhältnis von Patienten, die mindestens 1 unerwünschtes Ereignis während des doppelt verblindeten Behandlungszeitraums erlitten, lag bei 648 (66,9 %) Patienten in der Roflumilast-Gruppe und bei 572 (59,2 %) Patienten in der Placebo-Gruppe. Die beobachteten Nebenwirkungen für Roflumilast in Studie RO-2455-404-RD entsprachen denen, die bereits in Abschnitt 4.8 aufgeführt sind.

Es beendeten mehr Patienten der Roflumilast-Gruppe (27,6 %) aus jeglichem Grund die Einnahme der Studienmedikation als Patienten der Placebo-Gruppe (19,8 %) (Risikoverhältnis: 1,40; 95 %-KI: 1,19 bis 1,65). Zu den Hauptgründen für einen Abbruch der Studie gehörten der Widerruf der Einverständniserklärung und unerwünschte Ereignisse.

**Anfangsdosis-Titrationsstudie**

Die Verträglichkeit von Roflumilast wurde in einer 12-wöchigen, randomisierten, doppelblinden Parallelgruppen-Studie (RO-2455-302-RD) bei Patienten mit schwerer COPD und chronischer Bronchitis untersucht. Beim Screening mussten die Patienten mindestens eine Exazerbation im vorangegangenen Jahr gehabt und für mindestens 12 Wochen eine Standarddauertherapie zur Behandlung der COPD erhalten haben. Insgesamt wurden 1.323 Patienten randomisiert, die Roflumilast 500 Mikrogramm ein-

mal täglich für 12 Wochen (n=443), Roflumilast 500 Mikrogramm jeden zweiten Tag für 4 Wochen, gefolgt von Roflumilast 500 Mikrogramm einmal täglich für 8 Wochen (n=439), oder Roflumilast 250 Mikrogramm einmal täglich für 4 Wochen, gefolgt von Roflumilast 500 Mikrogramm einmal täglich für 8 Wochen (n=441), erhielten.

Über die gesamte Studiendauer von 12 Wochen war die Prozentzahl der Patienten, die die Behandlung aus jeglichen Gründen abbrachen, statistisch signifikant geringer bei Patienten, die initial Roflumilast 250 Mikrogramm einmal täglich für 4 Wochen, gefolgt von Roflumilast 500 Mikrogramm einmal täglich für 8 Wochen (18,4 %) erhielten, verglichen mit denjenigen, die Roflumilast 500 Mikrogramm einmal täglich für 12 Wochen erhielten (24,6 %; Odds Ratio 0,66; 95 %-KI [0,47; 0,93], p=0,017). Die Abbruchrate bei Patienten, die 500 Mikrogramm jeden zweiten Tag für 4 Wochen, gefolgt von 500 Mikrogramm einmal täglich für 8 Wochen erhielten, war statistisch nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zu denen, die 500 Mikrogramm einmal täglich für 12 Wochen erhielten. Die Prozentzahl der Patienten, bei denen ein therapiebedingtes unerwünschtes Ereignis (Treatment Emergent Adverse Event, TEAE) von Bedeutung auftrat, definiert als Diarrhö, Übelkeit, Kopfschmerzen, vermindertes Appetit, Insomnie und Abdominalschmerz (sekundärer Endpunkt), war nominal statistisch signifikant geringer bei Patienten, die initial Roflumilast 250 Mikrogramm einmal täglich für 4 Wochen, gefolgt von Roflumilast 500 Mikrogramm einmal täglich für 8 Wochen erhielten (45,4 %), verglichen mit denjenigen, die Roflumilast 500 Mikrogramm einmal täglich für 12 Wochen erhielten (54,2 %; Odds-Ratio 0,63; 95 %-KI [0,47; 0,83], p=0,001). Die Rate der Patienten, bei denen ein TEAE von Bedeutung auftrat, war bei denjenigen, die 500 Mikrogramm jeden zweiten Tag für 4 Wochen, gefolgt von 500 Mikrogramm einmal täglich für 8 Wochen erhielten, statistisch nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zu denen, die 500 Mikrogramm einmal täglich für 12 Wochen erhielten.

Patienten, die einmal täglich eine 500-Mikrogramm-Dosis erhielten, wiesen eine mediane PDE4-Inhibitionsaktivität von 1,2 (0,35; 2,03) auf, und solche, die einmal täglich eine

Tabelle 2: Zusammenfassung der Endpunkte für die COPD-Exazerbation in der Studie RO-2455-404-RD

Exazerbationskategorie	Analysemodell	Roflumilast (N=969) Rate (n)	Placebo (N=966) Rate (n)	Verhältnis Roflumilast/Placebo			2-seitiger p-Wert
				Verhältnisrate	Veränderung (%)	95%-KI	
mittel- oder schwergradig	Poisson-Regression	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753, 1,002	0,0529
mittelgradig	Poisson-Regression	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775, 1,078	0,2875
schwergradig	negative binomiale Regression	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601, 0,952	0,0175

250-Mikrogramm-Dosis erhielten, wiesen eine mediane PDE4-Inhibierungsaktivität von 0,6 (0,20; 1,24) auf. Eine Langzeitanwendung auf dem 250-Mikrogramm-Niveau induziert möglicherweise keine ausreichende PDE4-Inhibition, um eine klinische Wirkung zu erzielen. 250 Mikrogramm einmal täglich ist eine subtherapeutische Dosis und sollte ausschließlich als Anfangsdosis für die ersten 28 Tage angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Roflumilast eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Indikation chronisch-obstruktive pulmonale Erkrankung gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Roflumilast unterliegt einer intensiven Metabolisierung im Menschen. Der dabei entstehende pharmakodynamisch aktive Hauptmetabolit ist Roflumilast-N-Oxid. Da sowohl Roflumilast als auch Roflumilast-N-Oxid die PDE4 *in vivo* inhibieren, basieren die pharmakokinetischen Aussagen auf der Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität, d. h. auf der Gesamtkonzentration von Roflumilast und Roflumilast-N-Oxid.

#### Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit nach einmaliger oraler Gabe von 500 Mikrogramm Roflumilast beträgt etwa 80 %. Im nüchternen Zustand wurden maximale Roflumilast-Plasmakonzentrationen in der Regel etwa 1 Stunde nach Verabreichung gemessen (Spanne zwischen 0,5 und 2 Stunden). Die maximale Konzentration des N-Oxid-Metaboliten wurde nach etwa 8 Stunden erreicht (Spanne zwischen 4 und 13 Stunden). Nahrungsaufnahme führt zu keiner Beeinflussung der Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität, aber zu einer Verzögerung um 1 Stunde bis zum Erreichen der maximalen Konzentration ( $t_{max}$ ) von Roflumilast und zu einer Reduktion der  $C_{max}$  um etwa 40 %. Die  $C_{max}$  und  $t_{max}$  von Roflumilast-N-Oxid bleiben dagegen von der Nahrungsaufnahme unbeeinflusst.

#### Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Roflumilast und Roflumilast-N-Oxid beträgt etwa 99 % bzw. 97 %. Das Verteilungsvolumen bei einmaliger Gabe von 500 Mikrogramm Roflumilast beträgt ungefähr 2,9 l/kg. Aufgrund seiner physiko-chemischen Eigenschaften verteilt sich Roflumilast leicht in Organen und Geweben einschließlich dem Fettgewebe von Mäusen, Hamstern und Ratten. Einer frühen Distributionsphase mit ausgeprägter Verteilung ins Gewebe folgt sehr wahrscheinlich bedingt durch die Metabolisierung von Roflumilast zum Roflumilast-N-Oxid eine Eliminations-

phase mit merklicher Umverteilung aus dem Fettgewebe. Diese Studien mit radioaktiv markiertem Roflumilast an Ratten zeigten auch nur einen geringen Durchtritt durch die Blut-Hirn-Schranke. Es existieren keine Hinweise auf eine spezifische Akkumulation oder Retention von Roflumilast oder seinen Metaboliten in Organen oder im Fettgewebe.

#### Biotransformation

Roflumilast wird intensiv durch Phase-I (Cytochrom-P450-System)- und Phase-II (Konjugation)-Reaktionen metabolisiert. Der N-Oxid ist der wichtigste im menschlichen Plasma beobachtete Metabolit. Die Plasma-AUC des N-Oxid-Metaboliten ist etwa 10-fach größer als die Plasma-AUC von Roflumilast. Daher wird der N-Oxid-Metabolit als die hauptbeitragende Substanz zur Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität *in vivo* angesehen.

*In-vitro*-Studien und klinische Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen zeigen, dass Roflumilast hauptsächlich durch CYP1A2 und 3A4 zum N-Oxid metabolisiert wird. Basierend auf weiteren *In-vitro*-Untersuchungen an humanen Leberzellmikrosomen konnte gezeigt werden, dass durch therapeutische Plasmakonzentrationen von Roflumilast und Roflumilast-N-Oxid weder CYP1A2 noch 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 bzw. 4A9/11 gehemmt werden. Daher besteht nur eine geringe Wahrscheinlichkeit, dass es zu relevanten Interaktionen mit Substanzen kommt, die durch diese P450-Enzyme metabolisiert werden. Weiterhin wurden in *In-vitro*-Studien keine Induktion von CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 bzw. 3A4/5 und nur eine schwache Induktion von CYP2B6 durch Roflumilast beobachtet.

#### Elimination

Die Plasma-Clearance nach einer intravenösen Kurzzeitinfusion von Roflumilast beträgt etwa 9,6 l/Std. Nach oraler Gabe beträgt die mittlere effektive Plasmahalbwertszeit von Roflumilast etwa 17 Stunden und die seines N-Oxid-Metaboliten etwa 30 Stunden. *Steady-state*-Plasmakonzentrationen nach einmal täglicher Gabe wurden nach etwa 4 Tagen (Roflumilast) bzw. 6 Tagen (Roflumilast-N-Oxid) erreicht. Nach oraler oder intravenöser Gabe von radioaktiv markiertem Roflumilast wurde ein radioaktiver Anteil von etwa 20 % in den Fäces und etwa 70 % im Urin als inaktive Metaboliten wiedergefunden.

#### Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Roflumilast bzw. seines N-Oxid-Metaboliten ist über einen Dosisbereich von 250 bis 1.000 Mikrogramm dosisproportional.

#### Besondere Patientengruppen

Bei älteren Menschen, Frauen und Personen nicht kaukasischer Abstammung ist die Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität erhöht, bei Rauchern hingegen ist sie etwas erniedrigt. Keine dieser Veränderungen wird als

klinisch relevant eingestuft, so dass keine Dosisanpassung bei diesen Patientengruppen erforderlich ist. Bei einer Kombination dieser Merkmale, z. B. bei nichtrauchenden Frauen mit schwarzer Hautfarbe, kann es zu einer erhöhten Exposition und damit zu einer andauernden Unverträglichkeit kommen. In diesem Fall sollte die Behandlung mit Roflumilast überprüft werden (siehe Abschnitt 4.4).

In der Studie RO-2455-404-RD lag im Vergleich mit der Gesamtbevölkerung die Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität, *ex vivo* bestimmt mit ungebundenen Anteilen, 15 % höher bei Patienten im Alter von  $\geq 75$  Jahren und 11 % höher bei Patienten mit einem Ausgangskörpergewicht von  $< 60$  kg (siehe Abschnitt 4.4).

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität war bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 10-30 ml/min) um etwa 9 % reduziert, so dass keine Dosisanpassung bei diesen Patienten erforderlich ist.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Die Pharmakokinetik bei einer täglichen Einmalgabe von 250 Mikrogramm Roflumilast wurde bei 16 Patienten mit leichter bis mittlerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (klassifiziert als Child-Pugh A oder B) untersucht. Bei diesen Patienten war die Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität um etwa 20 % (Child-Pugh A) bzw. 90 % (Child-Pugh B) erhöht. Basierend auf einer Simulation kann von einer Dosisproportionalität zwischen 250 Mikrogramm und 500 Mikrogramm Roflumilast bei Patienten mit leichter bis mittlerer Beeinträchtigung der Leberfunktion ausgegangen werden. Vorsicht ist daher bei Child-Pugh-A-Patienten angezeigt (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit moderater bis schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion (klassifiziert als Child-Pugh B oder C) sollte Roflumilast nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es liegen keine Hinweise auf ein immunotoxisches, hautirritierendes oder phototoxisches Potenzial vor.

Bei Ratten wurde eine leichte Reduktion der männlichen Fertilität in Zusammenhang mit einer Nebenhodentoxizität gebracht. Trotz höherer verabreichter Dosen konnte bei weiteren Nagetieren sowie Nicht-Nagerspezies, einschließlich Affen, keine Nebenhodentoxizität bzw. Veränderung der Spermien festgestellt werden.

In einer von zwei Studien zur embryonalen Entwicklung der Ratte wurde bei einer Dosis, die toxische Effekte beim Muttertier auslöste, eine höhere Inzidenz einer unvollständigen Ossifikation des Schädelknochens beobachtet. In einer von drei Studien zur Fertilität und embryofötalen Entwicklung der Ratte wurde die Frucht nach

der Implantation nicht gehalten; dies trat allerdings nicht bei Kaninchen auf. Bei Mäusen wurde eine Verlängerung der Gestation beobachtet.

Die Relevanz dieser Beobachtungen für den Menschen ist unklar.

In den sicherheitspharmakologischen und toxikologischen Studien wurden die meisten relevanten Beobachtungen bei höheren Dosierungen bzw. Expositionen gemacht, die über denen in der klinischen Therapie vorgesehenen liegen. Die Beobachtungen umfassen hauptsächlich Beschwerden gastrointestinaler Art (z.B. Erbrechen, erhöhte Magensäuresekretion, gastrale Erosionen, intestinale Entzündungen) oder kardiale Befunde (z.B. fokale Blutungen, Hämosiderinablagerungen, lympho-histiozytäre Infiltration des rechten Vorhofs bei Hunden bzw. erniedrigter Blutdruck und erhöhte Herzfrequenz bei Ratten, Meerschweinchen und Hunden).

Eine nagerspezifische Toxizität in der Nasenschleimhaut wurde bei Toxizitätsstudien nach wiederholter Gabe und Karzinogenitätsstudien beobachtet. Dieser Effekt beruht vermutlich auf der Bildung eines ADCP (4-Amino-3,5-dichloro-pyridin) N-Oxid-Zwischenproduktes, welches speziell in der Nasenschleimhaut der Nager gebildet wird und welches eine spezielle Bindungsaffinität bei diesen Spezies (z. B. Maus, Ratte, Hamster) aufweist.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

Lactose-Monohydrat  
Maisstärke, vorgelatiniert  
Magnesiumstearat

#### Filmüberzug

Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 400  
Eisenoxid gelb (E172)  
Indigokarmin-Aluminiumsalz (E132)  
Eisenoxid rot (E 172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen mit 30 oder 90 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul. Nr. 2203431.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

25.06.2020

## 10. STAND DER INFORMATION

12/2021

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig