

ANHANG I
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Daliresp 500 Mikrogramm Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 500 Mikrogramm Roflumilast.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 188,72 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Gelbe, D-förmige 9 mm große Filmtabletten, mit einem einseitig geprägten „D“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Daliresp ist indiziert zur Dauertherapie bei erwachsenen Patienten mit schwerer COPD (chronisch-obstruktive pulmonale Erkrankung, FEV₁ 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, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 500 Mikrogramm (eine Tablette) Roflumilast täglich.

Daliresp muss unter Umständen über einen Zeitraum von mehreren Wochen eingenommen werden, bis ein spürbarer Effekt eintritt (siehe Abschnitt 5.1). Daliresp wurde in klinischen Studien mit einer Dauer von bis zu einem Jahr untersucht.

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen Es ist keine Dosisanpassung notwendig.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es ist keine Dosisanpassung notwendig.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die klinischen Daten zur Anwendung von Daliresp 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). Daliresp sollte daher bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

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

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet COPD keinen relevanten Nutzen von Daxas bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sollten jeweils zur gleichen Tageszeit mit Wasser eingenommen werden, die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Alle Patienten sollten über die Risiken der Behandlung und die Vorsichtsmaßnahmen zur sicheren Anwendung von Daliresp unterrichtet werden, außerdem sollte ihnen eine Patientenkarte ausgehändigt werden, bevor sie Daliresp erhalten.

Notfallmedikation

Daliresp ist nicht als Notfallmedikation 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 Plazebo behandelten Patienten. Nach Beendigung der Therapie mit Roflumilast hatten die meisten dieser Patienten ihr ursprüngliches Gewicht nach 3 Monaten wiedergewonnen.

Bei untergewichtigen Patienten sollte das Körpergewicht bei jedem Arztbesuch kontrolliert werden. Die Patienten sollten angehalten werden, ihr Gewicht in regelmäßigen Abständen zu überprüfen. Im Fall eines unerklärlichen und klinisch bedeutsamen Gewichtsverlustes sollte die Therapie mit Roflumilast beendet und die Entwicklung des Körpergewichtes weiter beobachtet werden.

Spezielle klinische Gegebenheiten

Aufgrund nicht ausreichender entsprechender Erfahrungen sollte die Therapie mit Roflumilast bei Patienten mit den folgenden Erkrankungen nicht begonnen bzw. eine bestehende Behandlung beendet werden: schwere immunologische Erkrankungen (z. B. HIV Infektion, multiple Sklerose, Lupus 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 orale Kortikosteroide zur Langzeitanwendung, ausgenommen systemische Kortikosteroide zur kurzzeitigen Anwendung) behandelt werden. Die Erfahrungen bei Patienten mit latenten Infektionen wie Tuberkulose, virale Hepatitis, Herpesinfektion und Herpes zoster sind begrenzt.

Patienten mit Herzmuskelschwäche (NYHA Grad 3 und 4) wurden nicht untersucht, deshalb wird bei diesen Patienten eine Therapie mit Daliresp 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 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 Nutzen-Risiko Abwägung stattfinden, falls Patienten über bestehende oder in der Vergangenheit aufgetretene psychiatrische Symptome berichten. Gleiches gilt, falls eine begleitende Behandlung mit anderen Medikamenten beabsichtigt wird, die psychiatrische Störungen hervorrufen könnten. Roflumilast wird nicht empfohlen bei Patienten, die in der Anamnese ein suizidales Verhalten aufgrund von Depressionen zeigten. Patienten und Pflegende sollten angehalten werden, dem Arzt Stimmungs- oder Verhaltensänderungen oder jegliche suizidale Gedanken des Patienten mitzuteilen. Sollten psychiatrische Symptome neu auftreten oder es zu einer Verschlimmerung der psychiatrischen Symptome kommen oder ein suizidales Verhalten bzw. ein Suizidversuch erkennbar sein, wird empfohlen, die Therapie mit Roflumilast abzubrechen.

Andauernde Unverträglichkeit

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen oder Kopfschmerzen treten hauptsächlich während der ersten Wochen der Therapie auf und verschwinden meistens im Verlauf der weiteren Therapie. 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 dunkler 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 hier eine höhere Gesamtaktivität der PDE4-Hemmung vorliegt (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.

Lactose

Daliresp Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit einer seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Daliresp nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Interaktionsstudien 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) Inhibierung. Daher wird nach der Gabe von Roflumilast das Gesamtmaß der PDE4 Hemmung durch die kombinierte Wirksamkeit der beiden Anteile Roflumilast und Roflumilast-N-Oxid bestimmt. Interaktionsstudien mit dem CYP1A2/3A4 Inhibitor Enoxacin sowie den CYP1A2/2C19/3A4 Inhibitoren Cimetidin und Fluvoxamin zeigten eine um 25 %, 47 % bzw. 59 % erhöhte PDE4 Gesamthemmung. Die getestete Dosierung von Fluvoxamin war 50 mg. Eine gleichzeitige Gabe dieser Substanzen mit Roflumilast 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 Gabe von Cytochrom P450-Induktoren wie Rifampicin führte zu einer Reduktion der totalen PDE4 Hemmung um etwa 60 %. Daher kann die gleichzeitige Gabe von starken Cytochrom P-450 Enzyminduktoren (z. B. Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin) zu einer reduzierten

therapeutischen Wirksamkeit von Roflumilast führen. Daher wird die Behandlung mit Roflumilast bei Patienten, die starke Cytochrom P450 Enzyminduktoren erhalten, nicht empfohlen.

Klinische Interaktionsstudien mit den CYP3A4-Inhibitoren Erythromycin und Ketoconazol zeigten eine Erhöhung der Gesamt-PDE4-Hemmung um 9 %. Die gleichzeitige Gabe von Theophyllin führte zu einer um 8 % erhöhten totalen PDE4-Hemmung (siehe Abschnitt 4.4). In einer Interaktionsstudie mit einem oralen Kontrazeptiv (Inhaltsstoffe: Gestoden und Ethinylöstradiol) konnte eine um 17% erhöhte totale PDE4-Hemmung gezeigt werden. Bei Patienten, die oben genannte Wirkstoffe erhalten ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

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

Die gleichzeitige Gabe 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 sollte während der Behandlung mit Daliresp eine effiziente Verhütungsmethode angeraten werden. Roflumilast ist nicht zu empfehlen bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten.

Schwangerschaft

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

In tierexperimentellen Studien wurde eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). An trächtigen Ratten wurde gezeigt, dass Roflumilast die Plazentaschranke passiert. Roflumilast sollte daher nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.

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 3-monatigen Studie zur humanen Spermatogenese hatte eine Dosis von 500 Mikrogramm Roflumilast keine Effekte auf die Spermien oder die Fortpflanzungshormone. Dies gilt auch für die sich daran anschließende 3-monatige Nachbeobachtung ohne Behandlung.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofiles

In klinischen COPD Studien wurden bei etwa 16 % der Patienten Nebenwirkungen beobachtet, verglichen mit 5 % in der Placebogruppe. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Diarrhoe (5,9 %), Gewichtsverlust (3,4 %), Übelkeit (2,9 %), Bauchschmerzen (1,9 %) und Kopfschmerzen (1,7 %). Die Mehrzahl dieser Nebenwirkungen verlief leicht bis moderat, trat bevorzugt in den ersten Wochen der Therapie auf und verschwand meist unter der weiteren Therapie.

Tabellarische Darstellung der Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden die MedDRA Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppierung sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Bedeutung angeordnet.

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

Häufigkeit Organ-System	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit	Angioödem
Endokrine Erkrankungen			Gynäkomastie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gewichtsverlust; verminderter Appetit		
Psychiatrische Erkrankungen	Schlafstörungen	Angstzustände	Suizidales Verhalten* Depressionen Nervosität Panikatacke
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Zittern; Schwindel; Benommenheit	Geschmacksstörungen
Herzerkrankungen		Palpitationen	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums			Infektionen des Respirationstraktes (ausgenommen Pneumonien)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe; Übelkeit; Bauchschmerzen	Gastritis; Erbrechen; Gastro-ösophageale Refluxerkrankung; Dyspepsie	Hämatocchezia (Blut im Stuhl); Verstopfung
Leber- und Gallenerkrankungen			Erhöhte γ -GT; Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Rötung	Urticaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelspasmen; Muskelschlaffheit; Myalgie; Rückenschmerzen	Blut-Kreatinin-Phosphokinase (CPK) erhöht
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Unwohlsein; Asthenie; Müdigkeit	

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

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

Andere besondere Personengruppen

Eine höhere Inzidenz an 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.

Eine höhere Inzidenz für 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 lag bei Patienten mit einem Ausgangskörpergewicht von ≥ 60 kg, die mit Roflumilast im Vergleich zu Placebo behandelt wurden, bei 2,5% gegenüber 2,2 %.

Gleichzeitige Behandlung mit langwirksamen, spezifischen 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 wurde, eine höhere Inzidenz für Gewichtsverlust, verminderten 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 %).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

In Phase 1 Studien traten nach oraler Gabe von Dosen von 2.500 Mikrogramm bzw. einer Einzelgabe von 5.000 Mikrogramm (das 10-fache der empfohlenen Dosis) Roflumilast die folgenden Symptome verstärkt auf: Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden, Schwindel, Palpitationen, Benommenheit, feucht-kalte Haut sowie arterielle Hypotension.

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: Wirkstoff zur Behandlung von obstruktiven Atemwegserkrankungen, andere systemische Wirkstoffe zur Behandlung von obstruktiven Atemwegserkrankungen, ATC Code: R03DX07

Wirkmechanismus

Roflumilast ist ein Phosphodiesterase 4 (PDE4)-Inhibitor, ein nicht-steroidaler, anti-inflammatorischer Wirkstoff, der sowohl die systemische als auch die mit der COPD einhergehende pulmonale Entzündung beeinflusst. Der Wirkmechanismus beruht auf der Hemmung der PDE4. In strukturellen und inflammatorischen Zellen, die eine wichtige Rolle in der Pathogenese der COPD spielen, stellt die PDE4 eines der wichtigsten Enzyme für den Abbau von 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 Muskelzellen an Gefäßen und Atemwegen, 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 α , Interferon γ und Granzym B.

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In zwei konfirmatorischen 1-Jahresstudien mit identischem Design (M2-124, M2-125) und zwei ergänzenden 6-Monatsstudien (M2-127, M2-128) wurden insgesamt 4.768 Patienten randomisiert, von denen 2.374 mit Roflumilast behandelt wurden. Es handelte sich um doppelblinde, plazebokontrollierte 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- bzw. Sputumskala zeigten. Langwirksame β -Agonisten (LABAs) durften in den Studien eingenommen werden und wurden von ca. 50 % der Patienten verwendet. Kurzwirksame Anticholinergika (SAMAs) waren bei Patienten akzeptiert, die keine LABAs nahmen. Notfallmedikation wie Salbutamol oder Albuterol war im Bedarfsfall erlaubt, inhalative Glukokortikoide und Theophyllin durften aber nicht verwendet 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 Plazebo: durchschnittlich um 48 ml (prä-bronchodilatatorischer FEV_1 , primärer Endpunkt, $p < 0,0001$) bzw. um 55 ml (post-bronchodilatatorischer FEV_1 , $p < 0,0001$). Diese Verbesserung der Lungenfunktion zeigte sich zum Zeitpunkt der ersten Messung nach 4 Wochen ein 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, oder Todesfolge) nach einem Jahr betrug pro Patient und Jahr 1,142 unter Roflumilastbehandlung gegenüber 1,374 unter Plazebo. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 16,9 % (95 % CI: 8,2 % - 24,8 %) (primärer Endpunkt, $p < 0,0003$). Diese Wirkung war 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 Plazebo, was eine relative Risikoreduktion von 21,3 % (95 % CI: 7,5 % - 33,1 %) bedeutete. In der Subgruppe der Patienten mit mittelschwerer COPD verminderte Roflumilast verglichen mit Plazebo 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 Plazebogruppe 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 2.690 Patienten aufgenommen und randomisiert. Im Gegensatz zu den beiden confirmatorischen Studien war eine chronische Bronchitis bzw. COPD-Exazerbationen in der Anamnese nicht erforderlich, um in diese Studien eingeschlossen zu werden. Inhalative Glukokortikoide wurden von 809 (61 %) der mit Roflumilast behandelten Patienten verwendet, langwirksame β -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 FEV₁, p < 0,0001) bzw. um 53 ml (post-bronchodilatatorischer FEV₁, 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 seit mindestens 12 Monaten an COPD litten. In beide Studien wurden Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD, einer weitgehend irreversiblen Atemwegsobstruktion und einem FEV₁ von 40-70 % vom Soll aufgenommen. Roflumilast oder Placebo wurden zusätzlich zu einer bestehenden Behandlung mit einem langwirksamen Bronchodilatator gegeben, und zwar zu Salmeterol (Studie M2-127) bzw. Tiotropium (Studie M2-128). In den beiden 6-Monatsstudien verbesserte sich der prä-bronchodilatatorische FEV₁ signifikant um 49 ml (primärer Endpunkt, p < 0,0001) zusätzlich zum bronchodilatatorischen Effekt der begleitenden Salmeterol-Therapie der Studie M2-127 bzw. um 80 ml (primärer Endpunkt, p < 0,0001) zusätzlich zur begleitenden Tiotropium-Therapie der Studie M2-128.

Für die Einjahresstudie RO-2455-404-RD wurden COPD-Patienten mit einem Ausgangs-FEV₁ von < 50 % des vorhergesagten Solls (vor Gabe des Bronchodilatators) sowie häufigen Exazerbationen in der Anamnese ausgewählt. Die Studie hat die Wirkung von Roflumilast auf COPD-Exazerbationsraten bei Patienten untersucht, die mit einer fixen Kombination von LABA und inhalativen Kortikosteroiden im Vergleich zu Placebo behandelt wurden. Insgesamt wurden 1.935 Patienten auf eine doppelt verblindete Medikation randomisiert und ungefähr 70 % nutzen während der Studie außerdem langwirksame, spezifische Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA). Der primäre Endpunkt war die Reduzierung der mittel- oder schwergradigen COPD-Exazerbationsraten pro Patient pro Jahr. Die schwergradigen COPD-Exazerbationsraten und Änderungen des FEV₁ wurden als wichtige sekundäre Endpunkte ausgewertet.

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

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

Es bestand ein Trend in Richtung Reduktion bei mittel- oder schwergradigen Exazerbationen bei Versuchspersonen, die im Verlauf von 52 Wochen mit Roflumilast im Vergleich zu Placebo behandelt wurden, der nicht statistisch signifikant war (Tabelle 2). Bei einer zuvor mit dem negativen

binomialen Regressionsmodell festgelegten Sensitivitätsanalyse zeigte die Behandlung einen statistisch signifikanten Unterschied von -14,2 % (Verhältnissrate: 0,86; 95 % CI: 0,74 bis 0,99).

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

Reduktionen wurden in den Untergruppen der Patienten, die gleichzeitig mit LAMA (Verhältnissrate: 0,88; 95 % CI: 0,75 bis 1,04) behandelt wurden, und der Untergruppe, die nicht mit LAMA (Verhältnissrate: 0,83; 95 % CI: 0,62 bis 1,12) behandelt wurden, erreicht.

Die Rate für schwergradige Exazerbationen wurde in der gesamten Patientengruppe reduziert (Verhältnissrate: 0,76; 95 % CI: 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 Placebos behandelt wurden. Eine ähnliche Reduktion wurde in der Untergruppe von Patienten, die gleichzeitig mit LAMA (Verhältnissrate: 0,77; 95 % CI: 0,60 bis 0,99) und in der Untergruppe, die nicht mit LAMA (Verhältnissrate: 0,71; 95 % CI: 0,42 bis 1,20) behandelt wurde, erreicht.

Roflumilast hat die Lungenfunktion nach 4 Wochen verbessert (und diese über 52 Wochen aufrechterhalten). Nach der Gabe des Bronchodilators stieg der FEV₁ in der Roflumilast-Gruppe um 52 ml (95 % CI: 40, 65 ml) und sank in der Placebo-Gruppe um 4 ml (95 % CI: -16, 9 ml). Nach der Gabe des Bronchodilators zeigte der FEV₁ eine klinisch signifikante Verbesserung zugunsten Roflumilast um 56 ml gegenüber dem Placebo (95% CI: 38, 73 ml).

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

Es beendeten mehr Patienten der Roflumilast-Gruppe (27,6%) aus irgendeinem Grund die Einnahme der Medikamente als Patienten der Placebo-Gruppe (19,8%) (Riskoverhältnis: 1,40; 95 % CI: 1,19 bis 1,65). Zu den Hauptgründen für einen Abbruch der Studie gehörten hierbei der Widerruf der Einverständniserklärung und berichtete Nebenwirkungen.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Roflumilast unterliegt einer intensiven Metabolisierung im Menschen. Der dabei entstehende pharmakodynamisch aktive Hauptmetabolit ist Roflumilast-N-Oxid. Da sowohl Roflumilast als auch Roflumilast-N-Oxid die PDE4 *in vivo* inhibieren, basieren die pharmakokinetischen Aussagen auf der totalen PDE4 inhibierenden Aktivität, 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 typischerweise 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 des totalen PDE4 inhibierenden Effekts, 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 % bzw. 97 %. Das Verteilungsvolumen bei einmaliger Gabe von 500 µg Roflumilast beträgt ungefähr 2,9 l/kg. Aufgrund seiner physiko-chemischen Eigenschaften verteilt sich Roflumilast leicht in Organen und Geweben einschließlich dem Fettgewebe von Mäusen, Hamstern und Ratten. Einer frühen Distributionsphase mit ausgeprägter Verteilung in 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 bedeutendste Substanz bei der PDE4 Inhibierung *in vivo* angesehen.

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

Elimination

Die Plasma-Clearance nach einer Kurzzeitinjektion 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) bzw. 6 Tagen (Roflumilast-N-Oxid) erreicht. Nach oraler oder intravenöser Gabe von radioaktiv markiertem Roflumilast wurde ein radioaktiver Anteil von etwa 20 % im Fäces und etwa 70 % im Urin als inaktive Metaboliten wiedergefunden.

Linearität/Nicht-Linearität

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

Besondere Patientengruppen

Bei älteren Menschen, Frauen und Personen mit nicht kaukasischer Abstammung ist die totale PDE4 inhibierende Aktivität 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 dunkler Hautfarbe, kann es zu einer erhöhten Exposition und damit zu einer andauernden Unverträglichkeit kommen. In diesem Fall sollte die Behandlung mit Roflumilast überprüft werden (siehe Abschnitt 4.4).

In der Studie RO-2455-404-RD lag im Vergleich mit der Gesamtbevölkerung die totale PDE4 inhibierende Aktivität, *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 totale PDE4 inhibierende Aktivität war bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin 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 totale PDE4 inhibierende Aktivität um etwa 20 % (Child Pugh A) bzw. 90 % (Child Pugh B) erhöht. Aufgrund 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 Potential 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 bzw. Veränderung der Spermien festgestellt werden.

In einer von zwei Studien zur embryonalen Entwicklung der Ratte wurde bei einer Dosis, die toxische Effekte beim Muttertier auslöste, eine höhere Inzidenz einer unvollständigen Ossifikation des Schädelknochens beobachtet. In einer von drei Studien zur Fertilität und Embryo-fötalen 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 bzw. Expositionen gemacht, die über denen in der klinischen Therapie vorgesehenen liegen. Die Beobachtungen umfassen hauptsächlich Beschwerden gastrointestinaler Art (z.B. Erbrechen, erhöhte Magensäuresekretion, gastrale Erosionen, intestinale Entzündungen) oder kardiale Befunde (z.B. fokale Blutungen, Hämosiderinablagerungen, lympho-histiozytäre Infiltration des rechten Vorhofs bei Hunden bzw. erniedrigter Blutdruck und erhöhte Herzfrequenz bei Ratten, Meerschweinchen und Hunden).

Eine 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, welches speziell in der Nasenschleimhaut der Nager gebildet wird und welches eine spezielle Bindungsaffinität bei diesen Spezies (z.B. Maus, Ratte, Hamster) aufweist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kern

Lactose-Monohydrat

Maisstärke
Povidon (K90)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Überzug

Hypromellose
Macrogol 4000
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC Aluminium-Blisterpackungen mit 10, 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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/11/668/001-003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. Februar 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. April 2015

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. **HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. **SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Takeda GmbH
Betriebsstätte Oranienburg
Lehnitzstraße 70-98
D-16515 Oranienburg
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Zulassung soll im Einvernehmen mit der zuständigen Behörde eine Einigung über den Inhalt und das Format des überarbeiteten Schulungsmaterials erzielen.

Der Inhaber der Zulassung (MAH) hat sicherzustellen, dass jedem Arzt, von dem angenommen wird, dass er Daliresp verschreibt, ein überarbeitetes Schulungspaket vorliegt.

Dieses Schulungspaket soll folgendes beinhalten:

- Fach- und Gebrauchsinformation von Daliresp.

- Schulungsmaterial für den Arzt.
- Kopien der Patientenkarten, die den Patienten oder Pflegenden mitgegeben werden können, bevor sie Daliresp erhalten.

Das Schulungsmaterial für den Arzt soll Informationen zu folgenden wichtigen Punkten beinhalten:

- Angabe der zugelassenen Indikation
- Den Hinweis, dass Daliresp weder zur Behandlung von COPD Patienten außerhalb der zugelassenen Indikation, noch zur Behandlung von Asthmapatienten oder Patienten mit einem alpha-1 anti-Trypsinmangel angezeigt ist.
- Die Notwendigkeit, den Patienten über die Risiken von Daliresp und die Vorsichtsmaßnahmen zur sicheren Anwendung zu unterrichten, einschließlich über:
 - Das Risiko einer Gewichtsabnahme bei untergewichtigen Patienten. Es ist erforderlich, das Körpergewicht bei jedem Arztbesuch zu überprüfen, und die Behandlung bei einer unerklärlichen und klinisch bedeutsamen Gewichtsabnahme zu unterbrechen. Der Patient soll darauf hingewiesen werden, sein Körpergewicht regelmäßig selbst zu kontrollieren, und sein Körpergewicht auf der Patientenkarte zu notieren.
 - Das Risiko psychiatrischer Störungen wie Schlafstörungen, Angstzustände, Depressionen und potentiell suizidales Verhalten bei mit Daliresp behandelten Patienten. Seltene Fälle von suizidalem Verhalten einschließlich vollzogenem Suizid wurden auch bei Patienten mit und ohne eindeutige Anzeichen einer Depression in der Anamnese beobachtet, und zwar gewöhnlich innerhalb der ersten Wochen der Therapie. Daher sollte der Arzt eine sorgfältige Nutzen-Risiko Abwägung der Behandlung mit Daliresp bei Patienten mit bestehenden psychiatrischen Symptomen oder Depressionen in der Anamnese durchführen. Eine Behandlung mit Daliresp wird nicht empfohlen, wenn der Patient in der Vergangenheit ein suizidales Verhalten aufgrund von Depressionen zeigte. Sollte es zu einem Neuauftreten von psychiatrischen Symptomen oder einer Verschlimmerung der psychiatrischen Symptome kommen oder ein suizidales Verhalten erkennbar sein, wird empfohlen, die Therapie mit Daliresp abzubrechen.
 - Patienten und Pflegende sollen angehalten werden, jede Stimmungs- oder Verhaltensänderungen oder suizidale Gedanken mitzuteilen.
 - Das potentielle Risiko maligner Tumoren und das Fehlen von Erfahrungen bei Patienten mit einer in der Vergangenheit aufgetretenen Krebserkrankung. Bei Patienten mit einer Krebserkrankung (ausgenommen Basalzellkarzinom) sollte eine Therapie mit Daliresp nicht begonnen bzw. eine bestehende Therapie beendet werden.
 - Ein erhöhter Wirkstoffspiegel kann bei bestimmten Patienten auftreten, und zu einem erhöhten Risiko einer andauernden Unverträglichkeit führen:
 - Spezielle Patienten, die eine erhöhte PDE4 Inhibierung zeigen, z.B. Nichtraucherinnen mit dunkler Hautfarbe;
 - Patienten, die gleichzeitig mit CYP1A2/2C19/3A4 Inhibitoren (wie Fluvoxamin und Cimetidin) bzw. CYP1A2/3A4 Inhibitoren (wie Enoxacin) behandelt werden.
 - Das potentielle Risiko von Infektionen: bei schweren akuten Infektionskrankheiten soll eine Therapie mit Daliresp nicht begonnen bzw. eine bestehende Therapie beendet werden; zur Therapie bei Patienten mit latenten Infektionen (z.B. Tuberkulose, virale Hepatitis oder Herpes Infektionen) liegen begrenzte Erfahrungen vor.
 - Die mangelnden Erfahrungen bei Patienten mit einer HIV Infektion, aktiver Hepatitis, schweren immunologischen Erkrankungen (z.B. multiple Sklerose, Lupus erythematodes, multifokaler Leukoenzephalopathie) oder bei Patienten, die eine immunsuppressive Therapie erhalten (ausgenommen systemische Kortikosteroide). Eine Therapie mit Daliresp sollte in diesem Fall nicht begonnen bzw. eine bestehende Therapie beendet werden.
 - Das potentielle kardiale Risiko: Patienten mit Herzmuskelschwäche (NYHA Grad 3 und 4) wurden nicht untersucht, deshalb wird Daliresp bei diesen Patienten nicht empfohlen.

- Die begrenzte oder fehlende Erfahrung bei Patienten mit Lebererkrankungen. Daliresp ist kontraindiziert bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen gemäß Klassifizierung nach Child-Pugh B oder C. Die klinischen Daten zur Anwendung von Daliresp bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen gemäß Klassifizierung nach Child-Pugh A sind nicht ausreichend, um Aussagen über eine Dosisanpassung zu treffen. Daher sollten Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen sorgfältig überwacht werden.
- Fehlende klinische Daten zu einer begleitenden Dauer-Therapie mit Theophyllin, daher wird die begleitende Dauertherapie mit Theophyllin nicht empfohlen.

Patienten Karte

Die Patientenkarte soll Informationen zu folgenden wichtigen Punkten beinhalten:

Patienten sollten Ihren Arzt darüber informieren, falls in der Vergangenheit einer der folgenden Umstände zutraf:

- Krebs
- Schlaflosigkeit, Ängstlichkeit, Depressionen, suizidales Verhalten
- Multiple Sklerose, Lupus erythematoses
- Infektionen wie Tuberkulose, Herpes, Hepatitis, HIV

Der Patient oder die Pflegenden sollen den Arzt unterrichten, wenn der Patient folgende Symptome entwickelt:

- Schlaflosigkeit, Ängstlichkeit, Depressionen, Stimmungs- oder Verhaltensänderungen, suizidales Verhalten
- Schwere Infektionen

Der Patient sollte seinen Arzt über andere eingenommene Medikamente informieren.

Daliresp kann eine Gewichtsabnahme verursachen. Der Patient sollte daher sein Körpergewicht regelmäßig selbst überprüfen, und es auf der Patientenkarte vermerken.

Auf der Patientenkarte sollten Felder vorgegeben sein, in die der Patient sein Körpergewicht sowie das Datum eintragen kann, an dem er sich gewogen hat. Er sollte angehalten werden, diese Karte zu jedem Arztbesuch mitzubringen.

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
ANX 2.1 - Der Zulassungsinhaber verpflichtet sich, eine Langzeitstudie zur Arzneimittelsicherheit als vergleichende Beobachtungsstudie durchzuführen. Diese Studie sollte geeignet sein, um Gesamtsterblichkeit und die Häufigkeit von: <ul style="list-style-type: none"> - schweren kardiovaskulären Ereignissen, - Erstdiagnosen von Krebserkrankungen, - Krankenhauseinweisungen jeglicher Ursache, - Krankenhauseinweisungen aus respiratorischen Gründen, - vollendetem Suizid bzw. Krankenhauseinweisungen aufgrund versuchten Suizids, - Erstdiagnosen einer Depression, - Tuberkulose und Hepatitis B bzw. C bei mit oder ohne Roflumilast behandelten COPD-Patienten zu vergleichen.	Interim Study Reports - mit jedem PSUR Abschlussbericht vom 31/03/2021

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUßEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR BLISTER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Daliresp 500 Mikrogramm Filmtabletten
Roflumilast

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Tablette enthält 500 Mikrogramm Roflumilast.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Filmtabletten
30 Filmtabletten
90 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/668/001	10 Filmtabletten
EU/1/10/668/002	30 Filmtabletten
EU/1/10/668/003	90 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Daliresp 500 Mikrogramm

Arzneimittel nicht länger zugelassen

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTER

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Daliresp 500 Mikrogramm Tabletten
Roflumilast

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Daliresp 500 Mikrogramm Filmtabletten Roflumilast

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Daliresp und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Daliresp beachten?
3. Wie ist Daliresp einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Daliresp aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Daliresp und wofür wird es angewendet?

Daliresp enthält den anti-entzündlichen Wirkstoff Roflumilast, der zur Gruppe der sogenannten Phosphodiesterase-4-Hemmstoffe zählt. Roflumilast reduziert die Aktivität der Phosphodiesterase-4, eines Proteins, welches natürlicherweise in Körperzellen vorkommt. Eine Reduktion der Aktivität dieses Proteins führt zu einer verminderten Entzündung der Lungen. Auf diese Weise wird die Verengung der Atemwege, die bei der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) auftritt, verringert. Somit erleichtert Daliresp bestehende Atemprobleme.

Daliresp wird zur fortdauernden Behandlung der schweren COPD bei Erwachsenen angewendet, welche in der Vergangenheit häufig sich verschlechternde COPD Symptome (sogenannte Exazerbationen) hatten und unter chronischer Bronchitis leiden. COPD ist eine chronische Erkrankung der Lungen, welche sich in einer Verengung (Obstruktion) der Atemwege sowie einer Schwellung und Reizung der Wände der kleinen Atemwege äußert (Entzündung). Die sich daraus ergebenden Symptome sind Husten, Keuchen, Engegefühl in der Brust bzw. Schwierigkeiten beim Atmen. Daliresp wird zusätzlich zu Bronchien-erweiternden Mitteln (Bronchodilatoren) angewendet.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Daliresp beachten?

Daliresp darf nicht eingenommen werden:

- wenn Sie allergisch gegen Roflumilast oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie mittelschwere bis schwere Leberprobleme haben.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Daliresp einnehmen.

Plötzlich auftretende Atembeschwerden

Daliresp ist nicht zur Behandlung von plötzlich auftretenden Atembeschwerden (akuter Bronchospasmus) vorgesehen. Zur Behandlung solcher plötzlich auftretender Atemnotanfälle ist es unerlässlich, dass Ihr Arzt Ihnen ein weiteres Arzneimittel verschreibt, mit dem Sie in der Lage sind, diese zu behandeln. Daliresp wird Ihnen in diesen Situationen nicht helfen.

Körpergewicht

Sie sollten ihr Körpergewicht regelmäßig überprüfen. Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie während der Einnahme von Daliresp einen unbeabsichtigten Gewichtsverlust bemerken, der nicht auf eine Diät oder ein Trainings-Programm zurückzuführen ist.

Andere Erkrankungen

Daliresp sollte nicht eingenommen werden, wenn Sie eine oder mehrere der folgenden Erkrankungen haben:

- schwere immunologische Erkrankungen wie HIV Infektion, multiple Sklerose (MS), Lupus erythematodes (LE), progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)
- schwere akute Infektionskrankheiten wie Tuberkulose oder akute Hepatitis
- Krebserkrankungen (ausgenommen Basalzellkarzinomen, eine langsam wachsende Art des Hautkrebses)
- schwere Beeinträchtigungen der Herzfunktion

Die nötige klinische Erfahrung mit Daliresp fehlt für diese Leiden. Sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt, falls bei Ihnen eine der vorstehend genannten Erkrankungen festgestellt wurde.

Ebenfalls begrenzt sind die Erfahrungen bei Patienten, bei denen früher einmal Tuberkulose, virale Hepatitis, Herpes-Infektionen oder Herpes zoster festgestellt wurde. Wenden Sie sich an Ihren Arzt wenn Sie eine der genannten Erkrankungen haben.

Symptome, die auftreten können

Während der ersten Wochen der Behandlung mit Daliresp können Symptome wie Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen oder Kopfschmerzen auftreten. Sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, wenn diese nicht innerhalb der ersten Wochen der Behandlung verschwinden.

Daliresp wird nicht empfohlen bei Patienten, die in der Anamnese ein suizidales Verhalten aufgrund von Depressionen zeigten. Während der Einnahme von Daliresp können weiterhin Schlafstörungen, Angstzustände, Nervosität oder depressive Verstimmungen auftreten. Weisen Sie Ihren Arzt vor der Einnahme von Daliresp darauf hin, falls Sie an diesen Symptomen leiden oder Sie andere Medikamente nehmen, denn diese könnten die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der oben genannten Nebenwirkungen erhöhen. Weisen Sie oder der Pflegende Ihren Arzt ebenso umgehend daraufhin, wenn Sie möglicherweise Stimmungs- oder Verhaltensänderungen oder suizidale Gedanken haben.

Kinder und Jugendliche

Daliresp sollte nicht von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren eingenommen werden.

Einnahme von Daliresp zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, insbesondere

- Arzneimittel, die Theophyllin enthalten (zur Behandlung von Atemwegserkrankungen),
- Arzneimittel zur Behandlung von immunologischen Erkrankungen, z.B. Methotrexat, Azathioprin, Infliximab, Etanercept oder langfristig einzunehmende orale Kortikosteroide.
- Arzneimittel, die Fluvoxamin (Arzneimittel zur Behandlung von Angststörungen und Depressionen), Enoxacin (Arzneimittel zur Behandlung bakterieller Infektionen) oder Cimetidin (Arzneimittel zur Behandlung von Magengeschwüren oder Sodbrennen) enthalten.

Die Wirksamkeit von Daliresp kann reduziert werden, wenn es zusammen mit Rifampicin (ein Antibiotikum) oder mit Phenobarbital, Carbamazepin oder Phenytoin (Arzneimittel, die üblicherweise

zur Behandlung der Epilepsie verschrieben werden) eingenommen wird. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Daliresp kann zusammen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der COPD angewendet werden, wie inhalativen oder oralen Kortikosteroiden oder Bronchodilatoren. Beenden Sie nicht die Anwendung dieser Arzneimittel oder reduzieren Sie nicht deren Dosis ohne Anordnung Ihres Arztes.

Schwangerschaft und Stillzeit

Nehmen Sie Daliresp nicht ein, wenn Sie schwanger sind, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder wenn Sie stillen. Sie sollten während der Behandlung mit diesem Arzneimittel nicht schwanger werden und daher eine wirkungsvolle Verhütungsmethode anwenden, da Daliresp das ungeborene Kind schädigen könnte.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Daliresp enthält Laktose

Bitte nehmen Sie Daliresp daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist Daliresp einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette mit 500 Mikrogramm täglich.

Nehmen Sie die Tablette täglich etwa zur gleichen Tageszeit mit etwas Wasser ein. Die Einnahme ist unabhängig von den Mahlzeiten möglich.

Gegebenenfalls müssen Sie Daliresp über mehrere Wochen einnehmen, bevor es seine vorteilhafte Wirkung entfaltet.

Wenn Sie eine größere Menge Daliresp eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Tabletten als verordnet eingenommen haben, können folgende Symptome auftreten: Kopfschmerzen, Übelkeit, Durchfall, Schwindel, Herzklopfen, Benommenheit, unangenehmes Schwitzen und niedriger Blutdruck. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker. Wenn möglich, nehmen Sie das Arzneimittel und diese Gebrauchsinformation mit.

Wenn Sie die Einnahme von Daliresp vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme der Tablette zur gewohnten Zeit vergessen haben, nehmen Sie die Tablette am selben Tag ein, sobald Sie dies bemerken. Wenn Sie die Einnahme von Daliresp vergessen haben, führen Sie die Behandlung mit der Einnahme der nächsten Tablette am folgenden Tag weiter. Nehmen Sie die Tabletten dann zur gewohnten Zeit ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Daliresp beenden

Zur Erhaltung Ihrer Lungenfunktion ist es wichtig, dass Sie die Behandlung mit Daliresp so lange fortführen, wie es Ihr Arzt Ihnen verschrieben hat, auch wenn Sie keine Beschwerden mehr haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Während der ersten Wochen der Behandlung mit Daliresp können Symptome wie Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen oder Kopfschmerzen auftreten. Sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, wenn diese nicht innerhalb der ersten Wochen der Behandlung verschwinden.

Manche Nebenwirkungen können schwerwiegend sein. In klinischen Studien und nach der Markteinführung wurde in seltenen Fällen über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten (einschließlich Suizid) berichtet. Bitte informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich wenn Sie suizidale Gedanken haben. Auch können Schlaflosigkeit (häufig), Ängstlichkeit (gelegentlich), Nervosität (selten), Panikattacke (selten) oder Depression (selten) auftreten.

Gelegentlich treten allergische Reaktionen auf. Allergische Reaktionen können die Haut betreffen und in seltenen Fällen zur Schwellung von Augenlidern, Gesicht, Lippen und Zunge, zu Atemproblemen, einem Blutdruckabfall und beschleunigtem Herzschlag führen. Sollte eine allergische Reaktion auftreten, nehmen Sie keine weiteren Tabletten mehr ein und informieren Sie sofort Ihren Arzt oder wenden Sie sich an die Notaufnahme des nächsten Krankenhauses. Nehmen Sie diese Packungsbeilage und/oder die Tabletten mit, damit eine umfassende Information ihrer aktuellen Medikation vorliegt.

Andere Nebenwirkungen schließen folgende ein:

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen
- Gewichtsverlust, verminderter Appetit
- Kopfschmerzen.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Zittern; Schwindel; Benommenheit
- Gefühl von beschleunigtem oder unregelmäßigem Herzschlag (Palpitationen)
- Gastritis; Erbrechen
- Rückfluss von Magensäure in die Speiseröhre (saures Aufstoßen); Magenverstimmung;
- Hautrötung
- Muskelschmerzen, Muskelschwäche oder Muskelkrämpfe
- Rückenschmerzen
- Schwächegefühl, Müdigkeit; Unwohlsein.

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Vergrößerung der männlichen Brust
- verringerter Geschmackssinn
- Atemwegsinfektionen (ausgenommen Lungenentzündung)
- Blut im Stuhl; Verstopfung
- Erhöhung der Leber- oder Muskelenzyme (nachweisbar durch Bluttests)
- Quaddeln (Urtikaria).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Daliresp aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach „Verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Daliresp enthält

- Eine Filmtablette (Tablette) enthält 500 Mikrogramm Roflumilast als Wirkstoff.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Kern: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Povidon (K90), Magnesiumstearat (Ph.Eur.).
 - Überzug: Hypromellose, Macrogol 4000, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172).

Wie Daliresp aussieht und Inhalt der Packung

Daliresp 500 Mikrogramm Filmtabletten sind gelbe, D-förmige Filmtabletten mit einem einseitig eingepägten „D“, die jeweils 500 Mikrogramm Wirkstoff enthalten.

Daliresp ist in Packungen mit 10, 30 oder 90 Filmtabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

Hersteller

Takeda GmbH
Betriebsstätte Oranienburg
Lehnitzstraße 70–98
16515 Oranienburg
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

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 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.