Roflumilast Abdi 500 Mikrogramm Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Roflumilast Abdi 500 Mikrogramm Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 500 Mikrogramm Roflumilast.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 184,2 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Dunkelgelbe, runde, bikonvexe Filmtablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Roflumilast Abdi ist indiziert zur Dauertherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerer COPD (chronisch-obstruktive pulmonale Erkrankung, FEV_1 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

Dosierung

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

Diese Anfangsdosis soll Nebenwirkungen 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 Abdi nicht möglich. Dieses Arzneimittel ist nur in der Stärke von 500 Mikrogramm Tabletten erhältlich, die nicht in zwei gleiche Hälften geteilt werden können. Für die Gabe von 250 Mikrogramm als Anfangsdosis sind andere Darreichungsformen mit Roflumilast auf dem Markt erhältlich.

Erhaltungsdosis
Nach 28-tägiger Behandlung mit der 250-Mikrogramm-Anfangsdosis, müssen die Patienten auftitriert 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 Dauertherapie vorgesehen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Es ist keine Dosisanpassung notwendig.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Es ist keine Dosisanpassung notwendig.

Eingeschränkte Leberfunktion
Die klinischen Daten zur Anwendung von Roflumilast Abdi 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 Abdi 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
Es gibt im Anwendungsgebiet COPD keinen relevanten Nutzen von Roflumilast Abdi bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren).

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 (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 Abdi unterrichtet werden und eine Patientenkarte erhalten, bevor sie die Behandlung beginnen.

Notfallarzneimittel

Roflumilast Abdi 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 ursprüngliches 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 oder eine bestehende Behandlung beendet werden: schwere immunologische Erkrankungen (z. B. HIV-Infektion, multiple Sklerose, Lupus erythematodes, progressive multifokale Leukoenzephalopathie), schwere akute Infektionskrankheiten sowie Krebserkrankungen (ausgenommen Basalzellkarzinomen); 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 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 eindeutige Anzeichen einer 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 oder 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 Dauertherapie 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.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur an Erwachsenen durchgeführt.

Der hauptsächliche 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-Inhibierungaktivität 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-Inhibierungsaktivitätum etwa 60 %. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von starken Cytochrom-P450-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 Ethinylöstradiol) 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 Antacidums (Kombination von Aluminium- und Magnesiumhydroxid) führte zu keiner Veränderung der Resorption oder der Pharmakokinetik von Roflumilast oder seinem N-Oxid.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Roflumilast 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 und/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 Nachbeobachtungzeit ohne Behandlung.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren 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 sind die Nebenwirkungen anhand der MedDRA-Häufigkeits-Klassifikation dargestellt:

Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); selten (≥ 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 Seite 3

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

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

Andere besondere Patientengruppen

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

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 ≥ 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 %), verminderten Appetit (3,7 % gegenüber 2,0 %), Kopfschmerzen (2,4 % gegenüber 1,1 %) und Depression (1,4 % gegenüber –0,3 %).

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

Häufigkeit / System-organklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit	Angioödeme
Endokrine Erkrankungen			Gynäkomastie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gewichtsverlust verminderter Appetit		
Psychiatrische Erkrankungen	Schlafstörungen	Angstzustände	Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten Depressionen Nervosität Panikattacke
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Zittern Schwindel Benommenheit	Geschmacks-störungen
Herzerkrankungen		Palpitationen	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums			Infektionen des Respirationstraktes (ausgenommen Pneumonien)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö Übelkeit Bauchschmerzen	Gastritis Erbrechen Gastro-ösophageale Refluxerkrankung Dyspepsie	Hämatochezie (Blut im Stuhl) Verstopfung
Leber- und Gallen-erkrankungen			Erhöhte Gamma-GT Aspartat-Amino-transferase (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 Beschwerdenam Verabreichungsort		Unwohlsein Asthenie Müdigkeit	

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

4.9 Überdosierung

Symptome

In Phase-1-Studien traten nach oraler Gabe von Einzeldosen von 2500 Mikrogramm und einer Einzelgabe von 5000 Mikrogramm (das 10-fache der empfohlenen Dosis) Roflumilast die folgenden Symptome verstärkt auf: Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden, Schwindel, Palpitationen, Benommenheit, feuchtkalte Haut sowie arterielle Hypotonie.

Management

Im Fall einer Überdosierung wird empfohlen, eine der Symptomatik angemessene 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: Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, andere Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen zur systemischen Anwendung, ATC-Code: R03DX07

Wirkmechanismus

Roflumilast ist ein Phosphodiesterase-4 (PDE4)-Inhibitor, ein nicht-steroidaler antiinflammatorischer 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 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 Gefäßmuskelzellen der Atemwege und Lunge, der Endothel- und Epithelzellen der Atemwege und der Fibroblasten. Nach einer *in-vitro*-Stimulation von humanen Neutrophilen, Monozyten, Makrophagen oder Lymphozyten unterdrücken Roflumilast und Roflumilast-N-Oxid die Ausschüttung von inflammatorischen Mediatoren, wie z. B. Leukotrien B4, 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 4768 Patienten randomisiert, von denen 2374 mit Roflumilast behandelt wurden. Es handelte sich um doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudien.

In die 1-Jahresstudien wurden Patienten mit schwerer bis sehr schwerer COPD (forciertes Einsekundenvolumen $FEV_1 \leq 50\,\%$ vom Soll) und chronischer Bronchitis eingeschlossen, die mindestens eine dokumentierte Exazerbation im vorangegangenen Jahr hatten und bei Studienbeginn Symptome gemäß einer Husten- und 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 Placebo: durchschnittlich um 48 ml (prä-bronchodilatatorischer FEV_1, primärer Endpunkt, p < 0,0001) und um 55 ml (post-bronchodilatatorischer FEV_1, 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 (mehr als 2 Exazerbationen im letzten Jahr) betrug die Exazerbationsrate 1,526 unter Roflumilastbehandlung gegenüber 1,941 unter Placebo, was einer relativen Risikoreduktion von 21,3 % (95 %-KI: 7,5 % – 33,1 %) entspricht. In der Subgruppe der Patienten mit mittelschwerer COPD verminderte Roflumilast verglichen mit Placebo die Exazerbationsrate nicht signifikant.

Die Reduktion von mittelgradigen/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 weiteren 1-Jahresstudien (M2-111, M2-112) wurden insgesamt 2690 Patienten aufgenommen und randomisiert. Im Gegensatz zu den beiden konfirmatorischen Studien waren eine chronische Bronchitis und 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 Placebo – durchschnittlich um 51 ml (prä-bronchodilatatorischer FEV_1, p < 0,0001) bzw. um 53 ml (post-bronchodilatatorischer FEV_1, 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 Nebenwirkungen 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_1 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) oder Tiotropium (Studie M2-128). In den beiden 6-Monatsstudien verbesserte sich der prä-bronchodilatatorische FEV_1 signifikant um 49 ml (primärer Endpunkt, p < 0,0001) zusätzlich zum bronchodilatatorischen Effekt der begleitenden Salmeterol-Therapie der Studie M2-127 und 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_1 von < 50 % des vorhergesagten Solls (vor Anwendung des Bronchodilators) 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 1935 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_1 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 wurden, 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 hat die Lungenfunktion nach 4 Wochen verbessert, welche über 52 Wochen aufrechterhalten blieb. Nach Anwendung des Bronchodilators stieg der FEV_1 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_1 eine klinisch signifikante Verbesserung zugunsten Roflumilast um 56 ml gegenüber Placebo (95 %-KI: 38,73 ml).

17 (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

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

Exazerbations-kategorie	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	0,085 (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

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 die berichteten Nebenwirkungen.

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 1323 Patienten randomisiert, die Roflumilast 500 Mikrogramm einmal 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 eine therapiebedingte Nebenwirkung (*Treatment Emergent Adverse Event*, TEAE) von Bedeutung auftrat, definiert als Diarrhö, Übelkeit, Kopfschmerzen, verminderter 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 eine 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-Inhibierungsaktivität von 1,2 (0,35; 2,03) auf und solche, die einmal täglich eine 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 menschlichen Organismus. 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 h nach Verabreichung gemessen (Spanne zwischen 0,5 und 2 h). Die maximale Konzentration des N-Oxid-Metaboliten wurde nach etwa 8 h erreicht (Spanne zwischen 4 und 13 h).

Nahrungsaufnahme führt zu keiner Beeinflussung der Gesamt-PDE4-Inhibierungsaktivität, aber zu einer Verzögerung um 1 h 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 % und 97 %. Das Verteilungsvolumen bei einmaliger Gabe von 500 µg Roflumilast beträgt ungefähr 2,9 l/kg. Aufgrund seiner physikochemischen 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 Eliminationsphase 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. Roflumilast-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 oder 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 oder 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/h. Nach oraler Gabe beträgt die mittlere effektive Plasmahalbwertszeit von Roflumilast etwa 17 h und die seines N-Oxid-Metaboliten etwa 30 h. *Steady-state*-Plasmakonzentrationen nach einmal täglicher Gabe wurden nach etwa 4 Tagen (Roflumilast) und nach 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 und seinem N-Oxid-Metaboliten ist über einen Dosisbereich von 250 bis 1000 Mikrogramm dosisproportional.

Besondere Patientengruppen

Bei älteren Menschen, Frauen und Personen mit 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).

Roflumilast Abdi 500 Mikrogramm Filmtabletten

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 ≥ 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 % (bei Child-Pugh A) und 90 % (bei 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 Nebenhoden-Toxizität gebracht. Trotz höherer verabreichter Dosen konnte bei weiteren Nagetieren sowie Nicht-Nagerspezies, einschließlich Affen, keine Nebenhoden-Toxizität oder 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 Dosierungen und 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 und erniedrigter Blutdruck und erhöhte Herzfrequenz bei Ratten, Meerschweinchen und Hunden).

Eine Nager-spezifische 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, das speziell in der Nasenschleimhaut der Nager gebildet wird und 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
Copovidon
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Croscarmellose-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug

Opadry gelb 03F220049
- Hypromellose
- Macrogol 4000
- Titandioxid (E 171)
- Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E 172)

Talkum

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/PE/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

Abdi Farma GmbH
Donnersbergstraße 4
64646 Heppenheim

8. ZULASSUNGSNUMMER

2202752.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
30. Mai 2022

10. STAND DER INFORMATION

August 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt