

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Daliresp 500 микрограма филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 филмирана таблетка съдържа 500 микрограма рофлумиласт (roflumilast).

Помощни вещества с известно действие:

всяка филмирана таблетка съдържа 188,72 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Жълти, с формата на буквата „D” филмирани таблетки с размер 9 mm с изпъкнало релефно означение „D” от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Daliresp е показан за поддържащо лечение на тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) (ФЕО1 след прилагане на бронходилататор, под 50% от прогнозирания), свързана с хроничен бронхит при възрастни с анамнеза за чести обостряния, в допълнение към лечението, прилагано за дилатация на бронхите.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчваната доза е 500 микрограма (една таблетка) рофлумиласт дневно.

Може да е необходимо Daliresp да се приема няколко седмици за постигане на ефект (вж. точка 5.1). Daliresp е бил изследван при клинични проучвания до 1 година.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата.

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата.

Чернодробно увреждане

Клиничните данни при пациенти с леко чернодробно увреждане клас А по Child-Pugh са недостатъчни за препоръчване на корекция на дозата (вж. точка 5.2) и поради това Daliresp трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти.

Пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане клас В или С по Child-Pugh, не трябва да приемат Daliresp (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Daliresp в педиатричната популация (под 18 години) с показание ХОББ.

Начин на приложение

За перорално приложение

Таблетка трябва да се поглъща с вода и да се приема по едно и също време всеки ден. Таблетка може да се приема със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1.

Умерено или тежко чернодробно увреждане (В или С по Child- Pugh)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Всички пациенти трябва да бъдат информирани за рисковете при Daliresp и предпазните мерки за безопасна употреба и трябва да им бъде дадена пациентска карта преди започване на лечение с Daliresp.

Лекарствени продукти за реанимация

Daliresp не е показан като лекарствен продукт за животоспасяващо лечение на остър бронхоспазм.

Намаляване на телесното тегло

При 1-годишни проучвания (M2-124, M2-125) е наблюдавано по-често намаление на телесното тегло при пациентите, лекувани с рофлумиласт, в сравнение с пациентите, получавали плацебо. След прекратяване на лечението с рофлумиласт, повечето от пациентите са възвърнали телесното си тегло след 3 месеца.

При пациенти с телесно тегло под нормата, то трябва да се проверява при всяко посещение.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да проверяват редовно телесното си тегло. В случай на необяснима и клинично значима загуба на телесно тегло, приемът на рофлумиласт трябва да се прекрати и телесното тегло допълнително да се проследи.

Специални клинични условия

Поради липса на съответен опит, лечението с рофлумиласт не трябва да се започва или съществуващо лечение с рофлумиласт трябва да се прекрати при пациенти с тежки имунологични заболявания (като HIV инфекция, множествена склероза, лупус еритематодес, прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия), тежки остри инфекциозни болести, карциноми (освен базалноклетъчен карцином), или пациенти, лекувани с имunosупресивни лекарствени продукти (напр. метотрексат, азатиоприн, инфликсимаб, етанерцепт или перорални кортикостероиди, приемани продължително; с изключение на краткодействащи системни кортикостероиди). Опитът с пациенти с латентни инфекции като туберкулоза, вирусен хепатит, инфекция с херпес вирус и херпес зостер вирус е ограничен.

Пациенти със застойна сърдечна недостатъчност (3 и 4 степени по NYHA) не са били проучвани и поради това не се препоръчва лечение на такива пациенти.

Психични нарушения

Рофлумиласт е свързан с повишен риск от психични нарушения, като безсъние, безпокойство, нервност и депресия. Наблюдавани са редки случаи на суицидна идеация и поведение, включително самоубийство при пациенти със или без анамнеза за депресия, обикновено през първите седмици на лечението (вж. точка 4.8). Рисковете и ползите от започване или продължаване на лечението с рофлумиласт трябва внимателно да се оценят, ако пациентите съобщават за предшестващи или съществуващи психични симптоми, или ако се предвижда едновременно лечение с други лекарства, които могат да предизвикат психиатрични събития. Рофлумиласт не е показан при пациенти с анамнеза за депресия, свързана със суицидна идеация и поведение. Пациентите и грижещите се за тях, трябва да бъдат инструктирани да уведомят лекаря, предписал лечението, за промени в поведението или настроението или някакви суицидни мисли. Ако пациентите страдат от нови или влошени психични симптоми, или се идентифицират суицидна идеация или суициден опит се препоръчва прекратяване на лечението с рофлумиласт.

Трайна непоносимост

Поради това, че нежеланите реакции, като диария, гадене, болка в корема и главоболие, настъпват главно през първите седмици от лечението и най-често отшумяват при продължаване на лечението, при трайна непоносимост лечението с рофлумиласт трябва да се оцени отново. Такъв може да бъде случаят при специални популации, които може да имат по-висока експозиция, като чернокожи жени непущачки (вижте точка 5.2) или пациенти, лекувани едновременно с CYP1A2/2C19/3A4 инхибитори (като флувоксамин и циметидин), или с CYP1A2/3A4 инхибитора еноксацин (вж. точка 4.5).

Телесно тегло <60 kg

Лечението с рофлумиласт може да доведе до по-висок риск, свързан с нарушения на съня (най-вече безсъние) при пациенти с изходно ниво на телесно тегло от <60 kg, поради по-висока обща PDE4 инхибиторна активност, открита при тези пациенти (вж. точка 4.8).

Теофилин

Няма клинични данни в подкрепа на едновременното приложение с теофилин за поддържащо лечение. Поради това едновременното лечение с теофилин не се препоръчва.

Лактоза

Таблетките Daliresp съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, липсващ лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

Главният етап на метаболизма на рофлумиласт е N-оксидирането на рофлумиласт до рофлумиласт N-оксид от CYP3A4 и CYP1A2. Рофлумиласт и рофлумиласт N-оксид имат присъща инхибираща фосфодиестераза 4 (PDE4) активност. Поради това след приложение на рофлумиласт общото инхибиране на PDE4 се приема като резултат на комбинирания ефект на рофлумиласт и рофлумиласт N-оксид. Проучвания за взаимодействия с CYP1A2/3A4 инхибитора еноксацин и с CYP1A2/2C19/3A4 инхибиторите циметидин и флувоксамин показват повишаване на общата PDE4 инхибиторна активност съответно с 25%, 47% и 59%. Тестваната доза флувоксамин е била 50 mg. Комбинирането на рофлумиласт с тези активни вещества може да доведе до повишаване на експозицията и трайна непоносимост. В този случай лечението с рофлумиласт трябва да се оцени отново (вж. точка 4.4).

Приложението на цитохром P450 ензимният индуктор рифампицин води до намляване на общата PDE4 инхибиторна активност с около 60%. Поради това приложението на P450 ензимни индуктори (напр. фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин) може да намали лечебния ефект на

рофлумиласт. Поради това лечението с рофлумиласт не се препоръчва при пациенти получаващи силни цитохром P450 ензимни индуктори.

Клинични проучвания за взаимодействия с CYP3A4 инхибиторите еритромицин и кетоконазол показват повишаване с 9% на общата PDE4 инхибиторна активност. Едновременното приложение с теофилин води до повишаване с 8% на общата PDE4 инхибиторна активност (вж. точка 4.4). При проучване за взаимодействия с перорални контрацептиви, съдържащи гестоден и етинил естрадиол, общата PDE4 инхибиторна активност е била понижена със 17%. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти, получаващи тези активни вещества.

Не са наблюдавани взаимодействия с инхалаторен салбутамол, формотерол, будесонид, перорален монтелукаст, дигоксин, варфарин, силденафил и мидазолам.

Едновременното приложение с антиацидно средство (комбинация от алуминиев хидроксид и магнезиев хидроксид) не е повлияло абсорбцията и фармакокинетиката на рофлумиласт и рофлумиласт N-оксид.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените в детеродна възраст трябва да бъдат посъветвани да използват ефективен метод за контрацепция по време на лечение. Рофлумиласт не се препоръчва при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Бременност

Има ограничен брой данни за употребата на рофлумиласт при бременни жени.

Проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Рофлумиласт не се препоръчва по време на бременност.

Доказано е преминаване на рофлумиласт през плацентата при бременни плъхове.

Кърмене

Наличните фармакокинетични данни при животни са показали екскреция на рофлумиласт или негови метаболити в млякото. Рискът за кърмачето не може да бъде изключен. Рофлумиласт не трябва да се използва при кърмене.

Фертилитет

При проучване на сперматогенезата при хора, рофлумиласт 500 микрограма не е имал ефект върху параметрите на спермата или репродуктивните хормони през 3-месечния период на лечение и през следващия 3-месечен период без лечение.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Daliresp не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Кратък профил на безопасност

При клиничните проучвания при ХОББ приблизително 16% от пациентите са получили нежелани реакции при лечение с рофлумиласт (в сравнение 5% при плацебо). Най-често съобщаваните нежелане реакции са диария (5,9%), загуба на телесно тегло (3,4%), гадене (2,9%), коремна болка (1,9%) и главоболие (1,7%). Голямата част от тези нежелани реакции са били леки или умерени. Тези нежелани лекарствени реакции настъпват главно през първите седмици от лечението и най-често отшумяват при продължително лечение.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

В следващата таблица нежеланите лекарствени реакции са групирани съгласно класификацията на MedDRA за честота:

Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1. Нежелани лекарствени реакции при приложението на рофлумиласт при клинични проучвания при ХОББ и от постмаркетинговия опит.

Честота Системно органични класове	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност	Ангинедем
Ендокринни нарушения			Гинекомастия
Нарушения на метаболизма и храненето	Загуба на телесно тегло, намаляване на апетита		
Психични нарушения	Безсъние	Безпокойство	Суицидна идеация или поведение* Депресия, нервност Пристъп на паника
Нарушения на нервната система	Главоболие	Тремор, световъртеж, замаяване	Дисгеузия
Сърдечни нарушения		Сърцебиене	
Нарушения на дишането, гръдния кош и медиастиума			Инфекции на дихателните пътища (с изключение на пневмония)
Стомашно-чревни нарушения	Диария; гадене, коремна болка	Гастрит, повръщане, гастроезофагеална рефлуксна болест, диспепсия	Хематохезия, запек
Хепато-билиарни нарушения			Повишаване на гама-глутамилтрансфераза (γ -GT), повишаване на аспартатамино-трансфераза (AST)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив	Уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулни спазми и слабост, миалгия, болки в гърба	Повишаване на кръвната креатинфосфокиназа (СРК)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Неразположение, астения, умора	

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

* При клинични проучвания и при постмаркетинговият опит са били докладвани редки случаи на суицидни мисли и поведение, включително самоубийство. Пациентите и грижещите се за тях трябва да бъдат инструктирани да уведомят лекуващия лекар за каквито и да е суицидни мисли (вж. също точка 4.4).

Други специални популации

По-висока честота на нарушения на съня (най-вече безсъние) при пациенти на ≥ 75 години или повече, се наблюдава в Проучване RO-2455-404-RD при пациенти, лекувани с рофлумиласт, в сравнение с тези, лекувани с плацебо (3,9% спрямо 2,3%). Честотата, която се наблюдава също е по-висока при пациенти под 75 години, лекувани с рофлумиласт, в сравнение с тези, лекувани с плацебо (3,1% спрямо 2,0%).

По-висока честота на нарушения на съня (най-вече безсъние) при пациенти с изходно ниво на телесно тегло от < 60 kg, се наблюдава в Проучване RO-2455-404-RD при пациенти, лекувани с рофлумиласт, в сравнение с тези, лекувани с плацебо (6,0% спрямо 1,7%). Честотата е 2,5% спрямо 2,2% при пациенти с изходно ниво на телесно тегло от ≥ 60 kg, лекувани с рофлумиласт, в сравнение с тези, лекувани с плацебо.

Едновременно лечение с дългодействащи мускаринови антагонисти (ДДМА)

По-висока честота на понижаване на теглото, намален апетит, главоболие и депресия се наблюдава по време на Проучване RO-2455-404-RD при пациенти, приемащи едновременно рофлумиласт и дългодействащи мускаринови антагонисти (ДДМА), плюс едновременно приемани инхалаторни кортикостероиди (ICS) и дългодействащи β_2 агонисти (LABA) в сравнение с тези, лекувани само с рофлумиласт, ICS и LABA, приемани едновременно. Разликата в честотата между рофлумиласт и плацебо е количествено по-голяма при едновременно приемани ДДМА за намаляване на телесното тегло (7,2% спрямо 4,2%), понижен апетит (3,7% спрямо 2,0%), главоболие (2,4% спрямо 1,1%) и депресия (1,4% спрямо -0,3 %).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Симптоми

При фаза I проучвания, след еднократно перорално приложение на дози от 2 500 микрограма и еднократна доза от 5 000 микрограма (10 пъти препоръчаната доза), с повишена честота са били наблюдавани следните симптоми: главоболие, стомашно-чревни нарушения, замаяване, сърцебиене, прималяване, студена пот и артериална хипотония.

Лечение

В случай на предозиране се препоръчва провеждането на подходящи поддържащи медицински грижи. Тъй като рофлумиласт се свързва с плазмените протеини във висока степен, малко вероятно е хемодиализата да бъде ефикасен метод за неговото отстраняване. Не е известно дали рофлумиласт се диализира чрез перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиастматични средства, други антиастматични средства за системно приложение, АТС код R03DX07

Механизъм на действие

Рофлумиласт е PDE4 инхибитор, нестероидно противовъзпалително активно вещество, насочено и към системното, и към белодробното възпаление, свързано с ХОББ. Механизмът на действие е инхибиране на PDE4, главният ензим, метаболизиращ цикличния аденозин монофосфат (сAMP), установен в структурните и възпалителните клетки като важен в патогенезата на ХОББ. Рофлумиласт е насочен срещу PDE4A, 4B и 4D сдвоени варианти с подобно действие в наномолния диапазон. Афинитетът към PDE4C сдвоени варианти е 5 до 10 пъти по-нисък. Механизмът на действие и селективността се отнасят също и за рофлумиласт N-оксид, който е главният активен метаболит на рофлумиласт.

Фармакодинамични ефекти

Инхибирането на PDE4 води до повишени интрацелуларни нива на сAMP и намалява, свързаните с ХОББ, нарушения на функциите на левкоцитите, гладко-мускулните клетки на дихателните пътища и белодробните съдове, ендотелните клетки и епителните клетки на дихателните пътища и фибробластите в експерименталните модели. При *in vitro* стимулиране на човешки неутрофили, моноцити, макрофаги или лимфоцити, рофлумиласт и рофлумиласт N-оксид подтикат освобождаването на медиатори на възпалението, като левкотриен B₄, реактивни кислородни видове, тумор-некротизиращ фактор α , интерферон γ и гранзим B. При пациенти с ХОББ, рофлумиласт намалява неутрофиите в храчките. Освен това, рофлумиласт намалява притока на неутрофили и еозинофили в дихателните пътища, предизвикан от ендотоксин при здрави доброволци.

Клинична ефикасност и безопасност

При две потвърждаващи, 1-годишни проучвания на репликацията (M2-124 и M2-125) и две допълнителни 6-месечни проучвания (M2-127 и M2-128), общо 4 768 пациенти са били рандомизирани и лекувани, като от тях 2 374 са били лекувани с рофлумиласт. Като дизайн проучванията са били двойно-слепи и плацебо контролирани, с успоредни групи.

Едногодишните проучвания са включвали пациенти с анамнеза за тежка до много тежка ХОББ [ФЕО1 (форсиран експираторен обем за 1 сек) $\leq$ 50% от прогнозирания], свързана с хроничен бронхит, с най-малко 1 документирано обостряне през предишната година и със симптоми на изходно ниво, определени като скор по скала за кашлица и храчки. В проучванията е била разрешена употребата на дългодействащи бета-агонисти (LABA), които са били използвани от около 50% от изследваната популация. Краткодействащи антихолинергици (SAMA) са били разрешени за пациенти, неприямащи LABA. Лекарствени продукти за реанимация (салбутамол или албутерол) са били разрешени в случай на необходимост. Употребата на инхалаторни кортикостероиди и теофилин е била забранена по време на проучванията. Пациенти, без анамнеза за обостряния, са били изключени.

При сборен анализ на 1-годишните проучвания M2-124 и M2-125, приложението на рофлумиласт 500 микрограма веднъж дневно значимо е подобрило белодробната функция в сравнение с плацебо, средно с 48 ml (ФЕО1 преди прилагане на бронходилататор, първична крайна точка, $p < 0,0001$) и 55 ml (ФЕО1 след прилагане на бронходилататор, $p < 0,0001$). Подобряването на белодробната функция е било очевидно при първата визита след 4 седмици и е било поддържано до 1 година (край на лечебния период). Честотата (за пациентогодина) на умерените обостряния (изискващи приложение на системни глюкокортикоиди) или тежки обостряния (налагащи хоспитализация и/или водещи до смърт) след 1 година е била 1,142 при рофлумиласт и 1,374 при плацебо, съответстваща на понижаване на относителния риск с 16,9% (95%CI: 8,2% към 24,8%) (крайна точка, $p = 0,0003$). Ефектът е бил подобен, независимо от предшестващо лечение с инхалаторни кортикостероиди или основно лечение с LABA. В

подгрупата от пациенти с анамнеза за чести обостряния (най-малко 2 обостряния за последната година), честотата на обострянията е била 1,526 при рофлумиласт и 1,941 при плацебо, съответстваща на понижаване на относителния риск с 21,3% (95%CI: 7,5% към 33,1%). Рофлумиласт не е намалил значимо честотата на обострянията в сравнение с плацебо при субгрупата от пациенти с умерена ХОББ.

Намаляването на умерените или тежките обостряния при лечение с рофлумиласт и LABA, сравнено с плацебо и LABA, е било около 21% ($p=0,0011$). Съответното намаляване на обострянията, наблюдавано при пациенти без едновременно прилагане на LABA, е било средно 15% ($p=0,0387$). Броят на пациентите, починали по каквато и да е причина, е бил еднакъв при тези, лекувани с плацебо или рофлумиласт (42 починали от всяка група; 2,7% от всяка група; сборен анализ).

Общо 2 690 пациенти са били включени и рандомизирани в две поддържащи 1-годишни проучвания (M2-111 и M2-112). Противно на двете потвърждаващи проучвания, за включване на пациентите не се е изисквала анамнеза за хроничен бронхит и обостряния на ХОББ. Инхалаторни кортикостероиди са били използвани при 809 (61%) от лекуваните с рофлумиласт пациенти, като използването на LABA и теофилин е било забранено. Прилагането на рофлумиласт 500 микрограма веднъж дневно значимо е подобрило белодробната функция, сравнено с плацебо, средно с 51 ml (ФЕО1 преди прилагане на бронходилататор, $p<0,0001$) и 53 ml (ФЕО1 след прилагане на бронходилататор, $p<0,0001$). Честотата на обостряния (както е дефинирано в протоколите) не е била значимо намалена от рофлумиласт при отделните проучвания (понижаване на относителния риск: 13,5% при проучване M2-111 и 6,6% при проучване M2-112; p =не значимо). Честотата на нежеланите събития не е зависела от едновременното лечение с инхалаторни кортикостероиди.

Две 6-месечни потвърждаващи проучвания (M2-127 и M2-128) са включвали пациенти с анамнеза за ХОББ най-малко 12 месеца преди изходното ниво. Двете проучвания са включвали пациенти с умерена до тежка ХОББ с необратима обструкция на дихателните пътища и ФЕО1 от 40 до 70% от прогнозирания. Рофлумиласт и плацебо са били добавени към продължителното лечение с дългодействащ бронходилататор, по-специално салметерол при проучване M2-127 или тиотропиум при проучване M2-128. При двете 6-месечни проучвания ФЕО1 преди прилагане на бронходилататор се е подобрил значително, с 49 ml (първична крайна точка, $p<0,0001$) повече от бронходилататорния ефект на едновременното лечение със салметерол при проучване M2-127 и с 80 ml (първична крайна точка, $p<0,0001$) повече от едновременното лечение с тиотропиум при проучване M2-128.

Проучване RO-2455-404-BD е с продължителност от една година при пациенти с ХОББ с изходно ниво (предварителен бронходилататор) ФЕО1 $<50\%$ от предвидената нормална стойност и анамнеза за чести екзацербации. Проучването оценява ефекта на рофлумиласт върху честотата на екзацербациите при ХОББ при пациенти, лекувани с фиксирани комбинации на LABA и инхалаторни кортикостероиди, в сравнение с плацебо. Общо 1935 пациента са били рандомизирани в двойно-сляпо лечение и приблизително 70% също са използвали дългодействащ мускаринов антагонист (ДДМА) в хода на изпитването. Първичната крайна точка е намаляването на честотата на умерените или тежки екзацербации на ХОББ на пациент годишно. Честотата на тежките екзацербации на ХОББ и промените във ФЕО1 са оценени като основни вторични крайни точки.

Таблица 2. Обобщение на крайните точки на екзацербации при ХОББ при Проучване RO-2455-404-RD

Категория екзацербация	Модел на анализа	Рофлумиласт (N=969) Степен (n)	Плацебо (N=966) Степен (n)	Съотношение Рофлумиласт/Плацебо			2-странна р-стойност
				Съотношение на честотата	Промяна (%)	95% CI	
Умерени или тежки	Поасонова регресия	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753, 1,002	0,0529
Умерени	Поасонова регресия	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775, 1,078	0,2875
Тежки	Отрицателен биномна регресия	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601, 0,952	0,0175

Има тенденция към намаляване на умерени или тежки екзацербации при пациенти, лекувани с рофлумиласт в сравнение с плацебо в продължение на 52 седмици, която не е постигнала статистическа значимост (Таблица 2). Предварително определен анализ на чувствителността с помощта на лечение с отрицателен биномен регресионен модел, показва статистически значима разлика от -14,2% (съотношение на честотата: 0,86; 95% CI: 0,74 до 0,99).

Съотношението между анализът на Поасоновата регресия съгласно протокола и анализа на незначителната чувствителност за отпадане на намерението за Поасоновата регресия при лечението е съответно 0,81 (95% CI: 0,69 до 0,94) и 0,89 (95% CI: 0,77 до 1,02),

Намаленията са постигнати в подгрупата пациенти, лекувани едновременно с ДДМА (съотношение на честотата: 0,88; 95% CI: 0,75 до 1,04) и в подгрупата, която не е лекувана с ДДМА (съотношение на честотата: 0,83; 95% CI: 0,62 до 1,12).

Честотата на тежки екзацербации е намалена в цялата група пациенти (съотношение на честотата: 0,76; 95% CI: 0,60 до 0,95) с честота от 0,24 на пациент/година, в сравнение с честотата от 0,32 на пациент/година при пациенти, лекувани с плацебо. Подобно намаление е постигнато в подгрупата пациенти, лекувани едновременно с ДДМА (съотношение на честотата: 0,77; 95% CI: 0,60 до 0,99) и в подгрупата, която не е лекувана с ДДМА (съотношение на честотата: 0,71; 95% CI: 0,42 до 1,20).

Рофлумиласт подобрява белодробната функция след 4 седмици (при лечение с продължителност 52 седмици). Пост-бронходилаторът ФЕО1 се увеличава за групата на лечение с рофлумиласт с 52 mL (95% CI: 40, 65 mL) и се намалява за плацебо групата с 4 mL (95% CI: -16, 9 mL). Пост бронходилаторът ФЕО1 показва клинично значимо подобрене в полза на рофлумиласт от 56 mL спрямо плацебо (95% CI: 38, 73 mL).

Седемнадесет (1,8%) пациенти в групата на лечение с рофлумиласт и 18 (1,9%) пациенти в плацебо групата са починали поради някаква причина по време на периода на двойно-сляпото лечение и 7 (0,7%) пациенти във всяка група са починали поради екзацербация на ХОББ. Процентът на пациентите, които са имали поне 1 нежелана реакция е съответно 648 (66,9%) пациенти по време на периода на двойно-сляпото лечение и 572 (59,2%) пациенти в групите на лечение с рофлумиласт и плацебо. Наблюдаваните нежелани реакции за рофлумиласт при Проучване RO-2455-404-RD са в съответствие с тези, които вече са включени в точка 4.8.

По-голяма част от пациентите в групата на лечение с рофлумиласт (27,6%) в сравнение с плацебо (19,8%) спряха изпитваното лекарство поради някаква причина (съотношение на риска: 1,40; 95% CI: 1,19 до 1,65). Основните причини за прекратяване на изпитването бяха оттегляне на съгласието и съобщаване за нежелани реакции.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за подаване на резултатите от проучвания с рофлумиласт при всички подгрупи на педиатричната популация с хронична обструктивна белодробна болест (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата при деца).

5.2 Фармакокинетични свойства

При хората рофлумиласт се метаболизира екстензивно, като образува рофлумиласт N-оксид, главен фармакодинамично активен метаболит. Тъй като и рофлумиласт, и рофлумиласт N-оксид допринасят за PDE4 инхибиторната активност *in vivo*, разглеждането на фармакокинетиката се базира на общата PDE4 инхибиторна активност (общата експозиция на рофлумиласт и рофлумиласт N-оксид).

Абсорбция

Абсолютната бионаличност на рофлумиласт след 500 микрограма перорална доза е приблизително 80%. Максималната плазмена концентрация на рофлумиласт обикновено настъпва около един час след приема (в диапазона от 0,5 до 2 часа) на гладно. Максималната концентрация на N-оксид-метаболита се достига след около осем часа (в диапазона от 4 до 13 часа). Приемът на храна не повлиява общата PDE4 инхибиторна активност, но забавя времето за достигане на максимална концентрация (t_{max}) на рофлумиласт с един час и намалява C_{max} приблизително с 40%. C_{max} и t_{max} на рофлумиласт N-оксид обаче не се повлияват.

Разпределение

Свързването на рофлумиласт и неговият N-оксид-метаболит с плазмените протеини е съответно 99% и 97%. Обемът на разпределение при еднократна доза от 500 микрограма рофлумиласт е около 2,9 l/kg. Поради физико-химичните си свойства, рофлумиласт се разпределя лесно в органите и тъканите, включително мастната тъкан на мишки, хамстери и плъхове. Ранната фаза на разпределение с подчертано проникване в тъканите се последва от изразена елиминационна фаза извън мастната тъкан, най-вероятно поради ясно изразеният разпад на изходното съединение до рофлумиласт N-оксид. Тези проучвания с радиоактивно маркиран рофлумиласт при плъхове показват също и ограничено преминаване през кръвно-мозъчната бариера. Няма данни за специфично кумулиране или задържане на рофлумиласт или неговите метаболити в органи и мастна тъкан.

Биотрансформация

Рофлумиласт се метаболизира екстензивно чрез фаза I (цитохром P450) и фаза II (конюгация) реакции. N-оксид-метаболитът е главният метаболит, наблюдаван в плазмата на хора. Плазмената AUC на N-оксид-метаболита средно е приблизително 10 пъти по-голяма от плазмената AUC на рофлумиласт. Поради това N-оксид-метаболитът се приема за главния носител на общата PDE4 инхибиторна активност *in vivo*.

In vitro проучванията и клиничните проучвания за взаимодействия навеждат на мисълта, че метаболизмът на рофлумиласт до неговия N-оксиден метаболит се осъществява чрез CYP1A2 и 3A4. Въз основа на допълнителни *in vitro* резултати при човешки чернодробни микrozоми, терапевтичните плазмени концентрации на рофлумиласт и рофлумиласт N-оксид не инхибират CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 или 4A9/11. Затова има малка вероятност за значими взаимодействия с вещества, метаболизирани чрез тези P450 ензими. Освен това *in vitro* проучванията демонстрират липса на индукция на CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 или 3A4/5, и само слаба индукция на CYP2B6 от рофлумиласт.

Елиминиране

Плазменият клирънс след краткотрайна интравенозна инфузия на рофлумиласт е около 9,6 l/h. След перорално приложение, медианата на плазмения ефективен полуживот на рофлумиласт и неговия N-оксид-метаболит е съответно приблизително 17 часа и 30 часа. Плазмените концентрации в стационарно състояние на рофлумиласт и неговия N-оксид-метаболит се достигат след приблизително 4 дни за рофлумиласт и 6 дни за рофлумиласт N-оксид, след еднократен дневен прием. След интравенозно или перорално приложение на радиоактивно

маркиран рофлумиласт, около 20% от радиоактивността се открива във фецеса и 70% в урината под формата на неактивни метаболити.

Линеиност/нелинеиност

Фармакокинетиката на рофлумиласт и на неговия N-оксид-метаболит е пропорционална на дозата в дозов диапазон от 250 микрограма до 1 000 микрограма.

Специални популации

При по-възрастни хора, жени и цветнокожи, общата PDE4 инхибиторна активност е повишена. Общата PDE4 инхибиторна активност е леко понижена при пушачи. Нито една от тези промени не се счита за клинично значима. Не се препоръчва коригиране на дозата при такива пациенти. Комбинация на фактори, както например при чернокожи жени непущачки, може да доведе до повишение на експозицията и трайна непоносимост. В този случай лечението с рофлумиласт трябва да се оцени отново (вж. точка 4.4).

По време на проучване RO-2455-404-DR при сравнение с общата популация, за общата PDE4 инхибиторна активност, която се определя от *ex vivo* несвързани фракции, бе установено, че е с 15% по-висока при пациенти ≥ 75 години и 11% по-висока при пациенти с изходно ниво на телесно тегло от < 60 kg (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

Общата PDE4 инхибиторна активност намалява с 9% при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 10-30 ml/min). Не се налага корекция на дозата.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на рофлумиласт 250 микрограма, приложен веднъж дневно, е била изследвана при 16 пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, клас А и В по Child Pugh. При тези пациенти общата PDE4 инхибиторна активност е била повишена с около 20% при пациентите с чернодробно увреждане клас А по Child Pugh и с около 90% при пациентите с чернодробно увреждане клас В по Child Pugh. Симулации предполагат пропорционалност на дозата между рофлумиласт 250 и 500 микрограма при пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане. Необходимо е повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане клас А по Child Pugh (вижте точка 4.2). Пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане клас В или С по Child Pugh не трябва да приемат рофлумиласт (вж. точка 4.3).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма данни за имунотоксичен, кожно-сенсibiliзиращ или фототоксичен потенциал.

Леко намаляване на мъжкия фертилитет е наблюдавано във връзка с епидидималната токсичност при плъхове. Не са наблюдавани епидидимална токсичност или промени в спермата при други видове гризачи или негризачи, включително маймуни, независимо от по-високата експозиция.

При едно от две проучвания на ембриофеталното развитие при плъхове е наблюдавана по-висока честота на непълна осификация на черепа, при доза, предизвикваща токсичност при майката. При едно от три проучвания на фертилитета и ембрио-феталното развитие при плъхове са наблюдавани постимплантационни загуби. Постимплантационни загуби не са наблюдавани при зайци. Удължаване на бременността е наблюдавана при мишки.

Значимостта на тези находки при хора не е известна.

По-значими находки при фармакологичните проучвания за безопасност и токсичност се откриват при дози и експозиция, по-високи от определените за клинична употреба. Тези находки са предимно стомашно-чревни (като повръщане, повишена стомашна секреция, стомашни ерозии, чревно възпаление) и сърдечните находки (като огнищни кръвоизливи, отлагане на хемосидерин и лимфо-хистiocитни клетъчни инфилтрати в дясното предсърдие при

кучета и понижено кръвно налягане и повишена сърдечна честота при плъхове, морски свинчета и кучета).

При проучвания за токсичност при многократно прилагане и карциногенност при гризачи е била наблюдавана специфична за гризачи токсичност по отношение на назалната лигавица. Изглежда този ефект се дължи на ADCP(4-амино-3,5-дихлоро-пиридин) N-оксид, междинен продукт, който специфично се образува в обонятелната лигавица на гризачите, със специфичен свързващ афинитет при тези видове (като мишка, плъх и хамстер).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Повидон (K90)
Магнезиев стеарат

Обвивка

Хипромелоза
Макрогол 4000
Титанов диоксид (E171)
Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

PVC/PVDC алуминиеви блистери в опаковка от 10, 30 или 90 филмирани таблетки.

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 28 февруари 2011

Дата на последно подновяване: 24 април 2015

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е налична на интернет страницата на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на притежател на разрешение за производство, отговорен за освобождаване на партиди

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарствен продукт отпускан по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на уебпортала на Европейската агенция по лекарствата.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или минимизиране на риска).

Ако датите на подаването на актуализиран периодичен доклад за безопасност и актуализиран ПУР съвпадне, те може да се подадат едновременно.

- **Допълнителни мерки за минимизиране на риска**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да съгласува съдържанието и формата на актуализираните образователните материали с компетентните национални власти.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да осигури доставянето на актуализиран образователен пакет на всички медицински специалисти, които се очаква да изписват Daliresp.

Образователният пакет трябва да съдържа следното:

- Кратка характеристика на продукта и листовка за пациента на Daliresp.
- Образователни материали за лекаря.
- Копия от пациентската карта да бъдат дадени на пациентите или грижещите се за тях, преди те да получат Daliresp.

Образователните материали за предписващите лекари трябва да включват следните ключови елементи:

- Конкретното одобрено показание. Фактът, че Daliresp не е показан за лечение на пациенти с ХОББ, без одобрено показание, нито за употреба при пациенти с астма или алфа-1 антитрипсинов дефицит.
- Необходимостта да се информират пациентите относно рисковете от Daliresp и предпазните мерки за безопасна употреба, включващи:
- Рискът от намаляване на телесното тегло при пациенти с телесно тегло под нормата и необходимостта от проследяване на телесното тегло при всяко посещение и спиране на лечението в случай на необяснимо или клинично значимо намаляване на телесното тегло. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да мерят телесното си тегло редовно и да записват теглото си в пациентската карта.
- Рискът от психични нарушения като безсъние, безпокойство, депресия при пациенти получаващи Daliresp и потенциалният риск от самоубийство. Наблюдавани са редки случаи на суицидна идеация и поведение, включително самоубийство при пациенти със или без анамнеза за депресия, обикновено през първите седмици на лечението. Лекарите трябва внимателно да преценят съотношението полза/риск от това лечение при пациенти със съществуващи психични симптоми или с анамнеза за депресия. Daliresp не се препоръчва при пациенти с анамнеза на депресия, свързана със суицидна идеация или поведение. Ако пациентите страдат от нови или влошени психични симптоми, или се идентифицират суицидна идеация или суициден опит се препоръчва прекратяване на лечението с Daliresp.
- Пациентите и грижещите се за тях трябва да бъдат инструктирани да докладват всички случаи на промяна в поведението или настроението или суицидна идеация.
- Потенциалният риск от злокачествени образувания и липсата на опит при пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания. Лечение с Daliresp не трябва да се започва или трябва да се спре при пациенти със злокачествени заболявания (освен базалноклетъчен карцином).
- При определени популации може да настъпи повишена експозиция и да се повиши рискът от трайна непоносимост:
 - Специални популации с повишено PDE4 инхибиране, като чернокожи жени непущачки ;
 - Пациенти, едновременно лекувани с CYP1A2/2C19/3A4 инхибитори (като флувоксамин и циметидин) или CYP1A2/3A4 инхибитори (като еноксацин).
- Потенциалният риск от инфекции: Лечение с Daliresp не трябва да се започва или трябва да се спре при пациенти с тежки остри инфекциозни заболявания. Ограниченият опит при пациенти с латентни инфекции като туберкулоза, вирусен хепатит или херпесни инфекции.
- Липсата на опит при пациенти с HIV инфекция или активен хепатит, с тежки имунологични заболявания (напр. множествена склероза, лупус еритематодес, мултифокална левкоенцефалопатия) или подложени на имunosупресивно лечение

(освен краткосрочно лечение със системни кортикостероиди) и, че лечението с Daliresp при тези пациенти не трябва да се започва или трябва да се спре.

- Потенциалният сърдечен риск: Daliresp не е бил проучван при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност (3 и 4 степен по NYHA); следователно не се препоръчва при тази популация.
- Ограничената или липсваща информация при пациенти с чернодробно увреждане. Daliresp е противопоказан при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане (B или C по Child Pugh). Клиничните данни се считат за недостатъчни, за да се препоръча коригиране на дозата и е необходимо повишено внимание при пациенти с леко чернодробно увреждане (A по Child Pugh).
- Липсата на клинични данни в подкрепа на комбинирането с теофилин и, че тази комбинация не се препоръчва.

Пациентска карта

Пациентската карта трябва да съдържа следните ключове елементи:

Пациентите трябва да кажат на своя лекар, ако имат анамнеза за някое от следните състояния:

- рак
- безсъние, безпокойство, депресия, суицидни мисли или поведение
- множествена склероза или системен лупус еритематодес
- инфекция като туберкулоза, херпес, хепатит, HIV

Пациентите или грижещите се за тях трябва да кажат на своя лекар, ако пациентът развива симптоми, показателни за:

- безсъние, безпокойство, депресия, промени в поведението или настроението, суицидни мисли или поведение
- тежки инфекции

Пациентите трябва да кажат на своя лекар, ако приемат други лекарства.

Daliresp може да предизвика запуха на телесно тегло и пациентите трябва да мерят своето тегло редовно и да го записват в пациентската си карта.

Пациентската карта трябва да включва място, където пациентите може да записват своето тегло и датата на която са го измерили и трябва да бъдат помолени да си носят пациентската карта при всяко посещение

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
Анекс 2.1 - ПРУ се задължава да проведе дългосрочно сравнително обсервационно проучване на безопасността. Това проучване трябва да е подходящо за сравняване на честотата на смъртност по всякакви причини, значими сърдечно-съдови събития, новооткрити злокачествени заболявания, хоспитализация по всякакви причини, хоспитализация, свързана с респираторно заболяване, самоубийство или хоспитализация по повод на опит за самоубийство и новопоставена диагноза депресия, туберкулоза или вирусен хепатит В или С при пациенти с ХОББ, лекувани с рофлумиласт, в сравнение с пациенти с ХОББ нелекувани с рофлумиласт.	Междинни доклади за проучването - с всеки ПДБ Окончателен доклад за проучването до 31/03/2021

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Daliresp 500 микрограма филмирани таблетки
Рофлумиласт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

1 таблетка съдържа 500 микрограма рофлумиласт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Далиресп 500 микрограма

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Daliresp 500 микрограма филмирани таблетки
Рофлумиласт

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

AstraZeneca AB

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за потребителя

Daliresp 500 микрограма филмирани таблетки Рофлумиласт (Roflumilast)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите. Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Daliresp и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Daliresp
3. Как да приемате Daliresp
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Daliresp
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Daliresp и за какво се използва

Daliresp съдържа активното вещество рофлумиласт, противовъзпалително лекарство, наречено инхибитор на фосфодиестераза 4. Рофлумиласт намалява активността на фосфодиестераза 4, белтък, който се среща естествено в клетките на организма. Когато активността на този белтък е намалена, намалява възпалението в белите дробове. Това помага за спиране на стесняването на дихателните пътища, настъпващо при хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ). Така Daliresp облекчава проблемите с дишането.

Daliresp се използва за поддържащо лечение на тежка ХОББ при възрастни, които в миналото са имали често влошаване на симптомите на ХОББ (така наречените екзацербации) и които имат хроничен бронхит. ХОББ е хронично заболяване на белите дробове, което води до свиване на дихателните пътища (обструкция) и набъбване и раздразване на стените на малките дихателни пътища (възпаление). Това води до симптоми като кашлица, хрипове, стягане в гърдите или затруднено дишане. Daliresp се използва като допълнение към лечението с бронходилататори.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Daliresp

Не приемайте Daliresp

- ако сте алергични към рофлумиласт или към някоя от другите съставки на това лекарство Daliresp (изброени в точка 6)
- ако имате умерени или тежки чернодробни проблеми.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Daliresp

Внезапни пристъпи на задых

Daliresp не е предназначен за лечение на внезапни пристъпи на задых (остър бронхоспазм). С цел облекчаване на внезапен пристъп на задых е много важно Вашият лекар да Ви осигури друго лекарство, което да е постоянно на Ваше разположение, за да можете да се справите с подобен пристъп. Daliresp няма да Ви помогне в тази ситуация.

Телесно тегло

Вие трябва да проверявате редовно Вашето тегло. Кажете на Вашия лекар, ако докато приемате това лекарство, забележите нежелана загуба на телесно тегло (непредизвикана от диета или физически упражнения).

Други заболявания

Daliresp не се препоръчва за пациенти с едно или повече от следните заболявания:

- тежки имунологични заболявания (като HIV инфекция, множествена склероза (МС), лупус еритематодес(ЛЕ) или прогресивна мултифокална лейкоенцефалопатия (ПМЛ)
- тежки остри инфекциозни заболявания като туберкулоза или остър хепатит
- рак (с изключение на базалноклетъчен карцином, бавно развиващ се рак на кожата)
- тежки нарушения на сърдечната функция

Липсва съответен опит с Daliresp при тези заболявания. Трябва да разговаряте с Вашия лекар, ако имате диагностицирано някое от тези заболявания.

Опитът също е ограничен при пациенти с предшестващо диагностициране на туберкулоза, вирусен хепатит, инфекция с херпес вирус или херпес зостер вирус. Моля говорете с Вашия лекар, ако имате едно от тези заболявания.

Симптоми, за които трябва да сте наясно

Може да получите диария, гадене, коремна болка или главоболие по време на първите седмици от лечението с Daliresp. Кажете на Вашия лекар, ако тези нежелани реакции не отшумят през първите седмици от лечението.

Daliresp не се препоръчва при пациенти с анамнеза за депресия, свързана с мисли или поведение за самоубийство. Вие също може да изпитате сънливост, безпокойство, нервност или подтиснато настроение. Преди да започнете на лечение с Daliresp информирайте Вашия лекар, ако страдате от подобни симптоми или за допълнителни лекарства, които трябва да приемате, тъй като някои от тях може да повишат вероятността от тези нежелани реакции. Ако имате промяна в поведението или настроението или някакви мисли за самоубийство Вие или грижещият се за Вас също трябва незабавно да информирате Вашия лекар.

Деца и юноши

Daliresp не трябва да се използва от деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Daliresp

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, по-специално следните:

- лекарство, съдържащо теофилин (лекарство за лечение на заболявания на дихателната система) или
- лекарство, използвано за лечение на имунологични заболявания, като метотрексат, азатиоприн, инфликсимаб, етанерцепт, или дългосрочен прием на перорални кортикостероиди
- лекарства, съдържащи флувоксамин (лекарство за лечение на тревожни разстройства и депресия), еноксацин (лекарство за лечение на бактериални инфекции) или циметидин (лекарство за лечение на стомашна язва или киселини).

Ефектът на Daliresp може да бъде намален, ако го приемате заедно с рифампицин (антибиотик) или фенобарбитал, карбамазепин или фенитоин (лекарства, обикновено предписвани за лечение на епилепсия). Посъветвайте се с Вашия лекар.

Daliresp може да се приема с други лекарства, използвани при лечението на ХОББ, като инхалаторни или перорални кортикостероиди или бронходилататори. Не спирайте приема на тези лекарства и не намалявайте техните дози, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва.

Бременност и кърмене

Не приемайте Daliresp, ако сте бременна или планирате да забременеете, мислите, че може да сте бременна или кърмите. Вие не трябва да забременявате по време на лечение с това лекарство и трябва да използвате ефективен метод за контрацепция по време на лечението, защото Daliresp може да бъде вреден за Вашето неродено бебе.

Шофиране и работа с машини

Daliresp не повлиява способността за шофиране или работа с машини.

Daliresp съдържа лактоза

Ако Вашият лекар ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него преди да приемете това лекарство.

3. Как да приемате Daliresp

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчваната доза е една таблетка 500 микрограма дневно.

Глътнете таблетката с малко вода. Може да приемате това лекарство със или без храна. Приемайте таблетката по едно и също време всеки ден.

Може да е необходимо да приемате Daliresp няколко седмици до постигане на неговия благоприятен ефект.

Ако сте приели повече от необходимата доза Daliresp

Ако сте приели повече таблетки отколкото трябва, Вие може да получите следните симптоми: главоболие, гадене, диария, замаяност, сърцебиене, прималяване, студена пот и ниско кръвно налягане. Информирайте Вашия лекар или фармацевт незабавно. Ако е възможно, вземете Вашето лекарство и тази листовка с Вас.

Ако сте пропуснали да приемете Daliresp

Ако сте забравили да приемете таблетка в обичайното време, приемете таблетката незабавно след като сте си спомнили на същия ден. Ако сте забравили да приемете таблетка Daliresp един ден, следващия ден приемете следващата таблетка както обичайно. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Daliresp

Важно е да продължите приема на Daliresp толкова, колкото Ви е предписал Вашият лекар, дори ако нямате оплаквания, с цел да поддържате контрола на дихателната си функция.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Вие може да получите диария, гадене, стомашна болка или главоболие през първите седмици на лечение с Daliresp. Кажете на Вашия лекар ако тези нежелани реакции не отшумат през първите седмици на лечението.

Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни. При клинични проучвания и при постмаркетинговия опит са били съобщавани редки случаи на самоубийствени мисли и поведение (включително самоубийство). Ако имате мисли за самоубийство, моля, незабавно информирайте Вашия лекар. Вие също може да получите сънливост (често), тревожност (нечесто), нервност (рядко) , пристъп на паника (рядко) или депресивно настроение (рядко).

В нечести случаи може да настъпят алергични реакции. Алергичните реакции може да засегнат кожата и в редки случаи да предизвикат подуване на клепачите, лицето, устните и езика, което е възможно да доведе до трудности в дишането и/или спадане на кръвното налягане и сърцебиене. В случай на тежка алергична реакция, прекратете приема на Daliresp и се свържете с Вашия лекар незабавно, или идете незабавно в спешното отделение на най-близката болница. Вземете всичните си лекарства и тази листовка с Вас за да осигурите пълна информация за Вашето текущо лечение.

Другите нежелани реакции включват:

Чести нежелани лекарствени реакции (може да засягат до 1 на 10 души)

- диария, гадене, стомашна болка
- намаляване на теглото, намален апетит
- главоболие.

Нечести нежелани лекарствени реакции (може да засягат до 1 на 100 души)

- треперене, световъртеж (вертиго), замаяване
- усещане на ускорена или неправилна сърдечна дейност (палпитации)
- гастрит, повръщане, връщане на кисело стомашно съдържимо в хранопровода (киселини), нарушено храносмилане
- обрив
- мускулна болка, мускулна слабост или крампи
- болки в гърба
- чувство на слабост или умореност; неразположение.

Редки нежелани лекарствени реакции (може да засягат до 1 на 1 000 души)

- увеличаване на гърдите при мъже
- намалени вкусови усещания
- инфекции на дихателните пътища (с изключение на пневмония)
- кървави изпражнения, запек
- повишаване на чернодробните или мускулни ензими (открива се чрез изследване на кръвта)
- обрив (уртикария).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Daliresp

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след «Годен до:». Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Daliresp

- Активното вещество е рофлумиласт. 1 филмирана таблетка (таблетка) съдържа 500 микрограма рофлумиласт.
- Другите съставки са:
 - Ядро: лактозен монохидрат, царевично нишесте, повидон (K90), магнезиев стеарат.
 - Обвивка: хипромелоза, макрогол 4000, титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172).

Как изглежда Daliresp и какво съдържа опаковката

Daliresp 500 микрограма филмирани таблетки са жълти, с формата на буквата „D” филмирани таблетки с изпъкнало релефно означение „D” от едната страна.

Всяка опаковка съдържа 10, 30 или 90 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälj
Швеция

Производител

Takeda GmbH
Production site Oranienburg,
Lehnitzstraße 70-98, 16515 Oranienburg,
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

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

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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 50 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

Дата на последното одобрение на листовката

Подробна информация за този лекарствен продукт е налична на интернет страницата на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>