

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Daliresp 500 mikrogram filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 500 mikrogram roflumilast.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver filmovertrukken tablet indeholder 188,72 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Gul, D-formet filmovertrukken tablet på 9 mm, præget med "D" på den ene side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Daliresp anvendes som vedligeholdelsesbehandling hos voksne patienter med svær, kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) (FEV<sub>1</sub> efter bronkodilatation mindre end 50% af forventet) associeret med kronisk bronkitis og med tidligere gentagne eksacerbationer. Daliresp anvendes som tillæg til behandling med bronkodilatatorer.

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

#### Dosering

Den anbefalede dosis er 500 mikrogram (én tablet) roflumilast en gang dagligt.

Daliresp skal muligvis tages i flere uger for at opnå effekt (se pkt. 5.1). Daliresp er undersøgt i kliniske studier i op til et år.

#### Særlige populationer

##### *Ældre*

Der er ikke behov for dosisjustering.

##### *Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke behov for dosisjustering.

##### *Nedsat leverfunktion*

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

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

### *Pædiatrisk population*

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

### Indgivelsesmåde

Oral anvendelse.

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

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne (anført i pkt 6.1). Moderat eller svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh B eller C).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Alle patienter skal informeres om risici forbundet med behandling med Daliresp og om forholdsregler for sikkert brug. Alle patienter skal have et patientkort udleveret inden påbegyndt Daliresp-behandling.

### Anfaldsmedicin

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

### Vægttab

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

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

### Særlige kliniske tilstande

På grund af manglende relevant erfaring bør behandling med roflumilast ikke påbegyndes og igangværende behandling med roflumilast bør afbrydes hos patienter med svære immunologiske sygdomme (f.eks. HIV-infektion, dissemineret sklerose, lupus erythematosus, progressiv multifokal leukoencefalopati), alvorlige akutte smitsomme sygdomme, kræftsygdomme (undtagen basalcellekarcinom), og hos patienter, der behandles med immunosuppressive lægemidler (f.eks. methotrexat, azathioprin, infliximab, etanercept eller orale kortikosteroider til langtidsbehandling; undtagen systemiske kortikosteroider til korttidsbehandling). Erfaring med patienter med latente infektioner så som tuberkulose, viral hepatitis, viral herpesinfektion og herpes zoster er begrænset. Patienter med hjerteinsufficiens (NYHA grad 3 og 4) er ikke undersøgt, hvorfor behandling af den type patienter ikke kan anbefales.

### Psykiatriske forstyrrelser

Roflumilast er associeret med en øget risiko for psykiatriske forstyrrelser, såsom søvnløshed, angst, nervøsitet og depression. Sjældne tilfælde af selvmordsrelaterede tanker og adfærd, herunder selvmord, er observeret hos patienter med eller uden tidligere depression, ofte inden for de første uger af behandlingen (se pkt. 4.8). Risici og fordele skal nøje vurderes ved opstart eller ved fortsat behandling med roflumilast hos patienter, der fortæller om tidligere eller eksisterende psykiske forstyrrelser, eller hvis der er påtænkt samtidig behandling med andre lægemidler, der har en kendt psykiatrisk bivirkningsprofil. Behandling med roflumilast frarådes til patienter med depression associeret med selvmordslignende tanker eller adfærd i anamnesen. Patienter, pårørende og plejere skal informeres om at kontakte læge ved enhver ændring i adfærd eller humør og ved selvmordslignende tanker. Hvis patienten får nye psykiske symptomer, eller de forværres, eller hvis selvmordstanker/forsøg opdages, anbefales det at afbryde behandling med roflumilast.

### Vedvarende intolerabilitet

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

### Kropsvægt < 60 kg

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

### Theofyllin

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

### Lactose

Daliresp tabletter indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form for arvelig lactasemangel (lapp lactase deficiency) eller glucose/galactose malabsorption.

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

Interaktionsundersøgelser er kun udført hos voksne.

Et væsentligt trin i metaboliseringen af roflumilast er N-oxideringen af roflumilast til roflumilast N-oxid ved hjælp af CYP3A4 og CYP1A2. Både roflumilast og roflumilast N-oxid har *intrinsic* phosphodiesterase-4(PDE4)-hæmmende aktivitet. Efter administration af roflumilast anses den samlede PDE4-hæmning derfor at være den samlede effekt af både roflumilast og roflumilast N-oxid. Interaktionsstudier med CYP1A2/3A4-hæmmeren enoxacin og CYP1A2/2C19/3A4-hæmmerne cimetidin og fluvoxamin resulterede i stigninger i den samlede PDE4-hæmmende aktivitet på henholdsvis 25%, 47% og 59%. Den testede dosis fluvoxamin var 50 mg. Derfor kan behandling med roflumilast i kombination med disse aktive substanser føre til øget eksponering og vedvarende intolerans over for behandlingen. I et sådant tilfælde bør roflumilastbehandling revurderes (se pkt. 4.4).

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

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

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

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

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Fertile kvinder

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

### Graviditet

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

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

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

### Amning

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

### Fertilitet

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

## 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Daliresp påvirker ikke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Resumé over sikkerhedsprofilen

I kliniske KOL-studier oplevede ca. 16% af patienterne bivirkninger ved behandling med roflumilast (mod 5% af placebobehandlede). De hyppigst rapporterede bivirkninger var diare (5,9%), vægttab (3,4%), kvalme (2,9%), abdominalsmerter (1,9%) og hovedpine (1,7%). Hovedparten af disse bivirkninger var lette eller moderate. Bivirkningerne optrådte hovedsageligt inden for de første uger af behandlingen for at aftage ved fortsat behandling.

### Tabel over bivirkninger

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

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

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

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

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

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

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

#### Andre særlige populationer

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

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

#### Samtidig behandling med langtidsvirkende muskarinreceptor-antagonister (LAMA)

I studie RO-2455-404-RD blev der observeret en højere forekomst af vægttab, appetitløshed, hovedpine og depression hos patienter, der samtidig fik roflumilast og en langtidsvirkende

muskarinreceptor-antagonist (LAMA) plus inhalationskortikosteroid (ICS) og langtidsvirkende  $\beta_2$ -agonist (LABA), sammenlignet med gruppen, som kun fik samtidig behandling med roflumilast, ICS og LABA.

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

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

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

### Håndtering

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod obstruktive luftvejssygdomme, andre systemiske midler mod obstruktive luftvejssygdomme.

ATC-kode: R03DX07

### Virkningsmekanisme

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

### Farmakodynamisk virkning

Hæmning af PDE4 fører til forhøjede intracellulære cAMP-niveauer og mindsker KOL-associerede dysfunktioner af leukocytter, glatte muskelceller i luftvejenes og lungernes kar, endotelceller og luftvejsepitelceller og fibroblaster i eksperimentelle modeller. Efter *in vitro*-stimulering af humane neutrofile granulocytter, monocytter, makrofager eller lymfocytter hæmmer roflumilast og roflumilast-N-oxid frigivelsen af inflammatoriske mediatorer f.eks leukotrin B<sub>4</sub>, reaktive oxygenforbindelser, tumornekrosefaktor  $\alpha$ ,  $\gamma$ -interferon og granzym B.

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

### Klinisk virkning og sikkerhed

I to pivotale bekræftende 1-års-studier med samme studiedesign (M2-124 og M2-125) og to supplerende 6 måneders-studier (M2-127 og M2-128) blev i alt 4.768 patienter randomiseret og

behandlet, heraf blev 2.374 patienter behandlet med roflumilast. Studierne var designet som dobbeltblindede og placebokontrollerede studier med parallelgruppebehandling.

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

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

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

I alt 2.690 patienter blev inkluderet og randomiseret til 2 supplerende 1-års-studier (M2-111 og M2-112). I modsætning til de to pivotale bekræftende studier var kronisk bronkitis og tidligere KOL-eksacerbationer ikke et inklusionskriterium. Inhalerede kortikosteroider blev brugt af 809 (61%) af de roflumilastbehandlede patienter, hvorimod anvendelse af LABA og theofyllin ikke var tilladt. Roflumilast 500 mikrogram 1 gang daglig forbedrede lungefunktionen (FEV<sub>1</sub>) signifikant med, gennemsnitligt 51 ml før bronkodilatation (p<0,0001) og 53 ml efter bronkodilatation (p<0,0001) sammenlignet med placebo. Antallet af eksacerbationer (som defineret i protokollerne) blev ikke signifikant reduceret af roflumilast i de enkelte studier (relativ risikoreduktion 13,5% i studie M2-111 og 6,6% i studie M2-112; p= ikke-signifikant). Bivirkningsfrekvenser var uafhængige af samtidig behandling med inhalerede kortikosteroider.

To understøttende 6 måneders-studier (M2-127 og M2-128) inkluderede patienter med KOL af mindst 12 måneders varighed. Begge studier inkluderede patienter med moderat til svær KOL med en ikke-reversibel luftvejsobstruktion og en FEV<sub>1</sub> på 40% til 70% af forventet. Roflumilast eller placebo blev lagt oven i fast behandling med en langtidsvirkende bronkodilatator, salmeterol i studie M2-127 og tiotropium i studie M2-128. I studie M2-127 blev FEV<sub>1</sub> før bronkodilatation signifikant forbedret med 49 ml (primært endepunkt, p<0,0001) sammenlignet med den bronkodilaterende effekt af salmeterol givet alene og i studie M2-128 med 80 ml (primært endepunkt, p<0,0001) sammenlignet med tiotropium givet alene.

Studie RO-2455-404-RD var et 1-årigt studie med KOL-patienter med FEV<sub>1</sub> < 50 % af forventet normalværdi ved *baseline* (præ-bronkodilatator) og en anamnese med hyppige eksacerbationer. Studiet vurderede effekten af roflumilast på hyppigheden af KOL-eksacerbationer hos patienter, der blev behandlet med en fast kombination af LABA og inhalationskortikosteroid, *versus* placebo. I alt 1.935 patienter blev randomiseret til dobbeltblind medicinering, og ca. 70 % fik også en



langtidsvirkende muskarinreceptor-antagonist (LAMA) gennem studieforløbet. Det primære endepunkt var reduktion i hyppigheden af moderate eller svære KOL-eksacerbationer pr. patient pr. år. Hyppigheden af svære KOL-eksacerbationer og ændringer i FEV<sub>1</sub> blev evalueret som væsentlige, sekundære endepunkter.

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

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

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

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

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

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

Roflumilast forbedrede lungefunktionen efter 4 uger (fastholdt over 52 uger). Post-bronkodilatator-FEV<sub>1</sub> steg i roflumilast-gruppen med 52 ml (95% CI: 40-65 ml) og faldt i placebo-gruppen med 4 ml (95% CI: -16; 9 ml). Post-bronkodilatator-FEV<sub>1</sub> viste en klinisk signifikant forbedring til fordel for roflumilast med 56 ml over placebo (95 % CI: 38-73 ml).

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

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

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at indsende resultater af studier med roflumilast i alle undergrupper af den pædiatriske population for kronisk obstruktiv lungesygdom (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk brug).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

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

### Absorption

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

### Distribution

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

### Biotransformation

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

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

### Elimination

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

### Linearitet/non-linearitet

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

### Særlige patientgrupper

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

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

### *Nedsat nyrefunktion*

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

### *Nedsat leverfunktion*

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

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der er ikke evidens for immunotoksicitet, hudsensibilisering eller fototoksicitet.

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

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

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

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

Gnaver-specifik toksicitet i næseslimhinden blev observeret i repeat-dose-toksicitetsstudier og carcinogenicitetsstudier. Denne virkning synes at være et resultat af et ADCP(4-amino-3,5-dichlor-pyridin)N-oxid-intermediat, som dannes specifikt i næseslimhinden hos gnaver og med særlig bindingsaffinitet i disse arter (dvs. mus, rotte og hamster).

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletterne

Lactosemonohydrat

Majsstivelse

Povidon (K90)

Magnesiumstearat

#### Filmovertræk

Hypromellose

Macrogol 4000

Titandioxid (E171)

Jernoxid, gul (E172)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PVDC-aluminium-blister i pakninger med 10, 30 eller 90 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for destruktion**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Sverige

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/668/001-003

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 28. februar 2011

Dato for seneste fornyelse: 24. april 2015

## 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

## BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

## A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

Takeda GmbH  
Produktionssite Oranienburg  
Lehnitzstrasse 70-98  
D-16515 Oranienburg  
Tyskland

## B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

## C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSSTILLADELSEN

### • Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR) for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7 i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

## D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

### • Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede lægemiddelovervågningsaktiviteter og foranstaltninger, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af at der er nået en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering).

Hvis tidsfristen for en periodisk, opdateret sikkerhedsindberetning (PSUR) og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

### • Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal blive enig med den nationale myndighed om indholdet og udformningen af det opdaterede undervisningsmateriale.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle læger, der forventes at ordinere Daliresp, er forsynet med en opdateret uddannelsespakke.

Uddannelsespakken skal indeholde følgende:

- Produktresumé og indlægsseddel for Daliresp.
- Undervisningsmateriale til lægen.
- Kopier af patientkortet, der skal udleveres til patienter eller plejere ved udskrivning af Daliresp

Undervisningsmaterialet til den ordinerende læge skal indeholde oplysninger om følgende centrale elementer:

- Den specifikke godkendte indikation.
- Den omstændighed, at Daliresp hverken er indiceret til behandling af KOL-patienter uden for den godkendte indikation eller er til brug til patienter med astma eller alfa-1-antitrypsinmangel.
- Nødvendigheden af, at informere patienter om risici ved Daliresp og forholdsregler for sikker brug inklusive:
  - Risikoen for vægttab hos undervægtige patienter og behovet for at kontrollere kropsvægt ved hvert besøg, og at behandlingen skal stoppes i tilfælde af et uforklarligt og klinisk bekymrende vægttab. Patienter bør rådes til at veje sig selv med jævne mellemrum og notere vægten på patientkortet.
  - Risikoen for psykiske forstyrrelser, såsom søvnløshed, angst eller depression hos patienter, der tager Daliresp og den potentielle risiko for selvmord. Sjældne tilfælde af selvmordsrelaterede tanker og adfærd, herunder fuldførte selvmord, er observeret hos patienter med eller uden tidligere depression, ofte inden for de første uger af behandlingen. Læger skal nøje opveje benefit/risk-balancen af denne behandling hos patienter med eksisterende psykiske symptomer eller med tidligere depression. Daliresp anbefales ikke til patienter med tidligere depression og heraf afledte selvmordstanker eller selvmordslignende adfærd. Hvis patienten får nye psykiske symptomer eller de forværres, eller hvis selvmordstanker eller – forsøg opdages, anbefales det at afbryde behandling med Daliresp.
  - Patienter og plejere skal opfordres til at indberette enhver ændring i patientens adfærd, humør eller selvmordslignende tanker.
- Den potentielle risiko for maligne tumorer og den manglende erfaring hos patienter med en tidligere kræftsygdom. Dalirespbehandling bør ikke påbegyndes eller bør stoppes hos patienter med kræft (bortset fra basalcellekarcinom).
- At øget eksponering kan forekomme i visse befolkningsgrupper og øge risikoen for vedvarende intolerabilitet:
  - Særlige populationer, der har forøget PDE4 hæmning såsom negroide, ikke-rygende kvinder.
  - Patienter i samtidig behandling med CYP1A2/2C19/3A4-hæmmere (såsom fluvoxamin og cimetidin) eller CYP1A2/3A-hæmmere (såsom enoxacin).
- Den potentielle risiko for infektioner: Dalirespbehandling bør ikke påbegyndes eller skal stoppes hos patienter med svære akutte smitsomme sygdomme. Der er begrænset erfaring hos patienter med latente infektioner såsom tuberkulose, viral hepatitis og herpesinfektioner.
- Den manglende erfaring hos patienter med HIV-infektion eller aktiv hepatitis, med alvorlige immunologiske sygdomme (multipel sklerose, lupus erythematosus, multifokal leukoenkefalopati) eller patienter i immunsupprimerende behandling (andre end korttids-systemiske kortikosteroider). Daliresp bør ikke påbegyndes eller skal afbrydes hos disse typer patienter.
- Den potentielle kardielle risiko: Daliresp er ikke undersøgt hos patienter med kongestiv hjerteinsufficiens (NYHA grad 3 og 4) og derfor ikke anbefales til denne population.
- De begrænsede eller manglende data hos patienter med nedsat leverfunktion. Daliresp er kontraindiceret til patienter med moderat eller svær nedsat leverfunktion (Child-Pugh B eller



C). De kliniske data anses for utilstrækkelige til at anbefale dosisjustering og forsigtighed bør udvises hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A).

- Manglen på kliniske data til at understøtte kombination med theophyllin og at en sådan kombination derfor ikke anbefales.

### Patientkort

Patientkortet bør indeholde følgende nøgleelementer:

At de skal informere læge, hvis de har en medicinsk historie med en af følgende tilstande:

- Kræft
- Søvnløshed, angst, depression, selvmordslignende tanker eller adfærd
- Multipel sklerose eller SLE
- Tuberkulose, herpes, hepatitis eller hiv

At patienter eller plejere skal informere læge, hvis patienten udvikler symptomer som:

- Søvnløshed, angst, depression, ændringer i adfærd eller humør, selvmordslignende tanker eller adfærd
- Alvorlig infektion

At patienter skal fortælle deres læge, hvis de tager anden medicin.

At Daliresp kan forårsage vægttab, og patienter regelmæssigt skal kontrollere og registrere deres vægt på patientkortet.

Patientkortet skal indeholde et skema, hvor vægt og dato for vægt kan noteres, når patienten kontrolvejer sig selv og de skal bedes om, at bringe patientkortet med til hver konsultation.

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
ANX 2.1 – Indehaveren af markedsføringstilladelsen forpligter sig til at gennemføre et komparativt observationsstudie med henblik på vurdering af sikkerheden. Dette studie skal være hensigtsmæssigt til at sammenligne hyppigheden af alle dødsfald, større kardiovaskulære hændelser, nydiagnostiserede tilfælde af cancer, hospitalsindlæggelser uanset årsag, hospitalsindlæggelser relateret til luftvejslidelser, selvmord eller hospitalsindlæggelser pga. selvmordsforsøg samt nydiagnostiserede tilfælde af depression, tuberkulose og viral hepatitis B eller C hos roflumilastbehandlede KOL-patienter <i>versus</i> KOL-patienter, der ikke behandles med roflumilast.	Interime studierapporter – med hver PSUR  Endelig studierapport 31/03/2021

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

**A. ETIKETTERING**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Ydre blisterkarton**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Daliresp 500 mikrogram filmovertrukne tabletter  
roflumilast

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 500 mikrogram roflumilast.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 filmovertrukne tabletter  
30 filmovertrukne tabletter  
90 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/11/668/001	10 filmovertrukne tabletter
EU/1/11/668/002	30 filmovertrukne tabletter
EU/1/11/668/003	90 filmovertrukne tabletter

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Daliresp 500 mikrogram

Lægemidlet er ikke læggers autoriseret

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**Blisterkort**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Daliresp 500 mikrogram tabletter  
roflumilast

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

**B. INDLÆGSSEDDEL**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Daliresp 500 mikrogram filmovertrukne tabletter Roflumilast

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

#### Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apoteketspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Daliresp til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteketspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Daliresp
3. Sådan skal du tage Daliresp
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Daliresp indeholder det aktive stof roflumilast, som er et anti-inflammatorisk lægemiddel, der kaldes fosfodiesterase 4-hæmmer. Roflumilast nedsætter aktiviteten af fosfodiesterase 4, der er et protein, der forekommer naturligt i kroppens celler. Når aktiviteten af dette protein er mindsket, er der mindre inflammation i lungerne. Dette hjælper til at stoppe den forsnævring af luftvejene, der opstår ved kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL). Dermed vil Daliresp lette åndedrætsbesvær.

Daliresp anvendes til vedligeholdelsesbehandling af svær KOL hos voksne, der tidligere har haft hyppige forværringer af symptomerne på sygdommen KOL (dette kaldes eksacerbationer), og som lider af kronisk bronkitis. KOL er en kronisk lungesygdom, som medfører en forsnævring af luftvejene (obstruktion) samt hævelse og irritation af væggene i de mindre luftveje (inflammation). Dette fører til symptomer som hoste, hvæsen, trykken for brystet eller vejrtrækningsbesvær. Daliresp skal anvendes som tillæg til bronkodilatorer.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Daliresp

##### Tag ikke Daliresp

- hvis du er allergisk over for roflumilast eller et af de øvrige indholdsstoffer i Daliresp (angivet i afsnit 6).
- hvis du har moderate eller alvorlige leverproblemer.

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apoteket, før du tager Daliresp

##### Pludseligt anfald af åndenød

Daliresp er ikke beregnet til behandling af et pludseligt anfald af åndenød (akutte bronkospasmer). For at afhjælpe et pludseligt anfald af åndenød, er det meget vigtigt, at lægen forsyner dig med anden



medicin, som du altid har til rådighed, og som kan klare et sådant anfald. Daliresp vil ikke hjælpe dig i den situation.

### Kropsvægt

Du skal tjekke din vægt regelmæssigt. Fortæl din læge, hvis du oplever et utilsigtet vægttab (som ikke er relateret til et kost- eller motionsprogram), mens du er i behandling med dette lægemiddel.

### Andre sygdomme

Daliresp anbefales ikke, hvis du har en eller flere af følgende sygdomme:

- svære immunologiske sygdomme som HIV-infektion, multipel sklerose (MS), lupus erythematosus (LE) eller progressiv multifokal leukoenkefalopati, (PML)
- alvorlige akutte infektionssygdomme som tuberkulose eller akut hepatitis
- kræft (bortset fra basalcellekarcinom, en langsomt voksende form for hudkræft)
- eller alvorlig forringelse af hjertefunktionen.

Der mangler relevante erfaringer med Dalirespbehandling under disse omstændigheder. Du skal fortælle din læge, hvis du har en af disse sygdomme.

Erfaring er også begrænset hos patienter, som tidligere er diagnosticeret med tuberkulose, viral hepatitis, viral herpesinfektion eller herpes zoster. Tal med din læge, hvis du har en af disse sygdomme.

### Symptomer, du skal være opmærksom på

Du kan måske opleve diare, kvalme, mavesmerter eller hovedpine i løbet af de første uger af behandlingen med Daliresp. Tal med din læge, hvis sådanne bivirkninger ikke fortager sig inden for de første uger af behandlingen.

Daliresp anbefales ikke til patienter, der tidligere har haft depression forbundet med selvmordstanker eller selvmordslignende adfærd. Du kan også opleve søvnløshed, angst, nervøsitet eller føle dig nedtrykt. Før du begynder behandling med Daliresp, skal du fortælle din læge, hvis du allerede har sådanne symptomer, eller hvis du tager anden medicin, da noget af denne medicin måske kan øge risikoen for, at disse symptomer opstår. Du eller din plejer skal også straks fortælle din læge, hvis du får humørsvingninger eller ændrer adfærd, eller hvis du får en hvilken som helst form for selvmordstanker.

### **Børn og teenagere**

Daliresp bør ikke bruges til børn og teenagere under 18 år.

### **Brug af anden medicin sammen med Daliresp**

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler, vitaminer og mineraler.

Fortæl det til lægen, før du begynder at tage Daliresp, hvis du allerede tager:

- medicin, der indeholder theofyllin (medicin til behandling af luftvejssygdomme), eller
- medicin, der bruges til behandling af immunologiske sygdomme, som methotrexat, azathioprin, infliximab, etanercept eller orale kortikosteroider til behandling i lang tid.
- medicin, der indeholder fluvoxamin (lægemidler til behandling af angst og depression), enoxacin (lægemiddel til behandling af bakterieinfektioner) eller cimetidin (lægemiddel til behandling af mavesår og halsbrand).

Virkningen af Daliresp kan forringes, hvis det tages sammen med rifampicin (antibiotika) eller sammen med fenobarbital, karbamazepin eller fenytoin (medicin der normalt gives til behandling af epilepsi). Spørg din læge til råds.

Daliresp kan tages sammen med andre lægemidler, der anvendes til behandling af KOL såsom inhalerede eller orale steroider eller bronkodilatorer. Du må ikke stoppe med at tage disse lægemidler eller tage en mindre dosis, medmindre det er anvist af din læge.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apoteket til råds, før du tager Daliresp.

Du bør ikke blive gravid under behandling med dette lægemiddel, og du skal benytte sikker prævention under behandlingen, da Daliresp kan være skadeligt for det ufødte barn.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Daliresp påvirker ikke arbejdssikkerheden eller evnen til at færdes sikkert i trafikken.

### **Daliresp indeholder lactose**

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

## **3. Sådan skal du tage Daliresp**

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den anbefalede dosis er 1 tablet med 500 mikrogram en gang daglig.

Slug tabletten med vand. Du kan tage dette lægemiddel sammen med et måltid eller mellem måltiderne. Tag tabletten på samme tidspunkt hver dag.

Det kan være nødvendigt at tage Daliresp i flere uger, for at opnå den ønskede virkning.

### **Hvis du har taget for mange Daliresp tabletter**

Hvis du har taget flere tabletter, end du skulle, kan du opleve følgende symptomer: hovedpine, kvalme, diare, svimmelhed, hjertebanken, uklarhed, klamsved og lavt blodtryk. Fortæl det til din læge eller apoteket med det samme. Tag om muligt din medicin og denne indlægsseddel med dig.

### **Hvis du har glemt at tage Daliresp**

Hvis du glemmer at tage en tablet til sædvanlig tid, tag da tabletten, så snart du husker det den samme dag. Hvis du en dag har glemt at tage en tablet Daliresp, fortsætter du bare den næste dag med den næste tablet som sædvanligt. Fortsæt derefter med at tage din medicin på de sædvanlige tidspunkter. Tag ikke en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

### **Hvis du holder op med at tage Daliresp**

Det er vigtigt at fortsætte med at tage Daliresp så længe, som din læge har foreskrevet, selv når du ingen symptomer har, for at fastholde kontrollen over din lungefunktion.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Daliresp kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Du kan opleve diare, kvalme, mavesmerter eller hovedpine under de første ugers behandling med Daliresp. Kontakt lægen, hvis disse bivirkninger ikke forsvinder i løbet af de første uger af behandlingen.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige. I kliniske studier og efter markedsføring af lægemidlet er der i sjældne tilfælde rapporteret om selvmordstanker og selvmordslignende adfærd (inklusive selvmord). Du skal straks kontakte din læge, hvis du oplever noget, der bare minder om selvmordstanker. Du kan

også opleve søvnløshed (almindelig), angst (ikke almindelig), nervøsitet (sjælden), panikanfald (sjælden) eller nedtrykthed/depressivt humør (sjælden).

I ikke almindelige tilfælde kan der opstå en allergisk reaktion. Allergiske reaktioner kan påvirke huden og i sjældne tilfælde forårsage hævelse af øjenlåg, ansigt, læber og tunge, hvilket muligvis kan medføre vejrtrækningsbesvær og/eller blodtryksfald og øget hjerterytme (puls). Hvis du får en allergisk reaktion, skal du stoppe med at tage Daliresp og straks kontakte læge eller skadestue. Medbring al din medicin og denne indlægsseddel og videregiv al information om din aktuelle medicinske behandling.

Andre bivirkninger inkluderer følgende:

**Almindelige bivirkninger (forekommer hos 1 ud af 10 personer)**

- diaré, kvalme, mavesmerter
- vægttab, nedsat appetit
- hovedpine

**Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos 1 ud af 100 personer)**

- rysten, en fornemmelse af at omgivelserne drejer rundt (vertigo), svimmelhed
- fornemmelse af hurtig eller uregelmæssig hjerterytme (hjerterbanken)
- mavekatar, opkastning
- refluks af mavesyre til spiserøret (sure opstød), fordøjelsesbesvær
- udslæt
- muskelsmerter eller –kramper, kraftsløshed
- rygsmerter
- følelse af svaghed eller træthed; følelse af utilpashed.

**Sjældne bivirkninger (forekommer hos 1 ud af 1.000 personer)**

- brystforstørrelse hos mænd
- nedsat smagssans
- infektioner i luftvejene (eksklusive lungebetændelse)
- blodig afføring, forstoppelse
- forhøjet niveau af lever- eller muskelenzymer (set i blodprøver)
- hævelse og kløen i huden (nældefeber).

**Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningstørrelser og yderligere oplysninger

### Daliresp indeholder:

- Det aktive stof er roflumilast. Hver filmovertrukken tablet indeholder 500 mikrogram roflumilast
- De øvrige indholdsstoffer er:  
Tabletkerne: Lactosemonohydrat, majsstivelse, povidon (K90), magnesiumstearat,  
Filmovertræk: Hypromellose, Macrogol 4000, titandioxid (E171), gul jernoxid (E172)

### Udseende og pakningsstørrelser

Daliresp 500 mikrogram filmovertrukne tabletter er gule, D-formede filmovertrukne tabletter, mærket med "D" på den ene side.

Hver pakning indeholder 10, 30 eller 90 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

### Fremstiller

Takeda GmbH  
Production site Oranienburg  
Lehnitzstraße 70-98,  
16515 Oranienburg  
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

### België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tel: +32 2 370 48 11

### Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

### България

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

### Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

### Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 222 807 110

### Magyarország

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

### Danmark

AstraZeneca A/S  
Tlf: +45 43 66 64 62

### Malta

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

### Deutschland

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 41 03 7080

### Nederland

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

### Eesti

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

### Norge

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

### Ελλάδα

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

### Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**España**

Laboratorio Tau, S.A.

Tel: +34 91 301 91 00

**France**

AstraZeneca

Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

**Ireland**

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd

Tel: +353 1609 7100

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

**Italia**

Simesa S.p.A.

Tel: +39 02 9801 1

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 245 73 00

**Portugal**

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 434 61 00

**România**

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited

Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB, o.z.

Tel: +421 2 5737 7777

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy

Puh/Tel: +358 40 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB

Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd

Tel: +44 1582 836 836

**Denne indlægsseddel blev senest godkendt**

Du kan finde yderligere information om lægemidlet på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>