

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Daliresp 500 microgram filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 500 microgram roflumilast.

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 188,72 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Gele, D-vormige filmomhulde tablet van 9 mm, met aan één zijde de indruk "D".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Daliresp is geïndiceerd voor de onderhoudsbehandeling van ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD) (FEV₁ post-bronchodilatator minder dan 50% van de voorspelde waarde) geassocieerd met chronische bronchitis bij volwassen patiënten met een voorgeschiedenis van frequente exacerbaties, als toevoeging aan een behandeling met bronchusverwijders.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis is 500 microgram (één tablet) roflumilast eenmaal per dag.

Het kan nodig zijn om Daliresp gedurende enkele weken in te nemen om zijn effect te bereiken (zie rubriek 5.1). Daliresp werd onderzocht in klinische studies met een maximum duur van 1 jaar.

Speciale populaties

Ouderen

Een dosisaanpassing is niet noodzakelijk.

Nierfunctiestoornissen

Een dosisaanpassing is niet noodzakelijk.

Leverfunctiestoornissen

De klinische data van Daliresp bij patiënten met milde leverfunctiestoornissen ingedeeld als Child-Pugh A zijn onvoldoende om een dosisaanpassing aan te bevelen (zie rubriek 5.2). Daarom dient Daliresp met voorzichtigheid te worden gebruikt bij deze patiënten.

Patiënten met matige of ernstige leverfunctiestoornissen geclassificeerd als Child-Pugh B of C mogen geen Daliresp in nemen (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Daliresp bij pediatrische patiënten (onder 18 jaar) voor de indicatie COPD.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De tablet dient ingenomen te worden met water en dient elke dag op hetzelfde tijdstip ingenomen te worden. De tablet kan ingenomen worden met of zonder voedsel.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Matige of ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh B of C).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alle patiënten moeten geïnformeerd worden over de risico's van Daliresp en de voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik en aan hen moet een patiëntenkaart worden verstrekt voordat met het gebruik van Daliresp wordt gestart.

Rescuemedicatie

Daliresp is niet geïndiceerd als rescuemedicatie voor de verlichting van acute bronchospasmen.

Gewichtsafname

In de 1 jaar durende studies (M2-124, M2-125) kwam daling van het lichaamsgewicht frequenter voor bij patiënten behandeld met roflumilast vergeleken met de patiënten behandeld met placebo. Na stopzetting van roflumilast waren de meeste patiënten na 3 maanden weer op hun oude gewicht. Het lichaamsgewicht van patiënten met ondergewicht dient gecontroleerd te worden bij elk bezoek. Patiënten dient te worden geadviseerd hun lichaamsgewicht regelmatig te controleren. Bij onverklaarbaar en klinisch zorgwekkend gewichtsverlies dient de inname van roflumilast te worden gestopt en dient het lichaamsgewicht verder te worden gecontroleerd.

Speciale klinische condities

Vanwege het ontbreken van relevante ervaring dient de behandeling met roflumilast niet te worden gestart of dient een bestaande behandeling met roflumilast te worden gestopt bij patiënten met ernstige immunologische ziekten (zoals HIV-infectie, multiple sclerose, lupus erythematosus, progressieve multifocale leukoencephalopathie), ernstige acute infectieziekten, kanker (behalve bij basaalcelcarcinoom) of bij patiënten die behandeld worden met immunosuppressieve geneesmiddelen (bv. methotrexaat, azathioprine, infliximab, etanercept of orale corticosteroïden die langdurig gebruikt worden; behalve korte-termijn systemische corticosteroïden). Ervaring bij patiënten met latente infecties zoals tuberculose, virale hepatitis, herpes virale infectie en herpes zoster, is beperkt. Patiënten met congestief hartfalen (NYHA graden 3 en 4) werden niet onderzocht en daarom wordt behandeling bij deze patiënten niet aangeraden.

Psychiatrische stoornissen

Roflumilast wordt geassocieerd met een verhoogd risico op psychiatrische stoornissen zoals slapeloosheid, angst, zenuwachtigheid en depressie. Zeldzame gevallen van suïcidale gedachten en gedrag, met inbegrip van suïcide, werden geobserveerd bij patiënten met of zonder voorgeschiedenis van depressie, doorgaans binnen de eerste weken van de behandeling (zie rubriek 4.8). De risico's en de voordelen van het starten of het voortzetten van een behandeling met roflumilast dienen zorgvuldig te worden beoordeeld indien de patiënt zegt psychiatrische symptomen te hebben of vroeger te hebben gehad of indien een gelijktijdige behandeling wordt gepland met andere geneesmiddelen die mogelijk psychiatrische stoornissen veroorzaken. Roflumilast wordt niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van depressie geassocieerd met suïcidale gedachten of gedrag. Patiënten en

verzorgers dienen de instructie te krijgen alle veranderingen in hun gedrag of stemming en elke suïcidale gedachte te melden aan de arts. Indien patiënten lijden aan nieuwe of verergerde psychiatrische symptomen, of suïcidale gedachten of een poging tot suïcide worden geïdentificeerd, wordt aanbevolen de behandeling met roflumilast te stoppen.

Aanhoudende intolerantie

Terwijl bijwerkingen als diarree, misselijkheid, abdominale pijn en hoofdpijn voornamelijk voorkomen tijdens de eerste weken van de behandeling en meestal verdwijnen bij het voortzetten van de behandeling, dient de behandeling met roflumilast opnieuw te worden geëvalueerd in het geval van aanhoudende intolerantie. Dit kan het geval zijn bij speciale groepen die mogelijk een hogere blootstelling hebben, zoals bij Afro-Amerikaanse, niet-rokende vrouwen (zie rubriek 5.2) of bij patiënten gelijktijdig behandeld met CYP1A2/2C19/3A4-inhibitoren (zoals fluvoxamine en cimetidine) of de CYP1A2/3A4-remmer enoxacin (zie rubriek 4.5).

Lichaamsgewicht < 60 kg

Een behandeling met roflumilast kan het risico op slaapstoornissen (voornamelijk insomnia) verhogen bij patiënten die bij aanvang een lichaamsgewicht van < 60 kg hebben, omdat de totale PDE4-remmende activiteit bij deze patiënten hoger is (zie rubriek 4.8).

Theofylline

Er zijn geen klinische data beschikbaar die een gelijktijdige behandeling met theofylline als onderhoudsbehandeling ondersteunen. Om die reden wordt de combinatiebehandeling met theofylline niet aangeraden.

Lactose

Daliresp tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactiestudies werden enkel uitgevoerd bij volwassenen.

Een belangrijke stap in het metabolisme van roflumilast is de N-oxidatie van roflumilast naar roflumilast-N-oxide door CYP3A4 en CYP1A2. Zowel roflumilast als roflumilast-N-oxide hebben een intrinsiek fosfodiësterase 4 (PDE4) remmend effect. Volgend op de toediening van roflumilast wordt daarom de totale PDE4-remming beschouwd als het gecombineerd effect van zowel roflumilast als roflumilast-N-oxide. Interactiestudies met de CYP1A2/3A4-inhibitor enoxacin en de CYP1A2/2C19/3A4-inhibitoren cimetidine en fluvoxamine resulteerden in stijgingen van de totale PDE4-remmende activiteit met respectievelijk, 25%, 47% en 59%. De geteste dosis van fluvoxamine was 50 mg. Een combinatie van roflumilast met deze actieve stoffen kan leiden tot een verhoging van de blootstelling en aanhoudende intolerantie. In dit geval dient de behandeling met roflumilast opnieuw te worden geëvalueerd (zie rubriek 4.4).

Toediening van het cytochroom-P450-enzym inducerende rifampicine resulteerde in een reductie van ongeveer 60% van de totale PDE4-remmende activiteit. Daarom kan het gebruik van sterke cytochroom-P450 enzym-induceerders (bv. fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne) de therapeutische werkzaamheid van roflumilast verminderen. De behandeling met roflumilast is daarom niet aanbevolen voor patiënten die sterke cytochroom P450 enzym-induceerders krijgen.

Klinische interactiestudies met CYP3A4-remmers erytromycine en ketoconazol toonden stijgingen van 9% van de totale PDE4-remmende activiteit.

Toediening samen met theofylline resulteerde in een stijging van de totale PDE4-remmende activiteit met 8% (zie rubriek 4.4). In een interactiestudie met een oraal contraceptivum dat gestodeen en ethinyloestradiol bevat, was de totale PDE4 remmende activiteit gestegen met 17%. Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten die deze werkzame stoffen krijgen.

Er werden geen interacties geobserveerd met inhalatie-salbutamol, -formoterol, -budesonide en oraal montelukast, digoxine, warfarine, sildenafil en midazolam.

Toediening samen met een antacidum (combinatie van aluminiumhydroxide en magnesiumhydroxide) veranderde de absorptie of farmacokinetiek van roflumilast of zijn N-oxide niet.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden moet geadviseerd worden om effectieve anticonceptie te gebruiken gedurende de behandeling. Roflumilast wordt niet aanbevolen voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van roflumilast bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Roflumilast wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Het is aangetoond dat roflumilast de placenta passeert bij zwangere ratten.

Borstvoeding

Uit beschikbare farmacokinetische gegevens bij dieren blijkt dat roflumilast of zijn metabolieten in melk worden uitgescheiden. Een risico voor het kind dat borstvoeding krijgt, kan niet worden uitgesloten. Roflumilast mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

In een spermatogenese-studie uitgevoerd bij mensen had roflumilast 500 microgram geen effect op de zaadparameters of de reproductieve hormonen gedurende de 3 maand behandelingsperiode en de daaropvolgende 3 maand behandelingsvrije periode.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Daliresp heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In de klinische COPD-studies ondervonden ongeveer 16% van de patiënten bijwerkingen met roflumilast (vergeleken met 5% bij placebo). De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen waren diarree (5,9%), gewichtverlies (3,4%), misselijkheid (2,9%), abdominale pijn (1,9%) en hoofdpijn (1,7%). Het merendeel van deze bijwerkingen was mild tot matig. Deze bijwerkingen kwamen voornamelijk voor in de eerste weken van de behandeling en verdwenen meestal bij het voortzetten van de behandeling.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In de volgende tabel zijn de bijwerkingen gerangschikt volgens de MedDRA frequentieclassificatie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen met roflumilast in klinische COPD-studies en post-marketing ervaring.

Systeem Orgaanklasse	Frequentie	Vaak	Soms	Zelden
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid	Angio-oedeem
Endocriene aandoeningen				Gynaecomastie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Gewichtsverlies Verminderde eetlust		
Psychische stoornissen		Insomnia	Angst	Suïcidale gedachten en gedrag* Depressie Zenuwachtigheid Paniekaanval
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn	Tremor Vertigo Duizeligheid	Dysgeusie
Hartaandoeningen			Hartkloppingen	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				Luchtweginfecties (met uitzondering van pneumonie)
Maagdarmsstelsel-aandoeningen		Diarree Misselijkheid Abdominale pijn	Gastritis Braken Gastro-oesofageale refluxziekte Dyspepsie	Haematochezie Constipatie
Lever- en galaandoeningen				Toename van Gamma-GT en Aspartaataminotransferase (ASAT)
Huid- en onderhuidaandoeningen			Huiduitslag	Urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Spierspasmes en -zwakte Myalgie Rugpijn	Stijging van de creatinefosfokinasespiegel (CPK)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Malaise Asthenie Vermoeidheid	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

*In klinische studies en uit postmarketingervaring werden zeldzame voorvallen van suïcidale gedachten en gedrag, inclusief suïcide, gerapporteerd. Patiënten en verzorgers dienen erop gewezen te worden dat ze de arts op de hoogte moeten stellen van elke suïcidale gedachte (zie ook rubriek 4.4).

Andere speciale populaties

Een hogere incidentie van slaapstoornissen (hoofdzakelijk insomnia) bij patiënten ≥ 75 jaar werd waargenomen in studie RO-2455-404-RD voor patiënten behandeld met roflumilast in vergelijking met patiënten behandeld met placebo (3,9% tegenover 2,3%). De waargenomen incidentie was ook hoger bij patiënten jonger dan 75 jaar behandeld met roflumilast in vergelijking met patiënten behandeld met placebo (3,1% tegenover 2,0%).

Er werd een hogere incidentie van slaapstoornissen (hoofdzakelijk insomnia) waargenomen bij patiënten met een lichaamsgewicht < 60 kg bij aanvang in studie RO-2455-404-RD voor patiënten

behandeld met roflumilast in vergelijking met patiënten behandeld met placebo (6,0% tegenover 1,7%). De incidentie bedroeg 2,5% tegenover 2,2% bij patiënten met een lichaamsgewicht ≥ 60 kg bij aanvang behandeld met roflumilast in vergelijking met patiënten behandeld met placebo.

Gelijktijdige behandeling met langwerkende muscarine-antagonisten (LAMA)

Gewichtsverlies, verminderde eetlust, hoofdpijn en depressie werden tijdens studie RO-2455-404-RD vaker waargenomen bij patiënten die gelijktijdig roflumilast en langwerkende muscarine-antagonisten (LAMA) kregen in combinatie met inhalatiecorticosteroïden (ICS) en langwerkende B₂-agonisten (LABA), in vergelijking met patiënten die alleen gelijktijdig met roflumilast, ICS en LABA werden behandeld. Het verschil in incidentie tussen roflumilast en placebo was kwantitatief groter met gelijktijdig toegediende LAMA voor gewichtsverlies (7,2% tegenover 4,2%), verminderde eetlust (3,7% tegenover 2,0%), hoofdpijn (2,4% tegenover 1,1%) en depressie (1,4% tegenover -0,3%).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

Gedurende Fase-I-studies werden de volgende symptomen met een verhoogde frequentie geobserveerd na een enkele orale dosis van 2500 microgram en een enkele dosis van 5000 microgram (10 maal de aanbevolen dosis): hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen, duizeligheid, hartkloppingen, licht gevoel in het hoofd, klamheid en arteriële hypotensie.

Behandeling

In het geval van een overdosis, wordt aanbevolen om passende ondersteunende medische zorg ter beschikking te stellen. Aangezien roflumilast een sterke eiwitbinding heeft, is hemodialyse waarschijnlijk geen efficiënte methode voor de verwijdering. Het is onbekend of roflumilast dialyseerbaar is door peritoneale dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Middelen voor obstructieve aandoeningen van de luchtwegen, overige systemische middelen voor obstructieve aandoeningen van de luchtwegen, ATC-code: R03DX07

Werkingsmechanisme

Roflumilast is een PDE4-inhibitor, een niet-steroïde, ontstekingsremmende werkzame stof ontwikkeld om zowel systemische als pulmonale inflammatie geassocieerd met COPD te behandelen. Het werkingsmechanisme is de remming van PDE4, een belangrijk cyclisch adenosine monofosfaat (cAMP)-metaboliserend enzym gevonden in structurele cellen en ontstekingscellen die belangrijk zijn in de pathogenese van COPD. Roflumilast heeft een effect op PDE4A, 4B en 4D splicing varianten met een vergelijkbare potentie in het nanomolair bereik. De affiniteit voor de PDE4C splicing varianten is 5 tot 10 maal lager. Dit werkingsmechanisme en de selectiviteit zijn ook van toepassing op roflumilast-N-oxide, de belangrijkste actieve metaboliet van roflumilast.

Farmacodynamische effecten

Remming van PDE4 leidt in experimentele modellen tot verhoogde intracellulaire cAMP-concentraties en vermindert COPD-gerelateerde dysfunctie van leukocyten, vasculaire gladde spiercellen in luchtwegen en longen, endotheliale cellen en luchtwegepitheelcellen en fibroblasten in experimentele modellen. Bij in-vitro-stimulatie van humane neutrofielen, monocyten, macrofagen of

lymfocyten onderdrukken roflumilast en roflumilast-N-oxide het vrijkomen van inflammatoire mediators zoals leukotriëne B₄, reactief zuurstof species, tumor necrosis factor α , interferon- γ en granzyme B.

Bij patiënten met COPD reduceert roflumilast sputum neutrofielen. Verder verzwakt roflumilast de toestroom van neutrofielen en eosinofielen in de luchtwegen van de gezonde vrijwilligers die aan een endotoxine-challenge werden blootgesteld.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In twee confirmatieve identieke 1 jaar durende studies (M2-124 en M2-125) en twee supplementaire 6 maanden durende studies (M2-127 en M2-128) werd een totaal aantal van 4768 patiënten gerandomiseerd en behandeld, waarbij 2374 patiënten behandeld werden met roflumilast. De opzet van de studies was parallel-gegroepeerd, dubbelblind en placebogecontroleerd.

In de 1 jaar durende studies waren patiënten inbegrepen met een voorgeschiedenis van ernstig tot zeer ernstige COPD [FEV₁ (*forced expiratory volume in one second*) $\leq$ 50% van voorspelde waarde] geassocieerd met chronische bronchitis, met tenminste één gedocumenteerde exacerbatie in het afgelopen jaar en met symptomen bij aanvang gelijk aan de voorafbepaalde hoest- en sputumscore. Langwerkende beta-agonisten (LABA's) waren toegelaten in de studies en werden gebruikt door ongeveer 50% van de studiepopulatie. Kortwerkende anticholinergica (SAMA's) waren toegestaan voor die patiënten die geen LABA's namen. Rescuemedicatie (salbutamol of albuterol) was toegestaan indien nodig. Het gebruik van inhalatiecorticosteroiden en theofylline was niet toegestaan gedurende de studies. Patiënten zonder voorgeschiedenis van exacerbaties werden ingesloten.

In een gepoolde analyse van de 1 jaar durende studies M2-124 en M2-125, verbeterde roflumilast 500 microgram eenmaal daags de longfunctie significant vergeleken met placebo, gemiddeld met 48 ml (pre-bronchodilatator FEV₁, primair eindpunt, $p < 0,0001$) en met 55 ml (post-bronchodilatator FEV₁, $p < 0,0001$). De verbetering in de longfunctie was duidelijk bij het eerste bezoek na 4 weken en werd behouden tot 1 jaar (einde van de behandelingsperiode). De frequentie na 1 jaar (per patiënt, per jaar) van matige exacerbaties (waarbij interventie met systemische glucocorticosteroiden nodig is) of ernstige exacerbaties (resultierend in ziekenhuisopname en/of leidende tot de dood), was 1,142 met roflumilast en 1,374 met placebo wat overeenkomt met een relatieve risicoreductie van 16,9% (95%CI: 8,2% tot 24,8%) (primair eindpunt, $p = 0,0003$). Effecten waren vergelijkbaar, onafhankelijk van een voorafgaande behandeling met inhalatiecorticosteroiden of onderliggende behandeling met LABA's. In de subgroep van patiënten met een voorgeschiedenis van frequente exacerbaties (ten minste 2 exacerbaties gedurende het voorgaande jaar), was de frequentie van exacerbaties 1,526 met roflumilast en 1,941 met placebo wat overeenkomt met een relatieve risicoreductie van 21,3% (95%CI: 7,5% tot 33,1%). Roflumilast reduceerde de frequentie van exacerbaties niet significant vergeleken met de placebo in de subgroep van de patiënten met matige COPD.

De afname van matige of ernstige exacerbaties bij patiënten met roflumilast en LABA vergeleken met placebo en LABA was gemiddeld 21% ($p = 0,0011$). De respectievelijke reductie in exacerbaties gezien in patiënten zonder gelijktijdige LABA's was gemiddeld 15% ($p = 0,0387$). Het aantal gestorven patiënten, ongeacht de reden, was gelijk voor degenen behandeld met placebo of roflumilast (42 doden in elke groep; 2,7% in elke groep; gepoolde analyse).

Een totaal van 2690 patiënten werd geïncludeerd en gerandomiseerd in 2 ondersteunende 1 jaar durende studies (M2-111 en M2-112). In tegenstelling tot de twee confirmatieve studies was een voorgeschiedenis van chronische bronchitis en van COPD-exacerbaties niet vereist voor de inclusie van patiënten. Inhalatiecorticosteroiden werden gebruikt door 809 (61%) van de met roflumilast behandelde patiënten, terwijl het gebruik van LABA's en theofylline verboden was.

Roflumilast 500 microgram eenmaal daags verbeterde significant de longfunctie vergeleken met placebo, gemiddeld met 51 ml (pre-bronchodilatator FEV₁, $p < 0,0001$) en met 53 ml (post-bronchodilatator FEV₁, $p < 0,0001$). De frequentie van de exacerbaties (zoals gedefinieerd in de protocollen) was in de individuele studies niet significant verminderd, in studie M2-111 was de relatieve risico reductie 13,5% en in studie M2-112 was dat 6,6 % (p -waarde niet significant). Het aantal bijwerkingen was onafhankelijk van gelijktijdige inname van inhalatiecorticosteroiden.

In twee 6-maand durende ondersteunende studies (M2-127 en M2-128) waren patiënten geïncludeerd met een voorgeschiedenis van COPD van tenminste 12 maanden voorafgaand aan de vastgestelde uitgangswaarde. In beide studies waren matige tot ernstige patiënten met irreversibele luchtwegobstructie en een FEV₁ van 40% tot 70% van de voorspelde waarde geïncludeerd. Roflumilast- of placebobehandeling werd toegevoegd aan de continue behandeling met een langwerkende bronchusverwijder, meer specifiek salmeterol in study M2-127 en tiotropium in studie M2-128. In de twee 6-maand durende studies was de pre-bronchodilatator FEV₁ significant verbeterd met 49 ml (primaire eindpunt, $p < 0,0001$) bovenop het bronchodilatator effect van de gelijktijdige behandeling met salmeterol in studie M2-127 en met 80 ml (primaire eindpunt, $p < 0,0001$) bovenop de gelijktijdige behandeling met tiotropium in studie M2-128.

De studie RO-2455-404-RD werd één lang jaar uitgevoerd bij COPD-patiënten met een (pre-bronchodilatator) FEV₁ < 50% van de voorspelde normale waarde bij aanvang en een voorgeschiedenis van frequente exacerbaties. Het onderzoek bestudeerde het effect van roflumilast op de frequentie van COPD-exacerbaties bij patiënten behandeld met vaste combinaties van LABA en inhalatiecorticosteroïden, in vergelijking met placebo. In totaal werden 1935 patiënten gerandomiseerd naar dubbelblinde medicatie en ongeveer 70% gebruikte ook een langwerkende muscarine-antagonist (LAMA) tijdens de hele duur van het onderzoek. Het primaire eindpunt was afname van het aantal matige of ernstige COPD-exacerbaties per patiënt per jaar. De frequentie van ernstige COPD-exacerbaties en veranderingen in FEV₁ werden geëvalueerd als voornaamste secundaire eindpunten.

Tabel 2. Samenvatting van de eindpunten van COPD-exacerbaties in studie RO-2455-404-RD

Categorie van exacerbaties	Analyse model	Roflumilast (N=969) Frequentie (n)	Placebo (N=966) Frequentie (n)	Verhouding roflumilast/placebo			2-zijdige p-waarde
				Frequentieratio	Verandering (%)	95% BI	
Matig of ernstig	Poisson-regressie	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753, 1,002	0,0529
Matig	Poisson-regressie	0,574 (287)	0,627 (315)	0,914	-8,6	0,775, 1,078	0,2875
Ernstig	Negatieve binomiale regressie	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601, 0,952	0,0175

Er was sprake van een lichte daling van het aantal matige of ernstige exacerbaties bij patiënten die werden behandeld met roflumilast in vergelijking met placebo over een periode van 52 weken, maar die was niet statistisch significant (Tabel 2). Een vooraf gespecificeerde sensitiviteitsanalyse aan de hand van het model met negatieve binomiale regressie wees op een statistisch significant verschil van -14,2% (frequentieratio: 0,86; 95% BI: 0,74 tot 0,99).

De frequentieratio's van de per-protocolanalyse met Poisson-regressie en de niet-significante intention-to-treatanalyse met Poisson-regressie en sensitiviteit voor uitval bedroegen respectievelijk 0,81 (95% BI: 0,69 tot 0,94) en 0,89 (95% BI: 0,77 tot 1,02).

Er werden dalingen bereikt in de subgroep met patiënten die gelijktijdig met LAMA werden behandeld (frequentieratio: 0,88; 95% BI: 0,75 tot 1,04) en in de subgroep die niet werd behandeld met LAMA (frequentieratio: 0,83; 95% BI: 0,62 tot 1,12).

De frequentie van ernstige exacerbaties daalde in de algemene patiëntengroep (frequentieratio: 0,76; 95% BI: 0,60 tot 0,95) met een frequentie van 0,24 per patiënt/jaar in vergelijking met een frequentie van 0,32 per patiënt/jaar bij patiënten behandeld met placebo. Er werd een vergelijkbare daling gerealiseerd in de subgroep van patiënten die gelijktijdig met LAMA werden behandeld (frequentieratio: 0,77; 95% BI: 0,60 tot 0,99) en in de subgroep die niet werd behandeld met LAMA (frequentieratio: 0,71; 95% BI: 0,42 tot 1,20).

Roflumilast verbeterde de longfunctie na 4 weken (en het effect hield aan over de periode van 52 weken). Post-bronchodilator FEV₁ nam voor de roflumilast-groep toe met 52 ml (95% BI: 40, 65 ml) en nam voor de placebogroep af met 4 ml (95% BI: -16,9 ml). Post-bronchodilator FEV₁ vertoonde een klinisch significante verbetering met 56 ml in het voordeel van roflumilast in vergelijking met placebo (95% BI: 38, 73 ml).

Tijdens de dubbelblinde behandelperiode overleden 17 patiënten (1,8%) in de roflumilast-groep en 18 patiënten (1,9%) in de placebogroep ongeacht de reden, en 7 patiënten (0,7%) in elke groep als gevolg van een COPD-exacerbatie. In de roflumilast- en de placebogroep kregen respectievelijk 648 patiënten (66,9%) en 572 patiënten (59,2%) last van ten minste 1 ongewenst effect in de dubbelblinde behandelperiode. De ongewenste effecten waargenomen voor roflumilast in studie RO-2455-404-RD kwamen overeen met de ongewenste effecten die al in rubriek 4.8 zijn opgenomen.

In de roflumilast-groep waren er meer patiënten die met de studiemedicatie stopten dan in de placebogroep (27,6% tegenover 19,8%), ongeacht de reden (risicoratio: 1,40; 95% BI: 1,19 tot 1,65). De voornaamste redenen om te stoppen met de studie waren terugtrekking van de toestemming en gemelde ongewenste voorvallen.

Pediatrische patiënten

Het Europese Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met roflumilast in alle subgroepen van pediatrische patiënten met chronische obstructieve pulmonale ziekte (COPD) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Roflumilast wordt bij de mens uitgebreid gemetaboliseerd, met de vorming van een belangrijke farmacodynamische actieve metaboliet, roflumilast-N-oxide. Aangezien zowel roflumilast als roflumilast-N-oxide bijdragen tot het PDE4-remmend effect *in vivo* zijn de farmacokinetische beschouwingen gebaseerd op het totale PDE4-remmend effect (i.e. totale blootstelling aan roflumilast en roflumilast-N-oxide).

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van roflumilast na een orale dosis van 500 microgram is ongeveer 80%. Maximale plasmaconcentraties van roflumilast verschijnen typisch ongeveer één uur (spreiding van 0,5 tot 2u) na inname op een nuchtere maag. De maximumconcentratie van het N-oxide metaboliet wordt bereikt na ongeveer acht uur (spreiding van 4 tot 13u). Voedselinname heeft geen effect op de totale PDE4-remmende activiteit maar vertraagt de tijd tot de maximumconcentratie (t_{max}) van roflumilast met één uur en reduceert de C_{max} met ongeveer 40%. De C_{max} en t_{max} van roflumilast-N-oxide zijn echter onaangepast.

Distributie

De mate van binding van roflumilast en zijn N-oxide metaboliet aan plasmaproteïnen is respectievelijk ongeveer 99% en 97%. Het distributievolume voor een enkele dosis van 500 microgram roflumilast is ongeveer 2,9 l/kg. Vanwege zijn fysico-chemische eigenschappen wordt roflumilast gemakkelijk verdeeld over de organen en de weefsels inclusief vetweefsel van muis, hamster en rat. Een vroege distributiefase met een sterke penetratie in de weefsels wordt gevolgd door een sterke eliminatiefase uit het vetweefsel, meest waarschijnlijk vanwege uitgesproken afbraak van het hoofdbestanddeel naar roflumilast-N-oxide. Deze studies bij ratten met radioactief gemerkte roflumilast tonen ook een kleine penetratie door de bloedhersenbarrière. Er is geen bewijs van een specifieke accumulatie of retentie van roflumilast of zijn metabolieten in organen en vetweefsel.

Biotransformatie

Roflumilast wordt uitgebreid gemetaboliseerd via Fase-I-(cytochroom P450) en Fase-II-(conjugatie)-reacties. Het N-oxide metaboliet is de belangrijkste metaboliet geobserveerd in het plasma van de mens. Het plasma AUC van het N-oxide metaboliet is gemiddeld ongeveer 10 maal groter dan de plasma AUC van roflumilast. De N-oxide metaboliet wordt daarom beschouwd als de belangrijkste verantwoordelijke voor de totale PDE4 remmende activiteit *in vivo*.

In-vitro-studies en klinische interactiestudies suggereren dat het metabolisme van roflumilast tot zijn N-oxide metaboliet gemedieerd wordt door CYP1A2 en 3A4. Gebaseerd op verdere in-vitro-resultaten in humane levermicrosomen, inhiberen de therapeutische plasmaconcentraties van roflumilast en roflumilast-N-oxide CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 of 4A9/11 niet. Daarom is er een geringe kans op relevante interacties met stoffen gemetaboliseerd door deze P450-enzymes. Verder tonen in-vitro-studies geen inductie aan van CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 of 3A4/5 en slechts een zwakke inductie van CYP2B6 door roflumilast.

Eliminatie

De plasmaklaring na een kortdurend intraveneus infuus van roflumilast is ongeveer 9,6 l/h. Na een orale dosis is de mediaan van de plasma effectieve halfwaardetijd van roflumilast en zijn N-oxide metaboliet respectievelijk ongeveer 17 en 30 uur. *Steady state* plasmaconcentraties van roflumilast en zijn N-oxide metaboliet worden bereikt na ongeveer 4 dagen voor roflumilast en 6 dagen voor roflumilast-N-oxide op basis van een eenmaal daagse dosering. Na intravenieuze of orale toediening van radioactief gemerkte roflumilast werd ongeveer 20% van de radioactiviteit teruggevonden in de faeces en ongeveer 70% in de urine als inactieve metabolieten.

Lineariteit/ non-lineariteit

De farmacokinetiek van roflumilast en zijn N-oxide metaboliet is dosisproportioneel over een doseringsreeks van 250 microgram tot 1.000 microgram.

Speciale populaties

Bij ouderen, vrouwen en niet-Caucasiërs was de totale PDE4-remmende activiteit verhoogd. De totale PDE4-remmende activiteit was iets lager bij rokers. Geen van deze veranderingen werd beschouwd als klinisch relevant. Er is geen dosisaanpassing nodig voor deze patiënten. Een combinatie van factoren zoals bij Afro-Amerikaanse, niet-rokende vrouwen, kan leiden tot een verhoging van de blootstelling en aanhoudende intolerantie. In dit geval dient de behandeling met roflumilast opnieuw te worden geëvalueerd (zie rubriek 4.4).

In studie RO-2455-404-DR bleek dat, in vergelijking met de globale populatie, de totale PDE4-remmende activiteit, bepaald op basis van ongebonden fracties *ex vivo*, 15% hoger lag bij patiënten ≥ 75 jaar en 11% hoger lag bij patiënten met een lichaamsgewicht < 60 kg bij aanvang (zie rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornissen

De totale PDE4-remmende activiteit was verlaagd met 9% bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring 10-30 ml/min.). Een dosisaanpassing is niet noodzakelijk.

Leverfunctiestoornissen

De farmacokinetiek van roflumilast 250 microgram éénmaal per dag werd getest bij 16 patiënten met milde tot matige leverfunctiestoornissen geklassificeerd als Child-Pugh A en B. Bij deze patiënten was de totale PDE4-remmende activiteit verhoogd met ongeveer 20% bij de patiënten met Child-Pugh A en met ongeveer 90% bij de patiënten met Child-Pugh B. Simulaties suggereren dosisproportionaliteit tussen roflumilast 250 en 500 microgram in patiënten met milde en matige leverfunctiestoornissen. Voorzichtigheid is geboden bij Child-Pugh A patiënten (zie rubriek 4.2). Patiënten met matige of ernstige leverfunctiestoornissen geclassificeerd als Child-Pugh B of C dienen roflumilast niet te nemen (zie rubriek 4.3)

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is geen bewijs voor een immunotoxisch, huidsensitiserend of fototoxisch potentieel.

Een lichte vermindering van de mannelijke vruchtbaarheid werd gezien in combinatie met epididymale toxiciteit bij ratten. Er waren geen epididymale toxiciteit of veranderingen in de zaadparameters aanwezig bij enig ander knaagdier of niet-knaagdier soorten, inclusief apen, ondanks de hogere blootstellingen.

In één van de twee embryofotale ontwikkelingsstudies bij ratten werd een hogere incidentie van onvolledige schedelbotossificatie gezien bij een dosis die maternale toxiciteit veroorzaakt. In één van de drie studies bij ratten op vruchtbaarheid en embryofotale ontwikkeling werden post-implantatieverliezen geobserveerd. Post-implantatieverliezen werden niet waargenomen bij konijnen. Verlenging van de dracht werd waargenomen bij muizen.

De relevantie van deze bevindingen voor de mens is onbekend.

De meest relevante bevindingen in veiligheidsfarmacologie- en toxicologiestudies gebeurden bij hogere doseringen en blootstellingen dan deze die bedoeld zijn voor klinisch gebruik. Deze bevindingen bestaan voornamelijk uit gastro-intestinale bevindingen (i.e. overgeven, verhoogde gastrische secretie, gastrische erosies, intestinale ontstekingen) en cardiale bevindingen (i.e. focale bloedingen, hemosiderine afzettingen en lymfo-histiocytische celfiltratie in de rechtse atria van honden, en verlaagde bloeddruk en verhoogde hartslag bij ratten, cavia's en honden).

Knaagdierspecifieke toxiciteit in de nasale mucosa werd geobserveerd bij toxiciteitsstudies bij herhaalde dosering en carcinogeniciteitsstudies. Dit effect lijkt een gevolg te zijn van een ADCP (4-amino-3,5-dichloro-pyridine) N-oxide tussenproduct specifiek gevormd in de olfactorisch mucosa van knaagdieren met een speciale bindingsaffiniteit in deze species (i.e. muis, rat en hamster).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern

Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Povidon (K90)
Magnesiumstearaat

Omhuiling

Hypromellose
Macrogol 4000
Titaandioxide (E171)
IJzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC aluminium blisterverpakkingen in verpakkingen van 10, 30 of 90 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingen worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/668/001-003

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING /VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 februari 2011

Datum van laatste verlenging: 24 april 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Takeda GmbH
Production Site Oranienburg
Lehnitzstraße 70-98
16515 Oranienburg
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP) risicobeheerplan

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beiden gelijktijdig worden ingediend.

• Extra risicobeperkende maatregelen

De Houder van de Vergunning voor het in Handel brengen dient een akkoord te hebben met de nationale bevoegde instantie over de inhoud en de vorm van het geüpdatete educatief materiaal.

De Houder van de Vergunning voor het in Handel brengen dient te garanderen dat alle beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg waarvan wordt verwacht dat ze Daliresp zullen voorschrijven, een up-to-date educatief dossier hebben ontvangen.

Het educatief dossier dient het volgende te bevatten:

- Samenvatting van de Productkenmerken en bijsluiter van Daliresp
- Educatief materiaal voor de arts.
- Kopieën van de patiëntenkaart om mee te geven aan de patiënten of verzorgers vóór ze Daliresp ontvangen.

Het educatief materiaal voor de voorschrijver dient informatie te bevatten over de volgende hoofdelementen:

- De goedgekeurde precieze indicatie.
- Het feit dat Daliresp niet geïndiceerd is voor de behandeling van COPD-patiënten buiten de goedgekeurde indicatie, noch voor de behandeling van patiënten met astma of alpha-1-antitrypsine-deficiëntie.
- De noodzaak om patiënten te informeren over de risico's van Daliresp en de voorzorgsmaatregelen voor een veilig gebruik inclusief:
- Het risico op gewichtsverlies bij patiënten met ondergewicht en de noodzaak om het lichaamsgewicht te monitoren bij elk bezoek en de behandeling te stoppen bij het optreden van een onverklaarbaar en klinisch zorgwekkend gewichtsverlies. Patiënten dienen geadviseerd te worden om zichzelf met regelmatige tussentijd te wegen en het gewicht bij te houden op de patiëntenkaart.
- Het risico op psychiatrische stoornissen zoals insomnie, angst, depressie bij patiënten die Daliresp hebben ontvangen en het potentieel risico op suicide. Zeldzame gevallen van suïcidale gedachten en gedrag, met inbegrip van suicide, werden geobserveerd bij patiënten met en zonder een voorgeschiedenis van depressie, doorgaans in de eerste weken van de behandeling. Artsen dienen zorgvuldig de baten-risicobalans van deze behandeling te evalueren bij patiënten met bestaande psychiatrische symptomen of met een voorgeschiedenis van depressie. Daliresp wordt niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van depressie geassocieerd met suïcidale gedachten of gedrag. Indien patiënten lijden aan nieuwe of verergerde psychiatrische symptomen of suïcidale gedachten of een poging tot suicide worden geïdentificeerd, wordt aanbevolen om de behandeling met Daliresp te stoppen.
- Patiënten en verzorgers dienen verzocht te worden om elke verandering in het gedrag of de gemoedstoestand van de patiënt of suïcidale gedachten te melden.
- Het potentieel risico op kwaadaardige tumoren en het gebrek aan ervaring bij patiënten met een voorgeschiedenis van kanker. Daliresp dient niet te worden gestart of dient te worden gestopt bij patiënten met kanker (behalve bij basaal celcarcinoom).
- Dat verhoogde blootstelling kan voorkomen bij bepaalde groepen en dat dit het risico op aanhoudende intolerantie verhoogt:
 - Speciale groepen die een hogere PDE4 remming vertonen zoals Afro-Amerikaanse, niet-rokende vrouwen;
 - Patiënten gelijktijdig behandeld met CYP1A2/2C19/3A4-remmers (zoals fluvoxamine en cimetidine) of CYP1A2/3A4-remmers (zoals enoxacine).
- Het potentieel risico op infecties: Daliresp dient niet te worden gestart, of de behandeling dient te worden gestopt bij patiënten met ernstige acute infectieziekten. De beperkte ervaring bij patiënten met latente infecties zoals tuberculose, virale hepatitis of herpesinfecties.
- Het gebrek aan ervaring bij patiënten met HIV-infectie of actieve hepatitis, met ernstige immunologische ziekten (o.a. multiple sclerose, lupus erythematosus, multifocale leukoencefalopathie) of die behandeld worden met immunosuppressieve geneesmiddelen

(andere dan korte-termijn systemische corticosteroïden) en dat Daliresp niet gestart dient te worden of moet worden gestopt bij deze patiënten.

- Het potentieel cardiaal risico: Daliresp werd niet onderzocht bij patiënten met congestief hartfalen (NYHA graden 3 en 4) en daarom wordt de behandeling van deze populatie niet aangeraden.
- De beperkte of ontbrekende informatie bij patiënten met leverfunctiestoornissen. Patiënten met matige of ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh B of C) dienen geen Daliresp in te nemen. De klinische data bij patiënten met milde leverfunctiestoornissen zijn onvoldoende om een dosisaanpassing aan te bevelen en voorzichtigheid dient in acht te worden genomen bij patiënten met milde leverfunctiestoornissen (Child-Pugh A).
- Het gebrek aan klinische data om de combinatie met theofylline te ondersteunen en het feit dat dergelijke combinatie niet aanbevolen wordt.

Patiëntenkaart

De patiëntenkaart dient de volgende hoofdelementen te bevatten:

Dat patiënten hun arts op de hoogte moeten brengen indien ze een voorgeschiedenis hebben van één van de volgende aandoeningen:

- kanker
- insomnia, angst, depressie, suïcidale gedachten of gedrag
- multiple sclerosis of SLE
- infectie met tuberculose, herpes, hepatitis, HIV

Dat de patiënten of hun verzorgers hun arts dienen te informeren indien de patiënt symptomen ontwikkelt die wijzen op:

- insomnia, angst, depressie, veranderingen in gedrag of gemoedstoestand, suïcidale gedachten of gedrag
- zware infectie

Dat de patiënten hun arts dienen te informeren indien ze andere geneesmiddelen gebruiken.

Dat Daliresp gewichtsverlies kan veroorzaken en dat patiënten zich regelmatig dienen te wegen en hun gewicht bij te houden op de patiëntenkaart.

De patiëntenkaart dient een ruimte te bevatten waar patiënten hun gewicht kunnen bijhouden en de datum waarop ze zichzelf hebben gewogen en er dient hen te worden gevraagd om hun patiëntenkaart mee te nemen bij elk bezoek.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder neemt onderstaande maatregelen, binnen het gestelde tijdsschema:

Beschrijving	Uiterste datum
ANX 2.1 – De vergunninghouder verbindt er zich toe een lange-termijn vergelijkende observationele veiligheidsstudie uit te voeren. Deze studie moet geschikt zijn om de incidenties van mortaliteit te wijten aan alle oorzaken, grote cardiovasculaire voorvallen, nieuwe diagnose van kanker, hospitalisatie te wijten aan alle oorzaken, hospitalisatie gerelateerd aan respiratoire ziekte, zelfmoord of hospitalisatie naar aanleiding van een zelfmoordpoging, en nieuwe diagnose van depressie, tuberculose of virale hepatitis B of C bij COPD-patiënten behandeld met roflumilast te vergelijken met COPD-patiënten niet behandeld met roflumilast.	Interim studierapporten – met elke PSUR Finaal studierapport tegen 31/03/2021.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS VOOR BLISTER****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Daliresp 500 microgram filmomhulde tabletten
roflumilast

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke tablet bevat 500 microgram roflumilast

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Daliresp 500 microgram

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Daliresp 500 microgram tabletten
roflumilast

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Daliresp 500 microgram filmomhulde tabletten Roflumilast

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Daliresp en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Daliresp en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Daliresp bevat het actieve bestanddeel roflumilast, wat een ontstekingsremmend geneesmiddel is dat een fosfodiësterase-4-remmer wordt genoemd. Roflumilast vermindert de activiteit van fosfodiësterase-4, een eiwit dat natuurlijk voorkomt in lichaamscellen. Wanneer de activiteit van dit eiwit verminderd is, is er minder ontsteking in de longen. Dit helpt bij het stoppen van de luchtwegvernauwingen die voorkomen bij **chronische obstructieve longziekte (COPD)**. Dus Daliresp verlicht ademhalingsproblemen.

Daliresp wordt gebruikt voor de onderhoudsbehandeling van ernstige COPD bij volwassenen die in het verleden regelmatig verergering hadden van hun COPD-symptomen (zogenaamde exacerbaties) en die chronische bronchitis hebben. COPD is een chronische aandoening van de longen die resulteert in het vernauwen van de luchtwegen (obstructie) en het opzwellen en irriteren van de wanden van de smalle luchtwegen (ontsteking). Dit leidt tot symptomen zoals hoesten, piepen, beklemming van de borst of ademhalingsproblemen. Daliresp dient gebruikt te worden naast luchtwegverwijders.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen die in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft matige of ernstige leverproblemen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

Plotse aanvallen van benauwdheid

Daliresp is niet bedoeld voor de behandeling van plotse aanvallen van benauwdheid (acute bronchospasmen). Om een plotse aanval van benauwdheid te verlichten, is het erg belangrijk dat uw

arts u een ander geneesmiddel ter beschikking stelt zodat u te allen tijde een dergelijke aanval kunt behandelen. Daliresp helpt in een dergelijke situatie niet.

Lichaamsgewicht

U dient uw lichaamsgewicht regelmatig te controleren. Overleg met uw arts indien u tijdens inname van dit geneesmiddel een onbedoelde afname in lichaamsgewicht waarneemt (niet gerelateerd aan een dieet of een oefenprogramma).

Andere ziekten

Daliresp wordt niet aangeraden als u een of meer van de volgende ziekten hebt:

- ernstige immunologische ziekten (ernstige aandoeningen met betrekking tot het afweersysteem) zoals een HIV-infectie, multiple sclerosis (MS), lupus erythematosus (LE), of progressieve multifocale leukoencephalopathie (PML)
- ernstige acute infectieziekten zoals tuberculose of acute leverontsteking
- kanker (behalve basaalcelcarcinoom, een traag groeiend type van huidkanker)
- of ernstige verstoring van de hartfunctie

Er is een gebrek aan relevante ervaring met Daliresp onder deze condities. U dient te overleggen met uw arts, indien één van deze ziekten bij u is vastgesteld.

De ervaring is ook beperkt bij patiënten met een eerdere diagnose van tuberculose, virale leverontsteking, een infectie met het herpesvirus of gordelroos (herpes zoster). Raadpleeg uw arts als u een van deze ziekten hebt.

Symptomen waarvan u zich bewust moet zijn

U kunt diarree, misselijkheid, buikpijn of hoofdpijn ervaren gedurende de eerste weken van behandeling met Daliresp. Overleg met uw arts indien deze bijwerkingen niet verdwijnen binnen de eerste weken van behandeling.

Daliresp wordt niet aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van depressie die samengaat met zelfmoordgedachten of -gedrag. U kunt ook slapeloosheid, angst, zenuwachtigheid of een depressieve gemoedstoestand ervaren. Informeer uw arts vóór het starten van een behandeling met Daliresp, als u lijdt aan dergelijke symptomen en over bijkomende geneesmiddelen die u mogelijk neemt. Sommige van deze geneesmiddelen zouden de kans op deze bijwerkingen kunnen verhogen. U of uw verzorger dient ook onmiddellijk uw arts op de hoogte te stellen mocht u veranderingen in gedrag of gemoedstoestand ondervinden of zelfmoordgedachten hebben.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Daliresp dient niet gebruikt te worden bij kinderen en jongvolwassenen onder de leeftijd van 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Daliresp nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. In het bijzonder de volgende:

- een geneesmiddel dat theofylline (een geneesmiddel gebruikt om ziekten van het ademhalingsstelsel te behandelen) bevat, of
- een geneesmiddel gebruikt voor de behandeling van ziekten met betrekking tot het afweersysteem zoals methotrexaat, azathioprine, infliximab, etanercept, of orale corticosteroïden die langdurig genomen dienen te worden.
- een geneesmiddel dat fluvoxamine (een geneesmiddel om angststoornissen en depressie te behandelen), enoxacine (een geneesmiddel om bacteriële infecties te behandelen) of cimetidine (een geneesmiddel om maagzweren of zuurbranden te behandelen) bevat.

Het effect van Daliresp kan verminderd worden indien het ingenomen wordt samen met rifampicine (een antibioticum) of met fenobarbital, carbamazepine of fenytoïne (geneesmiddelen meestal voorgeschreven voor de behandeling van epilepsie). Vraag uw arts om advies.

Daliresp kan ingenomen worden met andere geneesmiddelen die gebruikt worden in de behandeling van COPD, zoals inhalatie of via de mond in te nemen corticosteroïden of luchtwegverwijders (bronchodilatoren). Stop niet met de inname van deze geneesmiddelen of verminder hun dosis niet tenzij op advies van uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. U mag niet zwanger worden gedurende de behandeling met dit geneesmiddel en dient een doeltreffende anticonceptiemethode te gebruiken, omdat Daliresp schadelijk kan zijn voor de ongeboren baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Daliresp heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Daliresp bevat lactose

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is één 500 microgram tablet eenmaal per dag.

Slik de tablet door met wat water. U mag dit geneesmiddel innemen met of zonder voedsel. Neem de tablet elke dag op hetzelfde tijdstip in.

Het kan nodig zijn om Daliresp gedurende enkele weken in te nemen om zijn gunstig effect te bereiken.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer tabletten hebt genomen dan u mag, kunt u de volgende symptomen ervaren: hoofdpijn, misselijkheid, diarree, duizeligheid, hartkloppingen, een licht gevoel in het hoofd, klamheid en lage bloeddruk. Raadpleeg uw arts of apotheker onmiddellijk. Indien mogelijk neem uw geneesmiddel en bijsluiter met u mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Indien u vergeten bent een tablet te nemen op het gebruikelijke tijdstip, neem de tablet dan in zodra u eraan denkt op dezelfde dag. Indien u op een dag vergeten bent een tablet Daliresp te nemen, ga gewoon door de volgende dag met de volgende tablet zoals gebruikelijk. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Het is belangrijk dat u Daliresp blijft innemen zolang als voorgeschreven door uw arts, ook wanneer u geen symptomen hebt, dit om uw longfunctie onder controle te houden.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

U kunt diarree, misselijkheid, maagpijn en hoofdpijn ervaren tijdens de eerste weken van de behandeling met Daliresp. Raadpleeg uw arts als deze bijwerkingen niet verdwenen zijn binnen de eerste weken van de behandeling.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn. In klinische studies en vanuit ervaring opgedaan nadat het middel op de markt is gebracht, werden zeldzame gevallen van zelfmoordgedachten en -gedrag (inclusief zelfmoord) gerapporteerd. Stel uw arts onmiddellijk op de hoogte als u zelfmoordgedachten hebt. U kunt ook slapeloosheid (vaak), angst (soms), nervositeit (zelden), paniekaanval (zelden) of depressieve stemming (zelden).

In sommige gevallen kunnen allergische reacties optreden. Allergische reacties kunnen de huid aantasten en in zeldzame gevallen zwelling veroorzaken van de oogleden, het gezicht, de lippen en de tong, mogelijk leidend tot ademhalingsmoeilijkheden en/of een daling van de bloeddruk en versnelde hartslag. Stop met het innemen van Daliresp in geval van een allergische reactie en neem onmiddellijk contact op met uw arts, of ga onmiddellijk naar de spoedafdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis. Neem al uw geneesmiddelen en deze bijsluiter mee en geef alle informatie over de geneesmiddelen die u momenteel neemt.

De andere bijwerkingen zijn de volgende:

Vaak voorkomende bijwerking (kan voorkomen bij 1 op 10 personen)

- diarree, misselijkheid, maagpijn
- gewichtsverlies, afname van eetlust
- hoofdpijn

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 op 100 personen)

- beven, draaiduizeligheid (vertigo), duizeligheid
- gewaarwording van snelle of onregelmatige hartslag (palpitaties)
- maagontsteking, braken
- zure oprispingen (zure reflux), spijsverteringsstoornis door overlading van de maag (indigestie)
- huiduitslag
- spierpijn, spierzwakte of -krampen
- rugpijn
- gevoel van zwakte of vermoeidheid, gevoel van onwel zijn.

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 op 1.000 personen)

- borstvergroting bij mannen
- verminderde smaak
- luchtweginfecties (uitgezonderd longontsteking)
- bloederige stoelgang, constipatie
- verhoging van lever- of spierenzymen (gezien bij bloedonderzoek)
- rode bultjes op de huid (urticaria).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het **nationale meldsysteem** zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is roflumilast. Elke filmomhulde tablet (tablet) bevat 500 microgram roflumilast.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - Kern: lactosemonohydraat, maïszetmeel, povidone (K90), magnesiumstearaat,
 - Omhulling: hypromellose, Macrogol 4000, titaandioxide (E171) en geel ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Daliresp eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Daliresp 500 microgram filmomhulde tabletten zijn gele, D-vormige filmomhulde tabletten met aan één zijde de indruk "D".

Elke verpakking bevat 10, 30 of 90 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

Fabrikant

Takeda GmbH
Production Site Oranienburg
Lehnitzstraße 70-98,
16515 Oranienburg
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH

Nederland

AstraZeneca BV

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

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 47

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

Deze bijsluiter is goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).