

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Daliresp 500 mikrogramów tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 500 mikrogramów roflumilastu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletką powlekana zawiera 188,72 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana (tabletką).

Żółta, 9 mm tabletką powlekana w kształcie litery D, z wytłoczonym „D” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Daliresp jest wskazany u osób dorosłych w leczeniu podtrzymującym ciężkiej (FEV_1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela poniżej 50% wartości należnej), przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) z towarzyszącym przewlekłym zapaleniem oskrzeli, z częstymi zaostrzeniami w wywiadzie, jako uzupełnienie leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to 500 mikrogramów (jedna tabletką) roflumilastu raz na dobę.

W celu uzyskania działania terapeutycznego, konieczne może być przyjmowanie produktu leczniczego Daliresp przez kilka tygodni (patrz punkt 5.1). W badaniach klinicznych Daliresp był stosowany przez okres do jednego roku.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki.

Niewydolność nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki.

Niewydolność wątroby

Dane kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego Daliresp u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby klasyfikowaną jako niewydolność klasy A w skali Child-Pugha są

niewystarczające, aby zalecać dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2). Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Daliresp w tej grupie pacjentów. Nie należy stosować produktu leczniczego Daliresp u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby, klasyfikowaną jako niewydolność klasy B lub C w skali Child-Pugha (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Daliresp u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) nie jest zalecane w POChP.

Sposób podawania

Produkt leczniczy należy stosować doustnie.

Tabletkę należy połknąć popijając wodą. Przyjmować każdego dnia o tej samej porze. Tabletkę może być przyjmowana z jedzeniem lub bez jedzenia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Umiarkowana lub ciężka niewydolność wątroby (klasa B lub C w skali Child-Pugha).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy poinformować pacjenta o specjalnych ostrzeżeniach oraz środkach ostrożności zapewniających bezpieczne stosowanie produktu Daliresp. Każdy pacjent przez rozpoczęciem leczenia produktem Daliresp powinien otrzymać Kartę Pacjenta.

Stosowanie dorażnie

Produkt leczniczy Daliresp nie jest wskazany do stosowania doraźnego w celu łagodzenia napadowego skurczu oskrzeli.

Zmniejszenie masy ciała

W jednorocznych badaniach (M2-124 i M2-125), zmniejszenie masy ciała występowało częściej u pacjentów leczonych roflumilastem w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. Po przerwaniu stosowania roflumilastu, u większości pacjentów masa ciała powracała do wartości początkowych po 3 miesiącach.

Masę ciała pacjentów z niedowagą należy sprawdzać w trakcie każdej wizyty. Pacjentom należy zalecić regularną kontrolę masy ciała. W przypadku niewyjaśnionego i klinicznie istotnego zmniejszenia masy ciała, należy przerwać stosowanie roflumilastu oraz w dalszym ciągu kontrolować masę ciała.

Szczególne sytuacje kliniczne

Ze względu na brak odpowiedniego doświadczenia, nie wolno rozpoczynać leczenia roflumilastem, a leczenie już rozpoczęte należy przerwać u pacjentów z ciężkimi chorobami immunologicznymi (np. zakażenie HIV, stwardnienie rozsiane, toczeń rumieniowaty, postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa), ciężkimi ostrymi chorobami zakaźnymi, nowotworami (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego) lub u pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi (takimi jak: metotreksat, azatiopryna, infliksymab, etanercept lub długotrwale przyjmowane doustne kortykosteroidy; z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia ogólnie działającymi kortykosteroidami). Doświadczenie dotyczące stosowania produktu u pacjentów z zakażeniami utajonymi, takimi jak gruźlica, wirusowe zapalenie wątroby, zakażenie wirusem opryszczki i półpaśca jest ograniczone. Nie prowadzono badań u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca (klasa 3 i 4 wg NYHA), dlatego leczenie takich pacjentów nie jest zalecane.

Zaburzenia psychiczne

Stosowanie roflumilastu związane jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń psychicznych, takich jak bezsenność, lęk, nerwowość i depresja. Zwykle w ciągu pierwszych tygodni leczenia rzadko obserwowano występowanie myśli i zachowań samobójczych, w tym samobójstw, u pacjentów z lub bez depresji w przeszłości (patrz punkt 4.8). Należy dokonać dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka wynikającego z rozpoczęcia lub kontynuowania leczenia roflumilastem u pacjentów, którzy zgłosili wystąpienie w przeszłości lub u których obecnie występują objawy lub jeśli planowane jest równoczesne stosowanie produktów leczniczych, które mogą wywołać zaburzenia psychiczne.

Stosowanie roflumilastu nie jest zalecane u pacjentów z depresją z towarzyszącymi myślami lub zachowaniami samobójczymi w wywiadzie. Należy poinformować pacjentów i osoby sprawujące nad nimi opiekę, że w przypadku zauważenia jakichkolwiek zmian w zachowaniu lub nastroju oraz pojawienia się jakichkolwiek myśli samobójczych, konieczne trzeba powiadomić o tym fakcie lekarza przepisującego lek. Jeśli u pacjenta pojawią się nowe lub nasila objawy psychiczne bądź wystąpią myśli lub próby samobójcze, zaleca się przerwanie leczenia roflumilastem.

Przedłużająca się nietolerancja

Objawy niepożądane, takie jak biegunka, nudności, ból brzucha oraz ból głowy, występują głównie w ciągu pierwszych tygodni leczenia i w większości przypadków ustępują w trakcie kontynuowania terapii. W razie przedłużającej się nietolerancji należy powtórnie ocenić leczenie roflumilastem. Dotyczy to szczególnych populacji, w których ekspozycja na działanie produktu może być większa, jak niepalące kobiety rasy czarnej (patrz punkt 5.2) lub pacjenci równocześnie leczeni inhibitorami CYP1A2/2C19/3A4 (takimi jak fluwoksamina i cymetydyna) lub inhibitorem CYP1A2/3A4 - enoksacyną (patrz punkt 4.5).

Masa ciała < 60 kg

Leczenie roflumilastem może prowadzić do zwiększonego ryzyka zaburzeń snu (głównie bezsenności) u pacjentów z masą ciała <60 kg przed rozpoczęciem leczenia w związku z większym łącznym działaniem hamującym PDE4 stwierdzanym u tych pacjentów (patrz punkt 4.8).

Teofilina

Brak danych klinicznych na temat równoczesnego stosowania produktu Daliresp i teofiliny w leczeniu podtrzymującym. Dlatego też, skojarzone leczenie z teofiliną nie jest zalecane.

Laktoza

Każda tabletką produktu leczniczego Daliresp zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Głównym etapem metabolizmu roflumilastu jest N-oksydacja roflumilastu do N-tlenku roflumilastu przez CYP3A4 i CYP1A2. Zarówno roflumilast, jak i N-tlenek roflumilastu charakteryzują się wewnętrzną aktywnością hamującą fosfodiesterazę 4 (ang. PDE4). Dlatego też, następujące po podaniu roflumilastu całkowite hamowanie PDE4 uważa się za łączny efekt działania roflumilastu i N-tlenku roflumilastu. (tzn. całkowitego wpływu roflumilastu i N-tlenku roflumilastu na organizm). Badania interakcji z inhibitorem CYP1A2/3A4 - enoksacyną i inhibitorami CYP1A2/2C19/3A4 - cymetydyną i fluwoksaminą, wykazały zwiększenie całkowitej aktywności hamującej PDE4 odpowiednio o 25%, 47% i 59%. Badana dawka fluwoksaminy wynosiła 50 mg. Skojarzenie roflumilastu z wyżej wymienionymi substancjami czynnymi może prowadzić do zwiększenia całkowitego wpływu leku na organizm i przedłużającej się nietolerancji. W takim przypadku należy ponownie ocenić leczenie roflumilastem (patrz punkt 4.4).

Podawanie induktora enzymu cytochromu P450 ryfampicyny powodowało zmniejszenie całkowitej aktywności hamującej PDE4 o około 60%. Dlatego stosowanie silnych induktorów enzymów cytochromu P450 (np. fenobarbitalu, karbamazepiny, fenytoiny) może zmniejszać skuteczność

terapeutyczną roflumilastu. Z tego powodu, leczenie roflumilastem nie jest zalecane u pacjentów otrzymujących silne induktory enzymów cytochromu P450.

Badania kliniczne dotyczące interakcji z inhibitorami CYP3A4 - erytromycyną i ketokonazolem wykazały 9% zwiększenie całkowitej aktywności hamującej PDE4. Równoczesne podawanie z teofiliną powodowało 8% zwiększenie całkowitej aktywności hamującej PDE4 (patrz punkt 4.4). W badaniu interakcji z doustnie stosowanymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi gestoden i etynyloestradiol, całkowita aktywność hamująca PDE4 zwiększyła się o 17%. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów otrzymujących te substancje czynne.

Nie stwierdzono interakcji z podawanym wziewnie salbutamolem, formoterolem, budezonidem oraz podawanymi doustnie montelukastem, digoksyną, warfaryną, syldenafilem i midazolamem.

Równoczesne podawanie z lekami zobojętniającymi (połączenie wodorotlenku glinu i wodorotlenku magnezu) nie zmieniało wchłaniania ani farmakokinetyki roflumilastu i jego N-tlenku.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia. Roflumilast nie jest zalecany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej metody antykoncepcji.

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania roflumilastu u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Roflumilast nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Wykazano, że roflumilast przenika przez łożysko u ciężarnych szczurów.

Karmienie piersią

Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie roflumilastu i jego metabolitów do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionego piersią niemowlęcia. Roflumilastu nie należy stosować podczas karmienia piersią.

Płodność

W badaniu dotyczącym spermatogenezy u ludzi, roflumilast w dawce 500 mikrogramów nie miał wpływu na parametry nasienia ani na hormony płciowe w trakcie 3-miesięcznego okresu leczenia oraz następującego po nim 3-miesięcznego okresu bez leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Daliresp nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych dotyczących POChP, u około 16% pacjentów stosujących roflumilast wystąpiły reakcje niepożądane (w porównaniu z 5% w grupie placebo). Najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi były biegunka (5,9%), zmniejszenie masy ciała (3,4%), nudności (2,9%), ból brzucha (1,9%) oraz ból głowy (1,7%). Większość z wymienionych reakcji niepożądanych miała charakter łagodny lub umiarkowany. Wymienione reakcje niepożądane występowały głównie w ciągu pierwszych tygodni terapii i w większości przypadków ustępowały w trakcie dalszego leczenia.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W poniższej tabeli działania niepożądane zostały uszeregowane zgodnie z klasyfikacją częstości MedDRA:

Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 1. Działania niepożądane roflumilastu w badaniach klinicznych dotyczących POChP i po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia endokrynologiczne				Ginekomastia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie masy ciała Zmniejszenie apetytu		
Zaburzenia psychiczne		Bezsenność	Lęk	Myśli i zachowania samobójcze* Depresja Nerwowość Napad paniki
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy	Drżenie Zawroty głowy	Zaburzenia smaku
Zaburzenia serca			Kołatanie serca	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Zakażenia dróg oddechowych (z wyjątkiem zapalenia płuc)
Zaburzenia żołądka i jelit		Biegunka Nudności Ból brzucha	Zapalenie błony śluzowej żołądka Wymioty Refluks żołądkowo-przelykowy Dyspepsja	Obecność świeżej krwi w kale Zaparcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zwiększenie aktywności gamma-GT Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka	Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Kurcze i osłabienie mięśni Ból mięśni Ból pleców	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi (ang. CPK)

Klasyfikacja układów i narządów \ Częstość	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Złe samopoczucie Osłabienie Zmęczenie	

Opis wybranych działań niepożądanych

*W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu rzadko zgłaszano występowanie myśli i zachowań samobójczych, w tym również samobójstw. Należy poinformować pacjentów i osoby sprawujące nad nimi opiekę o konieczności powiadomienia osoby przepisującej receptę o wystąpieniu jakichkolwiek myśli samobójczych (patrz także punkt 4.4).

Inne szczególne populacje

W badaniu RO-2455-404-RD obserwowano zwiększenie częstości występowania zaburzeń snu (głównie bezsenności) u pacjentów w wieku ≥ 75 lat lub starszych leczonych roflumilastem w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (3,9% w porównaniu do 2,3%). Obserwowana częstość występowania była również większa u pacjentów w wieku poniżej 75 lat leczonych roflumilastem w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (3,1% w porównaniu do 2,0%).

W badaniu RO-2455-404-RD obserwowano zwiększenie częstości występowania zaburzeń snu (głównie bezsenności) u pacjentów z masą ciała < 60 kg przed rozpoczęciem leczenia leczonych roflumilastem w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (6,0% w porównaniu do 1,7%). Częstość występowania u pacjentów z masą ciała ≥ 60 kg przed rozpoczęciem leczenia wynosiła 2,5% u pacjentów leczonych roflumilastem w porównaniu do 2,2% u pacjentów otrzymujących placebo.

Leczenie w skojarzeniu z długo działającym antagonistą receptorów muskarynowych (ang. long acting muscarinic antagonists, LAMA)

Podczas badania RO-2455-404-RD u pacjentów otrzymujących roflumilast w skojarzeniu z długo działającym antagonistą receptorów muskarynowych (LAMA) oraz z równocześnie stosowanymi wziewnymi kortykosteroidami (ICS) i długo działającymi β_2 -mimetykami (LABA) w porównaniu do pacjentów otrzymujących roflumilast jedynie w skojarzeniu z ICS i LABA obserwowano większą częstość zmniejszenia masy ciała, zmniejszenia łaknienia, bólów głowy i depresji. Jeśli w skojarzeniu stosowano również LAMA, różnica częstości występowania pomiędzy grupą otrzymującą roflumilast a grupą placebo była ilościowo większa w odniesieniu do zmniejszenia masy ciała (7,2% w porównaniu do 4,2%), zmniejszenia łaknienia (3,7% w porównaniu do 2,0%), bólu głowy (2,4% w porównaniu do 1,1%) i depresji (1,4% w porównaniu do -0,3%).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W badaniach I fazy, po pojedynczym doustnym podaniu dawki 2 500 mikrogramów oraz pojedynczym podaniu dawki 5 000 mikrogramów (dziesięciokrotność dawki zalecanej) zaobserwowano zwiększone nasilenie następujących objawów: ból głowy, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zawroty głowy, kołatanie serca, uczucie pustki w głowie, zimne poty i niedociśnienie tętnicze.

Postępowanie

W przypadku przedawkowania zaleca się zapewnienie właściwego leczenia podtrzymującego. Ze względu na dużą zdolność roflumilastu do wiązania z białkami, hemodializa nie stanowi skutecznej

metody usuwania substancji. Brak informacji na temat możliwości usuwania roflumilastu poprzez dializę otrzewnową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych do stosowania ogólnego, kod ATC: R03DX07

Mechanizm działania

Roflumilast jest inhibitorem PDE4, będącym niesteroidową przeciwzapalną substancją czynną, zaprojektowaną w celu hamowania zarówno ogólnoustrojowego, jak też i związanego z płucami, procesu zapalnego w przebiegu POChP. Mechanizm jego działania polega na hamowaniu PDE4, który jest głównym enzymem metabolizującym cykliczny monofosforan adenozy (ang. cAMP), występującym w komórkach strukturalnych oraz komórkach zapalnych ważnych w patogenezie POChP. Roflumilast działa na warianty splicingowe podtypów PDE4A, 4B i 4D ze zbliżoną mocą w zakresie nanomolarnym. Powinowactwo do wariantów splicingowych podtypu PDE4C jest od 5 do 10-krotnie mniejsze. Taki mechanizm działania oraz selektywność dotyczy również N-tlenku roflumilastu, który jest głównym metabolitem czynnym roflumilastu.

Działanie farmakodynamiczne

W modelach doświadczalnych hamowanie PDE4 prowadzi do zwiększenia stężenia wewnątrzkomórkowego cAMP oraz zmniejsza związane z POChP nieprawidłowe działanie leukocytów, komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych dróg oddechowych i płuc, komórek śródbłonna i nabłonka dróg oddechowych oraz fibroblastów. Po stymulacji *in vitro* ludzkich neutrofilów, monocytów, makrofagów lub limfocytów, roflumilast i N-tlenek roflumilastu hamują uwalnianie mediatorów zapalnych, takich jak leukotrien B₄, reaktywne formy tlenu, czynnik martwicy nowotworu α , interferon γ i granzym B.

U pacjentów z POChP roflumilast zmniejszał liczbę neutrofilów w płwocinie. Ponadto roflumilast zmniejszał napływ neutrofilów i eozynofili do dróg oddechowych zdrowych ochotników, poddanych działaniu endotoksyn.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W dwóch podobnie zaplanowanych, jednorocznych badaniach potwierdzających (M2-124 i M2-125) oraz w dwóch 6-miesięcznych badaniach dodatkowych (M2-127 i M2-128), całkowita liczba przydzielonych losowo do grup i leczonych pacjentów wynosiła 4768, z czego 2374 leczonych było roflumilastem. Badania przeprowadzono w dwóch grupach równoległych, podwójnie zaślepionych i kontrolowanych placebo.

Jednoroczne badania obejmowały pacjentów z ciężką i bardzo ciężką postacią POChP w wywiadzie [FEV₁ (natężona objętość wydechu pierwszosekundowa) $\leq 50\%$ wartości należnej], z towarzyszącymi objawami przewlekłego zapalenia oskrzeli, potwierdzonymi we wstępnej ocenie dokonywanej przy użyciu skali punktowej obecnością kaszlu z wykrztuszaniem płwociny oraz z przynajmniej jednym udokumentowanym zaostrzeniem w minionym roku. W badaniach dozwolone były długo działające β -mimetyki (ang. long-acting beta-agonists, LABA), które zastosowano u około 50% badanej populacji. Krótko działające leki przeciwwcholinergiczne (ang. short-acting anticholinergics, SAMA) dozwolone były do stosowania u tych pacjentów, którzy nie przyjmowali LABA. Produkty lecznicze do stosowania doraźnego (salbutamol lub albuterol) dozwolone były jedynie w razie potrzeby. W trakcie badań niedozwolone było stosowanie wziewnych kortykosteroidów i teofiliny. Pacjenci, u których nie występowały zaostrzenia w wywiadzie zostali wyłączeni z badań.

W zbiorczej analizie jednorocznych badań M2-124 i M2-125, roflumilast w dawce 500 mikrogramów raz na dobę istotnie poprawiał czynność płuc w porównaniu z placebo, średnio o 48 ml (FEV₁ przed

lekiem rozszerzającym oskrzela, pierwszorzędowy punkt końcowy, $p < 0,0001$) oraz o 55 ml (FEV_1 po leku rozszerzającym oskrzela, $p < 0,0001$). Poprawa czynności płuc widoczna była podczas pierwszej wizyty po 4 tygodniach i utrzymywała się do jednego roku (zakończenie okresu obserwacji).

Wskaźnik (na pacjenta na rok) zaostrzeń umiarkowanych (wymagających podania ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów) lub ciężkich (będących powodem hospitalizacji i (lub) prowadzących do zgonu), po 1 roku wynosił 1,142 dla roflumilastu i 1,374 dla placebo, odpowiadając zmniejszeniu ryzyka względnego o 16,9% (95% przedział ufności: 8,2% do 24,8%) (pierwszorzędowy punkt końcowy, $p = 0,0003$). Wyniki były podobne, niezależnie od wcześniejszego leczenia wziewnymi kortykosteroidami lub leczenia zasadniczego z zastosowaniem LABA. W podgrupie pacjentów z częstymi zaostrzeniami w wywiadzie (przynajmniej 2 zaostrzenia w ciągu ostatniego roku), wskaźnik zaostrzeń wynosił 1,526 dla roflumilastu i 1,941 dla placebo, odpowiadając zmniejszeniu ryzyka względnego o 21,3% (95% przedział ufności: 7,5% do 33,1%). W podgrupie pacjentów z umiarkowaną postacią POChP, roflumilast nie zmniejszał znacząco wskaźnika zaostrzeń w porównaniu do placebo.

Zmniejszenie częstości umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń podczas stosowania roflumilastu i LABA w porównaniu do placebo i LABA wynosiło średnio 21% ($p = 0,0011$). Odpowiednie zmniejszenie zaostrzeń obserwowane u pacjentów bez równoczesnego stosowania LABA wynosiło średnio 15% ($p = 0,0387$). Liczba zgonów wśród pacjentów leczonych placebo lub roflumilastem, którzy zmarli z jakiegokolwiek powodu, była jednakowa (42 zgony w każdej grupie; 2,7% każdej grupy; analiza zbiorcza).

Do dwóch jednorocznych badań dodatkowych (M2-111 i M2-112) włączono i przydzielono losowo do grup łącznie 2 690 pacjentów. W odróżnieniu od dwóch tzw. badań „potwierdzających”, w badaniach dodatkowych przewlekłe zapalenie oskrzeli oraz zaostrzenia POChP nie były warunkiem koniecznym do włączenia pacjentów do próby. Wziewne kortykosteroidy stosowane były u 809 (61%) pacjentów leczonych roflumilastem, podczas gdy stosowanie LABA i teofiliny było zabronione. Roflumilast w dawce 500 mikrogramów raz na dobę znamienne poprawił czynność płuc w porównaniu do placebo, średnio o 51 ml (FEV_1 przed lekiem rozszerzającym oskrzela, $p < 0,0001$) oraz o 53 ml (FEV_1 po leku rozszerzającym oskrzela, $p < 0,0001$). Wskaźnik zaostrzeń (według definicji z protokołu) nie był istotnie zmniejszony przez roflumilast w pojedynczych badaniach (zmniejszenie ryzyka względnego: 13,5% w badaniu M2-111 i 6,6% w badaniu M2-112; $p =$ nie istotne). Częstość występowania działań niepożądanych była niezależna od równoczesnego leczenia wziewnymi kortykosteroidami.

Dwa 6-miesięczne badania uzupełniające (M2-127 i M2-128) obejmowały pacjentów, u których rozpoznano POChP co najmniej 12 miesięcy wcześniej. Obydwa badania obejmowały pacjentów z chorobą umiarkowaną do ciężkiej, z nieodwracalną obturacją dróg oddechowych oraz FEV_1 w granicach od 40% do 70% wartości należnej. Leczenie roflumilastem lub placebo zostało dodane do wcześniej ustalonego leczenia długo działającym lekiem rozszerzającym oskrzela, w szczególności salmeterolem w badaniu M2-127 i tiotropium w badaniu M2-128. W obydwu 6-miesięcznych badaniach, FEV_1 mierzony przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, uległ istotnej poprawie o 49 ml (pierwszorzędowy punkt końcowy, $p < 0,0001$) w odniesieniu do działania rozszerzającego oskrzela obserwowanego w przypadku leczenia salmeterolem w badaniu M2-127 oraz o 80 ml (pierwszorzędowy punkt końcowy, $p < 0,0001$) w porównaniu do leczenia tiotropium w badaniu M2-128.

Badanie RO-2455-404-RD prowadzono przez rok u pacjentów z POChP z wartością początkową (przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela) $FEV_1 < 50\%$ wartości należnej i częstymi zaostrzeniami choroby w wywiadzie. Badanie oceniało wpływ roflumilastu na częstość występowania zaostrzenia POChP u pacjentów leczonych produktami złożonymi zawierającymi LABA i wziewne kortykosteroidy, w porównaniu do placebo. Łącznie 1935 pacjentów przydzielono losowo do podwójnie zaślepionych grup leczenia; około 70% w trakcie prowadzenia badania przyjmowało również długo działającego antagonistę receptorów muskarynowych (LAMA). Głównym punktem końcowym było zmniejszenie odsetka umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP na pacjenta na rok. Odsetek ciężkich zaostrzeń POChP i zmian w zakresie FEV_1 oceniano jako główne drugorzędowe punkty końcowe.

Tabela 2. Zestawienie punktów końcowych zaostření POChP w badaniu RO-2455-404-RD

Kategoria zaostření	Model analizy	Roflumilast (N=969) Odsetek (n)	Placebo (N=966) Odsetek (n)	Stosunek Roflumilast/Placebo			wartość p testu 2-stronnego
				Odsetek częstości	Zmiana (%)	95% CI	
Umiarkowane lub ciężkie	Regresja Poissona	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753; 1,002	0,0529
Umiarkowane	Regresja Poissona	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775; 1,078	0,2875
Ciężkie	Negatywna regresja dwumianowa	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601; 0,952	0,0175

Wystąpił trend zmniejszenia występowania umiarkowanych lub ciężkich zaostření choroby u pacjentów leczonych roflumilastem w porównaniu do placebo w ciągu 52 tygodni, nie osiągnął on istotności statystycznej (Tabela 2). Wstępnie określona analiza wrażliwości, wykorzystująca model leczenia dwumianowej regresji negatywnej wykazała statystycznie istotną różnicę wynoszącą -14,2% (odsetek częstości: 0,86; 95% CI: od 0,74 do 0,99).

Odsetki częstości w analizie regresji Poissona zgodnej z protokołem badania oraz w analizie regresji Poissona zgodnej z intencją leczenia z nieznaczącą wrażliwością na przerwanie udziału w badaniu wynosiły odpowiednio 0,81 (95% CI: 0,69 do 0,94) i 0,89 (95% CI: od 0,77 do 1,02).

Zmniejszenie uzyskano w podgrupie pacjentów leczonych w skojarzeniu z LAMA (odsetek częstości: 0,88; 95% CI: od 0,75 do 1,04) oraz w podgrupie nieleczonej LAMA (odsetek częstości: 0,83; 95% CI: od 0,62 do 1,12)

Częstość występowania ciężkich zaostření choroby zmniejszyła się w całej grupie pacjentów (odsetek częstości: 0,76; 95% CI: od 0,60 do 0,99) z częstością 0,24 na pacjenta/rok w porównaniu do odsetka 0,32 na pacjenta/rok w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Podobne zmniejszenie uzyskano w podgrupie pacjentów leczonych w skojarzeniu z LAMA (odsetek częstości: 0,77; 95% CI: od 0,60 do 0,99) oraz w podgrupie nieleczonej LAMA (odsetek częstości: 0,71; 95% CI: od 0,42 do 1,20)

Roflumilast po 4 tygodniach leczenia poprawił czynność płuc (działanie utrzymujące się przez 52 tygodnie). Wartość FEV₁ po podaniu leku rozszerzającego oskrzela zwiększyła się w grupie otrzymującej roflumilast o 52 ml (95% CI: 40, 65 ml), a zmniejszyła się w grupie otrzymującej placebo o 4 ml (95% CI: -16, 9 ml). Wartość FEV₁ po podaniu leku rozszerzającego oskrzela wykazywała klinicznie istotną poprawę na korzyść produktu Roflumilast o 56 ml w porównaniu do placebo (95% CI: 38, 73 ml).

Siedemnastu (1,8%) pacjentów w grupie otrzymującej roflumilast i 18 (1,9%) pacjentów w grupie otrzymującej placebo zmarło z różnych przyczyn podczas podwójnie zaślepiętego okresu badania, a 7 (0,7%) pacjentów w każdej grupie zmarło z powodu zaostření POChP. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane podczas podwójnie zaślepiętego okresu badania wynosił 648 (66,9%) pacjentów i 572 (59,2%) pacjentów odpowiednio w grupie otrzymującej roflumilast i placebo. Obserwowane działania niepożądane roflumilastu w badaniu RO-2455-404-RD były zgodne z działaniami wymienionymi w punkcie 4.8.

Badany lek z dowolnych powodów odstawiło więcej pacjentów w grupie otrzymującej roflumilast (27,6%) niż w grupie placebo (19,8%) (współczynnik ryzyka: 1,40; 95%CI: od 1,19 do 1,65). Głównymi przyczynami przerwania udziału w badaniu było wycofanie zgody pacjenta i zgłaszane działania niepożądane.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań roflumilastu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc, (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Roflumilast u ludzi jest intensywnie metabolizowany z wytworzeniem głównego farmakodynamicznie czynnego metabolitu, N-tlenku roflumilastu. Ponieważ zarówno roflumilast, jak i N-tlenek roflumilastu biorą udział w hamowaniu aktywności PDE4 *in vivo*, wnioski z badań farmakokinetycznych oparte są na całkowitej aktywności hamującej PDE4 (tzn. całkowitej ekspozycji organizmu na roflumilast i N-tlenek roflumilastu).

Wchłanianie

Biodostępność bezwzględna roflumilastu po podaniu doustnym dawki 500 mikrogramów wynosi około 80%. Maksymalne stężenia roflumilastu w osoczu zwykle występują po około jednej godzinie (zakres od 0,5 do 2 godzin) od podania na czczo. Maksymalne stężenia metabolitu N-tlenku osiągane są po około ośmiu godzinach (zakres od 4 do 13 godzin). Spożywanie posiłków nie wpływa na całkowitą aktywność hamującą PDE4, ale opóźnia wystąpienie stężenia maksymalnego (t_{max}) roflumilastu o jedną godzinę oraz zmniejsza C_{max} w przybliżeniu o 40%. Jednakże, C_{max} i t_{max} N-tlenku roflumilastu pozostają niezmienione.

Dystrybucja

Wiązanie roflumilastu i jego metabolitu N-tlenku z białkami osocza wynosi w przybliżeniu odpowiednio 99% i 97%. Objętość dystrybucji dla pojedynczej dawki 500 mikrogramów roflumilastu wynosi ok. 2,9 l/kg. Ze względu na właściwości fizyko-chemiczne, roflumilast jest łatwo dystrybuowany do narządów i tkanek, włączając tkankę tłuszczową myszy, chomika i szczura. Po wczesnej fazie dystrybucji z wyraźnym przenikaniem do tkanek, następuje faza wyraźnej eliminacji z tkanki tłuszczowej, najprawdopodobniej ze względu na nasilony rozkład związku macierzystego do N-tlenku roflumilastu. Badania na szczurach ze znakowanym radioaktywnie roflumilastem wykazały również nieznaczne przenikanie przez barierę krew-mózg. Brak jest dowodów na swoiste gromadzenie lub zatrzymywanie roflumilastu lub jego metabolitów w narządach i tkance tłuszczowej.

Metabolizm

Roflumilast jest intensywnie metabolizowany w reakcjach fazy I (cytochrom P450) i fazy II (sprzęganie). Głównym metabolitem stwierdzanym w osoczu krwi ludzkiej jest N-tlenek. Wartość pola powierzchni pod krzywą (ang. AUC) metabolitu N-tlenku w osoczu jest przeciętnie 10-krotnie większa niż wartość AUC roflumilastu w osoczu. Dlatego też uważa się, że metabolit N-tlenek jest głównym czynnikiem całkowitej aktywności hamującej PDE4 *in vivo*.

Badania *in vitro* i badania kliniczne interakcji sugerują, że przekształcanie roflumilastu do jego metabolitu N-tlenku odbywa się przy udziale CYP1A2 i 3A4. Na podstawie dalszych wyników badań *in vitro* na mikrosomach komórek wątroby ludzkiej wykazano, że stężenia terapeutyczne roflumilastu i N-tlenku roflumilastu w osoczu nie hamują CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, ani 4A9/11. Dlatego też, prawdopodobieństwo istotnych interakcji z substancjami metabolizowanymi przez enzymy P450 jest małe. Dodatkowo, badania *in vitro* wykazały brak indukowania CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, lub 3A4/5 oraz tylko nieznaczne indukowanie aktywności CYP2B6 przez roflumilast.

Eliminacja

Klirens osoczowy po krótkim wlewie dożylnym roflumilastu wynosi około 9,6 l/godz. Po podaniu doustnym mediana efektywnego okresu półtrwania w osoczu roflumilastu i jego metabolitu N-tlenku, wynosi odpowiednio około 17 i 30 godzin. Stężenia w stanie stacjonarnym roflumilastu i jego metabolitu N-tlenku w osoczu uzyskuje się w przybliżeniu po 4 dniach w przypadku roflumilastu i 6 dniach w przypadku N-tlenku roflumilastu, przy dawkowaniu raz na dobę. Po podaniu dożylnym lub doustnym znakowanego radioaktywnie roflumilastu, około 20% radioaktywności wykrywano w kale i 70% w moczu w postaci nieaktywnych metabolitów.

Liniowość lub nielineowość

Farmakokinetyka roflumilastu i jego metabolitu N-tlenku jest proporcjonalnie zależna od dawki, w zakresie dawek od 250 mikrogramów do 1000 mikrogramów.

Specjalne grupy pacjentów

U osób w podeszłym wieku, u kobiet oraz u rasy nie-kaukaskiej całkowita aktywność leku hamująca PDE4 była zwiększona. Całkowita aktywność hamująca PDE4 była nieznacznie zmniejszona u osób palących. Żadnej z tych zmian nie uważa się za mającą znaczenie kliniczne. Nie jest zalecane dostosowanie dawki u tych pacjentów. Kombinacja czynników, takich jak niepalące kobiety rasy czarnej, może prowadzić do zwiększenia wpływu leku na organizm i przedłużającej się nietolerancji. W tym przypadku należy powtórnie rozważyć leczenie roflumilastem (patrz punkt 4.4).

W badaniu RO-2455-404-DR w porównaniu z ogólną populacją, łączne działanie hamujące PDE4 określone na podstawie niezwiązanych frakcji *ex vivo* wynosiło o 15% więcej u pacjentów w wieku ≥ 75 lat i o 11% więcej u pacjentów z początkową masą ciała < 60 kg (patrz punkt 4.4).

Niewydolność nerek

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 10-30 ml/min) całkowita aktywność hamująca PDE4 była zmniejszona o 9%. Nie ma konieczności dostosowania dawki.

Niewydolność wątroby

Farmakokinetyka roflumilastu w dawce 250 mikrogramów raz na dobę, badana była u 16 pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby, klasyfikowaną jako niewydolność klasy A i B w skali Child-Pugha. U tych pacjentów, całkowita aktywność hamująca PDE4 zwiększona była o około 20% u pacjentów z niewydolnością wątroby klasy A w skali Child-Pugha i o około 90% u pacjentów z niewydolnością wątroby klasy B w skali Child-Pugha. Symulacje wskazują na proporcjonalność pomiędzy dawką 250 i 500 mikrogramów roflumilastu u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby. Niezbędne jest zachowanie ostrożności u pacjentów z niewydolnością wątroby klasy A w skali Child-Pugha (patrz punkt 4.2). Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby, klasyfikowaną jako niewydolność klasy B lub C w skali Child-Pugha, nie powinni przyjmować roflumilastu (patrz punkt 4.3).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak dowodów na potencjalne działanie immunotoksyczne, uczulające skórę lub fototoksyczne.

U szczurów zaobserwowano nieznaczne zmniejszenie płodności samców w połączeniu z toksycznością dotyczącą najądrzy. U innych gryzoni lub gatunków nienależących do gryzoni, w tym małp, mimo większej ekspozycji nie występowała toksyczność dotycząca najądrzy, ani zmiany parametrów nasienia.

W jednym z dwóch badań dotyczących rozwoju płodowego u szczurów, w przypadku dawki toksycznej dla matki zaobserwowano większą częstość występowania niepełnego kostnienia kości czaszki. W jednym z trzech badań dotyczących płodności oraz rozwoju płodowego u szczurów, zaobserwowano utratę zarodków po implantacji. Utraty zarodków po implantacji nie obserwowano u królików. U myszy zaobserwowano przedłużenie czasu trwania ciąży.

Znaczenie tych danych dla ludzi nie jest znane.

Najbardziej istotne działania dotyczące bezpieczeństwa, pochodzące z badań farmakologicznych oraz toksykologicznych, wystąpiły przy dawkach i ekspozycji większych niż przeznaczone do stosowania klinicznego. Obserwowano głównie zaburzenia żołądka i jelit (tzn. wymioty, zwiększone wydzielanie żołądkowe, nadżerki błony śluzowej żołądka, zapalenie jelita) oraz zaburzenia serca (tzn. krwotoki ogniskowe, złogi hemosyderyny i nacieki komórek limfohistiocytarnych w prawym przedsionku serca u psów, oraz obniżone ciśnienie krwi i przyspieszone bicie serca u szczurów, świnek morskich i psów).

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz w badaniach rakotwórczości zaobserwowano specyficzną dla gryzoni toksyczność dotyczącą błony śluzowej nosa. Działanie to wydaje się być spowodowany substancją pośrednią N-tlenkiem ADCP (4-amino-3,5-dichloro-pirydyny), powstającym specyficznym w nabłonku węchowym u gryzoni, ze szczególnym powinowactwem do wiązania u tych gatunków (tzn. myszy, szczura i chomika).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Powidon (K90)
Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromeloz
Makrogol 4000
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium zawierające po 10, 30 lub 90 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/668/001-003

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 lutego 2011 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 kwietnia 2015.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Takeda GmbH
Miejsce wytwarzania Oranienburg
Lehnitzstrasse 70-98
D-16515 Oranienburg
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Podmiot odpowiedzialny uzgodni z odpowiednimi władzami zawartość i format zaktualizowanych materiałów edukacyjnych.

Podmiot odpowiedzialny (ang. MAH) musi zapewnić, że personel medyczny, który będzie przepisywał produkt leczniczy Daliresp, otrzyma zaktualizowany Pakiet Edukacyjny.

Pakiet Edukacyjny powinien składać się z następujących materiałów:

- Charakterystyki Produktu Leczniczego i Ulotki dla Pacjenta dla produktu Daliresp,
- Materiałów edukacyjnych dla lekarza,

- Egzemplarzy Karty Pacjenta, którą pacjent lub jego opiekun powinien otrzymać przed zakupem produktu Daliresp.

Materiały edukacyjne dla lekarzy powinny zawierać następujące kluczowe informacje o:

- Zatwierdzonym wskazaniu.
- Fakcie, że Daliresp nie jest wskazany w leczeniu POChP u pacjentów nie objętych zatwierdzonym wskazaniem, oraz że nie jest przeznaczony do stosowania u pacjentów z astmą lub niedoborem alfa-1-antytrypsyny.
- Konieczności poinformowania pacjentów o specjalnych ostrzeżeniach oraz środkach ostrożności zapewniających bezpieczne stosowanie produktu Daliresp, z uwzględnieniem:
- Ryzyka zmniejszenia masy ciała u pacjentów z niedowagą, konieczności kontrolowania masy ciała w trakcie każdej wizyty oraz o konieczności przerwania leczenia w przypadku niewyjaśnionego i klinicznie istotnego zmniejszenia masy ciała. Pacjentom należy zalecić samodzielną kontrolę masy ciała w regularnych odstępach czasu i zapisywanie wyników w Karcie Pacjenta.
- Ryzyka wystąpienia zaburzeń psychicznych, takich jak bezsenność, lęk, depresja u pacjentów stosujących Daliresp oraz o potencjalnym ryzyku samobójstwa. Zwykle w ciągu pierwszych tygodni leczenia rzadko obserwowano występowanie myśli i zachowań samobójczych, w tym samobójstw, u pacjentów z i bez depresji w przeszłości. Lekarz powinien dokonać dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka wynikającego z leczenia u pacjentów, u których występują objawy psychiczne lub którzy zgłosili depresję w wywiadzie. Nie jest zalecane stosowanie produktu Daliresp u pacjentów z depresją z towarzyszącymi myślami lub zachowaniami samobójczymi w wywiadzie. Jeśli u pacjenta pojawiają się lub nasilą objawy psychiczne, myśli lub próby samobójcze, zaleca się przerwanie leczenia produktem Daliresp.
- Konieczności powiadomienia lekarza przez pacjenta i osoby sprawujące nad nim opiekę o wystąpieniu u pacjenta jakichkolwiek zmian w zachowaniu lub nastroju, lub myśli samobójczych.
- Potencjalnego ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych oraz o braku doświadczenia dotyczącego stosowania u pacjentów z chorobą nowotworową w wywiadzie. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Daliresp, a leczenie już rozpoczęte należy przerwać u pacjentów z nowotworami (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego).
- Ryzyka wystąpienia przedłużającej się nietolerancji w określonych grupach populacji w przypadku zwiększonej ekspozycji:
 - Populacja, w której występuje zwiększone hamowanie PDE4, taka jak niepalące kobiety rasy czarnej.
 - Pacjenci leczeni równocześnie inhibitorami CYP1A2/2C19/3A4 (np. fluwoksamina i cymetydyna) lub CYP1A2/3A4 (np. enoksacyna).
- Potencjalnego ryzyka wystąpienia infekcji: Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Daliresp, a leczenie już rozpoczęte należy przerwać u pacjentów z ciężkimi ostrymi chorobami zakaźnymi. Doświadczenie dotyczące stosowania produktu u pacjentów z zakażeniami utajonymi, takimi jak gruźlica, wirusowe zapalenie wątroby, zakażenia wirusami opryszczki jest ograniczone.
- Braku doświadczenia dotyczącego stosowania u pacjentów z zakażeniem HIV, aktywnym zapaleniem wątroby, z ciężkimi chorobami immunologicznymi (np. stwardnienie rozsiane, toczeń rumieniowaty, postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa), oraz u pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi (z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia ogólnie

działającymi kortykosteroidami). Dlatego nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Daliresp, a leczenie już rozpoczęte należy przerwać w tych grupach pacjentów.

- Potencjalnego wpływu na mięsień sercowy: Nie prowadzono badań z zastosowaniem produktu Daliresp u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca (klasa 3 i 4 wg NYHA), dlatego leczenie takich pacjentów nie jest zalecane.
- Ograniczonych informacji lub braku informacji dotyczących pacjentów z niewydolnością wątroby. Produkt Daliresp jest przeciwwskazany u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (klasa B lub C w skali Child-Pugha). Dane kliniczne dotyczące stosowania u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby (klasa A w skali Child-Pugha) są niewystarczające, aby zalecać dostosowanie dawki. Należy uważnie obserwować tych pacjentów.
- Braku danych klinicznych na temat równoczesnego stosowania z teofiliną. Dlatego takie skojarzenie nie jest zalecane.

Karta Pacjenta

Karta pacjenta powinna zawierać następujące kluczowe elementy:

Informację o konieczności poinformowania lekarza o następujących schorzeniach, jeśli wystąpiły u pacjenta w przeszłości:

- rak,
- bezsenność, lęk, depresja, myśli lub zachowania samobójcze,
- stwardnienie rozsiane lub toczeń rumieniowaty,
- gruźlica, opryszczka, zapalenie wątroby, zakażenie HIV.

Informację o konieczności powiadomienia lekarza przez pacjenta lub osoby sprawujące nad nim opiekę, jeśli u pacjenta wystąpią objawy świadczące o:

- bezsenności, lęku, depresji, zmianach w zachowaniu lub nastroju, myślach lub zachowaniach samobójczych,
- ciężkich zakażeniach.

Informację o konieczności poinformowania lekarza o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta.

Informację o tym, że lek Daliresp może powodować zmniejszenie masy ciała, dlatego pacjenci powinni samodzielnie i regularnie kontrolować masę ciała i zapisywać wyniki w Karcie Pacjenta.

Karta Pacjenta powinna zawierać miejsce, w którym pacjenci będą mogli wpisywać datę oraz wynik pomiaru masy ciała oraz informację, że Kartę Pacjenta należy zawsze zabierać ze sobą na każdą wizytę u lekarza.

• Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
ANX 2.1 - Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia długoterminowego, porównawczego, obserwacyjnego badania bezpieczeństwa stosowania. Badanie powinno pozwolić na porównanie przypadków zgonów ze wszystkich przyczyn; ciężkich incydentów sercowo-naczyniowych; nowych rozpoznań choroby nowotworowej; wszystkich przyczyn hospitalizacji; hospitalizacji związanych z chorobami układu oddechowego; samobójstw lub hospitalizacji po próbie samobójczej, i nowych rozpoznań depresji, gruźlicy lub wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C u pacjentów z POChP leczonych roflumilastem i pacjentów nieleczonych roflumilastem.	Okresowy Raport z badania należy przedkładać z każdym raportem PSUR Końcowy raport z badania należy przedłożyć do 31.03.2021 r.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE TEKTUROWE PUDEŁKO NA BLISTER****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Daliresp 500 mikrogramów tabletki powlekane
roflumilast

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki zawiera 500 mikrogramów roflumilastu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Szczegółowe informacje zawarte są w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych
90 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Daliresp 500 mikrogramów

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Daliresp 500 mikrogramów tabletki
roflumilast

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Daliresp 500 mikrogramów tabletki powlekane Roflumilast

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Daliresp i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Daliresp
3. Jak przyjmować lek Daliresp
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Daliresp
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Daliresp i w jakim celu się go stosuje

Daliresp zawiera substancję czynną roflumilast, który jest lekiem o działaniu przeciwzapalnym, nazywanym inhibitorem fosfodiesterazy 4. Roflumilast zmniejsza aktywność fosfodiesterazy 4, białka naturalnie występującego w komórkach. Ograniczenie aktywności tego białka, powoduje zmniejszenie stanu zapalnego w płucach. Pomaga to zatrzymać postępujące zężenie się dróg oddechowych w przebiegu **przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)**. W ten sposób lek Daliresp zmniejsza u tych chorych problemy z oddychaniem.

Daliresp stosowany jest w leczeniu podtrzymującym ciężkiej postaci POChP u dorosłych z częstymi przypadkami pogorszenia objawów POChP (tzw. zaostrzenie) w przeszłości i u których występuje przewlekłe zapalenie oskrzeli. POChP jest to przewlekła choroba płuc powodująca zężenie dróg oddechowych (obturacyę) oraz ich obrzęk i podrażnienie (zapalenie). Prowadzi do wystąpienia objawów, takich jak kaszel, świsty przy oddychaniu, ucisk w klatce piersiowej lub trudności w oddychaniu. Daliresp należy stosować jednocześnie z lekami rozszerzającymi oskrzela.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Daliresp

Kiedy nie przyjmować leku Daliresp

- jeśli pacjent ma uczulenie na roflumilast lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6);
- jeśli pacjent ma umiarkowane lub ciężkie zaburzenia wątroby.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Daliresp należy omówić to lekarzem lub farmaceutą.

Nagły napad duszności

Lek Daliresp nie jest przeznaczony do leczenia nagłego napadu duszności (ostrych skurczów oskrzeli). W celu złagodzenia nagłego napadu duszności bardzo ważne jest, aby lekarz zapewnił pacjentowi inny lek będący w stanie złagodzić taki napad. Lek ten pacjent powinien mieć zawsze przy sobie. Lek Daliresp nie będzie skuteczny w takiej sytuacji.

Masa ciała

Pacjenci powinni regularnie kontrolować masę ciała. Należy poinformować lekarza, jeśli podczas przyjmowania leku pacjent zaobserwuje niezamierzoną utratę masy ciała (niezwiązaną z dietą lub ćwiczeniami).

Inne choroby

Nie zaleca się stosowania leku Daliresp, jeśli u pacjenta występuje jedna lub więcej z następujących chorób:

- ciężkie choroby immunologiczne, takie jak zakażenie wirusem HIV, stwardnienie rozsiane (SM), toczeń rumieniowaty (SLE) lub postępująca leukoencefalopatia wielogniskowa (PML);
- ciężkie ostre choroby zakaźne, takie jak gruźlica lub ostre zapalenie wątroby;
- nowotwory (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego, będącego typem wolno rozwijającego się raka skóry);
- lub ciężka niewydolność serca.

Brak odpowiedniego doświadczenia dotyczącego stosowania leku Daliresp w tych grupach pacjentów. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta zdiagnozowano którąkolwiek z wymienionych chorób.

Doświadczenie dotyczące stosowania leku Daliresp u pacjentów z gruźlicą, wirusowym zapaleniem wątroby, zakażeniem wirusem opryszczki lub półpaścem w wywiadzie, jest również ograniczone. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występuje którąkolwiek z wymienionych chorób.

Objawy, na które pacjent powinien zwrócić uwagę

Podczas pierwszych tygodni stosowania leku Daliresp może wystąpić biegunka, nudności, ból brzucha lub ból głowy. Należy poinformować lekarza, jeśli wymienione działania niepożądane nie ustąpią w trakcie pierwszych tygodni leczenia.

Nie jest zalecane stosowanie produktu Daliresp u pacjentów z depresją z towarzyszącymi myślami lub zachowaniami samobójczymi w wywiadzie. Może również wystąpić bezsenność, niepokój, nerwowość lub nastrój depresyjny. Przed rozpoczęciem zażywania leku Daliresp, należy poinformować lekarza, jeżeli u pacjenta występuje którykolwiek z wymienionych objawów lub jeżeli pacjent przyjmuje jakiegokolwiek dodatkowe leki, ponieważ niektóre z nich mogą zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia wymienionych działań niepożądanych. Pacjent lub osoby sprawujące nad nim opiekę muszą również niezwłocznie poinformować lekarza, jeżeli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek zmiany w zachowaniu lub nastroju, lub jakiegokolwiek myśli samobójcze.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować leku Daliresp u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Daliresp a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w szczególności o:

- lekach zawierających teofilinę (leki stosowane w leczeniu chorób układu oddechowego) lub
- lekach, takich jak metotreksat, azatiopryna, infliksymab, etanercept lub długotrwale przyjmowanych doustnie kortykosteroidach, stosowanych w leczeniu chorób immunologicznych;
- lekach zawierający fluwoksaminę (lek stosowany w leczeniu zaburzeń lęków i depresji), enoksacynę (lek stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych) lub cymetydynę (lek stosowany w leczeniu wrzodów żołądka lub zgagi).

Działanie leku Daliresp może być zmniejszone, jeżeli przyjmowany jest on jednocześnie z ryfampicyną (antybiotyk) lub z fenobarbitem, karbamazepiną lub fenytoiną (leki przepisywane zazwyczaj w leczeniu padaczki). Należy zwrócić się po poradę do lekarza prowadzącego.

Daliresp może być przyjmowany z innymi lekami stosowanymi w leczeniu POChP, takimi jak wziewne lub doustne kortykosteroidy lub leki rozszerzające oskrzela. Nie należy przerywać przyjmowania tych leków ani zmniejszać ich dawek, chyba że tak zaleci lekarz prowadzący.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Ponieważ lek Daliresp może być niebezpieczny dla nienarodzonego dziecka, nie należy zachodzić w ciążę oraz należy stosować skuteczną metodę antykoncepcyjną w trakcie leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Daliresp nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Daliresp zawiera laktozę

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak przyjmować lek Daliresp

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to jedna tabletką (500 mikrogramów) raz na dobę.

Tabletkę należy połknąć z odpowiednią ilością wody. Lek można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia. Tabletkę należy przyjmować każdego dnia o tej samej porze.

W celu uzyskania korzystnego działania leczniczego może być konieczne przyjmowanie leku Daliresp przez kilka tygodni.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Daliresp

U pacjenta, który przyjął więcej tabletek niż zalecane, mogą wystąpić następujące objawy: ból głowy, nudności, biegunka, zawroty głowy, kołatanie serca, uczucie pustki w głowie, potliwość dłoni i niskie ciśnienie krwi. Należy natychmiast poinformować lekarza lub farmaceutę. Jeśli to możliwe, należy wziąć ze sobą lek i tę ulotkę.

Pominięcie przyjęcia leku Daliresp

W przypadku nieprzyjęcia tabletki leku o zwykłej porze, należy wziąć lek tak szybko jak jest to możliwe tego samego dnia. Jeżeli pacjent zapomniał przyjąć tabletkę leku Daliresp jednego dnia, należy zażyć kolejną tabletkę następnego dnia o zwykłej porze. Należy kontynuować przyjmowanie leku o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Daliresp

W celu utrzymania kontroli czynności płuc ważne jest, aby kontynuować przyjmowanie leku Daliresp tak długo jak zalecił lekarz, nawet jeśli objawy ustąpiły.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W trakcie pierwszych tygodni leczenia lekiem Daliresp u pacjenta mogą wystąpić biegunka, nudności, ból brzucha lub ból głowy. Należy poinformować lekarza, jeśli te działania niepożądane nie ustąpią w ciągu pierwszych tygodni leczenia.

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie. W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki występowania myśli i zachowań samobójczych (w tym samobójstw). Należy natychmiast poinformować lekarza w przypadku wystąpienia jakichkolwiek myśli samobójczych. U pacjenta może również wystąpić bezsenność (często), niepokój (niezbyt często), nerwowość (rzadko), napad paniki (rzadko) lub nastrój depresyjny (rzadko).

Niezbyt często mogą wystąpić reakcje alergiczne. Reakcje alergiczne mogą dotyczyć skóry i rzadko spowodować obrzęk powiek, twarzy, warg i języka, który może powodować trudności w oddychaniu i (lub) spadek ciśnienia krwi i przyspieszone bicie serca. W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych, należy przerwać przyjmowanie leku Daliresp i natychmiast skontaktować się z lekarzem, lub natychmiast udać się na oddział ratunkowy w najbliższym szpitalu. Należy zabrać ze sobą wszystkie leki i tę ulotkę i udzielić na miejscu pełnej informacji na temat przyjmowanych obecnie leków.

Pozostałe działania niepożądane obejmują:

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów)

- biegunka, nudności, ból brzucha
- zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie apetytu.
- ból głowy

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów)

- drżenie, uczucie wirowania w głowie (zawroty głowy), zawroty głowy;
- uczucie szybkiego lub nieregularnego bicia serca (kołatanie serca);
- zapalenie błony śluzowej żołądka, wymioty;
- kwaśne odbijanie (zarzucanie kwasu żołądkowego do przełyku), niestrawność;
- wysypka;
- ból mięśni, osłabienie mięśni lub kurcze mięśni;
- ból pleców;
- uczucie osłabienia lub zmęczenia, złe samopoczucie.

Rzadko występujące działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów)

- powiększenie piersi u mężczyzn;
- osłabienie odczuwania smaku;
- zakażenia dróg oddechowych (z wyjątkiem zapalenia płuc);
- krwawe stolce, zaparcia;
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych lub mięśniowych (obserwowane w badaniach krwi);
- bąble pokrzywkowe (pokrzywka).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Daliresp

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po określeniu „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Daliresp

- Substancją czynną leku jest roflumilast. Każda tabletkę powlekana (tabletkę) zawiera 500 mikrogramów roflumilastu.
- Pozostałe składniki to:
 - Rdzeń: laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, powidon (E90), magnezu stearynian.
 - Otoczka: hypromeloza, makrogol 4000, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172).

Jak wygląda lek Daliresp i co zawiera opakowanie

Lek Daliresp 500 mikrogramów to żółte tabletki powlekane w kształcie litery D z wytłoczonym „D” po jednej stronie.

Każde opakowanie zawiera 10, 30 lub 90 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wytwórca

Takeda GmbH
Miejsce wytwarzania Oranienburg
Lehnitzstraße 70-98
16515 Oranienburg
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

Laboratorio Tau, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Simesa S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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
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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu