

DODATAK I

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Lijek koji više nije odobren

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Daliresp 500 mikrograma filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 500 mikrograma roflumilasta.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 188,72 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Žuta, filmom obložena tableta u obliku slova D od 9 mm, s utisnutim „D“ s jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Daliresp je indiciran za terapiju održavanja teške kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB) (postbronhodilatacijski FEV₁ manji od 50% predviđenog) povezane s kroničnim bronhitisom kod odraslih bolesnika s učestalim egzacerbacijama u anamnezi, kao dodatak liječenju bronhodilatatorima.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je 500 mikrograma (jedna tableta) roflumilasta jedanput na dan.

Daliresp je ponekad potrebno uzimati više tjedana da bi se postigao učinak (vidjeti dio 5.1). U kliničkim ispitivanjima ispitana je primjena Dalirespa u trajanju do godine dana.

Posebne populacije bolesnika

Stariji

Nije potrebna prilagodba doze.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze.

Oštećenje funkcije jetre

Klinički podaci o primjeni Dalirespa kod bolesnika s blagim oštećenjem jetre klasificiranim kao Child-Pugh A nisu dovoljni da bi se preporučilo smanjenje doze (vidjeti dio 5.2), stoga Daliresp kod tih bolesnika treba koristiti uz oprez.

Bolesnici s umjerenim i teškim oštećenjem jetre klasificiranim kao Child-Pugh B ili C ne smiju uzimati Daliresp (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijski bolesnici

Nema relevantne primjene Dalirespa u pedijatrijskoj populaciji (do 18 godina) u indikaciji KOPB-a.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Tablete treba progutati s vodom svaki dan u isto vrijeme. Tablete se mogu uzimati s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Umjereno ili teško oštećenje jetre (Child-Pugh B ili C).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnike treba obavijestiti o rizicima Dalirespa i mjerama predostrožnosti za sigurnu primjenu, te im prije početka terapije uručiti karticu za bolesnike.

Lijekovi za hitno ublažavanje simptoma

Daliresp nije indiciran kao lijek za hitno ublažavanje akutnog bronhospazma.

Smanjenje tjelesne težine

U jednogodišnjim ispitivanjima (M2-124, M2-125) kod bolesnika liječenih roflumilastom češće je primijećen gubitak tjelesne težine u odnosu na one koji su uzimali placebo. Nakon prekida terapije roflumilastom većina bolesnika se vratila na početnu tjelesnu težinu nakon 3 mjeseca.

Kod bolesnika niske tjelesne težine potrebno je na svakoj kontrolnoj posjeti provjeriti tjelesnu težinu.

Bolesnicima treba savjetovati da se redovito važu. U slučaju neobjašnjivog i klinički značajnog gubitka tjelesne težine potrebno je prekinuti uzimanje roflumilasta i nastaviti praćenje tjelesne težine.

Posebna klinička stanja

Zbog nedostatnog iskustva roflumilast ne treba uvesti, ili postojeću terapiju roflumilastom treba prekinuti, kod bolesnika s teškim imunološkim oboljenjima (npr. HIV-infekcijom, multiplom sklerozom, eritemskim lupusom, progresivnom multifokalnom encefalopatijom), teškim akutnim zaraznim bolestima, karcinomom (osim bazocelularnog karcinoma) ili bolesnika koji se liječe imunosupresivnim lijekovima (npr. metotreksatom, azatioprinom, infliksimabom, etanerceptom, ili dugotrajno uzimaju oralne kortikosteroide; ograničenje se ne odnosi na kratkotrajnu sustavnu primjenu kortikosteroida). Iskustva kod bolesnika s latentnim infekcijama poput tuberkuloze, virusnog hepatitisa, infekcije herpes virusom ili herpes zosterom su ograničena.

Primjena Dalirespa kod bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca (NYHA stupnjevi 3 i 4) nije ispitana te se liječenje takvih bolesnika ne preporučuje.

Psihijatrijski poremećaji

Roflumilast je povezan s povećanim rizikom psihijatrijskih poremećaja poput nesаницe, tjeskobe, nervoze i depresije. Kod bolesnika sa ili bez prethodne depresije su, najčešće u prvim tjednima liječenja, zabilježeni rijetki primjeri suicidalnih misli i ponašanja uključujući i suicid (vidjeti dio 4.8). Kod bolesnika s poznatim prijašnjim ili sadašnjim psihijatrijskim simptomima, kao i kod onih kojima je potrebno liječenje drugim lijekovima koji mogu izazvati psihijatrijske poremećaje, treba procijeniti rizike i koristi uvođenja ili nastavljanja terapije roflumilastom. Roflumilast se ne preporučuje bolesnicima koji u povijesti bolesti imaju depresiju povezanu sa suicidalnim mislima ili ponašanjem. Bolesnike i osobe koje o njima brinu treba upozoriti da obavijeste liječnika o promjeni ponašanja ili raspoloženja te o bilo kakvim suicidalnim mislima. Ako dođe do pojave novih ili pogoršanja postojećih psihijatrijskih simptoma ili ako se prepoznaju suicidalne misli ili ponašanje, preporučuje se prekinuti liječenje roflumilastom.

Trajna nepodnošljivost

Iako se nuspojave poput proljeva, mučnine, abdominalne boli i glavobolje uglavnom javljaju u prvim tjednima liječenja i zatim većinom nestaju, opravdanost liječenja roflumilastom treba revidirati u slučaju trajne nepodnošljivosti. To može biti slučaj kod posebnih skupina bolesnika kod kojih je izloženost lijeku povećana, poput žena crne rase koje ne puše (vidjeti dio 5.2) ili bolesnika koji se istodobno liječe inhibitorima CYP1A2/2C19/3A4 (kao što su fluvoksamin i cimetidin) ili inhibitorom CYP1A2/3A4 enoksacinom (vidjeti dio 4.5).

Tjelesna težina <60 kg

Liječenje roflumilastom može povećati rizik za poremećaje spavanja (uglavnom nesanice) u bolesnika s početnom tjelesnom težinom <60 kg, zbog povećane ukupne inhibicijske aktivnosti PDE4 koja je zabilježena u tih bolesnika (vidjeti dio 4.8).

Teofilin

Nema kliničkih podataka koji podržavaju istodobno liječenje teofilinom u terapiji održavanja. Stoga se istodobna primjena s teofilinom ne preporučuje.

Laktoza

Daliresp tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Značajni korak u metabolizmu roflumilasta je N-oksidacija roflumilasta u roflumilast N-oksida na CYP3A4 i CYP1A2. I roflumilast i roflumilast N-oksida snažno inhibiraju fosfodiesterazu 4 (PDE4). Stoga se smatra da je nakon primjene roflumilasta ukupna inhibicija PDE4 posljedica zajedničkog djelovanja i roflumilasta i roflumilast N-oksida. Ispitivanja interakcija s inhibitorom CYP1A2/3A4 enoksacinom i inhibitorima CYP1A2/2C19/3A4 cimetidinom i fluvoksaminom rezultirala su porastom ukupne inhibicijske aktivnosti PDE4 za 25% s enoksacinom, 47% sa cimetidinom i 59% s fluvoksaminom. Ispitivana doza fluvoksamina bila je 50 mg. Istodobno uzimanje roflumilasta s tim djelatnim tvarima može dovesti do povećane izloženosti lijeku i trajne nepodnošljivosti. U tom slučaju treba ocijeniti opravdanost terapije (vidjeti dio 4.4).

Pri istodobnoj primjeni s rifampicinom, induktorom enzima citokrom P450, inhibicijska aktivnost PDE4 se smanjila za 60%. Stoga se istodobnom primjenom snažnih induktora citokroma P450 (npr. fenobarbitala, karbamazepina, fenitoina) može smanjiti terapijsko djelovanje roflumilasta. Zbog toga, liječenje roflumilastom se ne preporučuje kod bolesnika koji primaju jake induktore enzima citokroma P450.

Klinička ispitivanja interakcija s CYP3A4 inhibitorima eritromicinom i ketokonazolom pokazala su povećanje ukupne inhibicijske aktivnosti PDE4 za 9%. Pri istodobnoj primjeni s teofilinom ukupna inhibicijska aktivnost PDE4 povećala se za 8% (vidjeti dio 4.4). U ispitivanjima interakcija s oralnim kontraceptivom koji sadrži gestoden i etinilestradiol ukupna inhibicijska aktivnost PDE4 povećala se za 17%. Kod bolesnika koji primaju ove djelatne tvari nije potrebna prilagodba doze.

Nisu zabilježene interakcije s inhalacijskim salbutamolom, formoterolom i budezonidom, kao ni s oralnim montelukastom, digoksinom, varfarinom, sildenafilom i midazolamom.

Istodobnom primjenom s antacidom (koji sadrži aluminijev hidroksid i magnezijev hidroksid) ne mijenjaju se apsorpcija i farmakokinetika roflumilasta ili njegovog N-oksida.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi

Ženama u reproduktivnoj dobi treba savjetovati da tijekom liječenja koriste učinkovitu metodu kontracepcije. roflumilast se ne preporučuje ženama u reproduktivnoj dobi koje ne koriste kontracepciju.

Trudnoća

Podaci o primjeni roflumilasta u trudnica su ograničeni.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti roflumilast tijekom trudnoće.

Dokazano je da kod skotnih štakora roflumilast prolazi posteljicu.

Dojenje

Dostupni farmakokinetički podaci u životinja pokazuju da se roflumilast i njegovi metaboliti izlučuju u mlijeku. Rizik za dojenče se ne može isključiti. Roflumilast se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

U ispitivanju spermatogeneze kod ljudi, 500 mikrograma roflumilasta nije tijekom tromjesečnog razdoblja liječenja te tromjesečnog razdoblja nakon prestanka terapije, imalo utjecaja na obilježja sperme ili spolne hormone.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Daliresp ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima kod bolesnika s KOPB-om, približno 16% bolesnika liječenih Dalirespom imalo je nuspojave (u usporedbi s 5% na placebo). Najčešće prijavljene nuspojave bile su proljev (5,9%), smanjenje tjelesne težine (3,4%), mučnina (2,9%), bol u trbuhu (1,9%) i glavobolja (1,7%). Većina nuspojava bile su blage do umjerene. Uglavnom su se javljale u prvim tjednima liječenja i pretežno su se povlačile u nastavku liječenja.

Tablični prikaz nuspojava

U tablici u nastavku, nuspojave su razvrstane prema MedDRA kategorijama učestalosti:

Vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka).

Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1. Nuspojave roflumilasta u kliničkim ispitivanjima KOPB i prema iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet

Učestalost	Često	Manje često	Rijetko
Organski sustav			
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost	angioedem
Endokrini poremećaji			ginekomastija
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjenje težine smanjenje teka		
Psihijatrijski poremećaji	nesanica	anksioznost	suicidalne misli i ponašanje* depresija nervoza napadaj panike
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	tremor vrtoglavica omaglica	disgeuzija
Srčani poremećaji		palpitacije	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			infekcije dišnog sustava (osim pneumonije)
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje mučnina bol u trbuhu	gastritis povraćanje gastroezofagealna refluksna bolest dispepsija	hematohezijska konstipacija
Poremećaji jetre i žuči			povišena gama GT povišena aspartat aminotransferaza (AST)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip	urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		grčevi i slabost mišića mialgija bol u leđima	povišena kreatinin fosfokinaza (CPK) u krvi
Opći poremećaji i poremećaji na mjestu primjene		malaksalost astenija umor	

Opis odabranih nuspojava

* U kliničkim ispitivanjima i iskustvu s lijekom nakon stavljanja u promet zabilježeni su rijetki primjeri suicidalnih misli i ponašanja uključujući i suicid. Bolesnike i osobe koje o njima brinu treba uputiti da se obrate liječniku u slučaju bilo kakvih suicidalnih misli (vidjeti također dio 4.4).

Druge posebne populacije

U ispitivanju RO-2455-404-RD zabilježena je veća incidencija poremećaja spavanja (uglavnom nesаницe) u bolesnika u dobi od ≥ 75 godina koji su liječeni roflumilastom u usporedbi s onima koji su uzimali placebo (3,9% naspram 2,3%). Incidencija je bila veća i u bolesnika mlađih od 75 godina liječenih roflumilastom u usporedbi s onima koji su uzimali placebo (3,1% naspram 2,0%).

U ispitivanju RO-2455-404-RD zabilježena je veća incidencija poremećaja spavanja (uglavnom nesаницe) u bolesnika s početnom tjelesnom težinom < 60 kg koji su liječeni roflumilastom u usporedbi s

onima koji su uzimali placebo (6,0% naspram 1,7%). Incidencija je u bolesnika s početnom tjelesnom težinom ≥ 60 kg bila 2,5% naspram 2,2%, kad se usporede oni koji su liječeni roflumilastom i oni koji su uzimali placebo.

Istodobna primjena s dugodjelujućim muskarinskim antagonistima (LAMA)

U ispitivanju RO-2455-404-RD je u bolesnika koji su istodobno uzimali roflumilast i dugodjelujuće muskarinske antagoniste (engl. *long acting muscarinic antagonists*, LAMA) uz inhalacijske kortikosteroide (engl. *inhaled corticosteroids*, ICS) i dugodjelujuće β_2 agoniste (engl. *long acting B2 agonists*, LABA) zabilježena veća incidencija smanjenja težine, smanjenog apetita, glavobolje i depresije u usporedbi s onima koji su istodobno uzimali samo roflumilast, ICS i LABA. Razlika u incidenciji između roflumilasta i placeba bila je kvantitativno veća uz istodobni LAMA za smanjenje težine (7,2% naspram 4,2%), smanjeni apetit (3,7 naspram 2,0), glavobolju (2,4% naspram 1,1%) i depresiju (1,4% naspram -0,3%).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

U ispitivanjima faze I sljedeći su se simptomi učestalije javljali nakon jednokratnih peroralnih doza od 2500 mikrograma i jedne jednokratne doze od 5000 mikrograma (deset puta veća doza od preporučene): glavobolja, gastrointestinalne smetnje, omaglica, palpitacije, osamućenost, hladan, ljepljivi znoj i arterijska hipotenzija.

Zbrinjavanje

U slučaju predoziranja preporučuje se primjereno potporno liječenje. Budući da se roflumilast opsežno veže za proteine, nije vjerojatno da se može ukloniti dijalizom. Nije poznato može li se ukloniti peritonealnom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih puteva, ostali sustavni lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih puteva, ATK oznaka: R03DX07

Mehanizam djelovanja

Roflumilast je inhibitor PDE4, nesteroidna protuupalna djelatna tvar dizajnirana da djeluje i na sistemsku i na plućnu upalu povezanu s KOPB-om. Mehanizam djelovanja se temelji na inhibiciji PDE4, glavnog enzima koji metabolizira ciklički adenozin monofosfat (cAMP) i prisutan je u strukturnim i upalnim stanicama važnim za patogenezu KOPB-a. Roflumilast podjednako snažno inhibira PDE4A, 4B i 4D varijante u nanomolarnom rasponu. Afinitet za PDE4C je 5 do 10 puta niži. Jednaki mehanizam djelovanja i selektivnost vrijede i za roflumilast N-oksidi koji je glavni aktivni metabolit roflumilasta.

Farmakodinamički učinci

Inhibicija PDE4 dovodi do povišene razine staničnog cAMP i u eksperimentalnim modelima ublažava KOPB-om uzrokovane poremećaje leukocita, glatkih mišića u dišnim putovima i plućnim žilama, endotela i epitelnih stanica dišnih puteva te fibroblasta. Nakon *in vitro* stimulacije ljudskih neutrofila, monocita, makrofaga ili limfocita, roflumilast i roflumilast N-oksidi zaustavljaju oslobađanje upalnih

posrednika poput leukotriena B₄, reaktivnih oblika kisika, faktora nekroze tumora α , interferona γ i granzima B.

Kod bolesnika s KOPB-om roflumilast je smanjio broj neutrofila u sputumu. Nadalje, kod zdravih dobrovoljaca roflumilast je smanjio priljev neutrofila i eozinofila u dišne putove nakon primjene endotoksina.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U dva jednaka potvrdna jednogodišnja ispitivanja (M2-124 i M2-125) i dva dodatna šestomjesečna ispitivanja (M2-127 i M2-128) ukupno je randomizirano 4768 bolesnika, od kojih je 2374 liječeno roflumilastom. Ispitivanja su bila s paralelnim skupinama, dvostruko slijepa, kontrolirana placebom.

U jednogodišnjim ispitivanjima sudjelovali su bolesnici s teškim do vrlo teškim KOPB-om u anamnezi [FEV₁ (forsirani ekspiratorni volumen u jednoj sekundi) \leq 50% predviđenog] povezanim s kroničnim bronhitisom, s barem jednom dokumentiranom egzacerbacijom u proteklih godinu dana te sa simptomima kašlja i produkcije sputuma. U ispitivanju je bila dopuštena primjena dugodjelujućih beta-agonista (engl. *long-acting beta-agonists*, LABA) i koristilo ih je oko 50% ispitanika. Kratkodjelujući antikolinergici (engl. *short-acting anticholinergics*, SAMA) bili su dopušteni bolesnicima koji nisu uzimali LABA. Lijekovi za hitno ublažavanje simptoma (salbutamol ili albuterol) mogli su se uzimati prema potrebi. Primjena inhalacijskih kortikosteroida i teofilina tijekom ispitivanja nije bila dopuštena. U ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici bez egzacerbacija u anamnezi.

U objedinjenoj analizi jednogodišnjih ispitivanja M2-124 i M2-125 roflumilast od 500 mikrograma jedanput na dan značajno je poboljšao plućnu funkciju u usporedbi s placebom, prosječno za 48 ml (predbronhodilatacijski FEV₁, primarni ishod, $p < 0,0001$), te za 55 ml (postbronhodilatacijski FEV₁, $p < 0,0001$). Poboljšanje plućne funkcije bilo je očito pri prvoj kontrolnoj posjeti nakon 4 tjedna i održalo se tijekom godine dana (kraj razdoblja liječenja). Stopa (po bolesniku po godini) umjerenih egzacerbacija (koje zahtijevaju uvođenje sistemskih glukokortikoida) ili teških egzacerbacija (koje dovode do hospitalizacije i/ili smrti) bila je nakon godine dana 1,142 uz roflumilast i 1,374 uz placebo, što odgovara relativnom smanjenju rizika od 16,9% (95% CI: 8,2% do 24,8%) (primarni ishod $p = 0,0003$). Učinak je bio jednak bez obzira na prethodno liječenje inhalacijskim kortikosteroidima ili temeljno liječenje s LABA. U podskupini bolesnika s anamnezom učestalih egzacerbacija (barem 2 egzacerbacije u posljednjih godinu dana), stopa egzacerbacija bila je 1,526 s roflumilastom i 1,941 s placebom, što odgovara relativnom smanjenju rizika od 21,3% (95% CI: 7,5% do 33,1%). Roflumilast nije značajno smanjio stopu egzacerbacija u odnosu na placebo u podskupini bolesnika s umjerenim KOPB-om.

Smanjenje umjerenih i teških egzacerbacija s roflumilastom i LABA u usporedbi s placebom i LABA prosječno je iznosilo 21% ($p = 0,0011$). Odgovarajuće smanjenje egzacerbacija kod bolesnika bez istodobne primjene LABA prosječno je iznosilo 15% ($p = 0,0387$). Broj bolesnika sa smrtnim ishodom bez obzira na uzrok bio je jednak u skupinama liječenim placebom ili roflumilastom (42 smrti u svakoj skupini; 2,7% u svakoj skupini; objedinjena analiza).

U dva suportivna jednogodišnja ispitivanja (M2-111 i M2-112) uključeno je i randomizirano ukupno 2690 bolesnika. Suprotno dvama potvrdnim ispitivanjima, kronični bronhitis i egzacerbacije KOPB-a nisu bili uvjet za uključivanje bolesnika. Inhalacijske kortikosteroide koristilo je 809 (61%) bolesnika liječenih roflumilastom, dok LABA i teofilin nisu bili dopušteni. Roflumilast od 500 mikrograma jedanput na dan značajno je poboljšao plućnu funkciju u odnosu na placebo, prosječno za 51 ml (predbronhodilatacijski FEV₁, $p < 0,0001$), te za 53 ml (postbronhodilatacijski FEV₁, $p < 0,0001$). Stopa egzacerbacija (definiranih po protokolu) nije se u pojedinačnim ispitivanjima na roflumilastu značajno smanjila (relativno smanjenje rizika 13,5% u ispitivanju M2-111 i 6,6% u ispitivanju M2-112; p nije značajno). Stopa nuspojava bila je neovisna o istodobnom liječenju inhalacijskim kortikosteroidima.

Dva šestomjesečna suportivna ispitivanja (M2-127 i M2-128) uključila su bolesnike s dijagnozom KOPB-a postavljenom barem 12 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje. U oba ispitivanja sudjelovali su i umjereni i teški bolesnici s ireverzibilnom opstrukcijom dišnih puteva i FEV₁ između 40% i 70% od predviđenog. Roflumilast ili placebo dodani su kontinuiranoj terapiji dugodjelujućim bronhodilatatorom,

odnosno salmeterolu u ispitivanju M2-127 ili tiotropiju u ispitivanju M2-128. U dva šestomjesečna ispitivanja predbronhodilatacijski FEV₁ značajno je povećan za 49 ml (primarni ishod, p<0,0001) povrh bronhodilatacijskog učinka istodobnog liječenja salmeterolom u ispitivanju M2-127, te za 80 ml (primarni ishod, p<0,0001) dodatno na istodobno liječenje tiotropijem u ispitivanju M2-128.

Ispitivanje RO-2455-404-RD bilo je jednogodišnje ispitivanje u bolesnika s KOPB-om s početnim (predbronhodilatacijski) FEV₁ <50% od predviđene normalne vrijednosti i učestalim egzacerbacijama u anamnezi. Ispitivanje je ocijenilo učinak roflumilasta na stopu egzacerbacija KOPB-a u bolesnika liječenih fiksnom kombinacijom LABA i inhalacijskih kortikosteroida, u usporedbi s placebom. Dvostruko-slijepo je randomizirano ukupno 1935 bolesnika, a za trajanja ispitivanja je približno 70% također primjenjivalo dugodjelujuće muskarinske antagoniste (LAMA). Primarni ishod je bio smanjenje stope umjerenih ili teških egzacerbacija KOPB-a po bolesniku po godini. Kao ključni sekundarni ishodi ocijenjene su stopa teških egzacerbacija KOPB-a i promjene FEV₁.

Tablica 2. Sažetak ishoda egzacerbacija KOPB-a u ispitivanju RO-2455-404-RD

Kategorija egzacerbacije	Model analize	Roflumilast (N=969) Stopa (n)	Placebo (N=966) Stopa (n)	Omjer roflumilast/placebo			Dvostrana p-vrijednost
				Omjer stope	Promjena (%)	95% CI	
Umjereni ili teški	Poissonova regresija	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753, 1,002	0,0529
Umjereni	Poissonova regresija	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775, 1,078	0,2875
Teški	negativna binomna regresija	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601, 0,952	0,0175

Zabilježen je trend smanjenja umjerenih i teških egzacerbacija u ispitanika liječenih roflumilastom u usporedbi s onima koji su uzimali placebo tijekom 52 tjedna, koji nije dosegao statističku značajnost (tablica 2). Unaprijed definirana analiza osjetljivosti primjenom negativnog binomnog regresijskog modela pokazala je statistički značajnu razliku od -14,2% (omjer stope: 0,86; 95% CI: 0,74 do 0,99).

U Poissonovoj regresijskoj analizi ispitanika koji su završili liječenje prema planu ispitivanja omjer stope bio je 0,81 (95% CI: 0,69 do 0,94), dok je u Poissonovoj regresijskoj analizi nesigificantne osjetljivosti ispitanika predviđenih za liječenje a koji su istupili iz ispitivanja omjer stope bio 0,89 (95% CI: 0,77 do 1,02).

Smanjenja su postignuta u podskupini bolesnika koji su istodobno liječeni s LAMA (omjer stope: 0,88; 95% CI: 0,75 do 1,04) i podskupini bolesnika koji nisu liječeni s LAMA (omjer stope: 0,83; 95% CI: 0,62 do 1,12).

Stopa teških egzacerbacija bila je niža u cjelokupnoj skupini bolesnika (omjer stope: 0,76; 95% CI: 0,60 do 0,95) sa stopom od 0,24 po bolesniku/godini u usporedbi sa stopom od 0,32 po bolesniku/godini u bolesnika koji su uzimali placebo. Slično smanjenje ostvareno je u podskupini bolesnika koji su istodobno liječeni LAMA-om (omjer stope: 0,77; 95% CI: 0,60 do 0,99) i u podskupini bolesnika koji nisu liječeni LAMA-om (omjer stope: 0,71; 95% CI: 0,42 do 1,20).

Roflumilast je poboljšao plućnu funkciju nakon 4 tjedna (održana tijekom 52 tjedna).

Postbronhodilatacijski FEV₁ povećao se za 52 ml u skupini koja je uzimala roflumilast (95% CI: 40, 65 ml) i smanjio za 4 ml u skupina koja je uzimala placebo (95% CI: -16,9 ml). Postbronhodilatacijski FEV₁ pokazao je klinički značajno poboljšanje u korist roflumilasta za 56 ml u odnosu na placebo (95% CI: 38,73 ml).

Tijekom dvostruko-slijepog razdoblja liječenja zbog bilo kojeg razloga je umrlo 17 (1,8%) bolesnika iz skupine koja je uzimala roflumilast i 18 (1,9%) bolesnika u skupini koja je uzimala placebo, a 7 (0,7%) iz svake skupine umrlo je zbog egzacerbacije KOPB-a. Udio bolesnika koji su imali barem jedan štetan učinak tijekom razdoblja liječenja iznosio je 648 (66,9%) u skupini na roflumilastu, te 572 (59,2%) u skupini na placebo. Nuspojave zabilježene u ispitivanju RO-2455-404-RD bile su u skladu s onima već zabilježenim u dijelu 4.8.

Od uzimanja ispitivanog lijeka je iz bilo kojeg razloga odustao veći udio bolesnika na roflumilastu (27,6%) nego na placebo (19,8%) (omjer rizika: 1,40; 95% CI: 1,19 do 1,65). Glavni razlozi za prijevremeno istupanje iz ispitivanja bili su povlačenje pristanka i prijavljeni štetni događaji.

Pedijatrijski bolesnici

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja roflumilasta u svim podskupinama pedijatrijske populacije u indikaciji kronične opstruktivne bolesti pluća (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Roflumilast se kod ljudi opsežno metabolizira uz stvaranje glavnog farmakodinamički aktivnog metabolita, roflumilast N-oksida. Budući da i roflumilast i roflumilast N-oxid pridonose inhibicijskoj aktivnosti PDE4 *in vivo*, farmakokinetički podaci odražavaju ukupnu inhibicijsku aktivnost PDE4 (odnosno ukupnu izloženost roflumilastu i roflumilast N-oksidu).

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost roflumilasta nakon peroralne primjene 500 mikrograma je približno 80%. Maksimalna koncentracija roflumilasta u plazmi najčešće se postiže približno jedan sat nakon unosa (u rasponu od 0,5 do 2 sata) natašte. Maksimalna koncentracija metabolita N-oksida postiže se nakon otprilike osam sati (u rasponu od 4 do 13 sati). Unos hrane ne utječe na ukupnu inhibicijsku aktivnost PDE4, ali odgađa vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije (t_{max}) roflumilasta za jedan sat i smanjuje C_{max} za približno 40%. Međutim, C_{max} i t_{max} roflumilast N-oksida ostaju neizmijenjeni.

Distribucija

Vežanje za proteine plazme roflumilasta je oko 99%, a njegovog N-oxid metabolita 97%. Volumen distribucije jednokratne doze od 500 mikrograma roflumilasta je oko 2,9 l/kg. Zbog fizikalno-kemijskih značajki roflumilast se lako distribuira do organa i tkiva uključujući masno tkivo miševa, hrčaka i štakora. Ranu fazu distribucije s naglašenim prodiranjem u tkiva slijedi eliminacijska faza iz masnog tkiva, najvjerojatnije zbog obilne razgradnje roflumilasta u roflumilast N-oxid. Ispitivanja na štakorima s radiooznačenim roflumilastom pokazuju slabi prolaz kroz krvno-moždanu barijeru. Nema dokaza specifične akumulacije ili retencije roflumilasta ili njegovih metabolita u organima ili masnom tkivu.

Biotransformacija

Roflumilast se opsežno metabolizira reakcijama faze I (preko citokroma P450) i reakcijama faze II (konjugacijom). Metabolit N-oxid je glavni metabolit nađen u ljudskoj plazmi. Plazmatski AUC (engl. *area under the curve*) metabolita N-oksida je prosječno oko 10 puta veći od plazmatskog AUC-a roflumilasta. Stoga se smatra da N-oxid ima ključnu ulogu u ukupnoj inhibicijskoj aktivnosti PDE4 *in vivo*.

In vitro ispitivanja i klinička ispitivanja interakcija pokazuju da se metabolizam roflumilasta u njegov N-oxid metabolit odvija posredstvom CYP1A2 i 3A4. Temeljem *in vitro* rezultata na ljudskim jetrenim mikrosomima, terapijske plazmatske koncentracije roflumilasta i roflumilast N-oksida ne inhibiraju CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 ili 4A9/11. Stoga je mala vjerojatnost klinički značajnih interakcija s lijekovima koji se metaboliziraju tim P450 izoenzimima. Uz to, *in vitro* ispitivanja pokazala su da roflumilast ne inducira CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 i 3A4/5, te tek slabo inducira CYP2B6.

Eliminacija

Klirens plazme nakon kratkotrajne intravenozne infuzije roflumilasta iznosi oko 9,6 l/h. Nakon peroralne primjene srednji efektivni poluvijek roflumilasta i njegovog N-oksida metabolita u plazmi je približno 17, odnosno 30 sati. Koncentracije roflumilasta i njegovog N-oksida metabolita u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postižu se nakon približno 4 dana za roflumilast, odnosno 6 dana za roflumilast N-oksida, uz doziranje jedanput na dan. Nakon intravenske ili peroralne primjene radiooznačenog roflumilasta oko 20% radioaktivnosti izlučeno je fecesom i 70% u mokraći u obliku neaktivnih metabolita.

Linearnost/Nelinearnost

Farmakokinetike roflumilasta i njegovog N-oksida metabolita proporcionalne su dozi u rasponu doza od 250 mikrograma do 1000 mikrograma.

Posebne populacije bolesnika

Kod starijih osoba, žena i pripadnika rasa drugačijih od bijele, ukupna inhibicijska aktivnost PDE4 je povećana. Ukupna inhibicijska aktivnost PDE4 kod pušača je nešto niža. Nijedno od tih odstupanja ne smatra se klinički značajnim. Kod tih bolesnika nije potrebno prilagođavati dozu. U slučaju preklapanja više čimbenika, primjerice kod žena crne rase koje ne puše, moguća je povećana izloženost i trajna nepodnošljivost lijeka. U tom slučaju treba ocijeniti opravdanost liječenja roflumilastom (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanju RO-2455-404-RD, inhibicijska aktivnost PDE4 određena na temelju *ex vivo* nevezane frakcije bila je, u usporedbi s cjelokupnom populacijom, 15% viša u bolesnika u dobi od ≥ 75 godina, te 11% viša u bolesnika s početnom tjelesnom težinom < 60 kg (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje bubrega

Kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 10-30 ml/min) ukupna inhibicijska aktivnost PDE4 smanjena je za 9%. Prilagodba doze nije potrebna.

Oštećenje jetre

Farmakokinetika roflumilasta od 250 mikrograma jedanput na dan ispitana je na 16 bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre klasificiranim kao Child-Pugh A i B. Kod bolesnika s Child-Pugh A ukupna inhibicijska aktivnost PDE4 bila je povećana za oko 20%, a kod bolesnika s Child-Pugh B za oko 90%. Simulacije predviđaju proporcionalnost između roflumilasta od 250 i 500 mikrograma kod bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Kod bolesnika s Child-Pugh A potreban je oprez (vidjeti dio 4.2). Bolesnici s umjerenim i teškim oštećenjem jetre klasificiranim kao Child-Pugh B ili C ne smiju uzimati roflumilast (vidjeti dio 4.3).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema dokaza o potencijalu za imunotoksičnost, senzibilizaciju kože ili fototoksičnost.

Kod štakora je uočeno blago smanjenje plodnosti mužjaka povezano s toksičnim djelovanjem na epididimis. Kod drugih vrsta glodavaca, ali i drugih vrsta ne-glodavaca poput majmuna, nisu zabilježeni znakovi toksičnog djelovanja na epididimis ili promjene osobina sjemena unatoč višim izloženostima.

U jednom od dva ispitivanja embriofetalnog razvoja štakora pri dozama pri kojima se javlja toksično djelovanje na ženke primijećena je povećana incidencija nepotpunog okoštavanja lubanje. U jednom od tri ispitivanja plodnosti i embriofetalnog razvoja štakora primijećeni su postimplantacijski prekidi trudnoće. Kod kunića nije bilo postimplantacijskih gubitaka. Kod miševa je opaženo produljenje trajanja gestacije.

Značaj tih opažanja za ljude nije poznat.

Većina značajnih rezultata u ispitivanjima sigurnosne farmakologije i toksičnosti javljala se pri dozama i izloženosti višima od onih koje se očekuju u kliničkoj primjeni. Uglavnom se radilo o gastrointestinalnoj nepodnošljivosti (npr. povraćanje, pojačano lučenje želučane kiseline, želučane erozije, upale crijeva) i srčanim nalazima (npr. fokalna krvarenja, odlaganje hemosiderina i infiltracije limfocitnih stanica u desnom atriju pasa te smanjenje krvnog tlaka i porast frekvencije srca kod štakora, zamoraca i pasa).

Toksično djelovanje na sluznicu nosa specifično za glodavce opaženo je u ispitivanjima toksičnosti uzastopnih doza i kancerogenosti. Čini se da je izazvano s ADCP (4-amino-3,5-dikloropiridin) N-oksid intermedijarnim spojem koji se specifično stvara u olfaktornoj sluznici glodavaca i kod tih vrsta (npr. kod miša, štakora i hrčka) ima specifični afinitet za vezanje.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra

laktoza hidrat
kukuruzni škrob
povidon (K90)
magnezijev stearat

Ovojnica

hipromeloza
makrogol 4000
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PVDC aluminijski blisteri u pakiranjima s 10, 30 ili 90 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Lijek koji više nije odobren

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/668/001-003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. veljače 2011.
Datum posljednje obnove: 24. travnja 2015

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

Lijek koji više nije odobren

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Takeda GmbH
Proizvodno mjesto Oranienburg
Lehnitzstrasse 70-98
D-16515 Oranienburg
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EUDR popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjenje u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim dopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dogovoriti sadržaj i oblik obnovljenih edukacijskih materijala s nadležnim nacionalnim tijelom.

Nositelj odobrenja će osigurati da svi zdravstveni djelatnici za koje se očekuje da će propisivati Daliresp dobiju obnovljeni edukacijski paket.

Edukacijski paket treba sadržavati sljedeće:

- Sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku za Daliresp
- Edukacijski materijal za liječnike
- Kopije kartice za bolesnike za uručiti bolesnicima prije nego dobiju Daliresp

Edukacijski materijal za propisivače treba uključivati informacije o sljedećim ključnim elementima:

- Specifičnu odobrenu indikaciju.
- Činjenicu da Daliresp nije indiciran za liječenje bolesnika s KOPB-om koji ne odgovaraju odobrenoj indikaciji, niti za bolesnike s astmom ili deficijencijom alfa-1 antitripsina.
- Potrebu da se bolesnike upozori na rizike Dalirespa i mjere opreza za sigurnu primjenu uključujući:
 - Rizik smanjenja težine kod bolesnika s niskom tjelesnom težinom i potrebu praćenja tjelesne težine pri svakom kontrolnom posjetu te potrebu prekida terapije u slučaju neobjašnjivog i klinički značajnog smanjenja težine. Bolesnicima treba savjetovati da se sami redovito važu i bilježe težinu na kartici za bolesnike.
 - Rizik psihijatrijskih poremećaja poput nesanicе, tjeskobe, depresije kod bolesnika koji uzimaju Daliresp te potencijalni rizik suicida. Kod bolesnika sa ili bez prethodne depresije su, najčešće u prvim tjednima liječenja, zabilježeni rijetki primjeri suicidalnih misli i ponašanja, uključujući i počinjeni suicid. Kod bolesnika s poznatim prijašnjim ili sadašnjim psihijatrijskim simptomima, kao i kod onih kojima je potrebno liječenje drugim lijekovima koji mogu izazvati psihijatrijske poremećaje, liječnik mora procijeniti rizike i koristi uvođenja ili nastavljanja terapije Dalirespom. Daliresp se ne preporučuje bolesnicima koji u povijesti bolesti imaju depresiju povezanu sa suicidalnim mislima ili ponašanjem. Ako dođe do pojave novih ili pogoršanja postojećih psihijatrijskih simptoma ili ako se prepoznaju suicidalne misli ili ponašanje, preporučuje se prekinuti liječenje Dalirespom.
 - Bolesnike i osobe koje o njima brinu treba upozoriti da prijave svaku promjenu u bolesnikovu ponašanju ili raspoloženju te suicidalne misli.
 - Potencijalni rizik malignih tumora i nedostatak iskustva kod bolesnika s karcinomom u povijesti bolesti. Daliresp ne treba uvoditi ili terapiju treba prekinuti kod bolesnika s karcinomima (osim bazocelularnog karcinoma).
- Moguću povećanu izloženost kod određenih populacija i povećani rizik trajne nepodnošljivosti kod:
 - Specifičnih populacija koje imaju povećanu inhibiciju PDE4, poput žena crne rase koje ne puše.
 - Bolesnika koji se istodobno liječe inhibitorima CYP1A2/2C19/3A4 (poput fluvoksamina i cimetidina) ili inhibitorima CYP1A2/3A4 (poput enoksacina).
- Potencijalni rizik infekcija: Daliresp ne treba uvoditi ili liječenje treba prekinuti kod bolesnika s teškim akutnim infektivnim bolestima. Iskustvo je ograničeno kod bolesnika s latentnim infekcijama poput tuberkuloze, virusnog hepatitisa ili infekcije herpesom.
- Nedostatak iskustva kod bolesnika s HIV-infekcijom ili aktivnim hepatitisom, s teškim imunološkim bolestima (npr. multipla skleroza, eritemski lupus, multifokalna leukoencefalopatija) ili koji se liječe imunosupresivnom terapijom (osim kratkotrajne terapije sistemskim kortikosteroidima). Kod takvih bolesnika Daliresp ne treba uvoditi ili terapiju treba prekinuti.

- Potencijalni kardiološki rizik: Daliresp nije ispitan kod bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca (NYHA stupanj 3 i 4) stoga se ne preporučuje kod takvih bolesnika.
- Ograničene ili nepostojeće podatke o bolesnicima sa zatajenjem jetre. Daliresp je kontraindiciran kod bolesnika s umjerenim ili teškim zatajenjem jetre (Child Pugh B ili C). Klinički podaci se smatraju nedovoljnima da se preporuči smanjenje doze te je potreban oprez kod bolesnika s blagim zatajenjem jetre (Child Pugh A).
- Nepostojanje kliničkih podataka u prilog istodobne primjene s teofilinom te da se takva kombinacija ne preporučuje.

Kartica za bolesnike

Kartica za bolesnike mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

Da moraju reći liječniku ako u povijesti bolesti imaju bilo koje od sljedećih stanja:

- karcinom
- nesanicu, anksioznost, depresiju, suicidalne misli ili ponašanje
- multiplu sklerozu ili SLE
- tuberkuloznu infekciju, herpes, hepatitis, HIV

Da se bolesnici ili osobe koje o njima brinu moraju obratiti liječniku ako se kod bolesnika pojave simptomi koji ukazuju na:

- nesanicu, anksioznost, depresiju, promjene u ponašanju ili raspoloženju, suicidalne misli ili ponašanje
- teške infekcije

Da bolesnik mora reći liječniku ako uzima bilo koje druge lijekove.

Da Daliresp može izazvati gubitak težine i bolesnici se trebaju redovito vagati i bilježiti težinu na karticu za bolesnike.

Kartica za bolesnike mora uključivati dio gdje bolesnici mogu bilježiti težinu i datum vaganja te treba navesti da karticu za bolesnike ponesu sa sobom na svaki pregled.

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja će, unutar navedenog vremenskog okvira, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Dodatak 2.1 – Nositelj odobrenja obvezuje se provesti dugoročno usporedno opservacijsko ispitivanje sigurnosti. Ovo ispitivanje mora omogućiti usporedbu incidencije smrtnosti od svih uzroka, značajnih kardiovaskularnih događaja, novodijagnosticiranih karcinoma, hospitalizacija od svih uzroka, hospitalizacija povezanih s respiratornim bolestima, suicida ili hospitalizacija zbog pokušaja suicida, novodijagnosticirane depresije, tuberkuloze ili virusnog hepatitisa B ili C kod bolesnika s KOPB-om liječenih roflumilastom u usporedbi s bolesnicima s KOPB-om koji nisu liječeni roflumilastom.	Privremena izvješća ispitivanja – sa svakim PSUR-om Završno izvješće ispitivanja do 31.03.2021.

DODATAK III

OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČAVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA ZA BLISTERE

1. NAZIV LIJEKA

Daliresp 500 mikrograma filmom obložene tablete
roflumilast

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 500 mikrograma roflumilasta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/668/001
EU/1/11/668/002
EU/1/11/668/003

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Daliresp 500 mikrograma

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Daliresp 500 mikrograma tablete
roflumilast

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Broj serije:

5. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

Daliresp 500 mikrograma filmom obložene tablete roflumilast

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im štetiti, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Daliresp i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Daliresp
3. Kako uzimati Daliresp
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Daliresp
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Daliresp i za što se koristi

Daliresp sadrži djelatnu tvar roflumilast, a to je protuupalni lijek koji zovemo inhibitorom fosfodiesteraze-4. Roflumilast smanjuje aktivnost fosfodiesteraze-4, proteina koji se prirodno javlja u tjelesnim stanicama. Pri smanjenoj aktivnosti tog proteina smanjuje se upala u plućima. Time se zaustavlja sužavanje dišnih puteva koje se javlja u **kroničnoj opstruktivnoj plućnoj bolesti (KOPB)**. Daliresp stoga ublažava teškoće s disanjem.

Daliresp se koristi za terapiju održavanja teškog KOPB-a kod odraslih koji su u prošlosti imali često pogoršanje simptoma KOPB-a (takozvane egzacerbacije) i koji imaju kronični bronhitis. KOPB je kronična plućna bolest čije su posljedice stezanje dišnih putova (opstrukcija), te oticanje i nadražaj stijenki malih dišnih puteva (upala). To dovodi do simptoma poput kašlja, piskanja, stezanja u prsima i otežanog disanja. Daliresp treba koristiti kao dodatak bronhodilatatorima..

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Daliresp

Nemojte uzimati Daliresp

- ako ste alergični na roflumilast ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate umjerene ili teške tegobe s jetrom.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Daliresp.

Iznenadni napad nedostatka zraka

Daliresp nije namijenjen liječenju iznenadnih napada nedostatka zraka (akutni bronhospazam). Za ublažavanje naglih napada nedostatka zraka morate u svakom trenutku imati pri ruci drugi lijek koji Vam je propisao liječnik, a pomoći će Vam ublažiti napad. Daliresp Vam u takvim situacijama neće pomoći.

Tjelesna težina

Redovito provjeravajte tjelesnu težinu. Obratite se liječniku ako za vrijeme terapije Dalirespom primijetite nenamjerni gubitak težine (koji nije povezan s prehranom ili tjelesnom aktivnošću).

Druge bolesti

Daliresp se ne preporučuje ako imate jednu ili više sljedećih bolesti:

- tešku imunološku bolest poput HIV-infekcije, multiple skleroze (MS), eritemskog lupusa (LE) ili progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML)
- tešku akutnu infektivnu bolest poput tuberkuloze ili akutnog hepatitisa,
- karcinom (osim bazocelularnog karcinoma, vrste sporo napredujućeg karcinoma kože)
- ili teško oštećenje funkcije srca

Ne postoje primjereni podaci o primjeni Dalirespa u takvim okolnostima. Obratite se liječniku ako Vam je dijagnosticirana bilo koja od tih bolesti.

Iskustvo je također ograničeno s bolesnicima koji su bolovali od tuberkuloze, virusnog hepatitisa, infekcije herpes virusom ili herpes zosterom. Molimo obratite se svom liječniku ako imate koju od ovih bolesti.

Simptomi na koje morate pripaziti

Tijekom prvih tjedana liječenja Dalirespom mogu se javiti proljev, mučnina, bol u trbuhu ili glavobolja. Obratite se liječniku ako se takve nuspojave ne povuku nakon prvih tjedana liječenja.

Daliresp se ne preporučuje bolesnicima s prethodnom depresijom povezanom sa suicidalnim mislima ili ponašanjem. Također se mogu pojaviti i nesanica, tjeskoba, nervoza ili depresivno raspoloženje. Prije početka primjene Dalirespa obavijestite liječnika ako patite od takvih simptoma, kao i o svim dodatnim lijekovima koje uzimate, jer neki mogu povećati vjerojatnost pojave takvih nuspojava. Vi ili osoba koja o vama brine morate odmah obavijestiti liječnika o svim promjenama ponašanja ili raspoloženja te o bilo kakvim suicidalnim mislima ako se pojave.

Djeca i adolescenti

Daliresp nije namijenjen djeci i adolescentima mlađim od 18 godina.

Drugi lijekovi i Daliresp

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, a naročito sljedeće:

- lijekove koji sadrže teofilin (lijek za liječenje dišnih bolesti), ili
- lijekove koji se koriste za liječenje imunoloških bolesti, poput metotreksata, azatioprina, infliksimaba, etanercepta ili oralnih kortikosteroida u dugotrajnoj terapiji, ili
- lijekove koji sadrže fluvoksamin (lijek za liječenje tjeskobe i depresije), enoksacin (lijek za liječenje bakterijskih infekcija) ili cimetidin (lijek za liječenje ulkusa želuca i žgaravice).

Djelovanje Dalirespa može se smanjiti ako se uzima zajedno s rifampicinom (antibiotski lijek) ili fenobarbitalom, karbamazepinom ili fenitoinom (lijekovi koji se propisuju za liječenje epilepsije). Obratite se liječniku za savjet.

Daliresp se može uzimati s drugim lijekovima koji se koriste za liječenje KOPB-a, poput inhalacijskih ili oralnih kortikosteroida ili bronhodilatatora. Ne prekidajte terapiju tim lijekovima niti smanjujte njihovu dozu, osim ako Vam tako ne savjetuje liječnik.

Trudnoća i dojenje

Ne uzimajte Daliresp ako planirate trudnoću, mislite da ste trudni ili ako dojite. Tijekom liječenja ovim lijekom ne smijete zatrudnjati, te morate koristiti učinkovitu metodu kontracepcije za vrijeme liječenja, jer Daliresp može naškoditi nerođenom djetetu.

Upravljanje vozilima i strojevima

Daliresp ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Daliresp sadrži laktozu

Ako Vam je dijagnosticirana nepodnošljivost nekih šećera, obratite se liječniku za savjet prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Daliresp

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s Vašim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna tableta od 500 mikrograma jedanput na dan. Progutajte tabletu s malo vode. Lijek možete uzimati natašte ili uz jelo. Tablete uzimajte svaki dan u isto vrijeme.

Ponekad je Daliresp potrebno uzimati nekoliko tjedana da biste osjetili povoljan učinak.

Ako uzmete više Dalirespa nego što ste trebali

Ako uzmete više tableta nego što ste trebali, možete osjetiti sljedeće simptome: glavobolju, mučninu, proljev, lupanje srca, ošamućenost, hladan, ljepljivi znoj i nizak krvni tlak.

Odmah se obratite liječniku ili ljekarniku. Ako je moguće, ponesite sa sobom lijek i ovu uputu.

Ako ste zaboravili uzeti Daliresp

Ako zaboravite uzeti tabletu u uobičajeno vrijeme, uzmite ju čim se sjetite isti dan. Ako jedan dan zaboravite uzeti tabletu, sljedeći dan samo nastavite terapiju sa sljedećom tabletom u uobičajeno vrijeme. Nastavite uzimati lijek u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Daliresp

Važno je da Daliresp uzimate onoliko dugo koliko je preporučio liječnik, čak i kad nemate simptome, jer se samo tako može održati kontrola plućne funkcije.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Proljev, mučninu, bolove u trbuhu ili glavobolju možete osjetiti tijekom prvih tjedana liječenja Dalirespom. Obavijestite svog liječnika ako se ove nuspojave ne povuku tijekom prvih tjedana liječenja.

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne. U kliničkim ispitivanjima i prema iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježeni su rijetki slučajevi suicidalnih misli i ponašanja (uključujući suicid). Molimo, odmah obavijestite svog liječnika ako se pojave bilo kakve suicidalne misli. Također, možete patiti od nesаницe (često), tjeskobe (manje često), nervoze (rijetko), napadaja panike (rijetko) ili depresivnog raspoloženja (rijetko).

U manje čestim slučajevima mogu se pojaviti alergijske reakcije. Alergijske reakcije mogu zahvatiti kožu i u rijetkim slučajevima uzrokovati oticanje očnih kapaka, lica, usana i jezika, što može uzrokovati poteškoće s disanjem i/ili pad krvnog tlaka i ubrzanje otkucaja srca. U slučaju alergijske reakcije, prestanite uzimati Daliresp i odmah se obratite svom liječniku ili se odmah javite na hitni prijem najbliže bolnice. Sa sobom ponesite sve svoje lijekove i ovu uputu, kako biste pružili potpunu informaciju o svim lijekovima koje trenutno uzimate.

Ostale nuspojave uključuju kako slijedi:

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- proljev, mučnina, bol u trbuhu
- gubitak tjelesne težine, smanjenje teka
- glavobolja

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- drhtanje, vrtoglavica, omaglica
- osjećaj ubrzanog ili nepravilnog rada srca (palpitacije)
- gastritis, povraćanje
- vraćanje želučane kiseline u jednjak (regurgitacija kiseline), probavne tegobe
- osip
- bol u mišićima, mišićna slabost ili grčevi
- bol u leđima
- osjećaj slabosti ili umora, općenito loše osjećanje.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- povećanje dojki kod muškaraca
- smanjenje osjeta okusa
- infekcije dišnog sustava (osim upale pluća)
- krv u stolici, zatvor
- povećanje jetrenih ili mišićnih enzima (vidljivo iz krvnih testova)
- koprivnjača (urtikarija).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Daliresp

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikad nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Daliresp sadrži

- Djelatna tvar je roflumilast. Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mikrograma roflumilasta.
- Pomoćne tvari su:
 - Jezgra: laktoza hidrat, kukuruzni škrob, povidon (K90), magnezijev stearat.
 - Ovojnica: hipromeloza, makrogol 4000, titanijev dioksid (E171), željezov oksid žuti (E172).

Kako Daliresp izgleda i sadržaj pakiranja

Daliresp 500 mikrograma filmom obložene tablete su žute filmom obložene tablete u obliku slova D, s utisnutim "D" s jedne strane.

Jedno pakiranje sadrži 10, 30 ili 90 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvođač lijeka

Takeda GmbH
Proizvodno mjesto Oranienburg
Lehnitzstraße 70-98
16515 Oranienburg
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje u promet gotovog lijeka:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООП
Тел.: +359 24455000

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

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.

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

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

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

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

Upuća je zadnji puta odobrena u

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>