

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Daliresp 500 mikrogramov filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 500 mikrogramov roflumilastu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 188,72mg laktózy vo forme monohydrátu..

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Žltá filmom obalená 9mm tableta tvaru D s embosovaným "D" na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Daliresp je indikovaný na udržiavaciu liečbu závažnej chronickej obštrukčnej choroby pľúc (CHOCHP) (FEV₁ po podaní bronchodilatátora menej ako 50% predpokladanej hodnoty) spojenej s chronickou bronchitídou u dospelých pacientov s častými exacerbáciami v anamnéze ako prídavný liek k bronchodilatačnej liečbe.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 500 mikrogramov (jedna tableta) roflumilastu jedenkrát denne.

Účinok Dalirespu sa môže prejaviť až po niekoľkých týždňoch užívania (pozri časť 5.1). Daliresp sa hodnotil v klinických štúdiách trvajúcich až 1 rok.

Osobitné populácie

Starší pacienti

Nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

Nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie pečene

Klinické údaje o podávaní Dalirespu pacientom s miernou poruchou funkcie pečene klasifikovanou ako Child-Pugh A sú nedostatočné na odporúčenie úpravy dávkovania (pozri časť 5.2), preto sa má Daliresp u týchto pacientov používať s opatrnosťou.

Pacienti so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene klasifikovanou ako Child-Pugh B alebo C nesmú užívať Daliresp (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

V pediatrickej populácii (mladšej ako 18 rokov) nie je používanie Dalirespu v indikácii CHOCHP relevantné.

Spôsob podania

Perorálne použitie

Tableta sa má prehĺtnuť s vodou a užívať v rovnakom dennom čase. Tableta sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
Stredne ťažká až ťažká porucha funkcie pečene (Child-Pugh B alebo C).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pred začiatkom liečby Daliresp majú byť všetci pacienti informovaní o rizikách Dalirespu a o opatreniach pre jeho bezpečné užívanie a majú dostať kartu pre pacienta.

Záchranné lieky

Daliresp nie je indikovaný ako záchranný liek na úľavu akútnych bronchospazmov.

Zníženie hmotnosti

V štúdiách trvajúcich 1 rok (M2-124, M2-125) sa častejšie znížila telesná hmotnosť pacientov u pacientov liečených roflumilastom v porovnaní s pacientmi, ktorí užívali placebo. Po prerušení liečby roflumilastom sa u väčšiny pacientov obnovila pôvodná hmotnosť po 3 mesiacoch.

Pacientom so zníženou hmotnosťou sa má telesná hmotnosť kontrolovať pri každej návšteve.

Pacientov treba poučiť, aby si svoju hmotnosť pravidelne kontrolovali. V prípade nevysvetleného a klinicky významného zníženia hmotnosti sa má liečba roflumilastom zastaviť a naďalej sledovať telesná hmotnosť.

Osobitné klinické podmienky

Vzhľadom na chýbajúce relevantné skúsenosti sa liečba roflumilastom nemá začínať alebo už začatá liečba roflumilastom sa má zastaviť u pacientov so závažnými imunologickými ochoreniami (napr. infekcia HIV, skleróza multiplex, lupus erythematosus, progresívna multifokálna leukoencefalopatia), so závažnými akútными infekčnými ochoreniami, nádorovými ochoreniami (okrem bazálneho bunkového karcinómu) alebo u pacientov liečených imunosupresívnymi liekmi (napr. metotrexát, azatioprin, infliximab, etanercept, alebo dlhodobo liečených perorálnymi kortikosteroidmi; okrem krátko účinkujúcich systémových kortikosteroidov). Skúsenosti s pacientmi s latentnými infekciami ako tuberkulóza, vírusová hepatitída, herpesové vírusové infekcie a herpes zoster sú obmedzené. Pacientom s kongestívnym srdcovým zlyhaním (NYHA stupeň 3 a 4) sa táto liečba neodporúča, pretože neboli sledovaní.

Psychické poruchy

Roflumilast je spojený so zvýšeným rizikom psychických porúch ako je nespavosť, úzkosť, nervozita a depresie. Zriedkavo boli pozorované prípady samovražedných úvah a správania vrátane samovraždy u pacientov s depresiou v anamnéze alebo bez nej, najčastejšie v prvých týždňoch liečby (pozri časť 4.8). Riziko a prínos začatia alebo pokračovania liečby roflumilastom sa má dôkladne zvážiť u pacientov, ktorí mali v minulosti alebo majú v súčasnosti psychické príznaky alebo ak sa uvažuje o súbežnej liečbe inými liekmi, ktoré by mohli vyvolať psychické problémy. Roflumilast sa neodporúča u pacientov s depresiou v anamnéze spojenou so samovražednými myšlienkami alebo správaním. Pacientov a ich opatrovateľov treba poučiť, aby oznámili lekárovi, ktorý predpísal liek zmeny v náladách alebo rozmyšľanie o samovražde. Ak pacienti trpia novými alebo zhoršujúcimi sa symptómami, alebo sa vyskytne samovražedné správanie, odporúča sa liečbu roflumilastom prerušiť.

Pretrvávajúca intolerancia

Nežiaduce účinky ako hnačka, nauzea, bolesť brucha a bolesť hlavy sa vyskytujú hlavne v prvých týždňoch liečby, s postupujúcou liečbou väčšinou vymiznú. Liečbu roflumilastom však treba prehodnotiť pri pretrvávajúcej intolerancii. Výskyt je možný u osobitnej populácie s možnou vyššou expozíciou, ako sú ženy nefajčiarky čiernej pleti (pozri časť 5.2) lebo u pacientov súbežne liečených inhibítormi CYP1A2/ 2C19/3A4 (ako je fluvoxamín alebo cimetidín) alebo inhibítorom CYP1A2/3A4 enoxacínom (pozri časť 4.5).

Telesná hmotnosť < 60 kg

Liečba roflumilastom môže viesť k vyššiemu riziku výskytu porúch spánku (hlavne nespavosti) u pacientov so základnou telesnou hmotnosťou < 60 kg, kvôli celkovej vyššej inhibičnej aktivite PDE4 u týchto pacientov (pozri časť 4.8).

Teofylín

Nie sú žiadne klinické údaje, ktoré podporujú súbežnú liečbu s teofylínom ako udržiavaciu liečbu. Súbežná liečba sa preto neodporúča.

Laktóza

Tablety Dalirespu obsahujú monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavou vrodennou intoleranciou laktózy, laponskou deficienciou laktázy alebo s poruchou absorpcie glukózy a galaktózy nemajú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Štúdie interakcií sa vykonali len u dospelých.

Hlavným stupňom metabolizmu roflumilastu je jeho N-oxidácia na roflumilast N-oxid prostredníctvom CYP3A4 a CYP1A2. Roflumilast aj roflumilast N-oxid majú vlastnú inhibičnú aktivitu fosfodiesterázy 4 (PDE4). Predpokladá sa, že celková inhibícia PDE4 po aplikácii roflumilastu je kombinovaný účinok obidvoch zložiek, roflumilastu aj roflumilast N-oxidu. Štúdie interakcií s inhibítorom CYP1A2/3A4 enoxacínom a inhibítormi CYP1A2/2C19/3A4 fluvoxamínom a cimetidínom preukázali zvýšenú celkovú PDE4 inhibičnú aktivitu o 25%, 47% a 59%. Testovaná dávka fluvoxamínu bola 50 mg. Kombinácia roflumilastu s týmito liečivami môže viesť k zvýšenej expozícii a pretrvávajúcej intolerancii. V takomto prípade sa má liečba roflumilastom prehodnotiť (pozri časť 4.4).

Pri aplikácii rifampicínu, ktorý indukuje cytochrómový enzým P450 sa znížila celková PDE4 inhibičná aktivita približne o 60%. Použitie silných induktorov cytochrómu P450 (napr. fenobarbital, karbamazepín, fenytoín) môže preto znižovať terapeutickú účinnosť roflumilastu. Z tohto dôvodu sa pacientom užívajúcim silné inhibítory cytochrómu P450 liečba roflumilastom neodporúča.

Klinické interakčné štúdie s inhibítormi CYP3A4 erytromycínom a ketokonazolom preukázali zvýšenie celkovej inhibičnej aktivity PDE4 o 9%. Súbežná aplikácia s teofylínom spôsobila zvýšenie celkovej inhibičnej aktivity PDE4 o 8% (pozri časť 4.4). V štúdii interakcie s perorálnymi kontraceptívami, ktoré obsahovali gestodén a etinylestradiol sa celková PDE4 inhibičná aktivita zvýšila o 17%. Z tohto dôvodu, u pacientov, ktorí užívajú uvedené liečivá, nie je nutná úprava dávkovania.

Nezistili sa žiadne klinicky významné interakcie s inhalovaným salbutamolom, formoterolom, budesonidom a perorálne aplikovaným montelukastom, digoxínom, warfarínom, sildenafilom a midazolamom.

Súbežná aplikácia s antacidom (kombinácia hydroxidu hlinitého a magnéziu hydroxidu) nezmenila absorpciu ani farmakokinetiku roflumilastu alebo jeho N-oxidu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby. Roflumilast sa neodporúča u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Gravidita

Údaje o podávaní roflumilastu gravidným ženám sú obmedzené.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Roflumilast sa neodporúča počas gravidity.

U gravidných samíc potkanov sa preukázalo, že roflumilast prechádza placentou.

Laktácia

Dostupné farmakokinetické údaje na zvieratách preukázali vylučovanie roflumilastu alebo jeho metabolitov do materského mlieka (pozri časť 5.3). Nie je možné vylúčiť riziko pre dojčené dieťa. Roflumilast sa nemá používať počas laktácie.

Fertilita

V štúdií spermatogenézy u ľudí nemala dávka 500 mikrogramov roflumilastu žiaden účinok na parametre semena alebo reprodukčné hormóny počas 3 mesačnej liečby ani nasledúce 3 mesiace po jej ukončení.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Daliresp nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách CHOCHP sa u približne 16% pacientov prejavili nežiaduce účinky roflumilastu (v porovnaní s 5% výskytom u placebo). Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami boli hnačka (5,9%), pokles hmotnosti (3,4%), nauzea (2,9%), bolesť brucha (1,9%) a bolesť hlavy (1,7%). Väčšina nežiaducich reakcií bola mierna až stredná. Nežiaduce reakcie sa vyskytli hlavne v prvých týždňoch liečby a pokračovaním liečby väčšinou vymizli.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Frekvencia výskytu nežiaducich reakcií v nasledujúcej tabuľke je uvedená podľa klasifikácie MedDRA:

veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

V každej skupine frekvencií sú nežiaduce účinky uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie roflumilastu v klinických štúdiách CHOCHP a postamrketinové údaje

Frekvencia Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy imunitného systému		Precitlivenosť	Angioedém
Poruchy endokrinného systému			Gynekomastia
Poruchy metabolizmu a výživy	Zníženie hmotnosti Zníženie chuti do jedla		
Psychické poruchy	Nespavosť	Úzkosť	Samovražedné myšlienky a správanie* Depresia Nervozita Záchvat paniky
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Tras Vertigo Závraty	Poruchy chuti
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Palpitácie	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Infekcie dýchacej sústavy (mimo zápalu pľúc)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka, Nauzea Bolesť brucha	Gastritída Vracanie Gastroezofageálna refluxná choroba Dyspepsia	Krv v stolici Obstipácia
Poruchy pečene a žlčových ciest			Zvýšenie gamma-glutamyl transpeptidázy Zvýšenie aspartátaminotransferázy (AST)
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka	Žihľavka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Svalové kŕče a slabosť Bolesť svalov Bolesť chrbta	Zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy (CPK) v krvi
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Malátnosť Slabosť Únava	

Popis zvolených nežiaducich reakcií

* V klinických štúdiách a po zavedení lieku na trh boli pozorované zriedkavé prípady samovražedných myšlienok a správania vrátane samovraždy. Pacientov a opatrovateľov treba poučiť, aby oznámili predpisujúcemu lekárovi akékoľvek suicidálne myšlienky (pozri časť 4.4).

Iné osobitné populácie

Vyšší výskyt porúch spánku (hlavne nespavosti) u pacientov vo veku ≥ 75 rokov alebo starších sa pozoroval v štúdi RO-2455-404-RD u pacientov liečených roflumilastom v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (3,9% oproti 2,3%). Pozorovaný výskyt bol tiež vyšší u pacientov mladších ako

75 rokov, ktorí boli liečení roflumilastom, v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (3,1% oproti 2,0%).

Vyšší výskyt porúch spánku (hlavne nespavosti) u pacientov so základnou telesnou hmotnosťou < 60 kg sa pozoroval v štúdií RO-2455-404-RD u pacientov liečených roflumilastom v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (6,0% oproti 1,7%). U pacientov so základnou telesnou hmotnosťou ≥ 60 kg liečených roflumilastom bol výskyt 2,5% oproti 2,2% pacientov užívajúcich placebo.

Súbežná liečba s dlhodobými pôsobiacimi antagonistami muskarínových receptorov (LAMA)

Vyšší výskyt poklesu telesnej hmotnosti, zníženej chuti do jedla, bolesti hlavy a depresie sa pozoroval počas štúdie RO-2455-404-RD u pacientov súbežne užívajúcich roflumilast a dlhodo pôsobiace antagonisty muskarínových receptorov (LAMA) spolu so súbežne inhalovanými kortikosteroidmi (ICS) a dlhodobými pôsobiacimi agonistami B₂ receptorov (LABA) v porovnaní s pacientmi, ktorí sa súbežne liečili len roflumilastom, ICS a LABA. Rozdiel výskytu medzi roflumilastom a placebo bol kvantitatívne vyšší so súbežne užívaným LAMA pre pokles hmotnosti (7,2% oproti 4,2%), zníženú chuť do jedla (3,7% oproti 2,0%), bolesť hlavy (2,4% oproti 1,1%) a depresiu (1,4% oproti -0,3%).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

V štúdiách vo fáze I sa po jednorazových perorálnych dávkach 2 500 mikrogramov a jednej dávke 5 000 mikrogramov (desaťnásobok odporúčenej dávky) pozoroval zvýšený výskyt nasledujúcich príznakov: bolesť hlavy, gastrointestinálne poruchy, závraty, palpitácie, mierne vertigo, zvýšené potenie a arteriálna hypotenzia.

Liečba

Pokiaľ dôjde k predávkovaniu, odporúča sa poskytnúť vhodnú podpornú medicínsku starostlivosť. Vzhľadom na to, že sa roflumilast výrazne viaže na bielkoviny, hemodialýza pravdepodobne nie je účinný spôsob na odstránenie liečiva. Nie je známe, či je roflumilast dialyzovateľný peritoneálnou dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Lieky na obštrukčné ochorenia dýchacích ciest, iné systémové liečivá ochorení spojených s obštrukciou dýchacích ciest, ATC kód: R03DX07

Mechanizmus účinku

Roflumilast je inhibítor PDE4, nesteroidové protizápalové liečivo s cieľným účinkom na systémové a pľúcne zápal spojené s CHOCHP. Mechanizmom účinku je inhibícia PDE 4, hlavného enzýmu, ktorý metabolizuje cyklický adenosín monofosfát (cAMP) a zistilo sa, že je dôležitý pre patogenézu CHOCHP v štrukturálnych a zápalových bunkách. Roflumilast pôsobí na spojené varianty reťazca PDE4A, 4B a 4D s podobnou potenciou na nanomolárnej úrovni. Afinita k spojenému variantu PDE4C je 5 až 10 násobne nižšia. Tento mechanizmus účinku a selektívnosť platí aj pre roflumilast N-oxid, čo je hlavný aktívny metabolit roflumilastu.

Farmakodynamické účinky

Inhibícia PDE4 vedie k zvýšeniu hladiny vnútrobunkového cAMP a v experimentálnych modeloch znižuje porušené funkcie leukocytov, hladkých svalov buniek dýchacích ciest a v pľúcnych cievach,

endoteliálnych bunkách a epiteliálnych bunkách dýchacích ciest a fibroblastov, ktoré boli porušené dôsledkom CHOCHP. Po *in vitro* stimulácii ľudských neutrofilov, monocytov, makrofágov alebo lymfocytov roflumilast a roflumilast N-oxid potláčal uvoľňovanie mediátorov zápalu, napr. leukotriénu B₄, reaktívnych foriem kyslíka, tumor nekrotizujúceho faktoru α , interferónu γ a granzymu B.

U pacientov s CHOCHP roflumilast znižoval počet neutrofilov v spúte. Okrem toho roflumilast zoslaboval prienik neutrofilov a eozinofilov do dýchacích ciest u zdravých dobrovoľníkov, ktorým sa aplikoval endotoxín.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V dvoch konfirmačných opakovaných jednoročných štúdiách (M-124 a M-125) a v dvoch doplnujúcich šesťmesačných štúdiách (M2-127 a M2-128) bolo randomizovaných celkovo 4 768 pacientov, z toho bolo 2 374 liečených roflumilastom. Štúdie mali paralelné skupiny, boli dvojito zaslepené a kontrolované placebom.

V jednoročných štúdiách sledovali pacientov s anamnézou závažnej alebo veľmi závažnej CHOCHP [FEV₁ (úsilný expiračný objem za sekundu) $\leq$ 50% predpokladanej hodnoty] spojenej s chronickou bronchitídou, aspoň s jednou dokumentovanou exacerbáciou v predchádzajúcom roku a s príznakmi určenými vstupnými údajmi podľa skóre kašľa a spúta. Používanie dlhodobou účinkujúcich beta-agonistov (LABA) bolo počas štúdie povolené, použilo ich približne 50% pacientov. Krátko účinkujúce anticholinergiká (SAMA) boli povolené pre pacientov, ktorí neužívali LABA. Záchranná medikácia (salbutamol alebo albuterol) bola povolená podľa potreby. Používanie inhalačných kortikosteroidov a teofylínu bolo počas štúdie zakázané. Pacienti bez exacerbácií v anamnéze boli vylúčení.

V súhrnnej analýze jednoročných štúdií M2-124 a M2-125 roflumilast v dávke 500 mikrogramov jedenkrát denne signifikantne zlepšoval funkciu pľúc v porovnaní s placebom, priemerne o 48 ml (FEV₁ pred podaním bronchodilatátora, primárny cieľ; $p < 0,0001$) a o 55 ml (FEV₁ po podaní broncho-dilatátora, $p < 0,0001$). Zlepšenie funkcie pľúc bolo zreteľné pri prvej návšteve po 4 týždňoch a pretrvávalo 1 rok (ukončenie liečby). Pomer (pacient/rok) stredných exacerbácií (vyžadujúcich podávanie systémových glukokortikosteroidov) alebo závažných exacerbácií (vyžadujúcich hospitalizáciu a/alebo vedúcich k úmrtiu) po jednom roku bol 1,142 u roflumilastu a 1,374 u placeba, čo zodpovedá zníženiu relatívneho rizika o 16,9% (95% CI: 8,2% ku 24,8%) (primárny cieľ, $p = 0,0003$). Účinky boli podobné, nezávislé od predchádzajúcej liečby inhalačnými kortikosteroidmi alebo liečbou LABA. V podskupine pacientov s anamnézou častých exacerbácií (aspoň 2 exacerbácie počas posledného roka), bol pomer exacerbácií 1,526 u roflumilastu a 1,941 u placeba, čo zodpovedá zníženiu relatívneho rizika o 21,3% (95% CI: 7,5% ku 33,1%). Roflumilast signifikantne neznižoval výskyt exacerbácií v porovnaní s placebom v podskupine pacientov so strednou CHOCHP.

Počet stredných alebo závažných exacerbácií u pacientov s roflumilastom a LABA v porovnaní s placebom a LABA sa znížil priemerne 21% ($p = 0,0011$). Pokles exacerbácií u pacientov bez súbežnej liečby s LABA bol v priemere 15% ($p = 0,0387$). Počet pacientov, ktorí zomreli z akýchkoľvek dôvodov bol rovnaký v skupine pacientov, ktorí boli liečení roflumilastom alebo dostávali placebo (42 úmrtí v každej skupine; 2,7% v každej skupine; súhrnná analýza).

Do dvoch podporných randomizovaných 1 ročných štúdií (M2-111 a M2-112) bolo zaradených a randomizovaných 2 690 pacientov. Na rozdiel od dvoch konfirmatívnych štúdií sa na zaradenie do štúdie nevyžadovala anamnéza chronickej bronchitídy a CHOCHP exacerbácií. Inhalačné kortikosteroidy použilo 809 pacientov (61%) ktorí boli liečení roflumilastom, zatiaľ čo používanie LABA a teofylínu bolo zakázané. Roflumilast 500 mikrogramov v dávke jedenkrát denne signifikantne zlepšil funkciu pľúc v porovnaní s placebom, v priemere o 51 ml (FEV₁ pred podaním bronchodilatátora, $p < 0,0001$) a o 53 ml (FEV₁ po podaní bronchodilatátora, $p < 0,0001$). Výskyt exacerbácií (tak ako boli definované v protokoloch) v jednotlivých štúdiách roflumilast signifikantne neznižoval (zníženie relatívneho rizika: 13,5% v štúdiu M2-111 a 6,6% v štúdiu M2-112; $p =$ nesignifikantné). Výskyt nežiaducich účinkov nezávisel od súbežnej liečby inhalačnými kortikosteroidmi.

Do dvoch podporných klinických štúdií (M2-127 a M2-128) boli zaradení pacienti s anamnézou CHOCHP diagnostikovanou najmenej 12 mesiacov pred zaradením do štúdie. Do oboch štúdií sa zaradili pacienti so strednou až ťažkou nereverzibilnou obštrukciou dýchacích ciest a FEV₁ 40% až 70% predpokladanej hodnoty. Roflumilast alebo placebo sa pridali k pokračujúcej liečbe dlhodobo účinkujúcimi bronchodilatátormi, hlavne k salmeterolu v štúdiu M2-127 alebo k tiotropiu v štúdiu M2-128. V dvoch 6-mesačných štúdiách sa FEV₁ pred podaním bronchodilatátora signifikantne zlepšilo o 49 ml (primárny cieľ, p<0,0001) a o 80 ml (primárny cieľ, p<0,0001) v súbežnej liečbe tiotropiom v štúdiu M2-128.

Štúdia RO-2455-404-RD bola jednoročná štúdia u pacientov s CHOCHP s počiatočnou hodnotou (pred podaním bronchodilatátora) FEV₁ < 50% predpokladaných normálnych a minulých častých exacerbácií. Štúdia vyhodnocovala účinok roflumilastu na mieru exacerbácií CHOCHP u pacientov liečených pevnou kombináciou LABA a inhalovaných kortikosteroidov, v porovnaní s placebom. Celkom 1 935 pacientov bolo randomizovaných do dvojito zaslepenej liečby a približne 70% tiež používalo v priebehu štúdie dlhodobo pôsobiace antagonisty muskarínových receptorov (LAMA). Primárnym cieľom bolo zníženie miery stredných alebo závažných exacerbácií CHOCHP na pacienta na rok. Miera závažných exacerbácií CHOCHP a zmeny hodnôt FEV₁ sa vyhodnocovali ako kľúčové sekundárne ciele.

Tabuľka 2. Súhrn cieľov týkajúcich sa exacerbácií CHOCHP v štúdiu RO-2455-404-RD

Kategória exacerbácie	Model analýzy	Roflumilast (N=969) Miera (n)	Placebo (N=966) Miera (n)	Pomer Roflumilast/Placebo			2-stranná hodnota p
				Pomer mier	Zmena (%)	95% IS	
Stredná alebo závažná	Poissonov a regresia	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753; 1,002	0,0529
Stredná	Poissonov a regresia	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775; 1,078	0,2875
Závažná	negatívna binominálna regresia	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601; 0,952	0,0175

Vyskytol sa trend smerom k zníženiu stredných a závažných exacerbácií u pacientov liečených roflumilastom v porovnaní s placebom po dobu 52 týždňov, ktorý však nedosiahol štatistický význam (tabuľka 2). Predurčená analýza citlivosti s použitím modelu binominálnej regresie preukázala štatisticky významný rozdiel -14,2% (pomer mier: 0,86; 95% IS: 0,74 až 0,99).

Pomery mier analýzy s Poissonovou regresiou podľa protokolu a analýzy pôvodného zámeru liečby vylučujúcej nevýznamnú citlivosť s Poissonovou regresiou boli 0,81 (95% IS: 0,69 až 0,94) a 0,89 (95% IS: 0,77 až 1,02), v uvedenom poradí.

Zníženia sa dosiahli v podskupine pacientov súbežne liečených LAMA (pomer mier: 0,88; 95% IS: 0,75 až 1,04) a v podskupine súbežne neliečenej LAMA (pomer mier: 0,83; 95% IS: 0,62 až 1,12).

Miera závažných exacerbácií sa znížila v celkovej skupine pacientov (pomer mier: 0,76; 95% IS: 0,60 až 0,95) s mierou 0,24 na pacienta/rok v porovnaní s mierou 0,32 na pacienta/rok u pacientov užívajúcich placebo. Podobné zníženie sa dosiahlo v podskupine pacientov súbežne liečenej LAMA (pomer mier: 0,77; 95% IS: 0,60 až 0,99) a v podskupine súbežne neliečenej LAMA (pomer mier: 0,71; 95% IS: 0,42 až 1,20).

Roflumilast zlepšil funkciu pľúc po 4 týždňoch (ktorá sa zachovala po dobu 52 týždňov). Hodnoty FEV₁ po podaní bronchodilatátora sa zvýšili v skupine s roflumilastom o 52 ml (95% IS: 40, 65 ml) a znížili v skupine s placebom o 4 ml (95% IS: -16, 9 ml). Hodnoty FEV₁ po podaní bronchodilatátora ukázali klinicky významné zlepšenie v prospech roflumilastu o 56 ml nad placebom (95% IS: 38, 73 ml).

Sedemnášť (1,8%) pacientov v skupine s roflumilastom a 18 (1,9%) pacientov v skupine s placebom zomrelo počas dvojito zaslepanej fázy z akýchkoľvek dôvodov a 7 (0,7%) pacientov v každej skupine zomrelo z dôvodu exacerbácie CHOCHP. Pomer pacientov, u ktorých sa vyskytol aspoň 1 nežiaduci účinok počas dvojito zaslepanej fázy bol 648 (66,9%) pacientov a 572 (59,2%) pacientov v skupinách s roflumilastom a placebom, v uvedenom poradí. Pozorované nežiaduce účinky pre roflumilast v štúdií RO-2455-404-RD boli v súlade s nežiaducimi účinkami už zahrnutými v časti 4.8.

Viac pacientov v skupine s roflumilastom (27,6%) v porovnaní s placebom (19,8%) ukončilo užívanie skúmaného lieku z akéhokoľvek dôvodu (pomer rizika: 1,40; 95% IS: 1,19 až 1,65). Najhlavnejšími dôvodmi ukončenia účasti na štúdií boli stiahnutie súhlasu a hlásenie nežiaducich účinkov.

Deti a dospievajúci

Európska lieková agentúra upustila od povinnosti podať výsledky štúdií s roflumilastom získaných u jednotlivých vekových kategórií pediatrickej populácie s chronickým obštrukčným ochorením pľúc (informácie o použití v pediatrickej populácii pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Roflumilast sa u ľudí extenzívne metabolizuje a tvorí sa hlavný farmakodynamicky aktívny metabolit roflumilast N-oxid. Vzhľadom na to, že roflumilast aj roflumilast N-oxid sa podieľajú na PDE4 inhibičnej aktivite *in vivo*, farmakokinetické pozorovania sú založené na celkovej PDE4 inhibičnej aktivite (teda expozícii roflumilastu aj roflumilast N-oxidu).

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť roflumilastu po perorálnej dávke 500 mikrogramov je približne 80%. Maximálne plazmatické koncentrácie roflumilastu sa dosahujú približne 1 hodinu po užití dávky (od 0,5 h po 2 h) na lačno. Maximálne koncentrácie metabolitu N-oxidu sa dosiahnu približne po 8 hodinách (od 4 h po 13 h). Príjem potravy neovplyvňuje PDE4 inhibičnú aktivitu ale spomaľuje čas na dosiahnutie maximálnej koncentrácie (t_{max}) roflumilastu o 1 hodinu a znižuje C_{max} približne o 40%. C_{max} a t_{max} roflumilast N-oxidu však nie sú ovplyvnené.

Distribúcia

Na bielkoviny sa viaže približne 99% roflumilastu a 97% roflumilast N-oxidu. Distribučný objem pre jednorazovú dávku 500 mikrogramov roflumilastu je okolo 2,9 l/kg. Vzhľadom na fyzikálno-chemické vlastnosti sa roflumilast rýchlo distribuuje do orgánov a tkanív vrátane tukových tkanív myši, škrečkov a potkanov. Po skoršej distribučnej fáze so zjavnou penetráciou do tkanív dochádza zjavnej eliminačnej fáze z tukových tkanív, najpravdepodobnejšie ako dôsledok rozkladu pôvodnej zlúčeniny na roflumilast N-oxid. Tieto štúdie na potkanoch s rádioaktívne značeným roflumilastom indikujú aj nízku penetráciu cez krvno-mozgovú bariéru. Nie je žiaden dôkaz špecifickej akumulácie alebo zadržiavania roflumilastu alebo jeho metabolitov v orgánoch a tukových tkanivách.

Biotransformácia

Roflumilast sa extenzívne metabolizuje reakciami fázy I (cytochróm P450) a fázy II (konjugácia). N-oxid je hlavným metabolitom zisteným v ľudskej plazme. Plazmatické AUC metabolitu N-oxidu je priemerne 10 násobne vyššie ako plazmatické AUC roflumilastu. Preto sa predpokladá, že N-oxid sa významne podieľa na celkovej PDE4 inhibičnej aktivite *in vivo*.

Štúdie *in vitro* a štúdie klinických interakcií naznačujú, že k metabolizovaniu roflumilastu na jeho N-oxid dochádza prostredníctvom CYP1A2 a 3A4. Z ďalších výsledkov *in vitro* v mikrozómoch ľudskej pečene vyplýva, že terapeutické plazmatické koncentrácie roflumilastu a roflumilast N-oxidu neinhibujú CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 alebo 4A9/11. Z toho vyplýva, že je malá pravdepodobnosť relevantných interakcií so zlúčeninami metabolizovanými týmito P450 enzýmami. Okrem toho sa v *in vitro* štúdiách nepreukázala žiadna indukcia CYP1A2, 2A6, 2A9, 2C19 alebo 3A4/5 a len slabá indukcia CYP2B6 roflumilastom.

Eliminácia

Plazmatický klírens po krátkodobej intravenózne infúzii roflumilastu je približne 9,6 l/h. Po perorálnej dávke je stredný účinný polčas roflumilastu a jeho metabolitu N-oxidu približne 17 a 30 hodín. Rovnovážne plazmatické koncentrácie roflumilastu a jeho metabolitu N-oxidu sa dosiahnu približne po 4 dňoch u roflumilastu a po 6 dňoch u jeho metabolitu N-oxidu po podaní jednej dávky denne. Po intravenóznom alebo perorálnom podaní rádioaktívne značeného roflumilastu sa vylúči stolicou okolo 20% rádioaktivity a 70% močom ako neaktívne metabolity.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika roflumilastu a jeho metabolitu N-oxidu sú úmerné dávke v rozsahu dávok od 250 mikrogramov po 1 000 mikrogramov.

Osobitné populácie

U starších ľudí, žien a iných osôb inej ako bielej pleti bola celková inhibičná aktivita PDE4 zvýšená. Celková inhibičná aktivita PDE4 bola mierne znížená u fajčiarov. Žiadna z týchto zmien sa nepovažovala za klinicky významnú. U týchto pacientov nie je potrebné upravovať dávku. Kombinácia faktorov ako nefajčiarka čiernej pleti môže viesť k zvýšenej expozícii a pretrvávajúcej netolerovateľnosti. V takomto prípade je potrebné liečbu roflumilastom prehodnotiť (pozri časť 4.4).

V štúdií RO-2455-404-RD, pri porovnaní s celkovou populáciou bola zistená celková inhibičná aktivita PDE4 určená z *ex vivo* neviazaných frakcií, o 15% vyššia u pacientov vo veku ≥ 75 rokov a o 11% vyššia u pacientov so základnou telesnou hmotnosťou < 60 kg (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 10-30 ml/min) bola celková inhibičná aktivita PDE4 znížená o 9%. Nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetika roflumilastu v dávke 250 mikrogramov jedenkrát denne sa hodnotila u 16 pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene klasifikovanou ako Child-Pugh A a B. U týchto pacientov sa celková inhibičná aktivita PDE4 zvýšila okolo 20% u pacientov s Child-Pugh A a okolo 90% u pacientov s Child-Pugh B. Simulácie podporujú proporcionalitu dávok medzi roflumilastom 250 mikrogramov a 250 mikrogramov u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. U pacientov s Child-Pugh A je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.2). Pacienti so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene klasifikovanou ako Child-Pugh B alebo C nemajú užívať roflumilast (pozri časť 4.3).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nie je žiaden dôkaz pre imunotoxický, kožu senzibilizujúci alebo fototoxický potenciál.

V spojení epididymálnou toxicitou u potkanov bolo popísané mierne zníženie fertility samcov. Epididymálna toxicita alebo zmeny parametrov semena sa nezistili u hlodavcov alebo iných druhov včítane opíc ani pri vysokej expozícii.

V jednej z dvoch štúdií embryofetálneho vývoja u potkanov je popísaná vyššia incidencia nekompletnej osifikácie kostí lebky pri dávkach, ktoré spôsobili toxicitu u matky. V jednej z troch štúdií fertility a embryofetálneho vývoja u potkanov sa pozorovali poimplantačné straty. Poimplantačné straty sa nepozorovali u králikov. Predĺžená gestácia sa pozorovala u myši.

Závažnosť týchto pozorovaní pre človeka nie je známa.

Najzávažnejšie zistenia v štúdiách bezpečnej farmakológie a toxikológie sa pozorovali pri vysokých dávkach a expozícii dlhších ako bola prepokladaná dávka pre klinické použitie. Tieto zistenia sa týkali gastrointestinálnych nálezov (napr. vracanie, zvýšená žalúdočná sekrécia, erózie žalúdka, zápal čriev) a kardiálnych nálezov, (napr. fokálnych krvácaní, hemosiderického depozitu a infiltrácie lymfo-histiocytárnych buniek do pravého atria psov, zníženie krvného tlaku a zvýšenie frekvencie srdca u potkanov, morčiat a psov).

Toxicita špecifická pre hlodavce sa pozorovala na sliznici nosa v štúdiách toxicity po opakovaných dávkach a v štúdiách karcinogenity. Predkladá sa, že tento efekt je dôsledkom ADCP (4-amino-3,5-dichloropyridín) N-oxidu, medziproduktu, ktorý sa tvorí na očnej sliznici hlodavcov a má špecifickú väzbovú afinitu u týchto druhov (napr. myš, potkan a škrečok).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro

Monohydrát laktózy
Kukuričný škrob
Povidón (K90)
Magneziumstearát

Filmová vrstva

Hypromelóza
Makrogol 4000
Oxid titaničitý (E171)
Žltý oxid železitý (172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC hliníkové blistre v balení 10, 30 alebo 90 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedenú všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/668/001-003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28 Február 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. apríl 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry <http://www.ema.europa.eu/>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE SARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Takeda GmbH
Production Site Oranienburg
Lehnitzstrasse 70-98
D-16515 Oranienburg
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom pláne riadenia rizík predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný plán riadenia rizík je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ povolenia má odsúhlasiť obsah a formát aktualizovaného edukačného materiálu s národnou kompetentnou autoritou. Držiteľ povolenia sa uistí, že všetci zdravotnícki pracovníci, u ktorých sa predpokladá predpisovanie Dalirespu dostanú aktualizovanú edukačnú brožúru.

Edukačná brožúra má obsahovať:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku a Písomnú informáciu pre používateľov
- Edukačný materiál pre lekárov
- Kópiu karty pre pacienta, ktorú pacient alebo opatrovateľ dostane predtým ako začne užívať Daliresp

Edukačný materiál pre predpisujúcich lekárov má obsahovať nasledujúce dôležité časti:

- Schválené špecifické indikácie.
- Skutočnosť, že Daliresp nie je indikovaný na liečbu iných pacientov s CHOCHP mimo schválených indikácií, ani na používanie pre pacientov s astmou alebo s deficienciou alfa-1 antitrypsínu.
- Nutnosť informovať pacienta o rizikách Dalirespu a opatreniach pre bezpečné užívanie zahŕňa:
- Riziko zníženia telesnej hmotnosti u pacientov so zníženou hmotnosťou a potrebu sledovať hmotnosť pri každej kontrole a ukončenie liečby v prípade nevysvetleného a klinicky významného zníženia hmotnosti. Pacientom treba odporučiť, aby si pravidelne sledovali hmotnosť a zaznamenávali ju do Karty pre pacienta.
- Riziko psychických porúch ako je nespavosť, úzkosť, depresia u pacientov, ktorí užívajú Daliresp a potenciálne riziko samovraždy. Zriedkavo boli pozorované prípady samovražedných úvah a správania vrátane samovraždy u pacientov s depresiou v anamnéze alebo bez nej, najčastejšie v prvých týždňoch liečby. Lekári musia starostlivo zhodnotiť vyváženosť prínosu a rizika tejto liečby u pacientov, ktorí majú psychiatrické príznaky alebo majú v anamnéze depresiou. Daliresp sa neodporúča pacientom s anamnézou depresie spojenej so samovražednými úvahami alebo správaním. Ak pacienti trpia novými alebo zhoršujúcimi sa psychickými symptómami, alebo samovražedným správaním, odporúča sa liečbu Dalirespom prerušiť.
- Je nutné požiadať pacientov a ošetrovateľov, aby hlásili všetky zmeny v správaní pacientov, alebo zmeny nálad alebo samovražedné sklony.
- Potenciálne riziko malígnych nádorov a chýbajúca skúsenosť s pacientmi, ktorí majú v anamnéze nádorové ochorenie. Liečba Dalirespom sa nemá začínať alebo sa má ukončiť u pacientov s rakovinou (okrem bazálneho bunkového karcinómu).
- U niektorých populácií môže vzniknúť riziko zvýšenej expozície a zvýšené riziko pretrvávajúcej neznášanlivosti:
 - Osobitné populácie, ktoré majú zvýšenú inhibíciu PDE4, ako sú ženy nefajčiarky čiernej pleti;
 - Pacienti súbežne liečení inhibítormi CYP1A2/2C19/3A4 (ako je fluvoxamín a cimetidín) alebo inhibítory CYP1A/2/3A4 (ako je enoxacín).
- Potenciálne riziko infekcií: Liečba Dalirespom sa nemá začínať, alebo sa má ukončiť u pacientov so závažnými akútnymi infekčnými ochoreniami. Obmedzené skúsenosti sú u pacientov s latentnými infekciami ako je tuberkulóza, vírusová hepatitída alebo herpetické infekcie.
- Chýbajú skúsenosti u pacientov s infekciou HIV alebo aktívnou hepatitídou, so závažnými imunologickými ochoreniami (napr. skleróza multiplex, lupus erythematosus, multifokálna leukoencefalopatia) alebo liečených imunosupresívami (inými ako krátkodobé účinkujúce systémové kortikosteroidy). Liečba Dalirespom sa u týchto pacientov nemá začínať alebo sa má ukončiť.
- Potenciálne kardiologické riziko: Daliresp sa neštudoval u pacientov s kongestívnym zlyhaním srdca (NYHA stupeň 3 a 4); preto nie je odporúčaný pre túto populáciu.
- Limitované alebo chýbajúce sú informácie u pacientov s poruchou funkciou pečene. Daliresp je kontraindikovaný u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene

(Child Pugh B alebo C). Klinické údaje sa nepovažujú za dostatočné na odporúčenie upraviť dávku ale je potrebné venovať pozornosť pacientom s miernym poruchou funkcie pečene (Child Pugh A).

- Chýbajú klinické údaje, ktoré by podporovali kombináciu s teofylínom, preto sa táto kombinácia neodporúča.

Karta pre pacienta

Karta pre pacienta má obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

Pacienti majú povedať svojmu lekárovi, ak majú v anamnéze ktorýkoľvek z nasledovných stavov:

- rakovina
- nespavosť, úzkosť, samovražedné myslenie alebo správanie
- skleróza multiplex alebo SLE
- tuberkulóza infekcia, herpes, hepatitída, HIV

Pacienti alebo ich opatrovatelia majú povedať svojmu lekárovi, ak u pacientov vznikajú príznaky indikujúce:

- nespavosť, úzkosť, depresia, zmeny v správaní alebo nálad, samovražedné myslenie alebo správanie
- závažné infekcie

Pacienti majú povedať svojmu lekárovi, ak užívajú akékoľvek iné lieky.

Daliresp môže spôsobiť zníženie telesnej hmotnosti, preto sa majú pravidelne vážiť a zaznamenávať svoju hmotnosť do Karty pre pacienta.

V Karte pre pacienta má byť miesto, kam si pacienti budú zaznamenávať svoju hmotnosť a dátum, kedy sa vážili a lekár ho má požiadať, aby si Kartu pre pacienta priniesli na každú kontrolu.

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
ANX 2.1 – Držiteľ rozhodnutia o registrácii sa zaväzuje vykonávať dlhodobú porovnávaciu observačnú štúdiu bezpečnosti. Táto štúdia sa má zamerať na sledovanie výskytu všetkých prípadov úmrtia, závažných kardiovaskulárnych príhod, nové diagnózy rakoviny, všetky hospitalizácie, hospitalizácie súvisiace s respiračnými ochoreniami, samovraždy alebo hospitalizácie pre pokusy o samovraždu, výskyt nových diagnóz depresie, tuberkulózy, alebo vírusovej hepatitídy B alebo C u pacientov liečených roflumilastom s CHOCHP v porovnaní s pacientami s CHOCHP, ktorí neboli liečení roflumilastom.	Priebežné správy o štúdiách – s každým podaných PSURom Záverečná správa zo štúdie: 31.3.2021

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE BLISTER****1. NÁZOV LIEKU**

Daliresp 500 mikrogramov filmom obalené tablety
roflumilast

2. LIEČIVO

Každá tableta obsahuje 500 mikrogramov roflumilastu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

10 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE <UPOZORNENIE> <UPOZORNENIA>, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAIDLOVOM PÍSME

Daliresp 500 mikrogramov

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Daliresp 500 mikrogramov tablety
roflumilast

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

Daliresp 500 mikrogramov, filmom obalené tablety roflumilast

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak sú príznaky ochorenia ako vaše.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Daliresp a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr ako užijete Daliresp
3. Ako užívať Daliresp
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Daliresp
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Daliresp a na čo sa používa

Daliresp obsahuje účinnú látku roflumilast, je to protizápalové liečivo, ktoré sa nazýva inhibítor fosfodiesterázy-4. Roflumilast znižuje aktivitu fosfodiesterázy 4, je to bielkovina, ktorá sa v tele vyskytuje prirodzene. Keď sa aktivita tejto bielkoviny zníži, v pľúcach sa vyskytuje menej zápalov. Pomáha to zastaviť zužovanie dýchacích ciest, ku ktorému dochádza pri chronickom obštrukčnom ochorení pľúc (CHOCHP). Daliresp tak zmierňuje dýchacie problémy.

Daliresp sa používa na udržiavaciu liečbu závažnej CHOCHP u dospelých, ktorým sa v minulosti zhoršila frekvencia výskytu CHOCHP príznakov (tiež sa nazývajú exacerbácie) a ktorí majú chronickú bronchitídu. CHOCHP je chronické ochorenie pľúc, ktorého dôsledkom je zužovanie dýchacích ciest (obštrukcia), opuch a podráždenie stien malých priechodov vzduchu (zápal). Toto vedie k príznakom ako kašeľ, dýchavičnosť, skracovanie dychu alebo problémy s dýchaním. Daliresp sa používa ako prídavná liečba k liekom, ktoré rozširujú priedušky (bronchodilatátory).

2. Čo potrebujete vedieť skôr ako užijete Daliresp

Neužívajte Daliresp

- ak ste alergický na roflumilast alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- ak máte stredné alebo závažné problémy s pečeňou.

Upozornenia a opatrenia

Oznámte svojmu lekárovi alebo lekárnikom predtým ako začnete užívať Daliresp

Náhle záchvaty dýchavičnosti

Daliresp nie je určený na liečbu náhlych záchvatov dýchavičnosti (akútny bronchospazmus). Na zvládnutie náhleho ataku dýchavičnosti je veľmi dôležité, aby vám váš lekár predpísal iný liek, ktorý budete mať stále po ruke, aby ste taký náhly atak zvládli. Daliresp vám v takejto situácii nepomôže.

Telesná hmotnosť

Ak máte nízku telesnú hmotnosť, je potrebné aby ste si ju pravidelne kontrovali. Povedzte vášmu lekárovi ak počas užívania tohto lieku spozorujete nechcené schudnutie (ktoré nesúvisí s diétou alebo cvičebným programom).

Iné ochorenia

Daliresp sa neodporúča ak máte jedno alebo viac nasledujúcich ochorení:

- závažné imunologické ochorenia ako je infekcia HIV, skleróza multiplex (SM), lupienka alebo progresívna multifokálna leukoencefalopatia
- závažné akútne infekčné ochorenia ako je tuberkulóza alebo akútny zápal pečene
- nádorové ochorenie (okrem bazálneho bunkového karcinómu, čo je pomaly rastúci nádor kože)
- alebo závažne poškodenú funkciu srdca

Nie je dostatok skúseností s liečbou Dalirespom u týchto stavov. Povedzte svojmu lekárovi, ak máte diagnostikované takéto ochorenia.

Obmedzené skúsenosti sú aj s pacientmi, ktorým v minulosti diagnostikovali tuberkulózu, vírusový zápal pečene, vírusové herpetické infekcie alebo pásový opar.

Príznaky, ktorých si musíte byť vedomí

V prvých týždňoch liečby Dalirespom môžete mať hnačku, pocit na vracanie, bolesť brucha alebo hlavy. Povedzte svojmu lekárovi, ak po prvých týždňoch liečby tieto nežiaduce účinky nevymiznú.

Daliresp sa neodporúča u pacientov, ktorí v minulosti prekonali depresiú spojenú so samovraždami myšlienkami či správaním. Vyskytnúť sa môže aj nespavosť, úzkosť, nervozita alebo depresívna nálada. Pred začatím liečby Dalirespom informujte svojho lekára, ak máte akékoľvek príznaky tohto druhu a o všetkých liekoch, ktoré užívate, lebo niektoré z nich môžu zvyšovať pravdepodobnosť výskytu uvedených vedľajších účinkov. Ihneď informujte vy alebo váš opatrovateľ svojho lekára, ak budete mať akékoľvek zmeny v správaní a zmeny nálady a akékoľvek myšlienky na samovraždu.

Deti a dospievajúci

Daliresp nemajú užívať deti a dospievajúci mladší ako 18 rokov.

Iné lieky a Daliresp

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, predovšetkým nasledovné:

- liek, ktorý obsahuje teofylín (liek na liečbu ochorení spojených s dýchaním), alebo
- liek, ktorý sa používa na liečbu imunologických ochorení ako je metotrexát, azatioprin, infliximab, etanercept alebo dlhodobo užívate kortikosteroidy.

lieky obsahujúce fluvoxamín (liek na liečbu úzkostných porúch a depresí), enoxacín (liek na liečbu bakteriálnych infekcií) alebo cimetidín (liek na liečbu žalúdočných vredov alebo pálenia záhy).

Účinnosť Dalirespu sa môže znížiť, ak sa užíva súbežne s rifampicínom (antibiotikum) alebo s fenobarbitalom, karbamazepínom alebo fenytoínom (lieky, ktoré sa zvyčajne predpisujú na liečbu epilepsie). Poradte sa so svojím lekárom.

Daliresp sa môže užívať s inými liekmi počas liečby CHOCHP ako sú inhalačné alebo perorálne kortikosteroidy alebo bronchodilatačné lieky. Neprestaňte užívať tieto lieky ani znižovať dávku, pokiaľ vám tak neodporučí váš lekár.

Tehotenstvo a dojčenie

Neužívajte Daliresp ak plánujete tehotenstvo, myslíte si, že ste tehotná alebo dojčíte. Nemôžete otehotnieť počas liečby týmto liekom a musíte používať účinnú antikoncepciu počas liečby, pretože Daliresp môže poškodiť vaše nenarodené dieťa.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Daliresp nemá žiaden vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Daliresp obsahuje laktózu

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, poraďte sa s ním skôr ako začnete užívať tento liek.

3. Ako užívať Daliresp

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je 500 mikrogramov, teda 1 tableta denne.

Tabletu prehltnite s trochou vody. Tento liek môžete užívať počas jedla alebo bez jedla. Užite tabletu v rovnakom čase dňa.

Úľavu možno pocítiť až po niekoľkých týždňoch užívania Dalirespu.

Ak užijete viac Dalirespu, ako máte

Ak užijete viac tabliet ako máte, môžu sa u vás objaviť nasledovné príznaky: bolesť hlavy, nevoľnosť, hnačka, závraty, búšenie srdca, pocit na odpadnutie, pocit lepkavého potu a nízky krvný tlak. Povedzte to ihneď svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Ak je to možné zoberte so sebou váš liek a túto písomnú informáciu.

Ak zabudnete užiť Daliresp

Ak zabudnete užiť tabletu vo zvyčajnom čase, užite ju hneď ako si spomeniete ešte v ten istý deň. Ak zabudnete užiť tabletu Dalirespu jeden deň, užite ju na nasledujúci deň ako zvyčajne. Pokračujte v užívaní vášho lieku vo zvyčajnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Daliresp

Na zabezpečenie kontroly funkcie pľúc je dôležité pokračovať v užívaní Dalirespu tak dlho ako vám to predpísal váš lekár aj vtedy, keď nemáte žiadne príznaky.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Počas prvých týždňov liečby Dalirespom môžete spozorovať hnačku, nevoľnosť, bolesť žalúdka a hlavy. Ak tieto vedľajšie účinky neustúpia v priebehu prvých týždňov, oznámte to svojmu lekárovi.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné. V klinických štúdiách a skúsenosti po uvedení lieku na trh sa v niekoľkých prípadoch zaznamenali samovražedné myšlienky a správanie (vrátane samovraždy). Prosím, oznámte ihneď svojmu lekárovi, ak by ste mali sebevražedné myšlienky. Taktiež môžete spozorovať nespavosť (časté), úzkosť (menej časté), nervozita (zriedkavé), záchvat paniky (zriedkavé) alebo depresívna nálada (zriedkavé).

V menej častých prípadoch sa môžu objaviť alergické reakcie. Alergické reakcie môžu postihnúť kožu a v zriedkavých prípadoch môžu spôsobiť opuch očných viečok, tváre, pier a jazyka, čo môže viesť k ťažkostiam s dýchaním a/alebo poklesu krvného tlaku a zrýchlenému pulzu. V prípade vzniku alergickej reakcie prestaňte užívať Daliresp a ihneď kontaktujte svojho lekára alebo choďte na najbližšiu lekársku pohotovosť v najbližšej nemocnici. Zoberť so sebou všetky svoje lieky a túto písomnú informáciu, aby ste poskytli úplnú informáciu pre správnu liečbu.

Iné nežiaduce reakcie sú nasledovné:

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- hnačka, pocit na vracanie, bolesť žalúdka
- pokles telesnej hmotnosti, zníženie chuti do jedla
- bolesť hlavy

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- tras, pocit točenia hlavy (vertigo), závraty
- pocity rýchleho alebo nepravidelného tlkotu srdca (palpitácie)
- zápal žalúdka, vracanie
- reflux žalúdočnej kyseliny do hltanu (vracanie sa žalúdočnej kyseliny), zle trávenie
- vyrážka
- bolesť svalov, slabosť svalov alebo kŕče
- bolesť chrbta
- pocit slabosti alebo únavy, pocit choroby

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1000 ľudí)

- zväčšenie prsníkov u mužov
- zhoršenie vnímania chuti
- infekcie dýchacích ciest (okrem zápalu pľúc)
- krv v stolici, zápcha
- zvýšenie hladiny pečeňových alebo svalových enzýmov (na základe krvných testov)
- vyrážky (žihľavka)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia** uvedeného v **Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Daliresp

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Liek nevyžaduje žiadne osobitné podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Daliresp obsahuje

- Liečivo je roflumilast. Každá filmom obalená tableta (tableta) obsahuje 500 mikrogramov roflumilastu.
- Ďalšie zložky sú:
 - Jadro: monohydrát laktózy, kukuričný škrob, povidón (K90), magnézium stearát,
 - Obal: hypromelóza, makrogol 4000, oxid titaničitý (E171), žltý oxid železa (E172).

Ako vyzerá Daliresp a obsah balenia

Daliresp 500 mikrogramov filmom obalené tablety sú žlté filmom obalené tablety tvaru D s vyrazeným „D“ na jednej strane.

Každé balenie obsahuje 10, 30 alebo 90 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobca

Takeda GmbH
Production site Oranienburg
Lehnitzstraße 70-98
16515 Oranienburg
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

Österreich

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

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 7077

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>