

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

Daхas 250 микрограма таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 250 микрограма рофлумиласт (roflumilast).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 49,7 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бяла до почти бяла, кръгла таблетка с диаметър 5 mm с изпъкнало релефно означение „D” от едната страна и „250“ от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Daхas 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

Начална доза

Препоръчителната начална доза е една таблетка от 250 микрограма рофлумиласт веднъж дневно в продължение на 28 дни.

Тази начална доза е предназначена да намали нежеланите реакции и преустановяването на лечението в началото на терапията, но това е субтерапевтична доза. По тази причина дозата от 250 микрограма трябва да се използва само като начална доза (вж. точки 5.1 и 5.2).

Поддържаща доза

След 28 дни на лечение с 250 микрограма начална доза, дозата на пациентите трябва да се титрира до една таблетка от 500 микрограма рофлумиласт, приемана веднъж дневно.

Може да е необходимо рофлумиласт 500 микрограма да се приема няколко седмици за постигане на пълен ефект (вж. точки 5.1 и 5.2). Рофлумиласт 500 микрограма е бил изследван в клинични проучвания до една година и е предназначен за поддържащо лечение.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата.

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата.

Чернодробно увреждане

Клиничните данни за рофлумиласт 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 Daugas 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 Daugas (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Daugas в педиатричната популация (под 18 години) за показанието ХОББ.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Таблетката трябва да се гълта с вода и да се приема по едно и също време всеки ден. Таблетката 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 (клас В или С по Child-Pugh).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Всички пациенти трябва да бъдат информирани за рисковете при Daugas и предпазните мерки за безопасна употреба преди започване на лечение.

Животоспасяващи лекарствени продукти

Daugas не е показан като лекарствен продукт за животоспасяващо лечение на остър бронхоспазъм.

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 състояния

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 имуносупресивни лекарствени продукти (напр. метотрексат, азатиоприн, инфликсимаб, етанерцепт или перорални кортикостероиди, приемани продължително; с изключение на краткосрочен прием на 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 степен 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 планира съпътстващо лечение с други лекарствени продукти, които могат да предизвикат психични събития. Рофлумиласт не се препоръчва при пациенти с анамнеза за депресия, свързана със суицидна идеация или поведение. Пациентите и грижещите се за тях трябва да бъдат инструктирани да уведомят лекаря, предписал лечението, за промени в поведението или настроението или за 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 непушачки (вж. точка 5.2) или пациенти, лекувани съпътстващо с СУР1А2/2С19/3А4 инхибитори (като флувоксамин и циметидин) или с СУР1А2/3А4 инхибитора еноксацин (вж. точка 4.5).

Телесно тегло <60 kg

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

Теофилин

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

Съдържание на лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Главен етап в 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 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 ензимния индуктор рифампицин води до намаляване 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 взаимодействията 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 етинилестрадиол, общата PDE4 инхибиторна активност се понижава със 17%. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти, приемащи тези активни вещества.

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

Едновременното приложение с антиацидно средство (комбинация от алуминиев хидроксид и магнезиев хидроксид) не е повлияло абсорбцията или 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 ограничени данни от употребата на рофлумиласт при бременни жени.

Проучванията при животни показват 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 показват екскреция на рофлумиласт или негови метаболити в млякото. Рискът за кърмачето на естествено хранене не може да бъде изключен. Рофлумиласт не трябва да се използва в периода на кърмене.

Фертилитет

При проучване на сперматогенезата при хора, рофлумиласт 500 микрограма не е имал ефект върху параметрите на спермата или половите 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

Дахас не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са диария (5,9%), загуба на телесно тегло (3,4%), гадене (2,9%), коремна болка (1,9%) и главоболие (1,7%). Тези нежелани реакции настъпват главно през първите седмици от лечението и най-често отшумяват при продължително лечение.

Табличен списък на нежеланите реакции

В следващата таблица нежеланите реакции са групирани съгласно класификацията на MedDRA по 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 реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

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

Честота Системо- органични класове	Чести	Нечести	Редки
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност	Ангиоедем
Ендокринни нарушения			Гинекомастия
Нарушения на метаболизма и храненето	Загуба на телесно тегло Понижен апетит		
Психични нарушения	Безсъние	Безпокойство	Суицидна идеация или поведение Депресия Нервност Пристъп на паника
Нарушения на нервната система	Главоболие	Тремор Световъртеж Замайване	Дисгеузия
Сърдечни нарушения		Сърцебиене	

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Инфекции на дихателните пътища (с изключение на пневмония)
Стомашно-чревни нарушения	Диария Гадене Коремна болка	Гастрит Повръщане Гастроезофагеална рефлуксна болест Диспепсия	Хематохезия Запек
Хепатобилиарни нарушения			Повишена гама-глутамил трансфераза Повишена аспартат аминокиселинна 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	Повишена креатин фосфокиназата (СРК) в кръвта
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Неразположение Астения Умора	

Описание на избрани нежелани реакции

При клинични проучвания и при постмаркетинговия 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

Старческа възраст

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%).

Телесно тегло <60 kg

По-висока честота на нарушения на съня (най-вече безсъние) при пациенти с изходно ниво на телесно тегло <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 ≥ 60 kg, лекувани с рофлумиласт, в сравнение с тези, лекувани с плацебо.

Съпътстващо лечение с дългодействащи мускаринови антагонисти (LAMA)

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 (LAMA) 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

едновременен прием с LAMA 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 проучвания фаза I, след единични перорални дози от 2 500 микрограма и една единична доза от 5 000 микрограма (10 пъти препоръчителната доза), с повишена честота са 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: Лекарства за лечение на обструктивни заболявания на дихателните пътища, други лекарства за лечение на обструктивни заболявания на дихателните пътища, 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 (сАМР), установен в структурните и възпалителните клетки като важен в патогенезата на ХОББ. Рофлумиласт е насочен срещу PDE4A, 4B и 4D сдвоени варианти със сходна активност 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 сАМР и намалява свързаните с ХОББ нарушения на функциите на левкоцитите, гладкомускулните клетки на дихателните пътища и белодробните съдове, ендотелните клетки и епителните клетки на дихателните пътища и фибробластите в експериментални модели. При *in vitro* стимулиране на човешки неутрофили, моноцити, макрофаги или лимфоцити, рофлумиласт и рофлумиласт N-оксид потискат 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 неутрофилите в храчките. Освен това рофлумиласт намалява притока на неутрофили и еозинофили в дихателните пътища, предизвикан от приложението на ендотоксин при здрави доброволци.

Клинична ефикасност и безопасност

При две потвърждаващи, 1-годишни репликационни проучвания (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 двойнослепи и плацебо-контролирани, с паралелни 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, неприемащи LABA. Животоспасяващи лекарствени продукти (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%) (първична 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 подгрупата от пациенти с умерена ХОББ.

Намалението на умерените или тежките обостряния при лечение с рофлумиласт и LABA, в сравнение с плацебо и LABA, е било средно 21% ($p = 0,0011$). Съответното намаляване на обострянията, наблюдавано при пациенти без съпътстващо 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). За разлика от 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 =незначимо). Честотата на нежеланите събития не е зависела от съпътстващото лечение с инхалаторни кортикостероиди.

Две 6-месечни поддържащи 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 или 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 съпътстващото лечение със салметерол при Проучване M2-127 и с 80 ml (първична крайна точка, $p < 0,0001$) повече от съпътстващото лечение с тиотропиум при Проучване M2-128.

Проучване RO-2455-404-RD е с продължителност от една година при пациенти с ХОББ с изходно ниво (преди приложение на 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 1 935 пациенти са били рандомизирани на двойносляпо лечение и приблизително 70% също са използвали дългодействащ мускаринов антагонист (LAMA) в хода на изпитването. Първичната крайна точка е намаляването на честотата на умерените или тежките 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 в Проучване RO-2455-404-RD

Категория екзацербация	Модел на анализа	Рофлумиласт (N=969) Степен (n)	Плацебо (N=966) Степен (n)	Съотношение Рофлумиласт/Плацебо			2-странный р-стойност
				Съотношение на честотата	Промяна (%)	95% CI	
Умерени или тежки	Поасонов регресионен анализ	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753, 1,002	0,0529
Умерени	Поасонов регресионен анализ	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775, 1,078	0,2875
Тежки	Отрицателен биномна регресионен анализ	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 чрез отрицателен биномна регресионен модел, показва статистически значима разлика от $-4,2\%$ в лечението (съотношение на честотата: 0,86; 95% CI: 0,74 до 0,99).

Съотношенията на честотите при Поасоновия регресионен анализ на популацията по протокол и Поасоновия регресионен анализ на незначимата чувствителност за отпадане в ГТТ популацията са 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 LAMA (съотношение на честотата: 0,88; 95% CI: 0,75 до 1,04), и в подгрупата, която не е лекувана с LAMA (съотношение на честотата: 0,83; 95% CI: 0,62 до 1,12).

Честотата на тежки екзацербации е намалена в цялостната 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 LAMA (съотношение на честотата: 0,77; 95% CI: 0,60 до 0,99), и в подгрупата, която не е лекувана с LAMA (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). ФЕО1 след приложение на бронходилататор се увеличава за групата на лечение с рофлумиласт с 52 ml (95% CI: 40, 65 ml) и намалява за плацебо групата с 4 ml (95% CI: -16, 9 ml). ФЕО1 след приложение на бронходилататор показва клинично значимо подобрение 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 двойнослепото лечение и 7 (0,7%) пациенти във всяка група са починали поради екзацербация на ХОББ. Делът на пациентите, които са имали поне 1 нежелано събитие, е съответно 648 (66,9%) пациенти по време на периода на двойнослепото лечение и 572 (59,2%) пациенти в групите на лечение с рофлумиласт и плацебо. Наблюдаваните нежелани реакции на рофлумиласт при Проучване RO-2455-404-RD са в съответствие с тези, които вече са включени в точка 4.8.

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

Изпитване с титриране на началната доза

Поносимостта на рофлумиласт е оценявана в едно 12-седмично рандомизирано, двойнослепо изпитване с паралелни групи (RO-2455-302-RD) при пациенти с тежка ХОББ, свързана с хроничен бронхит. При скрининга пациентите трябва да са имали най-малко една екзацербация през предходната година и да са били на стандартно поддържащо лечение за ХОББ в продължение на най-малко 12 седмици. Общо 1 323 пациенти са рандомизирани да получават рофлумиласт 500 микрограма веднъж дневно в продължение на 12 седмици (n=443), рофлумиласт 500 микрограма през ден в продължение на 4 седмици, последвано от рофлумиласт 500 микрограма веднъж дневно за 8 седмици (n=439), или рофлумиласт 250 микрограма веднъж дневно в продължение на 4 седмици, последвано от рофлумиласт 500 микрограма веднъж дневно за 8 седмици (n=441).

През целия 12-седмичен период на проучването процентът на пациентите, преустановили лечението поради някаква причина, е статистически значимо по-нисък при пациентите, приемали първоначално рофлумиласт 250 микрограма веднъж дневно в продължение на 4 седмици, последвано от рофлумиласт 500 микрограма веднъж дневно за 8 седмици (18,4%) в сравнение с пациентите, приемали рофлумиласт 500 микрограма веднъж дневно в продължение на 12 седмици (24,6%; съотношение на шансовете 0,66, 95% CI [0,47, 0,93], p=0,017). Честотата на преустановяване на лечението при пациентите, получаващи 500 микрограма през ден в продължение на 4 седмици, последвано от 500 микрограма веднъж дневно за 8 седмици, не е статистически значимо различна от честотата при пациентите, приемали 500 микрограма веднъж дневно в продължение на 12 седмици. Процентът на пациентите, получили нежелано събитие, възникващо по време на лечението (ТЕАЕ) от специален интерес, определено като диария, гадене, главоболие, понижен апетит, безсъние и коремна болка (вторична крайна точка), е номинално статистически значимо по-нисък при пациентите, получавали първоначално рофлумиласт 250 микрограма веднъж дневно в продължение на 4 седмици, последвано от рофлумиласт 500 микрограма веднъж дневно за 8 седмици (45,4%), в сравнение с пациентите, приемали рофлумиласт 500 микрограма веднъж дневно в продължение на 12 седмици (54,2%, съотношение на шансовете 0,63, 95% CI [0,47, 0,83], p=0,001). Честотата на

ТЕАЕ от специален интерес при пациентите, получаващи 500 микрограма през ден в продължение на 4 седмици, последвано от 500 микрограма веднъж дневно за 8 седмици, не е статистически значимо различна от честотата при пациентите, получавали 500 микрограма веднъж дневно в продължение на 12 седмици.

Пациентите, които получават доза от 500 микрограма веднъж дневно, имат медиана на PDE4 инхибиторната активност 1,2 (0,35, 2,03), а тези, които получават доза от 250 микрограма веднъж дневно имат медиана на PDE4 инхибиторната активност 0,6 (0,20, 1,24).

Продължителното приложение на доза от 250 микрограма може да не индуцира достатъчно инхибиране на PDE4 до степен на клинична ефикасност. Дозата от 250 микрограма веднъж дневно е субтерапевтична доза и трябва да се използва само като начална доза през първите 28 дни на лечение (вж. точки 4.2 и 5.2).

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 информация 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 (т.е. 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 обичайно се достига 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 неговия N-оксид-метаболит с плазмените протеини е съответно 99% и 97%. Обемът на разпределение при единична 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 в мастната тъкан на мишки, хамстери и плъхове. Ранната фаза на разпределение с подчертано проникване в тъканите се последва от изразена елиминационна фаза от мастната тъкан, най-вероятно поради ясно изразеният разпад на изходното съединение до рофлумиласт N-оксид. Тези проучвания с радиоизотопно 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 микросоми, 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

Плазменният клирънс след краткотрайна интравенозна инфузия на рофлумиласт е около 9,6 l/h. След перорално приложение медианата на плазменния 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 еднократно дневно приложение. След интравенозно или перорално приложение на радиоизотопно маркиран рофлумиласт около 20% от радиоактивността се открива във фецеса и 70% в урината под формата на неактивни метаболити.

Линейност/нелинейност

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 непушачки, 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-RD при сравнение с общата популация, за общата PDE4 инхибиторна активност, която се определя от *ex vivo* несвързани фракции, се установява, че е с 15% по-висока при пациенти ≥ 75 години и 11% по-висока при пациенти с телесно тегло < 60 kg на изходно ниво (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 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 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 (вж. 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

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

Леко намаляване на мъжкия фертилитет е наблюдавано във връзка с епидидимална 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 за 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 за фертилитета и ембриофеталното 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 проучванията за 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 сърдечни находки (като огнищни кръвоизливи, отлагане на хемосидерин и лимфо-хистиоцитни клетъчни инфилтрати в десните предсърдия при кучета и понижено кръвно налягане и повишена сърдечна честота при плъхове, морски свинчета и кучета).

При проучвания за токсичност при многократно прилагане и канцерогенност при гризачи е 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 (т.е. мишки, плъхове и хамстер).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Повидон
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

PVC/PVDC алуминиеви блистери в опаковка от 28 таблетки.

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

EU/1/10/636/008 28 таблетки

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 05 юли 2010 г.
Дата на последно подновяване: 20 май 2020 г.

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>

▼ 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

Daхas 500 микрограма филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 500 микрограма рофлумиласт (roflumilast).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 198,64 mg лактоза 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 диаметър 9 mm с изпъкнало релефно означение „D” от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Daхas 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

Начална доза

Препоръчителната начална доза е една таблетка от 250 микрограма рофлумиласт веднъж дневно в продължение на 28 дни.

Тази начална доза е предназначена да намали нежеланите реакции и преустановяването на лечението в началото на терапията, но това е субтерапевтична доза. По тази причина, дозата от 250 микрограма трябва да се използва само като начална доза (вж. точки 5.1 и 5.2).

Поддържаща доза

След 28 дни на лечение с 250 микрограма начална доза, дозата на пациентите трябва да се титрира до една таблетка от 500 микрограма рофлумиласт, приемана веднъж дневно.

Може да е необходимо рофлумиласт 500 микрограма да се приема няколко седмици за постигане на пълен ефект (вж. точки 5.1 и 5.2). Рофлумиласт 500 микрограма е бил изследван в клинични проучвания до една година и е предназначен за поддържащо лечение.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата.

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата.

Чернодробно увреждане

Клиничните данни за рофлумиласт 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 Дахас 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 Дахас (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Дахас в педиатричната популация (под 18 години) за показанието ХОББ.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Таблетката трябва да се гълта с вода и да се приема по едно и също време всеки ден. Таблетката 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 (клас В или С по Child-Pugh).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Всички пациенти трябва да бъдат информирани за рисковете при Дахас и предпазните мерки за безопасна употреба преди започване на лечение.

Животоспасяващи лекарствени продукти

Дахас не е показан като лекарствен продукт за животоспасяващо лечение на остър бронхоспазъм.

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 състояния

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 краткосрочен прием на 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 степен 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 предшествващи или съществуващи психични симптоми, или ако се предвижда съпътстващо лечение с други лекарствени продукти, 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 (вж. точка 5.2) или пациенти, лекувани съпътстващо 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 от нарушения на съня (най-вече безсъние) при пациенти с телесно тегло от <60 kg на изходно ниво, поради по-висока обща PDE4 инхибиторна активност, открита при тези пациенти (вж. точка 4.8).

Теофилин

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

Съдържание на лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен 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 взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Главен етап в 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 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 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 ензимния индуктор рифампицин води до намаляване 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 взаимодействията с CYP3A4 инхибиторите еритромицин и кетоконазол показват повишаване с 9% на общата PDE4 инхибиторна активност. Едновременно 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 се понижава със 17%. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти, приемащи тези активни вещества.

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

Едновременното приложение с антиацидно средство (комбинация от алуминиев хидроксид и магнезиев хидроксид) не е повлияло абсорбцията или 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 ограничени данни от употребата на рофлумиласт при бременни жени.

Проучванията при животни показват 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 показват екскреция на рофлумиласт или негови метаболити в млякото. Рискът за кърмачето на естествено хранене не може да бъде изключен. Рофлумиласт не трябва да се използва в периода на кърмене.

Фертилитет

При проучване на сперматогенезата при хора, рофлумиласт 500 микрограма не е имал ефект върху параметрите на спермата или половите 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

Дахас не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са диария (5,9%), загуба на телесно тегло (3,4%), гадене (2,9%), коремна болка (1,9%) и главоболие (1,7%). Тези нежелани реакции настъпват главно през първите седмици от лечението и най-често отшумяват при продължително лечение.

Табличен списък на нежеланите реакции

В следващата таблица нежеланите реакции са групирани съгласно класификацията на MedDRA по 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 реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

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

Честота	Чести	Нечести	Редки
Системо органи класове			
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност	Ангиедем
Ендокринни нарушения			Гинекомастия
Нарушения на метаболизма и храненето	Загуба на телесно тегло Понижен апетит		
Психични нарушения	Безсъние	Безпокойство	Суицидна идеация или поведение Депресия Нервност Пристъп на паника

Нарушения на нервната система	Главоболие	Тремор Световъртеж Замайване	Дисгеузия
Сърдечни нарушения		Сърцебиене	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			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			Повишена гама-глутамил трансфераза Повишена аспартат аминокиселинна 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	Повишена креатинфосфокиназата в кръвта (СРК)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Неразположение Астения Умора	

Описание на избрани нежелани реакции

При клинични проучвания и при постмаркетинговия 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

Старческа възраст

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%).

Телесно тегло <60 kg

По-висока честота на нарушения на съня (най-вече безсъние) при пациенти с изходно ниво на телесно тегло <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 ≥ 60 kg, лекувани с рофлумиласт, в сравнение с тези, лекувани с плацебо.

Съпътстващо лечение с дългодействащи мускаринови антагонисти (LAMA)

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 (LAMA), 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 едновременен прием с LABA 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 проучвания фаза I, след единични перорални дози от 2 500 микрограма и една единична доза от 5 000 микрограма (10 пъти препоръчителната доза), с повишена честота са били наблюдавани следните симптоми: главоболие, стомашно-чревни нарушения, замайване, сърцебиене, примаяване, 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: Лекарства за лечение на обструктивни заболявания на дихателните пътища, други лекарства за лечение на обструктивни заболявания на дихателните пътища, 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 (сАМР), установен в структурните и възпалителните клетки като важен в патогенезата на ХОББ. Рофлумиласт е насочен срещу PDE4A, 4B и 4D сдвоени варианти със сходна активност 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 сАМР 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 потискат освобождаването на медиатори на възпалението, като левкотриен В4, реактивни кислородни видове, тумор-некротизиращ фактор α , интерферон γ и гранзим В.

При пациенти с ХОББ, рофлумиласт намалява неутрофилите в храчките. Освен това, рофлумиласт намалява притока на неутрофили и еозинофили в дихателните пътища, предизвикан от приложението на ендотоксин при здрави доброволци.

Клинична ефикасност и безопасност

При две потвърждаващи, 1-годишни репликационни проучвания (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 двойнослепи и плацебо-контролирани, с паралелни групи.

Едногодишните проучвания са включвали пациенти с анамнеза за тежка до много тежка ХОББ [ФЕО1 (форсиран експираторен обем за 1 сек) $\leq 50\%$ от прогнозираня], 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, неприемащи LABA. Животоспасяващи лекарствени продукти (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%) (първична 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 подгрупата от пациенти с умерена ХОББ.

Намалението на умерените или тежките обостряния при лечение с рофлумиласт и LABA, в сравнение с плацебо и LABA, е било средно 21% ($p = 0,0011$). Съответното намаляване на обострянията, наблюдавано при пациенти без съпътстващо 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). За разлика от 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 обострянния (както е дефинирано в протоколите) не е била значимо намалена от рофлумиласт при отделните проучвания (понижаване на относителния риск: 13,5% при проучване М2-111 и 6,6% при проучване М2-112; $p = \text{незначимо}$). Честотата на нежеланите събития не е зависела от съпътстващото лечение с инхалаторни кортикостероиди.

Две 6-месечни поддържащи проучвания (М2-127 и М2-128) 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 или плацебо са били добавени към продължителното лечение с дългодействащ бронходилататор, по-специално салметерол при Проучване М2-127 или тиотропиум при Проучване М2-128. 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 съпътстващото лечение със салметерол при Проучване М2-127 и с 80 ml (първична крайна точка, $p < 0,0001$) повече от съпътстващото лечение с тиотропиум при Проучване М2-128.

Проучване RO-2455-404-RD е с продължителност от една година при пациенти с ХОББ с изходно ниво (преди приложение на 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 1 935 пациенти са били рандомизирани на двойносляпо лечение и приблизително 70% също са използвали дългодействащ мускаринов антагонист (LAMA) в хода на изпитването. Първичната крайна точка е намаляването на честотата на умерените или тежките 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 в Проучване RO-2455-404-RD

Категория екзацербация	Модел на анализа	Рофлумиласт (N=969) Степен (n)	Плацебо (N=966) Степен (n)	Съотношение Рофлумиласт/Плацебо			2-странны р-стойност
				Съотношение на честотата	Промяна (%)	95% CI	
Умерени или тежки	Поасонов а регресия	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753, 1,002	0,0529
Умерени	Поасонов а регресия	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775, 1,078	0,2875
Тежки	Отрицателна 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 чрез отрицателен биномен регресионен модел, показва статистически значима разлика от -14,2% в лечението (съотношение на честотата: 0,86; 95% CI: 0,74 до 0,99).

Съотношенията на честотите при Поасоновия регресионен анализ на популацията следвала протокола и Поасоновия регресионен анализ на незначимата чувствителност за отпадане в ИТТ популацията са 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 LAMA (съотношение на честотата: 0,88; 95% CI: 0,75 до 1,04) и в подгрупата, която не е лекувана с LAMA (съотношение на честотата: 0,83; 95% CI: 0,62 до 1,12).

Честотата на тежки екзацербации е намалена в цялостната 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 LAMA (съотношение на честотата: 0,77; 95% CI: 0,60 до 0,99) и в подгрупата, която не е лекувана с LAMA (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). ФЕО1 след приложение на бронходилататор 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). ФЕО1 след приложение на бронходилататор 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 двойносляпото лечение и 7 (0,7%) пациенти във всяка група са починали поради екзацербация на ХОББ. Делът на пациентите, които са имали поне 1 нежелано събитие, 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 на рофлумиласт при Проучване RO-2455-404-RD са в съответствие с тези, които вече са включени в точка 4.8.

По-голяма част пациенти 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 съобщени нежелани събития.

Изпитване с титриране на началната доза

Поносимостта на рофлумиласт е оценявана в едно 12-седмично рандомизирано, двойносляпо изпитване с паралелни групи (RO-2455-302-RD) при пациенти с тежка ХОББ, свързана с хроничен бронхит. При скрининга пациентите трябва да са имали най-малко една екзацербация през предходната година и да са били на стандартно поддържащо лечение за ХОББ в продължение на най-малко 12 седмици. Общо 1 323 пациенти са рандомизирани да получават рофлумиласт 500 микрограма веднъж дневно в продължение на 12 седмици (n=443), рофлумиласт 500 микрограма през ден в продължение на 4 седмици, последвано от рофлумиласт 500 микрограма веднъж дневно за 8 седмици (n=439), или рофлумиласт 250 микрограма веднъж дневно в продължение на 4 седмици, последвано от рофлумиласт 500 микрограма веднъж дневно за 8 седмици (n=441).

През целия 12-седмичен период на проучването процентът на пациентите, преустановили лечението поради някаква причина, е статистически значимо по-нисък при пациентите, приемали първоначално рофлумиласт 250 микрограма веднъж дневно в продължение на 4 седмици, последвано от рофлумиласт 500 микрограма веднъж дневно за 8 седмици (18,4%) в сравнение с пациентите, приемали рофлумиласт 500 микрограма веднъж дневно в продължение на 12 седмици (24,6%; съотношение на шансовете 0,66, 95% CI [0,47, 0,93], p=0,017). Честотата на преустановяване на лечението при пациентите, получаващи 500 микрограма през ден в продължение на 4 седмици, последвано от 500 микрограма веднъж дневно за 8 седмици, не е статистически значимо различна от честотата при пациентите, приемали 500 микрограма веднъж дневно в продължение на 12 седмици. Процентът на пациентите, получили нежелано събитие, възникващо по време на лечението (ТЕАЕ) от специален интерес, определено като диария, гадене, главоболие, понижен апетит, безсъние и коремна болка (вторична крайна точка), е номинално статистически значимо по-нисък при пациентите, получавали първоначално рофлумиласт 250 микрограма веднъж дневно в продължение на 4 седмици,

последвано от рофлумиласт 500 микрограма веднъж дневно за 8 седмици (45,4%), в сравнение с пациентите, приемали рофлумиласт 500 микрограма веднъж дневно в продължение на 12 седмици (54,2%, съотношение на шансовете 0,63, 95% CI [0,47, 0,83], $p=0,001$). Честотата на ТЕАЕ от специален интерес при пациентите, получаващи 500 микрограма през ден в продължение на 4 седмици, последвано от 500 микрограма веднъж дневно за 8 седмици, не е статистически значимо различна от честотата при пациентите, получаващи 500 микрограма веднъж дневно в продължение на 12 седмици.

Пациентите, които получават доза от 500 микрограма веднъж дневно, имат медиана на PDE4 инхибиторна активност 1,2 (0,35, 2,03), а тези, които получават доза от 250 микрограма веднъж дневно имат медиана на PDE4 инхибиторната активност 0,6 (0,20, 1,24). Продължителното приложение на доза от 250 микрограма може да не индуцира достатъчно инхибиране на PDE4 до степен на клинична ефикасност. Дозата от 250 микрограма веднъж дневно е субтерапевтична доза и трябва да се използва само за начална доза през първите 28 дни (вж. точки 4.2 и 5.2).

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 информация 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 (т.е. 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 обичайно се достига 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 неговия N-оксид-метаболит с плазмените протеини е съответно 99% и 97%. Обемът на разпределение при единична 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 в мастната тъкан на мишки, хамстери и плъхове. Ранната фаза на разпределение с подчертано проникване в тъканите се последва от изразена елиминационна фаза от мастната тъкан, най-вероятно поради ясно изразеният разпад на изходното съединение до рофлумиласт N-оксид. Тези проучвания с радиоизотопно 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 микросоми, 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* проучвания демонстрират липса на индукция на CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 или 3A4/5 и само слаба индукция на CYP2B6 от рофлумиласт.

Елиминиране

Плазменният клирънс след краткотрайна интравенозна инфузия на рофлумиласт е около 9,6 l/h. След перорално приложение, медианата на плазменния 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 еднократно дневно приложение. След интравенозно или перорално приложение на радиоизотопно маркиран рофлумиласт, около 20% от радиоактивността се открива във фецеса и 70% в урината под формата на неактивни метаболити.

Линейност/нелинейност

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-RD 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 телесно тегло < 60 kg на изходно ниво (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 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 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 (вж. 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

Липсват 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 за 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 за 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 проучванията за 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 сърдечни находки (като огнишни кръвоизливи, отлагане на хемосидерин и лимфо-хистиоцитни клетъчни инфилтрати в десните предсърдия 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 мишки, плъхове и хамстер).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Повидон
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 на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

PVC/PVDC алуминиеви блистери в опаковка от 10, 14, 28, 30, 84, 90 или 98 филмирани таблетки.

Не всички видове 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

EU/1/10/636/001	10 филмирани таблетки
EU/1/10/636/002	30 филмирани таблетки
EU/1/10/636/003	90 филмирани таблетки
EU/1/10/636/004	14 филмирани таблетки
EU/1/10/636/005	28 филмирани таблетки
EU/1/10/636/006	84 филмирани таблетки
EU/1/10/636/007	98 филмирани таблетки

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

Дата на първо разрешаване за употреба: 05 юли 2010 г.

Дата на последно подновяване: 20 май 2020 г.

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>

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**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партиди

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

Corden Pharma GmbH
Otto-Hahn-Str.
68723 Plankstadt
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

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 (ПАДБ)

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава ПАДБ 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)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) 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 свеждане на риска до минимум).

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

• Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
<p>Анекс 2.1 - ПРУ се задължава да проведе дългосрочно сравнително наблюдателно проучване за безопасност. Това проучване трябва да е подходящо за сравняване на честотата на смъртност по всякакви причини, значими сърдечносъдови 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.</p>	<p>Окончателен доклад от проучването до 30/07/2022 г.</p>

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Daхas 250 микрограма таблетки
рофлумиласт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 250 микрограма рофлумиласт.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. **Вижте листовката за допълнителна информация.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 таблетки – опаковка за започване на лечението за 28 дни

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ 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/1/10/636/008 28 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

dahas 250 mcg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Daugas 250 микрограма таблетки
рофлумиласт

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca (лого на AstraZeneca)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dahas 500 микрограма филмирани таблетки
Рофлумиласт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка 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
14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ 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/1/10/636/001	10 филмирани таблетки
EU/1/10/636/002	30 филмирани таблетки
EU/1/10/636/003	90 филмирани таблетки
EU/1/10/636/004	14 филмирани таблетки
EU/1/10/636/005	28 филмирани таблетки
EU/1/10/636/006	84 филмирани таблетки
EU/1/10/636/007	98 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

dahas 500 mcg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Daugas 500 микрограма филмирани таблетки
Рофлумиласт

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca (лого на AstraZeneca)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
КАЛЕНДАРНИ БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Daugas 500 микрограма таблетки
Рофлумиласт

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca (лого на AstraZeneca)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Понеделник Вторник Сряда Четвъртък Петък Събота Неделя

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Daхas 250 микрограма 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 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 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 Daхas и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Daхas
3. Как да приемате Daхas
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Daхas
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Daхas и за какво се използва

Daхas 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 Daхas облекчава проблемите с дишането.

Daхas 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. Daхas се използва като допълнение към лечението с бронходилататори.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Daхas

Не приемайте Daхas

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

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Daхas.

Внезапни пристъпи на задух

Дахас не е предназначен за лечение на внезапни пристъпи на задух (остър бронхоспазъм). С цел облекчаване на внезапен пристъп на задух 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. Дахас 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

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

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

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

Опитът също е ограничен при пациенти с предшестваща диагноза 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 Дахас. Говорете с Вашия лекар, ако тези нежелани реакции не отшумят през първите седмици от лечението.

Дахас 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 потиснато настроение. Преди да започнете лечение с Дахас 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. Вие или грижещият се за Вас трябва също незабавно да информирате Вашия лекар, ако имате промяна в поведението или настроението, или някакви мисли за самоубийство.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Дахас

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате 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 Дахас 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.

Дахас 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

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, попитайте Вашия лекар или фармацевт за съвет преди да приемете това лекарство. 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 Дахас може да бъде вреден за Вашето неродено бебе.

Шофиране и работа с машини

Дахас не повлиява способността за шофиране или работа с машини.

Дахас съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него преди да приемете този лекарствен продукт.

3. Как да приемате Дахас

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

- **През първите 28 дни** – препоръчителната доза е една таблетка от 250 микрограма веднъж дневно.
 - Началната доза е ниска доза, която се използва, за да помогне на Вашия организъм да свикне с лекарството, преди да започнете да приемате пълната доза. С тази ниска доза няма да получите пълен ефект от лекарството – затова е важно да преминете на пълна доза (която се нарича „поддържаща доза“) след 28 дни.
- **След 28 дни** – препоръчителната поддържаща доза е една таблетка от 500 микрограма веднъж 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 Дахас няколко седмици до постигане на неговия благоприятен ефект.

Ако сте приели повече от необходимата доза Дахас

Ако сте приели повече таблетки отколкото трябва, Вие може да получите следните симптоми: главоболие, гадене, диария, замаяност, сърцебиене, прималвяване, 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 Дахас

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 Дахас един ден, следващия ден приемете следващата таблетка, както обичайно. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Дахас

Важно е да продължите приема на Дахас 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 Dahas. Говорете с Вашия лекар, ако тези нежелани реакции не отшумят 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 Dahas и се свържете с Вашия лекар незабавно или идете незабавно в спешното отделение на най-близката болница. Вземете всичките си лекарства и тази листовка с Вас, за да осигурите пълна информация за Вашето текущо лечение.

Другите нежелани реакции включват:

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

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

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

- треперене, световъртеж (вертиго), замаяване;
- усещане на ускорена или неравномерна сърдечна дейност (сърцебиене);
- 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 уморяемост; неразположение.

Редки нежелани реакции (може да засегнат 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 Daхas

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:“ и „EXP“. 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 Daхas

Активното вещество е рофлумиласт.

Всяка таблетка Daхas 250 микрограма съдържа 250 микрограма рофлумиласт. Другите съставки са лактоза монохидрат (вижте в точка 2 “Daхas съдържа лактоза”), царевично нишесте, повидон, магнезиев стеарат.

Как изглежда Daхas и какво съдържа опаковката

Daхas 250 микрограма таблетки са бели до почти бели с изпъкнало релефно означение „D” от едната страна и „250“ от другата страна.

Всяка опаковка съдържа 28 таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

Производител

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

Corden Pharma GmbH
Otto-Hahn-Str.
68723 Plankstadt
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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, 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) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Simesa S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

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>

Листовка: информация за потребителя

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

1. Какво представлява Daхas и за какво се използва

Daхas 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 Daхas облекчава проблемите с дишането.

Daхas 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. Daхas се използва като допълнение към лечението с бронходилататори.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Daхas

Не приемайте Daхas

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

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Daхas.

Внезапни пристъпи на задух

Дахас не е предназначен за лечение на внезапни пристъпи на задух (остър бронхоспазъм). С цел облекчаване на внезапен пристъп на задух 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. Дахас 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

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

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

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

Опитът също е ограничен при пациенти с предшестваща диагноза 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 Дахас. Говорете с Вашия лекар, ако тези нежелани реакции не отшумят през първите седмици от лечението.

Дахас 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 потиснато настроение. Преди да започнете лечение с Дахас 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. Вие или грижещият се за Вас трябва също незабавно да информирате Вашия лекар, ако имате промяна в поведението или настроението, или някакви мисли за самоубийство.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Дахас

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате 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 Дахас 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.

Daхas 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

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, попитайте Вашия лекар или фармацевт преди да вземете това лекарство.

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 Daхas може да бъде вреден за Вашето неродено бебе.

Шофиране и работа с машини

Daхas не повлиява способността за шофиране или работа с машини.

Daхas съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него преди да приемете този лекарствен продукт.

3. Как да приемате Daхas

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

- **През първите 28 дни** – препоръчителната доза е една таблетка от 250 микрограма веднъж дневно.
 - Началната доза е ниска доза, която се използва, за да помогне на Вашия организъм да свикне с лекарството, преди да започнете да приемате пълната доза. С тази ниска доза, няма да получите пълен ефект от лекарството – затова е важно да преминете на пълна доза (която се нарича „поддържаща доза“) след 28 дни.
- **След 28 дни** – препоръчителната поддържаща доза е една таблетка от 500 микрограма веднъж 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 Daхas няколко седмици до постигане на неговия благоприятен ефект.

Ако сте приели повече от необходимата доза Daхas

Ако сте приели повече таблетки отколкото трябва, Вие може да получите следните симптоми: главоболие, гадене, диария, замаяност, сърцебиене, прималвяване, 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 Daхas

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 Daхas един ден, следващия ден приемете следващата таблетка, както обичайно. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Daхas

Важно е да продължите приема на Daхas 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 Daхas. Говорете с Вашия лекар, ако тези нежелани реакции не отшумят 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 Daхas и се свържете с Вашия лекар незабавно, или идете незабавно в спешното отделение на най-близката болница. Вземете всичките си лекарства и тази листовка с Вас за да осигурите пълна информация за Вашето текущо лечение.

Другите нежелани реакции включват:

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

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

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

- треперене, световъртеж (вертиго), замаяване;
- усещане на ускорена или неравномерна 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 уморяемост; неразположение.

Редки нежелани реакции (може да засегнат 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 Daхas

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:“ и „EXP“. 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 Daхas

Активното вещество е рофлумиласт.

Всяка филмирана таблетка (таблетка) съдържа 500 микрограма рофлумиласт.

- Другите съставки са:

- Ядро: лактоза монохидрат (вижте в точка 2 “Daхas съдържа лактоза”), царевично нишесте, повидон, магнезиев стеарат.
- Обвивка: хипромелоза, макрогол (4000), титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172).

Как изглежда Daхas и какво съдържа опаковката

Daхas 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, 14, 28, 30, 84, 90 или 98 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

Производител

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

Corden Pharma GmbH
Otto-Hahn-Str.
68723 Plankstadt
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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, 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) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Simesa S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Дата на последно преразглеждане на листовката

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