

I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Daxas 250 mikrogrami tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 250 mikrogramus roflumilasta (roflumilast).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katra tablete satur 49,7 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Baltas vai gandrīz baltas, apaļas tabletes ar 5 mm diametru un iespaidumu „D” vienā pusē un „250” – otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Daxas lieto balstterapijai pieaugušiem smagas hroniskas obstruktīvas plaušu slimības (HOPS) (FEV_1 pēc bronhodilatatoru lietošanas mazāk par 50% no iepriekš noteiktā) pacientiem ar hronisku bronhītu, kuriem ir bieži paasinājumi, papildus bronhodilatatoru terapijai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Sākuma deva

Ieteicamā sākuma deva ir viena 250 mikrogramu tablete roflumilasta vienreiz dienā 28 dienas.

Šī sākuma deva ir paredzēta, lai samazinātu blakusparādību reakciju skaitu un to pacientu skaitu, kuri pārtrauc lietot zāles terapijas sākumā, jo šī ir subterapeitiskā deva. Tādēļ 250 mikrogramu deva jālieto kā sākumdeva (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Balstterapija

28 dienas pēc terapijas ar 250 mikrogramu sākuma devu, pacientiem jāveic titrēšana līdz vienai 500 mikrogramu tabletei roflumilasta vienreiz dienā.

Lai sasniegtu pilnu terapeitisko efektu, roflumilasta 500 mikrogramu deva ir jālieto vairākas nedēļas (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos roflumilasts 500 mikrogrami lietots līdz pat vienam gadam ilgi, un šāda deva ir paredzēta kā balstterapija.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Nav nepieciešams pielāgot devu.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Nav nepieciešams pielāgot devu.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Klīniskie dati par roflumilasta lietošanu pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh A*) ir nepietiekami, lai rekomendētu kā pielāgot devu, un tādēļ šiem pacientiem Daxas jālieto piesardzīgi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh B vai C*) Daxas lietot nedrīkst (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Pašlaik nav pieejami dati par Daxas lietošanu pediātriskajai populācijai (līdz 18 gadu vecumam) HOPS indikācijas gadījumā.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Tabletei jāuzdzer ūdens, un tā katru dienu jālieto vienā un tai pašā laikā. Tableti var lietot neatkarīgi no ēšanas.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi (*Child-Pugh B vai C*).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Visi pacienti jāinformē par iespējamiem Daxas lietošanas riskiem un piesardzības pasākumiem attiecībā uz drošu lietošanu pirms ārstēšanas uzsākšanas.

Zāles simptomu atvieglošanai

Daxas nav paredzēts akūtu bronhospazmu ārstēšanai.

Ķermeņa masas samazināšanās

1 gadu ilgos pētījumos (M2–124, M2–125) pacientiem, kuri saņēma roflumilastu, biežāk kā placebo grupas pacientiem novēroja ķermeņa masas samazināšanos. Pārtraucot lietot roflumilastu, lielākā daļa pacientu atguva iepriekšējo ķermeņa masu 3 mēnešu laikā.

Pacientiem ar samazinātu ķermeņa masu rekomendē kontrolēt ķermeņa masu katras vizītes laikā. Pacientiem jāiesaka regulāri kontrolēt ķermeņa masu pašiem. Neizskaidrojama vai klīniski nozīmīga ķermeņa masas zuduma gadījumā roflumilasta lietošana ir jāpārtrauc un turpmāk jāseko pacienta ķermeņa masai.

Īpašas klīniskās situācijas

Tā kā nav pietiekamas pieredzes, ārstēšanu ar roflumilastu nedrīkst uzsākt vai uzsāktā roflumilasta terapija ir jāpārtrauc pacientiem ar smagām imunoloģiskām slimībām (t.sk. HIV infekciju, multiplo sklerozi, sarkano vilkēdi, progresējošu multifokālo leikoencefalopātiju), smagām akūtām infekcijas slimībām, vēzi (izņemot bazālo šūnu karcinomu) vai pacientiem, kuri saņem imūnsupresīvus medikamentus (t.i., metotreksātu, azatioprīnu, infliksimabu, etanerceptu vai perorālos ilgstošas darbības kortikosteroīdus, izņemot īslaicīgas darbības sistēmiskos kortikosteroīdus). Pieredze par

lietošanu pacientiem ar latentām infekcijām, piemēram, tuberkulozi, vīrusu hepatītu, herpes vīrusu infekciju un jostas rozi ir ierobežota.

Pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju (NYHA 3. un 4. pakāpe) šo zāļu lietošana nav pētīta un tādēļ nav rekomendējama.

Psihiski traucējumi

Roflumilasta lietošana ir saistīta ar paaugstinātu psihisko traucējumu risku - bezmiegu, trauksmi, nervozitāti un depresiju. Retos gadījumos tika novērotas pašnāvības domas un uzvedība, t.sk. pašnāvības pacientiem ar vai bez depresijas anamnēzē, parasti pirmo ārstēšanas nedēļu laikā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Rūpīgi jāizvērtē balstterapijas uzsākšanas vai turpināšanas ar roflumilasta riska/ieguvumu attiecība, ja pacientiem ir vai ir bijis kāds no šiem psihiskajiem simptomiem vai kuri saņem citas zāles, kas var ietekmēt psihisko stāvokli. Pacientiem ar depresiju anamnēzē, kas saistīta ar pašnāvības domām vai mēģinājumiem, roflumilastu lietot nerekomendē. Pacienti un aprūpes speciālisti ir jābrīdina, ka nekavējoties jāinformē ārsts par jebkurām uzvedības un garastāvokļa izmaiņām vai jebkurām pašnāvības domām. Ja pacientam parādās jauni psihiskie simptomi vai arī tie saasinās, vai pacientam tiek konstatētas pašnāvības domas vai mēģinājumi, ieteicams pārtraukt roflumilasta lietošanu.

Ilgstoša nepanesība

Tādas nevēlamas blakusparādības kā caureja, slikta dūša, sāpes vēderā un galvassāpes parasti novēro pirmo terapijas nedēļu laikā un tās parasti izzūd, turpinot ārstēšanu. Ilgstoši novērojot nevēlamās blakusparādības, lēmums par terapiju ar roflumilastu ir atkārtoti jāizvērtē. Šādus gadījumus var novērot īpašām pacientu grupām, kurām var būt paaugstināta zāļu koncentrācija, piemēram, melnādainām nesmēķējošām sievietēm (skatīt 5.2. apakšpunktu) vai pacientiem, kuri vienlaikus saņem CYP1A2/2C19/3A4 inhibitorus, piemēram, fluvoksamīnu un cimetidīnu) vai CYP1A42/3A4 inhibitoru enoksacīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Kermeņa masa <60 kg

Pacientiem ar sākotnējo ķermeņa masu <60 kg ārstēšana ar roflumilastu var izraisīt lielāku miega traucējumu risku (galvenokārt bezmiegu) sakarā ar augstāku kopējās fosfodiesterāzes-4 (FDE4) inhibējošo aktivitāti šiem pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Teofilīns

Nav pieejami klīniskie dati par vienlaicīgu teofilīna lietošanu balstterapijai. Tādēļ vienlaikus ārstēšanu ar teofilīnu nerekomendē.

Laktozes saturs

Šīs zāles satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pētījumi par zāļu mijiedarbību ir veikti tikai pieaugušajiem.

Roflumilasta metabolisma pamatā ir roflumilasta N-oksidācija CYP3A4 un CYP1A2 sistēmā par roflumilasta N-oksīdu. Gan roflumilastam, gan roflumilasta N-oksīdam piemīt izteikta fosfodiesterāzes-4 (FDE4) inhibējoša aktivitāte. Tādējādi, pēc roflumilasta lietošanas, kopējo FDE4 inhibīciju nosaka abu - roflumilasta un roflumilasta N-oksīda- kopējā iedarbība. Mijiedarbības pētījumi ar CYP1A2/3A4 inhibitoru enoksacīnu un CYP1A2/2C19/3A4 inhibitoriem cimetidīnu un fluvoksamīnu kopējo FDE4 inhibējošo aktivitāti palielināja par attiecīgi 25%, 47% un 59%. Pārbaudītās fluvoksamīna devas lielums bija 50 mg. Lietojot šīs aktīvās vielas vienlaikus ar

roflumilastu, var pagarināties darbības ilgums un nevēlamo blakusparādību ilgums. Šādā gadījumā lēmums par terapiju ar roflumilastu ir atkārtoti jāizvērtē (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citohroma P450 enzīmu induktora rifampicīna lietošana samazina kopējo FDE4 inhibējošo aktivitāti par apmēram 60%. Tādejādi stipru citohroma P450 enzīmu induktoru (t.sk. fenobarbitāla, karbamazepīna, fenitoīna) lietošana var samazināt roflumilasta terapeitisko efektivitāti. Līdz ar to pacientiem, kas saņem spēcīgus citohroma P450 enzīmu induktorus, ārstēšana ar roflumilastu nav ieteicama.

Klīniskajos pētījumos par mijiedarbību ar CYP3A4 inhibitoriem eritromicīnu un ketokonazolu ir novērots, ka par 9% palielinās kopējā FDE4 inhibējošā aktivitāte. Vienlaikus lietojot teofilīnu, kopējā FDE4 inhibējošā aktivitāte palielinās par 8% (skatīt 4.4. apakšpunktu). Daudzos mijiedarbības pētījumos ar orālo kontraceptīvu, kas satur gestodēnu un etinilestradiolu, kopējā FDE4 inhibējošā aktivitāte palielinājās par 17%. Pacientiem, kas saņem šīs aktīvās vielas, deva nav jāpielāgo.

Nav konstatēta mijiedarbība ar inhalējamo salbutamolu, formoterolu, budesonīdu un iekšķīgi lietojamo montelukastu, digoksīnu, varfarīnu, sildenafilu un midazolamu.

Vienlaicīga antacīdu (alumīnija hidroksīds kombinācijā ar magnija hidroksīdu) lietošana neietekmē roflumilasta vai tā N-oksīda absorbciju vai farmakokinētiku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka ārstēšanas laikā izmantot efektīvu kontracepcijas metodi. Roflumilasts nav ieteicams reproduktīvā vecuma sievietēm, kuras neizmanto kontracepcijas līdzekļus.

Grūtniecība

Dati par roflumilasta lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Grūtniecēm roflumilasts nav ieteicams.

Roflumilasts šķērso grūsnu žurku placentāro barjeru.

Barošana ar krūti

Pieejamie farmakodinamiskie dati dzīvniekiem liecina par roflumilasta un tā metabolītu izdalīšanos pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotiem zīdaiņiem. Roflumilasts ir kontrindicēts barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

3 mēnešu ilgā spermatoģenēzes pētījumā cilvēkiem, lietojot roflumilastu 500 mikrogramu devā, un 3 mēnešu ilgā periodā pēc terapijas netika konstatēta ietekme uz spermas parametriem vai reproduktīvajiem hormoniem.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Daxas neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila apkopojums

Visbiežāk saņemti ziņojumi par caureju (5,9%), ķermeņa masas samazināšanos (3,4%), sliktu dūšu (2,9%), sāpēm vēderā (1,9%) un galvassāpēm (1,7%). Šīs nevēlamās blakusparādības parasti novēro pirmajās ārstēšanas nedēļās un tās izzūd turpinot ārstēšanu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tabulā nevēlamās blakusparādības sakārtotas pēc sastopamības biežuma, lietojot MedDRA klasifikāciju:

ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc smaguma pakāpes dilstošā secībā.

1.tabula. Nevēlamās roflumilasta blakusparādības HOPS klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Bieži	Retāk	Reti
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstinātas jutības reakcijas	Angioedēma
Endokrīnās sistēmas traucējumi				Ginekomastija
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Ķermeņa masas samazināšanās Samazināta apetīte		
Psihiskie traucējumi		Bezmiegs	Trauksme	Pašnāvības domas un uzvedība* Depresija Nervozitāte Panikas lēkme
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes	Trīce Reiboņi Līdzsvara traucējumi	Garšas izmaiņas
Sirds funkcijas traucējumi			Sirdsklauves	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības				Elpošanas sistēmas infekcijas (izņemot pneimoniju)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Caureja Slikta dūša Sāpes vēderā	Gastrīts Vemšana Gastroezofageālā refluksa slimība Dispepsija	Hematocēze Aizcietējumi
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				Paaugstināta gamma-GT Paaugstināta aspartātaminotransferāze (AsAT).
Ādas un zemādas audu bojājumi			Izsitumi	Nātrene

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Bieži	Retāk	Reti
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			Muskuļu spazmas un vājums Mialģija Sāpes mugurā	Paaugstināts kreatinīnfosfokināzes (KFK) līmenis asinīs
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			Savārgums Astēnija Nogurums	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

* Reti ir saņemti ziņojumi par pašnāvības domām un uzvedību (t.sk. pašnāvībām), kas novēroti klīnisko pētījumu laikā un par šiem gadījumiem ir ziņojumi pēcreģistrācijas periodā. Pacienti un aprūpes speciālisti jābrīdina jebkuru pašnāvības domu gadījumā griezties pie ārsta (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Citas īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pētījumā RO-2455-404-RD pacientiem ≥ 75 gadu vecumā vai vecākiem un kuri tika ārstēti ar roflumilastu tika novērota augstāka miega traucējumu incidence (galvenokārt bezmiegs) nekā pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo (3,9% pret 2,3%). Novērotā incidence bija lielāka arī pacientiem vecumā līdz 75 gadiem, kuri tika ārstēti ar roflumilastu, salīdzinot ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo (3,1% pret 2,0%).

Ķermeņa masa <60 kg

Pētījumā RO-2455-404-RD pacientiem ar sākotnējo ķermeņa masu <60 kg un kuri tika ārstēti ar roflumilastu tika novērota augstāka miega traucējumu incidence (galvenokārt bezmiegs) salīdzinot ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo (6,0% pret 1,7%). Incidence bija 2,5% pret 2,2% pacientiem ar sākotnējo ķermeņa masu ≥ 60 kg un kuri tika ārstēti ar roflumilastu, salīdzinot ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo.

Vienlaicīga ārstēšana ar ilgstošas darbības muskarīna antagonistiem

Pētījuma RO-2455-404-RD laikā pacientiem, kuri vienlaikus saņēma roflumilastu un ilgstošas darbības muskarīna antagonistus, un vienlaikus saņēma inhalējamus kortikosteroīdus un ilgstošas darbības B₂ antagonistus, tika novērota augstāka ķermeņa masas samazināšanās, apetītes samazināšanās, galvassāpju un depresijas incidence salīdzinot ar pacientiem, kuri tika ārstēti vienlaicīgi tikai ar roflumilastu, inhalējamiem kortikosteroīdiem un ilgstošas darbības B₂ antagonistiem. Incidences starpība starp roflumilastu un placebo bija kvantitatīvi lielāka vienlaikus lietojot ilgstošas darbības muskarīna antagonistus ķermeņa masas samazinājumam (7,2% pret 4,2%), apetītes samazinājumam (3,7% pret 2,0%), galvassāpēm (2,4% pret 1,1%) un depresijai (1,4% pret -0,3%).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

I fāzes pētījumos pēc vienreizējas iekšķīgi lietotas 2500 mikrogramu devas un iekšķīgi lietotas 5000 mikrogramu devas (desmit reizes pārsniedzot rekomendēto devu) tika novēroti sekojoši simptomi, kas sakārtoti pieaugošā secībā: galvassāpes, kuņģa- zarnu trakta traucējumi, līdzsvara traucējumi, sirdsklauves, viegls reibonis, svīšana un arteriālā hipotensija.

Ārstēšana

Pārdozēšanas gadījumā rekomendē atbilstošu uzturošu ārstēšanu. Tā kā roflumilasts izteikti saistās ar olbaltumvielām, nav domājams, ka tā eliminācijai būtu piemērojama hemodialīze. Nav zināms, vai roflumilastu var izvadīt ar peritoneālo dialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles obstruktīvu elpceļu slimību ārstēšanai, citi sistēmiskie līdzekļi obstruktīvu elpceļu slimību ārstēšanai, ATĶ kods: R03DX07

Darbības mehānisms

Roflumilasts ir FDE4 inhibitors, nesteroīds, aktīvs pretiekaisuma līdzeklis sistēmiska un plaušu iekaisuma mazināšanai HOPS gadījumā. Darbības mehānisma pamatā ir FDE4 - galvenā cikliskā adenozinmonofosfāta (cAMF) metabolizējoša enzīma, kas konstatēts strukturālajās un iekaisuma šūnās un kam ir liela nozīme HOPS patoģenēzē, inhibīcija. Roflumilasts iedarbojas uz FDE4A, 4B un 4D RNS splaisinga variantiem nanomolāra līmenī ar līdzīgu spēku. Afinitāte pret FDE4C splaisinga variantiem ir 5 līdz 10 reizes zemāka. Šāds darbības mehānisms un selektivitāte ir raksturīga arī roflumilasta N oksīdam, galvenajam aktīvajam roflumilasta metabolītam.

Farmakodinamiskā iedarbība

FDE4 inhibīcija izraisa paaugstinātu intracelulāro cAMF līmeni un eksperimentālajos modeļos tas mazināja ar HOPS saistītos leukocītu, elpceļu un plaušu gludo muskuļu šūnu, endotēlija un elpceļu epitēlija šūnu un fibroblastu funkciju traucējumus. *In vitro* stimulējot cilvēka neitrofilos leukocītus, monocītus, makrofāģus vai limfocītus, roflumilasts un roflumilasta N-oksīds nomāca iekaisuma mediatoru atbrīvošanos t.sk. leukotriēnu B₄, aktīvo skābekļa grupu, tumora nekrozes faktoru α , γ interferonu un granzīmu B.

HOPS pacientiem roflumilasts samazina neitrofilos leukocītus krēpās. Turklāt veselīgiem voluntieriem ar endotoksīna izmaiņiem elpceļiem roflumilasts samazināja neitrofilo un eozinofilo leukocītu pieplūdi.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Divos apstiprinošos atkārtotos vienu gadu ilgos pētījumos (M2–124 un M2–125) un divos papildus sešus mēnešus ilgos pētījumos (M2–127 un M2–128) tika randomizēti un ārstēti 4768 pacienti, no kuriem 2374 saņēma roflumilastu. Pētījumu dizains bija paralēlo grupu, dubultakli un placebo kontrolēti pētījumi.

Vienu gadu ilgajos pētījumos tika ietverti smagas un ļoti smagas HOPS (FEV₁ (forsētas izelpas tilpums vienā sekundē) $\leq 50\%$ no noteiktā) pacienti ar hronisku bronhītu, ar vismaz vienu dokumentētu paasinājumu iepriekšējā gadā un sākotnējiem simptomiem atbilstošiem klepus un krēpu skalai. Ilgstošas darbības bēta-agonistu (IDBA) lietošana bija atļauta pētījuma laikā, un tos lietoja apmēram 50% pētījuma pacientu. Īslaicīgas darbības antiholinērgiskie līdzekļi (IDAHL) bija atļauti tiem pacientiem, kuri nelietoja IDBA. Zāles simptomu atvieglošanai (salbutamols vai albuterols) bija atļauts lietot pēc vajadzības. Pētījumu laikā nedrīkstēja lietot inhalējamus kortikosteroīdus un teofilīnu. Pacienti bez paasinājumiem anamnēzē tika izslēgti no pētījumiem.

Vienu gadu ilgo pētījumu M2–124 un M2–125 datu apkopotā analīze uzrādīja, ka 500 mikrogramu roflumilasta vienreiz dienā ievērojami uzlaboja plaušu funkciju, salīdzinot ar placebo, vidēji par 48 ml (pirms bronhodilatatoru FEV₁, primārais mērķa kritērijs, p<0,0001) un par 55 ml (pēc bronhodilatatoru FEV₁, p<0,0001). Plaušu funkciju uzlabojums bija pārlicinošs jau pirmajā vizītē pēc 4 nedēļām un saglabājās līdz pat vienam gadam (ārstēšanas perioda ilgums). Vidēji smagu paasinājumu (bija nepieciešams lietot sistēmiski glikokortikoidus) un smagu paasinājumu (bija nepieciešama hospitalizācija un/vai izraisīja pacienta nāvi) rādītājs (uz pacientu gadā) pēc 1 gada bija 1,142 roflumilasta grupā un 1,374 placebo grupā, kas nozīmē relatīvā riska samazināšanos par 16,9% (95% TI: no 8,2% līdz 24,8%) (primārais mērķa kritērijs, p=0,0003). Efekts bija līdzīgs, neatkarīgi no tā vai iepriekš bija saņemti inhalējamie kortikosteroīdi vai pamatterapija ar IDBA. Apakšgrupā, kurā tika ietverti pacienti ar biežiem paasinājumiem (vismaz 2 paasinājumi pēdējā gada laikā), paasinājumu rādītājs bija 1,526 roflumilasta grupā un 1,941 placebo grupā, kas atbilst relatīvā riska samazinājumam par 21,3% (95% TI: 7,5% līdz 33,1%). Apakšgrupā, kurā tika ietverti pacienti ar vidēji smagu HOPS, netika konstatēts, ka roflumilasts ievērojami samazinātu paasinājumu rādītāju, salīdzinot ar placebo.

Lietojot roflumilastu un IDBA vidēji smagi un smagi paasinājumi samazinājās par 21% salīdzinājumā ar placebo un IDBA (p=0,0011). Pacientiem, kuri nelietoja IDBA, attiecīgi novēroja samazināšanos par vidēji 15% (p=0,0387). Dažādu iemeslu mirušo pacientu skaits bija vienāds roflumilasta un placebo grupā (42 nāves gadījumi katrā grupā; 2,7% katrā grupā, apkopotā analīze).

Divos atbalsta 1 gadu ilgos pētījumos (M2–111 un M2–112) tika iekļauti un randomizēti 2690 pacienti. Atšķirībā no diviem apstiprinošajiem pētījumiem, pacientu iekļaušanas kritērijos nebija prasīts hronisks bronhīts un HOPS paasinājumi anamnēzē. 809 (61%) no pacientiem, kuri saņēma roflumilastu, lietoja inhalējamus kortikosteroīdus, bet IDBA un teofilīna lietošana bija aizliegta. 500 mikrogramu roflumilasta vienreiz dienā ievērojami uzlaboja plaušu funkciju, salīdzinot ar placebo, vidēji par 51 ml (pirms bronhodilatatoru FEV₁, p<0,0001) un par 53 ml (pēc bronhodilatatoru FEV₁, p<0,0001). Individuālajos pētījumos par roflumilasta lietošanu, netika konstatēts statistiski ticams paasinājumu biežuma (kā tika noteikts protokolā) samazinājums (relatīvā riska samazināšanās: 13,5% pētījumā M2–111 un 6,6% pētījumā M2–112; p= nav statistiski ticams). Nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums nebija atkarīgs no blakusterapijas ar inhalējamiem kortikosteroīdiem.

Divos atbalsta sešus mēnešus ilgos pētījumos (M2–127 un M2–128) tika iekļauti pacienti, kuri slimoja ar HOPS vismaz 12 mēnešus līdz iekļaušanas brīdim. Abos pētījumos tika iekļauti vidēji smagas vai smagas HOPS pacienti ar neatgriezenisku elpceļu obstrukciju un FEV₁ 40% līdz 70% no iepriekš noteiktā. Roflumilasts vai placebo tika pievienots pastāvīgajai ārstēšanai ar ilgstošas darbības bronhodilatatoriem, konkrēti salmeterolam pētījumā M2–127 vai tiotropijam –pētījumā M2–128. Divos sešus mēnešus ilgajos pētījumos pirms bronhodilatatoru FEV₁ ievērojami uzlabojās pēc vienlaikus terapijas ar salmeterolu pētījumā M2–127 -par 49 ml (primārais mērķa kritērijs, p<0,0001) un par 80 ml (primārais mērķa kritērijs, p<0,0001), pakāpeniski, pēc vienlaikus terapijas ar tiotropiju pētījumā M2–128.

Pētījums RO-2455-404-RD bija vienu gadu ilgs pētījums, iesaistot HOPS pacientus ar sākotnējo (pirms bronhodilatatoru) FEV₁ <50% no paredzētas normas un biežām slimības paasinājuma epizodēm anamnēzē. Pētījumā tika novērtēta roflumilasta iedarbība uz HOPS paasinājuma pakāpi pacientiem, kuri tika ārstēti ar ilgstošas darbības B₂ antagonistu un inhalējamo kortikosteroīdu saturošu fiksēto kombināciju, salīdzinot ar placebo. Kopā 1935 pacienti tika randomizēti dubultklai ārstēšanai un aptuveni 70% arī lietoja ilgstošas darbības muskarīna antagonistus visa pētījuma laikā. Primārais mērķa kritērijs bija vidēji smaga vai smaga HOPS paasinājuma pakāpes samazinājums vienam pacientam gadā. Smaga HOPS paasinājuma pakāpe un izmaiņas FEV₁ rādītājā tika vērtēti kā sekundārie mērķa kritēriji.

2.tabula. HOPS paasinājuma mērķa kritēriju kopsavilkums pētījumā RO-2455-404-RD

Paasinājuma	Analīzes	Roflumilas	Placebo	Roflumilasta/Placebo attiecība	2-pusēja
-------------	----------	------------	---------	--------------------------------	----------

kategorija	modelis	ts (N=969) Sastopamība (n)	(N=966) Sastopamība (n)	Sastopamības rādītāju attiecība	Izmaiņas (%)	95% TI	p vērtība
Vidēji smaga vai smaga	Puasona regresija	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753, 1,002	0,0529
Vidēji smaga	Puasona regresija	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775, 1,078	0,2875
Smaga	Negatīvā binomiālā regresija	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601, 0,952	0,0175

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar roflumilastu, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo 52 nedēļas, bija vidēji smagas vai smagas slimības paasinājuma samazināšanas tendence, kas nesasniedza statistiski nozīmīgu atšķirību (2. tabula). Iepriekš noteikta jutīguma analīze, izmantojot ārstēšanu pēc negatīvās binomiālās regresijas modeļa, parādīja statistiski nozīmīgu atšķirību -14,2% (sastopamības rādītāju attiecība: 0,86; 95% TI: no 0,74 līdz 0,99).

Pēc protokola ārstētās populācijas Puasona regresijas analīzē un nenozīmīga jutīguma pret dalībnieku atbirumu Puasona regresijas analīzē populācijā, kurai paredzēta ārstēšana, sastopamības rādītāju attiecības bija 0,81 (95% TI: no 0,69 līdz 0,94) un 0,89 (95% TI: no 0,77 līdz 1,02) attiecīgi.

Samazinājumi tika sasniegti pacientu apakšgrupā, kuri vienlaikus tika ārstēti ar ilgstošas darbības muskarīna antagonistiem (sastopamības rādītāju attiecība: 0,88; 95% TI: no 0,75 līdz 1,04) un pacientu apakšgrupā, kuri vienlaikus netika ārstēti ar ilgstošas darbības muskarīna antagonistiem (sastopamības rādītāju attiecība: 0,83; 95% TI: no 0,62 līdz 1,12).

Kopējā pacientu grupā smagu paasinājumu sastopamība samazinājās (sastopamības rādītāju attiecība: 0,76; 95% TI: no 0,60 līdz 0,95) ar sastopamību 0,24 vienam pacientam gadā salīdzinot ar sastopamību 0,32 vienam pacientam gadā pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo. Līdzīgs samazinājums tika sasniegts pacientu apakšgrupā, kuri vienlaikus tika ārstēti ar ilgstošas darbības muskarīna antagonistiem (sastopamības rādītāju attiecība: 0,77; 95% TI: no 0,60 līdz 0,99) un pacientu apakšgrupā, kuri netika ārstēti ar ilgstošas darbības muskarīna antagonistiem (sastopamības rādītāju attiecība: 0,71; 95% TI: no 0,42 līdz 1,20).

Roflumilasts uzlaboja plaušu funkciju pēc 4 nedēļām (saglabājās 52 nedēļas). Pēc bronhodilatatoru FEV₁ palielinājās roflumilasta grupā par 52 ml (95% TI: 40, 65 ml) un samazinājās placebo grupā par 4 ml (95% TI: -16, 9 ml). Roflumilasts uzrādīja labāku klīniski nozīmīgu uzlabošanu pēc bronhodilatatoru FEV₁ rādītājam - par 56 ml, salīdzinot ar placebo (95% TI: 38, 73 ml).

Septiņpadsmit (1,8%) pacienti roflumilasta grupā un 18 (1,9%) pacienti placebo grupā nomira dubultaklās terapijas laikā jebkādu iemeslu dēļ un 7 (0,7%) pacienti katrā grupā nomira sakarā ar HOPS paasinājumu. Pacientu daļa, kuriem radās vismaz 1 nevēlama blakusparādība dubultaklās ārstēšanas laikā, bija 648 (66,9%) pacienti un 572 (59,2%) pacienti roflumilastu un placebo grupās attiecīgi. RO-2455-404-RD pētījumā novērotās nevēlamās blakusparādības saistībā ar roflumilastu bija saskaņā ar tām, kas jau ir iekļautas 4.8. apakšpunktā.

Vairāk pacienti roflumilasta grupā (27,6%) nekā placebo grupā (19,8%) pārstāja lietot pētāmas zāles jebkādu iemeslu dēļ (riska attiecība: 1,40; 95% TI: no 1,19 līdz 1,65). Galvenie iemesli pētījuma pārtraukšanai bija piekrišanas atsauksana un ziņošana par blakusparādībām.

Sākuma devas titrēšanas pētījums

Roflumilasta panesamība tika vērtēta 12 nedēļu ilgā, randomizētā, dubultaklā, paralēlu grupu pētījumā (RO-2455-302-RD) pacientiem ar smagu HOPS, kuriem bija attīstījies hronisks bronhīts. Pacientiem atlasē izvirzītā prasība bija vismaz viens paasinājums iepriekšējā gada laikā un aprūpes standartam atbilstoša HOPS balstterapija vismaz 12 nedēļas. Kopā 1323 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu 500 mikrogramus roflumilasta vienreiz dienā 12 nedēļas (n=443), 500 mikrogramus roflumilasta katru

otro dienu 4 nedēļas, bet pēc tam 500 mikrogramus roflumilasta vienreiz dienā 8 nedēļas (n=439) vai 250 mikrogramus roflumilasta vienreiz dienā 4 nedēļas, bet pēc tam 500 mikrogramus roflumilasta vienreiz dienā 8 nedēļas (n=441).

Visā 12 nedēļas ilgajā pētījuma periodā to pacientu daudzums procentos, kuri pārtrauca terapiju jebkāda cēloņa dēļ, bija statistiski nozīmīgi mazāks grupā, kurā pacienti sākotnēji saņēma 250 mikrogramus roflumilasta vienreiz dienā 4 nedēļas, bet pēc tam 500 mikrogramus roflumilasta vienreiz dienā 8 nedēļas (18,4%), nekā tiem, kuri saņēma 500 mikrogramus roflumilasta vienreiz dienā 12 nedēļas (24,6%; krusteniskā attiecība 0,66, 95% TI [0,47; 0,93], p=0,017). Zāļu lietošanu pārtraukušo daudzums grupā, kurā pacienti saņēma 500 mikrogramus katru otro dienu 4 nedēļas, bet pēc tam 500 mikrogramus vienreiz dienā 8 nedēļas, statistiski nozīmīgi neatšķīrās no tā, ko novēroja grupā, kurā pacienti saņēma 500 mikrogramus vienreiz dienā 12 nedēļas. To pacientu daudzums procentos, kuriem attīstījās interesējošas ārstēšanas laikā radušās blakusparādības (*Treatment Emergent Adverse Event* – TEAE), definētas kā caureja, slikta dūša, galvassāpes, samazināta apetīte, bezmiegs un sāpes vēderā (sekundārais mērķa kritērijs), nomināli bija statistiski nozīmīgi mazāks grupā, kurā pacienti sākotnēji saņēma 250 mikrogramus roflumilasta vienreiz dienā 4 nedēļas, bet pēc tam 500 mikrogramus roflumilasta vienreiz dienā 8 nedēļas (45,4%), salīdzinot ar grupu, kurā pacienti saņēma 500 mikrogramus roflumilasta vienreiz dienā 12 nedēļas (54,2%, krusteniskā attiecība 0,63, 95% TI [0,47; 0,83], p=0,001). To pacientu daudzums, kuriem attīstījās interesējošas TEAE grupā, kurā pacienti sākotnēji saņēma 500 mikrogramus katru otro dienu 4 nedēļas, bet pēc tam 500 mikrogramus vienreiz dienā 8 nedēļas, nebija statistiski nozīmīgi atšķirīgs no tā, ko novēroja grupā, kurā pacienti saņēma 500 mikrogramus vienreiz dienā 12 nedēļas.

Pacienti, kuri saņēma 500 mikrogramus vienreiz dienā lielu devu, vidējā PDE4 inhibīcijas aktivitāte bija 1,2 (0,35, 2,03) un tiem, kuri saņēma 250 mikrogramus vienreiz dienā lielu devu, vidējā PDE4 inhibīcijas aktivitāte bija 0,6 (0,20, 1,24). Ilgstoša lietošana 250 mikrogramu devas līmenī, iespējams, nenodrošinās pietiekamu PDE4 inhibīciju, lai sniegtu klīnisko efektivitāti. 250 mikrogrami vienreiz dienā ir subterapeitiska deva, un to drīkst izmantot tikai kā sākuma devu pirmās 28 dienas (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt roflumilasta pētījumu rezultātus visās pediātriskās populācijas apakšgrupās par hroniskas obstruktīvas plaušu slimības ārstēšanu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Roflumilasts tiek plaši metabolizēts cilvēka organismā par galveno farmakodinamiski aktīvo metabolītu –roflumilasta N–oksīdu. Tā kā *in vivo* abi- gan roflumilasts, gan roflumilasta N–oksīds-uzrāda FDE4 inhibējošo aktivitāti, farmakokinētiskie dati ir balstīti uz kopējo FDE4 inhibējošo aktivitāti (t.i., kopējo roflumilasta un roflumilasta N–oksīda iedarbību).

Uzsūkšanās

Roflumilasta absolūtā biopieejamība pēc 500 mikrogramu devas iekšķīgas lietošanas ir apmēram 80%.Tukšā dūšā roflumilasta maksimālā koncentrācija plazmā parasti tiek sasniegta vienu stundu pēc devas lietošanas (robežās no 0,5 līdz 2 stundām). Metabolīta N–oksīda maksimālā koncentrācija tiek sasniegta pēc apmēram astoņām stundām (robežās no 4 līdz 13 stundām). Barības uzņemšana neietekmē kopējo inhibējošo aktivitāti, bet attālina maksimālās koncentrācijas sasniegšanas laiku (t_{max}) roflumilastam par 1 stundu un samazina C_{max} par apmēram 40%. Lai gan C_{max} un t_{max} roflumilasta N-oksīdam nemainās.

Izkliede

Apmēram 99% roflumilasta un 97% roflumilasta N-oksīda saistās ar plazmas olbaltumvielām. Pēc vienas devas 500 mikrogramu roflumilasta lietošanas izkļiedes tilpums ir apmēram 2,9 l/kg. Fizikāli ķīmisko īpašību dēļ roflumilasts pilnībā izkļiedējas orgānos un audos t.sk. taukaudos pelēm, kāmjējiem un žurkām. Agrīnajai izkļiedes fāzei ar ievērojamu penetrāciju audos seko izteikta eliminācijas fāze no taukaudiem, domājams sākotnējam savienojumam pārveidojoties par roflumilasta N-oksīdu. Šie pētījumi žurkām uzrāda, ka radioaktīvi iezīmēts roflumilasts slikti šķērso hematoencefālo barjeru. Nav pierādījumu, ka roflumilasts vai tā metabolīti specifiski akumulētos vai uzkrātos orgānos vai taukaudos.

Biotransformācija

Roflumilasts tiek plaši metabolizēts I fāzes (citohroma P450) un II fāzes (konjugācija) reakcijās. N-oksīds ir galvenais metabolīts, kas ir konstatēts cilvēka plazmā. N-oksīda metabolīta plazmas AUC ir vidēji 10 reizes lielāks par roflumilasta plazmas AUC. Tādēļ metabolītu N-oksīdu uzskata par galveno substanci, kas nosaka kopējo FDE4 inhibējošo aktivitāti *in vivo*.

In vitro un klīniskās mijiedarbības pētījumi liecina, ka roflumilasta metabolisms par N-oksīdu notiek CYP1A2 un 3A4 sistēmās. Tālākie *in vitro* pētījumi cilvēka aknu mikrosomās pierādīja, ka roflumilasts un roflumilasta N-oksīds terapeitiskās devās neinhibē CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 vai 4A9/11. Tādējādi ir zems mijiedarbības risks ar vielām, ko metabolizē P450 enzīmi. Bez tam *in vitro* pētījumi liecina, ka roflumilasts neinducē CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 un 3A4/5 un tikai nedaudz inducē CYP2B6.

Eliminācija

Pēc īslaicīgas intravenozas roflumilasta infūzijas plazmas klīrenss ir apmēram 9,6 l/stundā. Pēc iekšķīgas lietošanas roflumilasta un tā N-oksīda vidējais efektīvas eliminācijas pusperiods plazmā attiecīgi ir 17 un 30 stundas. Ja roflumilastu lieto vienreiz dienā, līdzsvara koncentrāciju plazmā roflumilasts sasniedz pēc apmēram 4 dienām un roflumilasta N-oksīds – pēc 6 dienām. Radioaktīvi iezīmētu roflumilastu ievadot intravenozi vai iekšķīgi, apmēram 20% radioaktivitātes konstatē fēcēs un 70% urīnā neaktīvu metabolītu veidā.

Linearitāte/nelineartāte

Lietojot devas robežās no 250 mikrogramiem līdz 1000 mikrogramiem, roflumilasta un tā N-oksīda farmakokinētika ir proporcionāla devai.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecākiem cilvēkiem, sievietēm un personām, kas nepieder baltajai rasei, ir paaugstināta kopējā FDE4 inhibējošā aktivitāte. Smēķētājiem kopējā FDE4 inhibējošā aktivitāte ir nedaudz pazemināta. Neviena no šīm atšķirībām netika uzskatīta par klīniski nozīmīgu. Šiem pacientiem nav nepieciešams speciāli pielāgot devu. Šo faktoru kombinācijas, piemēram, melnādaina nesmēķējoša sieviete, rezultātā var palielināties iedarbības laiks un ilgstoši novērot blakusparādības. Šādā gadījumā roflumilasta lietošanas lietderība ir atkārtoti jāizvērtē (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pētījumā RO-2455-404-RD, salīdzinot ar kopējo populāciju, kopējā FDE4 inhibējošā aktivitāte, kura noteikta no *ex vivo* nesaistītām frakcijām bija par 15% lielāka pacientiem ≥ 75 gadu vecuma, un par 11% lielāka pacientiem ar sākotnējo ķermeņa masu < 60 kg (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss 10-30 ml/min) kopējā FDE4 inhibējošā aktivitāte ir samazināta par 9%. Nav nepieciešams pielāgot devu.

Aknu darbības traucējumi

250 mikrogrami roflumilasta vienreiz dienā farmakokinētika tika pētīta 16 pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, atbilstošiem Child-Pugh klasifikācijas A un B pakāpei.

Šajā pacientu grupā pacientiem ar Child-Pugh A kopējā FDE4 inhibējošā aktivitāte palielinājās par 20% un pacientiem ar Child-Pugh B- par 90%. Simulācijas modeļi liek domāt, ka pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, lietojot 250 un 500 mikrogramus roflumilasta, pastāv devas proporcionalitāte. Jāievēro piesardzība ārstējot pacientus Child-Pugh A grupā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacienti ar vidēji vai smagiem aknu darbības traucējumiem, atbilstošiem Child-Pugh B vai C, roflumilastu lietot nedrīkst (skatīt 4.3. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Nav datu par imūntoksicitāti, ādas sensibilizāciju vai fototoksisku iedarbību.

Žurku tēviņiem tika konstatēta nedaudz pazemināta fertilitāte saistībā ar toksisku iedarbību uz epididymis. Citiem grauzējiem un citām sugām, t.sk. pērtiķiem, neskatoties uz augstām devām, netika konstatēta toksiska iedarbība uz epididymis vai izmaiņas spermas parametros.

Vienā no diviem žurku embriofetālās attīstības pētījumiem, lietojot mātītei toksiskas devas, tika konstatēta biežāka nepilnīga galvaskausa kaulu pārkaulošanās. Vienā no trim žurku fertilitātes un embriofetālās attīstības pētījumiem, tika novērota grūtniecības pārtraukšanās postimplantācijas stadijā. Trušiēm grūtniecības pārtraukšanās postimplantācijas stadijā netika konstatēta. Pelēm tika konstatēta gestācijas prolongācija.

Šo datu nozīme cilvēkiem ir neskaidra.

Pētījumos par farmakoloģisko drošumu un toksicitāti, visbiežāk izmaiņas novēroja, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza klīniskajā praksē rekomendēto. Tika konstatētas galvenokārt izmaiņas kuņģa–zarnu traktā (t.sk. vemšana, palielināta kuņģa sekrēcija, erozijas kuņģī, zarnu iekaisums) un izmaiņas sirdī (t.sk. suņiem - lokāli asinsizplūdumi, hemosiderīna nogulsnešanās un limfocītu - histiocītu infiltrācija labajā priekšskambarī; žurkām, jūras cūciņām un suņiem- pazemināts asinsspiediens un paātrināts sirds ritms).

Atkārtotu devu toksicitātes un kancerogenitātes pētījumos grauzējiem tika konstatēta specifiska toksiska iedarbība uz deguna gļotādu. Domājams, ka šo efektu novēro metabolīta ADCP (4–amino-3,5–dihloro-piridīna) N–oksīda dēļ, kas veidojas grauzēju ožas rajona gļotādā un kas ir raksturīgs tieši šīm sugām (t.i., pelēm, žurkām un kāmjiem).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Laktozes monohidrāts
Kukurūzas ciete
Povidons
Magnija stearāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PVDH alumīnija blisteri iepakojumos pa 28 tabletēm.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/10/636/008 28 tabletes

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2010.gada 5.jūlijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020.gada 20. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Daxas 500 mikrogrami apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 500 mikrogramus roflumilasta (roflumilast).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katra apvalkotā tablete satur 198,64 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Dzeltenas, D burta formas apvalkotās tabletes ar 9 mm diametru un iespaidumu “D” vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Daxas lieto balstterapijai pieaugušiem smagas hroniskas obstruktīvas plaušu slimības (HOPS) (FEV₁ pēc bronhodilatatoru lietošanas mazāk par 50% no iepriekš noteiktā) pacientiem ar hronisku bronhītu, kuriem ir bieži paasinājumi, papildus bronhodilatatoru terapijai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Sākuma deva

Ieteicamā sākuma deva ir viena 250 mikrogramu tablete roflumilasta vienreiz dienā 28 dienas.

Šī sākuma deva ir paredzēta, lai samazinātu blakusparādību reakciju skaitu un to pacientu skaitu, kuri pārtrauc lietot zāles terapijas sākumā, jo šī ir subterapeitiskā deva. Tādēļ 250 mikrogramu deva jālieto kā sākumdeva (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Balstterapija

28 dienas pēc terapijas ar 250 mikrogramu sākuma devu, pacientiem jāveic titrēšana līdz vienai 500 mikrogramu tabletei roflumilasta vienreiz dienā.

Lai sasniegtu pilnu terapeitisko efektu, roflumilasta 500 mikrogramu deva ir jālieto vairākas nedēļas (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos roflumilasts 500 mikrogrami lietots līdz pat vienam gadam ilgi, un šāda deva ir paredzēta kā balstterapija.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Nav nepieciešams pielāgot devu.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Nav nepieciešams pielāgot devu.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Klīniskie dati par roflumilasta lietošanu pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh A*) ir nepietiekami, lai rekomendētu kā pielāgot devu, un tādēļ šiem pacientiem Daxas jālieto piesardzīgi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh B vai C*) Daxas lietot nedrīkst (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Pašlaik nav pieejami dati par Daxas lietošanu pediatrikajai populācijai (līdz 18 gadu vecumam) HOPS indikācijas gadījumā.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Tabletei jāuzdzer ūdens, un tā katru dienu jālieto vienā un tai pašā laikā. Tableti var lietot neatkarīgi no ēšanas.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi (*Child-Pugh B vai C*).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Visi pacienti jāinformē par iespējamiem Daxas lietošanas riskiem un piesardzības pasākumiem attiecībā uz drošu lietošanu pirms ārstēšanas uzsākšanas.

Zāles simptomu atvieglošanai

Daxas nav paredzēts akūtu bronhospazmu ārstēšanai.

Ķermeņa masas samazināšanās

1 gadu ilgos pētījumos (M2-124, M2-125) pacientiem, kuri saņēma roflumilastu, biežāk kā placebo grupas pacientiem, novēroja ķermeņa masas samazināšanos. Pārtraucot lietot roflumilastu, lielākā daļa pacientu atguva iepriekšējo ķermeņa masu 3 mēnešu laikā.

Pacientiem ar samazinātu ķermeņa masu rekomendē kontrolēt ķermeņa masu katras vizītes laikā. Pacientiem jāiesaka regulāri kontrolēt ķermeņa masu pašiem. Neizskaidrojama vai klīniski nozīmīga ķermeņa masas zuduma gadījumā roflumilasta lietošana ir jāpārtrauc un turpmāk jāseko pacienta ķermeņa masai.

Īpašas klīniskās situācijas

Tā kā nav pietiekamas pieredzes, ārstēšanu ar roflumilastu nedrīkst uzsākt vai uzsāktā roflumilasta terapija ir jāpārtrauc pacientiem ar smagām imunoloģiskām slimībām (t.sk. HIV infekciju, multiplo sklerozi, sarkano vilkēdi, progresējošu multifokālo leikoencefalopātiju), smagām akūtām infekcijas slimībām, vēzi (izņemot bazālo šūnu karcinomu) vai pacientiem, kuri saņem imūnsupresīvus medikamentus (t.i., metotreksātu, azatioprīnu, infliksimabu, etanerceptu vai perorālos ilgstošas darbības kortikosteroīdus izņemot īslaicīgas darbības sistēmiskos kortikosteroīdus). Pieredze par

lietošanu pacientiem ar latentām infekcijām, piemēram, tuberkulozi, vīrusu hepatītu, herpes vīrusu infekciju un jostas rozi ir ierobežota.

Pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju (NYHA 3. un 4. pakāpe) šo zāļu lietošana nav pētīta un tādēļ nav rekomendējama.

Psihiski traucējumi

Roflumilasta lietošana ir saistīta ar paaugstinātu psihisko traucējumu risku - bezmiegu, trauksmi, nervozitāti un depresiju. Retos gadījumos tika novērotas pašnāvības domas un uzvedība, t.sk. pašnāvības pacientiem ar vai bez depresijas anamnēzē, parasti pirmo ārstēšanas nedēļu laikā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Rūpīgi jāizvērtē balstterapijas uzsākšanas vai turpināšanas ar roflumilasta riska/ieguvumu attiecība, ja pacientiem ir vai ir bijis kāds no šiem psihiskajiem simptomiem vai kuri saņem citas zāles, kas var ietekmēt psihisko stāvokli. Pacientiem ar depresiju anamnēzē, kas saistīta ar pašnāvības domām vai mēģinājumiem, roflumilastu lietot nerekomendē.

Pacienti un aprūpes speciālisti ir jābrīdina, ka nekavējoties jāinformē ārsts par jebkurām uzvedības un garastāvokļa izmaiņām vai jebkurām pašnāvības domām. Ja pacientam parādās jauni psihiskie simptomi vai arī tie saasinās, vai pacientam tiek konstatētas pašnāvības domas vai mēģinājumi, ieteicams pārtraukt roflumilasta lietošanu.

Ilgstoša nepanesība

Tādas nevēlamas blakusparādības kā caureja, slikta dūša, sāpes vēderā un galvassāpes parasti novēro pirmo terapijas nedēļu laikā un tās parasti izzūd, turpinot ārstēšanu. Ilgstoši novērojot nevēlamās blakusparādības, lēmums par terapiju ar roflumilastu ir atkārtoti jāizvērtē. Šādus gadījumus var novērot īpašām pacientu grupām, kurām var būt paaugstināta zāļu koncentrācija, piemēram, melnādainām nesmēķējošām sievietēm (skatīt 5.2. apakšpunktu) vai pacientiem, kuri vienlaikus saņem CYP1A2/2C19/3A4 inhibitorus (piemēram, fluvoksamīnu un cimetidīnu) vai CYP1A2/3A4 inhibitoru enoksacīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ķermeņa masa <60 kg

Pacientiem ar sākotnējo ķermeņa masu <60 kg ārstēšana ar roflumilastu var izraisīt lielāku miega traucējumu risku (galvenokārt bezmiegu) sakarā ar augstāku kopējās fosfodiesterāzes-4 (FDE4) inhibējošo aktivitāti šiem pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Teofilīns

Nav pieejami klīniskie dati par vienlaicīgu teofilīna lietošanu balstterapijai. Tādēļ vienlaikus ārstēšanu ar teofilīnu nerekomendē.

Laktozes saturs

Šīs zāles satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Pētījumi par zāļu mijiedarbību ir veikti tikai pieaugušajiem.

Roflumilasta metabolisma pamatā ir roflumilasta N-oksidācija CYP3A4 un CYP1A2 sistēmā par roflumilasta N-oksīdu. Gan roflumilastam, gan roflumilasta N-oksīdam piemīt izteikta fosfodiesterāzes-4 (FDE4) inhibējoša aktivitāte. Tādējādi, pēc roflumilasta lietošanas, kopējo FDE4 inhibīciju nosaka abu - roflumilasta un roflumilasta N-oksīda- kopējā iedarbība. Mijiedarbības pētījumi ar CYP1A2/3A4 inhibitoru enoksacīnu un CYP1A2/2C19/3A4 inhibitoriem cimetidīnu un fluvoksamīnu kopējo FDE4 inhibējošo aktivitāti palielināja par attiecīgi 25%, 47% un 59%. Pārbaudītās fluvoksamīna devas lielums bija 50 mg. Lietojot šīs aktīvās vielas vienlaikus ar

roflumilastu, var pagarināties darbības ilgums un nevēlamo blakusparādību ilgums. Šādā gadījumā lēmums par terapiju ar roflumilastu ir atkārtoti jāizvērtē (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citohroma P450 enzīmu induktora rifampicīna lietošana samazina kopējo FDE4 inhibējošo aktivitāti par apmēram 60%. Tādejādi stipru citohroma P450 enzīmu induktoru (t.sk. fenobarbitāla, karbamazepīna, fenitoīna) lietošana var samazināt roflumilasta terapeitisko efektivitāti. Līdz ar to pacientiem, kas saņem spēcīgus citohroma P450 enzīmu induktorus, ārstēšana ar roflumilastu nav ieteicama.

Klīniskajos pētījumos par mijiedarbību ar CYP3A4 inhibitoriem eritromicīnu un ketokonazolu ir novērots, ka par 9% palielinās kopējā FDE4 inhibējošā aktivitāte. Vienlaikus lietojot teofilīnu, kopējā FDE4 inhibējošā aktivitāte palielinās par 8% (skatīt 4.4. apakšpunktu). Daudzos mijiedarbības pētījumos ar orālo kontraceptīvu, kas satur gestodēnu un etinilestradiolu, kopējā FDE4 inhibējošā aktivitāte palielinājās par 17%. Pacientiem, kas saņem šīs aktīvās vielas, deva nav jāpielāgo.

Nav konstatēta mijiedarbība ar inhalējamo salbutamolu, formoterolu, budesonīdu un iekšķīgi lietojamo montelukastu, digoksīnu, varfarīnu, sildenafilu un midazolamu.

Vienlaicīga antacīdu (alumīnija hidroksīds kombinācijā ar magnija hidroksīdu) lietošana neietekmē roflumilasta vai tā N-oksīda absorbciju vai farmakokinētiku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka ārstēšanas laikā izmantot efektīvu kontracepcijas metodi. Roflumilasts nav ieteicams reproduktīvā vecuma sievietēm, kuras neizmanto kontracepcijas līdzekļus.

Grūtniecība

Dati par roflumilasta lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Grūtniecēm roflumilasts nav ieteicams.

Roflumilasts šķērso grūsnu žurku placentāro barjeru.

Barošana ar krūti

Pieejamie farmakodinamiskie dati dzīvniekiem liecina par roflumilasta un tā metabolītu izdalīšanos pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotiem zīdaiņiem. Roflumilasts ir kontrindicēts barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

3 mēnešu ilgā spermatoģenēzes pētījumā cilvēkiem, lietojot roflumilastu 500 mikrogramu devā, un 3 mēnešu ilgā periodā pēc terapijas netika konstatēta ietekme uz spermas parametriem vai reproduktīvajiem hormoniem.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Daxas neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila apkopojums

Visbiežāk saņemti ziņojumi par caureju (5,9%), ķermeņa masas samazināšanos (3,4%), sliktu dūšu (2,9%), sāpēm vēderā (1,9%) un galvassāpēm (1,7%). Šīs nevēlamās blakusparādības parasti novēro pirmajās ārstēšanas nedēļās un tās izzūd turpinot ārstēšanu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tabulā nevēlamās blakusparādības sakārtotas pēc sastopamības biežuma, lietojot MedDRA klasifikāciju:

ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc smaguma pakāpes dilstošā secībā.

1.tabula. Nevēlamās roflumilasta blakusparādības HOPS klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Bieži	Retāk	Reti
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstinātas jutības reakcijas	Angioedēma
Endokrīnās sistēmas traucējumi				Ginekomastija
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Ķermeņa masas samazināšanās Samazināta apetīte		
Psihiskie traucējumi		Bezmiegs	Trauksme	Pašnāvības domas un uzvedība* Depresija Nervozitāte Panikas lēkme
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes	Trīce Reiboņi Līdzsvara traucējumi	Garšas izmaiņas
Sirds funkcijas traucējumi			Sirdsklauves	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības				Elpošanas sistēmas infekcijas (izņemot pneimoniju)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Caureja Slikta dūša Sāpes vēderā	Gastrīts Vemšana Gastroezofageālā refluksslimība Dispepsija	Hematocēze Aizcietējumi
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				Paaugstināta gamma-GT Paaugstināta aspartātaamino-transferāze (AsAT).
Ādas un zemādas audu bojājumi			Izsitumi	Nātrene
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			Muskuļu spazmas un vājums Mialģija Sāpes mugurā	Paaugstināts kreatinīnfosfokināzes (KFK) līmenis asinīs

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Bieži	Retāk	Reti
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā			Savārgums Astēnija Nogurums	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

* Reti ir saņemti ziņojumi par pašnāvības domām un uzvedību (t.sk. pašnāvībām), kas novēroti klīnisko pētījumu laikā un par šiem gadījumiem ir ziņojumi pēcreģistrācijas periodā. Pacienti un aprūpes speciālisti jābrīdina jebkuru pašnāvības domu gadījumā griezties pie ārsta (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Citas īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pētījumā RO-2455-404-RD pacientiem ≥ 75 gadu vecumā vai vecākiem un kuri tika ārstēti ar roflumilastu tika novērota augstāka miega traucējumu incidence (galvenokārt bezmiegs) nekā pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo (3,9% pret 2,3%). Novērotā incidence bija lielāka arī pacientiem vecumā līdz 75 gadiem, kuri tika ārstēti ar roflumilastu, salīdzinot ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo (3,1% pret 2,0%).

Ķermeņa masa <60 kg

Pētījumā RO-2455-404-RD pacientiem ar sākotnējo ķermeņa masu <60 kg un kuri tika ārstēti ar roflumilastu tika novērota augstāka miega traucējumu incidence (galvenokārt bezmiegs) salīdzinot ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo (6,0% pret 1,7%). Incidence bija 2,5% pret 2,2 % pacientiem ar sākotnējo ķermeņa masu ≥ 60 kg un kuri tika ārstēti ar roflumilastu, salīdzinot ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo.

Vienlaicīga ārstēšana ar ilgstošas darbības muskarīna antagonistiem

Pētījuma RO-2455-404-RD laikā pacientiem, kuri vienlaikus saņēma roflumilastu un ilgstošas darbības muskarīna antagonistus, un vienlaikus saņēma inhalējamus kortikosteroīdus un ilgstošas darbības B₂ antagonistus, tika novērota augstāka ķermeņa masas samazināšanās, apetītes samazināšanās, galvassāpju un depresijas incidence salīdzinot ar pacientiem, kuri tika ārstēti vienlaicīgi tikai ar roflumilastu, inhalējamiem kortikosteroīdiem un ilgstošas darbības B₂ antagonistiem. Incidences starpība starp roflumilastu un placebo bija kvantitatīvi lielāka vienlaikus lietojot ilgstošas darbības muskarīna antagonistus ķermeņa masas samazinājumam (7,2% pret 4,2%), apetītes samazinājumam (3,7% pret 2,0%), galvassāpēm (2,4% pret 1,1%) un depresijai (1,4% pret -0,3%).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

I fāzes pētījumos pēc vienreizējas iekšķīgi lietotas 2500 mikrogramu devas un iekšķīgi lietotas 5000 mikrogramu devas (desmit reizes pārsniedzot rekomendēto devu) tika novēroti sekojoši simptomi, kas sakārtoti pieaugošā secībā: galvassāpes, kuņģa- zarnu trakta traucējumi, līdzsvara traucējumi, sirdsklauves, viegls reibonis, svīšana un arteriālā hipotensija.

Ārstēšana

Pārdozēšanas gadījumā rekomendē atbilstošu uzturošu ārstēšanu. Tā kā roflumilasts izteikti saistās ar olbaltumvielām, nav domājams, ka tā eliminācijai būtu piemērojama hemodialīze. Nav zināms, vai roflumilastu var izvadīt ar peritoneālo dialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles obstruktīvu elpceļu slimību ārstēšanai, citi sistēmiskie līdzekļi obstruktīvu elpceļu slimību ārstēšanai, ATKĶ kods: R03DX07

Darbības mehānisms

Roflumilasts ir FDE4 inhibitors, nesteroīds, aktīvs pretiekaisuma līdzeklis sistēmiska un plaušu iekaisuma mazināšanai HOPS gadījumā. Darbības mehānisma pamatā ir FDE4 - galvenā cikliskā adenozinmonofosfāta (cAMF) metabolizējoša enzīma, kas konstatēts strukturālajās un iekaisuma šūnās un kam ir liela nozīme HOPS patoģenēzē, inhibīcija. Roflumilasts iedarbojas uz FDE4A, 4B un 4D RNS splaisinga variantiem nanomolāra līmenī ar līdzīgu spēku. Afinitāte pret FDE4C splaisinga variantiem ir 5 līdz 10 reizes zemāka. Šāds darbības mehānisms un selektivitāte ir raksturīga arī roflumilasta N oksīdam, galvenajam aktīvajam roflumilasta metabolītam.

Farmakodinamiskā iedarbība

FDE4 inhibīcija izraisa paaugstinātu intracelulāro cAMF līmeni un eksperimentālajos modeļos tas mazināja ar HOPS saistītos leikocītu, elpceļu un plaušu gludo muskuļu šūnu, endotēlija un elpceļu epitēlija šūnu un fibroblastu funkciju traucējumus. *In vitro* stimulējot cilvēka neitrofilos leikocītus, monocītus, makrofāģus vai limfocītus, roflumilasts un roflumilasta N-oksīds nomāca iekaisuma mediatoru atbrīvošanos t.sk. leikotriēnu B₄, aktīvo skābekļa grupu, tumora nekrozes faktoru α , γ interferonu un granzīmu B.

HOPS pacientiem roflumilasts samazina neitrofilos leikocītus krēpās. Turklāt veseliem voluntieriem ar endotoksīna izmainītiem elpceļiem roflumilasts samazināja neitrofilo un eozinofilo leikocītu pieplūdi.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Divos apstiprinošos atkārtotos vienu gadu ilgos pētījumos (M2-124 un M2-125) un divos papildus sešus mēnešus ilgos pētījumos (M2-127 un M2-128) tika randomizēti un ārstēti 4768 pacienti, no kuriem 2374 saņēma roflumilastu. Pētījumu dizains bija paralēlo grupu, dubultakli un placebo kontrolēti pētījumi.

Vienu gadu ilgajos pētījumos tika ietverti smagas un ļoti smagas HOPS (FEV₁ (forsētas izelpas tilpums vienā sekundē) $\leq 50\%$ no noteiktā) pacienti ar hronisku bronhītu, ar vismaz vienu dokumentētu paasinājumu iepriekšējā gadā un sākotnējiem simptomiem atbilstošiem klepus un krēpu skalai. Ilgstošas darbības bēta-agonistu (IDBA) lietošana bija atļauta pētījuma laikā, un tos lietoja apmēram 50% pētījuma pacientu. Īslaicīgas darbības antiholīnērgiskie līdzekļi (ĪDAHL) bija atļauti tiem pacientiem, kuri nelietoja IDBA. Zāles simptomu atvieglošanai (salbutamols vai albuterols) bija atļauts lietot pēc vajadzības. Pētījumu laikā nedrīkstēja lietot inhalējamās kortikosteroīdus un teofilīnu. Pacienti bez paasinājumiem anamnēzē tika izslēgti no pētījumiem.

Vienu gadu ilgo pētījumu M2-124 un M2-125 datu apkopotā analīze uzrādīja, ka 500 mikrogramu roflumilasta vienreiz dienā ievērojami uzlaboja plaušu funkciju, salīdzinot ar placebo, vidēji par 48 ml (pirms bronhodilatatoru FEV₁, primārais mērķa kritērijs, $p < 0,0001$) un par 55 ml (pēc bronhodilatatoru FEV₁, $p < 0,0001$). Plaušu funkciju uzlabojums bija pārliecinošs jau pirmajā vizītē pēc 4 nedēļām un saglabājās līdz pat vienam gadam (ārstēšanas perioda ilgums). Vidēji smagu paasinājumu (bija nepieciešams lietot sistēmiski glikokortikosteroīdus) un smagu paasinājumu (bija nepieciešama

hospitalizācija un/vai izraisīja pacienta nāvi) rādītājs (uz pacientu gadā) pēc 1 gada bija 1,142 roflumilasta grupā un 1,374 placebo grupā, kas nozīmē relatīvā riska samazināšanos par 16,9% (95% TI: 8,2% līdz 24,8%) (primārais mērķa kritērijs, $p=0,0003$). Efekts bija līdzīgs, neatkarīgi no tā vai iepriekš bija saņemti inhalējami kortikosteroīdi vai pamatterapija ar IDBA. Apakšgrupā, kurā tika ietverti pacienti ar biežiem paasinājumiem (vismaz 2 paasinājumi pēdējā gada laikā), paasinājumu rādītājs bija 1,526 roflumilasta grupā un 1,941 placebo grupā, kas atbilst relatīvā riska samazinājumam par 21,3 % (95% TI: 7,5% līdz 33,1%). Apakšgrupā, kurā tika ietverti pacienti ar vidēji smagu HOPS, netika konstatēts, ka roflumilasts ievērojami samazinātu paasinājumu rādītāju, salīdzinot ar placebo. Lietojot roflumilastu un IDBA, vidēji smagi un smagi paasinājumi samazinājās par 21% salīdzinājumā ar placebo un IDBA ($p=0,0011$). Pacientiem, kuri nelietoja IDBA, attiecīgi novēroja samazināšanos par vidēji 15% ($p=0,0387$). Dažādu iemeslu mirušo pacientu skaits bija vienāds roflumilasta un placebo grupā (42 nāves gadījumi katrā grupā; 2,7% katrā grupā, apkopotā analīze).

Divos atbalsta 1 gadu ilgos pētījumos (M2-111 un M2-112) tika iekļauti un randomizēti 2690 pacienti. Atšķirībā no diviem apstiprinošajiem pētījumiem, pacientu iekļaušanas kritērijos nebija prasīts hronisks bronhīts un HOPS paasinājumi anamnēzē. 809 (61%) no pacientiem, kuri saņēma roflumilastu, lietoja inhalējamus kortikosteroīdus, bet IDBA un teofilīna lietošana bija aizliegta. 500 mikrogramu roflumilasta vienreiz dienā ievērojami uzlaboja plaušu funkciju, salīdzinot ar placebo, vidēji par 51 ml (pirms bronhodilatatoru FEV₁, $p<0,0001$) un par 53 ml (pēc bronhodilatatoru FEV₁, $p<0,0001$). Individuālajos pētījumos par roflumilasta lietošanu, netika konstatēts statistiski ticams paasinājumu biežuma (kā tika noteikts protokolā) samazinājums (relatīvā riska samazināšanās: 13,5% pētījumā M2-111 un 6,6% pētījumā M2-112; $p=$ nav statistiski ticams). Nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums nebija atkarīgs no blakusterapijas ar inhalējamiem kortikosteroīdiem.

Divos atbalsta sešus mēnešus ilgos pētījumos (M2-127 un M2-128) tika iekļauti pacienti, kuri slimoja ar HOPS vismaz 12 mēnešus līdz iekļaušanas brīdim. Abos pētījumos tika iekļauti vidēji smagas vai smagas HOPS pacienti ar neatgriezenisku elpceļu obstrukciju un FEV₁ 40% līdz 70% no iepriekš noteiktā. Roflumilasts vai placebo tika pievienots pastāvīgajai ārstēšanai ar ilgstošas darbības bronhodilatatoriem, konkrēti salmeterolam pētījumā M2-127 vai tiotropijam – pētījumā M2-128. Divos sešus mēnešus ilgajos pētījumos pirms bronhodilatatoru FEV₁ ievērojami uzlabojās pēc vienlaikus terapijas ar salmeterolu pētījumā M2-127 – par 49 ml (primārais mērķa kritērijs, $p<0,0001$) un par 80 ml (primārais mērķa kritērijs, $p<0,0001$), pakāpeniski, pēc vienlaikus terapijas ar tiotropiju pētījumā M2-128.

Pētījums RO-2455-404-RD bija vienu gadu ilgs pētījums, iesaistot HOPS pacientus ar sākotnējo (pirms bronhodilatatoru) FEV₁ <50% no paredzētas normas un biežām slimības paasinājuma epizodēm anamnēzē. Pētījumā tika novērtēta roflumilasta iedarbība uz HOPS paasinājuma pakāpi pacientiem, kuri tika ārstēti ar ilgstošas darbības B₂ antagonistu un inhalējamo kortikosteroīdu saturēšu fiksēto kombināciju, salīdzinot ar placebo. Kopā 1935 pacienti tika randomizēti dubultklai ārstēšanai un aptuveni 70% arī lietoja ilgstošas darbības muskarīna antagonistus visa pētījuma laikā. Primārais mērķa kritērijs bija vidēji smaga vai smaga HOPS paasinājuma pakāpes samazinājums vienam pacientam gadā. Smaga HOPS paasinājuma pakāpe un izmaiņas FEV₁ rādītājā tika vērtēti kā sekundārie mērķa kritēriji.

2.tabula. HOPS paasinājuma mērķa kritēriju kopsavilkums pētījumā RO-2455-404-RD

Paasinājuma kategorija	Analīzes modelis	Roflumilasts (N=969) Sastopamība (n)	Placebo (N=966) Sastopamība (n)	Roflumilasta/Placebo attiecība			2-pusēja p vērtība
				Sastopamības rādītāju attiecība	Izmaiņas (%)	95% TI	
Vidēji smaga vai smaga	Puasona regresija	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753, 1,002	0,0529
Vidēji smaga	Puasona regresija	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775, 1,078	0,2875
Smaga	Negatīvā	0,239	0,315	0,757	-24,3	0,601,	0,0175

	binomiālā regresija	(151)	(192)			0,952	
--	---------------------	-------	-------	--	--	-------	--

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar roflumilastu, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo 52 nedēļas, bija vidēji smagas vai smagas slimības paasinājuma samazināšanas tendence, kas nesasniedza statistiski nozīmīgu atšķirību (2. tabula). Iepriekš noteikta jutīguma analīze, izmantojot ārstēšanu pēc negatīvās binomiālas regresijas modeļa, parādīja statistiski nozīmīgu atšķirību -14,2% (sastopamības rādītāju attiecība: 0,86; 95% TI: no 0,74 līdz 0,99).

Pēc protokola ārstētās populācijas Puasona regresijas analīzē un nenoizīmīga jutīguma pret dalībnieku atbirumu Puasona regresijas analīzē populācijā, kurai paredzēta ārstēšana, sastopamības rādītāju attiecības bija 0,81 (95% TI: no 0,69 līdz 0,94) un 0,89 (95% TI: no 0,77 līdz 1,02) attiecīgi.

Samazinājumi tika sasniegti pacientu apakšgrupā, kuri vienlaikus tika ārstēti ar ilgstošas darbības muskarīna antagonistiem (sastopamības rādītāju attiecība: 0,88; 95% TI: no 0,75 līdz 1,04) un pacientu apakšgrupā, kuri vienlaikus netika ārstēti ar ilgstošas darbības muskarīna antagonistiem (sastopamības rādītāju attiecība: 0,83; 95% TI: no 0,62 līdz 1,12).

Kopējā pacientu grupā smagu paasinājumu sastopamība samazinājās (sastopamības rādītāju attiecība: 0,76; 95% TI: no 0,60 līdz 0,95) ar sastopamību 0,24 vienam pacientam gadā salīdzinot ar sastopamību 0,32 vienam pacientam gadā pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo. Līdzīgs samazinājums tika sasniegts pacientu apakšgrupā, kuri vienlaikus tika ārstēti ar ilgstošas darbības muskarīna antagonistiem (sastopamības rādītāju attiecība: 0,77; 95% TI: no 0,60 līdz 0,99) un pacientu apakšgrupā, kuri netika ārstēti ar ilgstošas darbības muskarīna antagonistiem (sastopamības rādītāju attiecība: 0,71; 95% TI: no 0,42 līdz 1,20).

Roflumilasts uzlaboja plaušu funkciju pēc 4 nedēļām (saglabājās 52 nedēļas). Pēc bronhodilatatoru FEV₁ palielinājās roflumilasta grupā par 52 ml (95% TI: 40, 65 ml) un samazinājās placebo grupā par 4 ml (95% TI: -16, 9 ml). Roflumilasts uzrādīja labāku klīniski nozīmīgu uzlabošanu pēc bronhodilatatoru FEV₁ rādītājam - par 56 ml, salīdzinot ar placebo (95% TI: 38, 73 ml).

Septiņpadsmit (1,8%) pacienti roflumilasta grupā un 18 (1,9%) pacienti placebo grupā nomira dubultaklās terapijas laikā jebkādu iemeslu dēļ un 7 (0,7%) pacienti katrā grupā nomira sakarā ar HOPS paasinājumu. Pacientu daļa, kuriem radās vismaz 1 nevēlama blakusparādība dubultaklās ārstēšanas laikā, bija 648 (66,9%) pacienti un 572 (59,2%) pacienti roflumilastu un placebo grupās attiecīgi. RO-2455-404-RD pētījumā novērotās nevēlamās blakusparādības saistībā ar roflumilastu bija saskaņā ar tām, kas jau ir iekļautas 4.8. apakšpunktā.

Vairāk pacienti roflumilasta grupā (27,6%) nekā placebo grupā (19,8%) pārstāja lietot pētāmas zāles jebkādu iemeslu dēļ (riska attiecība: 1,40; 95% TI: no 1,19 līdz 1,65). Galvenie iemesli pētījuma pārtraukšanai bija piekrišanas atsauksana un ziņošana par blakusparādībām.

Sākuma devas titrēšanas pētījums

Roflumilasta panesamība tika vērtēta 12 nedēļu ilgā, randomizētā, dubultaklā, paralēlu grupu pētījumā (RO-2455-302-RD) pacientiem ar smagu HOPS, kuriem bija attīstījies hronisks bronhīts. Pacientiem atlasē izvirzītā prasība bija vismaz viens paasinājums iepriekšējā gada laikā un aprūpes standartam atbilstoša HOPS balstterapija vismaz 12 nedēļas. Kopā 1323 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu 500 mikrogramus roflumilasta vienreiz dienā 12 nedēļas (n=443), 500 mikrogramus roflumilasta katru otro dienu 4 nedēļas, bet pēc tam 500 mikrogramus roflumilasta vienreiz dienā 8 nedēļas (n=439) vai 250 mikrogramus roflumilasta vienreiz dienā 4 nedēļas, bet pēc tam 500 mikrogramus roflumilasta vienreiz dienā 8 nedēļas (n=441).

Visā 12 nedēļu ilgajā pētījuma periodā to pacientu daudzums procentos, kuri pārtrauca terapiju jebkāda cēloņa dēļ, bija statistiski nozīmīgi mazāks grupā, kurā pacienti sākotnēji saņēma 250 mikrogramus roflumilasta vienreiz dienā 4 nedēļas, bet pēc tam 500 mikrogramus roflumilasta vienreiz dienā 8 nedēļas (18,4%). nekā tiem, kuri saņēma 500 mikrogramus roflumilasta vienreiz dienā

12 nedēļas (24,6%; krusteniskā attiecība 0,66, 95% TI [0,47; 0,93], $p=0,017$). Zāļu lietošanu pārtraukušo daudzums grupā, kurā pacienti saņēma 500 mikrogramus katru otro dienu 4 nedēļas, bet pēc tam 500 mikrogramus vienreiz dienā 8 nedēļas, statistiski nozīmīgi neatšķīrās no tā, ko novēroja grupā, kurā pacienti saņēma 500 mikrogramus vienreiz dienā 12 nedēļas. To pacientu daudzums procentos, kuriem attīstījās interesējošas ārstēšanas laikā radušās blakusparādības (*Treatment Emergent Adverse Event* – TEAE), definētas kā caureja, slikta dūša, galvassāpes, samazināta apetīte, bezmiegs un sāpes vēderā (sekundārais galauztādījums), nomināli bija statistiski nozīmīgi mazāks grupā, kurā pacienti sākotnēji saņēma 250 mikrogramus roflumilasta vienreiz dienā 4 nedēļas, bet pēc tam 500 mikrogramus roflumilasta vienreiz dienā 8 nedēļas (45,4%), salīdzinot ar grupu, kurā pacienti saņēma 500 mikrogramus roflumilasta vienreiz dienā 12 nedēļas (54,2%, krusteniskā attiecība 0,63, 95% TI [0,47; 0,83], $p=0,001$). To pacientu daudzums, kuriem attīstījās interesējošas TEAE grupā, kurā pacienti sākotnēji saņēma 500 mikrogramus katru otro dienu 4 nedēļas, bet pēc tam 500 mikrogramus vienreiz dienā 8 nedēļas, nebija statistiski nozīmīgi atšķirīgs no tā, ko novēroja grupā, kurā pacienti saņēma 500 mikrogramus vienreiz dienā 12 nedēļas.

Pacienti, kuri saņēma 500 mikrogramus vienreiz dienā lielu devu, vidējā PDE4 inhibīcijas aktivitāte bija 1,2 (0,35, 2,03) un tiem, kuri saņēma 250 mikrogramus vienreiz dienā lielu devu, vidējā PDE4 inhibīcijas aktivitāte bija 0,6 (0,20, 1,24). Ilgstoša lietošana 250 mikrogramu devas līmenī, iespējams, nenodrošinās pietiekamu PDE4 inhibīciju, lai sniegtu klīnisko efektivitāti. 250 mikrogrami vienreiz dienā ir subterapeitiska deva, un to drīkst izmantot tikai kā sākuma devu pirmās 28 dienas (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojuši no pienākuma iesniegt roflumilasta pētījumu rezultātus visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās par hroniskas obstruktīvas plaušu slimības ārstēšanu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Roflumilasts tiek plaši metabolizēts cilvēka organismā par galveno farmakodinamiski aktīvo metabolītu – roflumilasta N-oksīdu. Tā kā *in vivo* abi – gan roflumilasts, gan roflumilasta N-oksīds – uzrāda FDE4 inhibējošo aktivitāti, farmakokinētiskie dati ir balstīti uz kopējo FDE4 inhibējošo aktivitāti (t.i., kopējo roflumilasta un roflumilasta N-oksīda iedarbību).

Uzsūkšanās

Roflumilasta absolūtā biopieejamība pēc 500 mikrogramu devas iekšķīgas lietošanas ir apmēram 80%. Tukšā dūšā roflumilasta maksimālā koncentrācija plazmā parasti tiek sasniegta vienu stundu pēc devas lietošanas (robežās no 0,5 līdz 2 stundām). Metabolīta N oksīda maksimālā koncentrācija tiek sasniegta pēc apmēram astoņām stundām (robežās no 4 līdz 13 stundām). Barības uzņemšana neietekmē kopējo inhibējošo aktivitāti, bet attālina maksimālās koncentrācijas sasniegšanas laiku (t_{max}) roflumilastam par 1 stundu un samazina C_{max} par apmēram 40%. Lai gan C_{max} un t_{max} roflumilasta N-oksīdam nemainās.

Izkliede

Apmēram 99% roflumilasta un 97% roflumilasta N-oksīda saistās ar plazmas olbaltumvielām. Pēc vienas devas 500 mikrogramu roflumilasta lietošanas izklijes tilpums ir apmēram 2,9 l/kg. Fizikāli ķīmisko īpašību dēļ roflumilasts pilnībā izklijējas orgānos un audos t.sk. taukaudos pelēm, kāmjūm un žurkām. Agrīnajai izklijes fāzei ar ievērojamu penetrāciju audos seko izteikta eliminācijas fāze no taukaudiem, domājams sākotnējam savienojumam pārveidojoties par roflumilasta N-oksīdu. Šie pētījumi žurkām uzrāda, ka radioaktīvi iezīmēts roflumilasts slikti šķērso hematoencefālo barjeru. Nav pierādījumu, ka roflumilasts vai tā metabolīti specifiski akumulētos vai uzkrātos orgānos vai taukaudos.

Biotransformācija

Roflumilasts tiek plaši metabolizēts I fāzes (citohroma P450) un II fāzes (konjugācija) reakcijās. N-oksīds ir galvenais metabolīts, kas ir konstatēts cilvēka plazmā. N-oksīda metabolīta plazmas AUC ir vidēji 10 reizes lielāks par roflumilasta plazmas AUC. Tādēļ metabolītu N-oksīdu uzskata par galveno substanci, kas nosaka kopējo FDE4 inhibējošo aktivitāti *in vivo*.

In vitro un klīniskās mijiedarbības pētījumi liecina, ka roflumilasta metabolisms par N-oksīdu notiek CYP1A2 un 3A4 sistēmās. Tālākie *in vitro* pētījumi cilvēka aknu mikrosomās pierādīja, ka roflumilasts un roflumilasta N-oksīds terapeitiskās devās neinhibē CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 vai 4A9/11. Tādējādi ir zems mijiedarbības risks ar vielām, ko metabolizē P450 enzīmi. Bez tam *in vitro* pētījumi liecina, ka roflumilasts neinducē CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 un 3A4/5 un tikai nedaudz inducē CYP2B6.

Eliminācija

Pēc īslaicīgas intravenozas roflumilasta infūzijas plazmas klīrenss ir apmēram 9,6 l/stundā. Pēc iekšķīgas lietošanas roflumilasta un tā N-oksīda vidējais efektīvas eliminācijas pusperiods plazmā attiecīgi ir 17 un 30 stundas. Ja roflumilastu lieto vienreiz dienā, līdzsvara koncentrāciju plazmā roflumilasts sasniedz pēc apmēram 4 dienām un roflumilasta N-oksīds – pēc 6 dienām. Radioaktīvi iezīmētu roflumilastu ievadot intravenozi vai iekšķīgi, apmēram 20% radioaktivitātes konstatē fecēs un 70% urīnā neaktīvu metabolītu veidā.

Linearitāte/nelineartāte

Lietojot devas robežās no 250 mikrogramiem līdz 1000 mikrogramiem, roflumilasta un tā N-oksīda farmakokinētika ir proporcionāla devai.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecākiem cilvēkiem, sievietēm un personām, kas nepieder baltajai rasei, ir paaugstināta kopējā FDE4 inhibējošā aktivitāte. Smēķētājiem kopējā FDE4 inhibējošā aktivitāte ir nedaudz pazemināta. Neviena no šīm atšķirībām netika uzskatīta par klīniski nozīmīgu. Šiem pacientiem nav nepieciešams speciāli pielāgot devu. Šo faktoru kombinācijas, piemēram, melnādaina nesmēķējoša sieviete, rezultātā var palielināties iedarbības laiks un ilgstoši novērot blakusparādības. Šādā gadījumā roflumilasta lietošanas lietderība ir atkārtoti jāizvērtē (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pētījumā RO-2455-404-RD, salīdzinot ar kopējo populāciju, kopējā FDE4 inhibējošā aktivitāte, kura noteikta no *ex vivo* nesaistītām frakcijām bija par 15% lielāka pacientiem ≥ 75 gadu vecuma, un par 11% lielāka pacientiem ar sākotnējo ķermeņa masu < 60 kg (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss 10-30 ml/min) kopējā FDE4 inhibējošā aktivitāte ir samazināta par 9%. Nav nepieciešams pielāgot devu.

Aknu darbības traucējumi

250 mikrogrami roflumilasta vienreiz dienā farmakokinētika tika pētīta 16 pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, atbilstošiem *Child-Pugh* klasifikācijas A un B pakāpei. Šajā pacientu grupā pacientiem ar *Child-Pugh A* kopējā FDE4 inhibējošā aktivitāte palielinājās par 20% un pacientiem ar *Child-Pugh B* - par 90%. Simulācijas modeļi liek domāt, ka pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, lietojot 250 un 500 mikrogramus roflumilasta, pastāv devas proporcionalitāte. Jāievēro piesardzība ārstējot pacientus *Child-Pugh A* grupā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacienti ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem, atbilstošiem *Child-Pugh B* vai *C*, roflumilastu lietot nedrīkst (skatīt 4.3. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Nav datu par imūntoksicitāti, ādas sensibilizāciju vai fototoksisku iedarbību.

Žurku tēviņiem tika konstatēta nedaudz pazemināta fertilitāte saistībā ar toksisku iedarbību uz *epididymis*. Citiem grauzējiem un citām sugām, t.sk. pērtiķiem, neskatoties uz augstām devām, netika konstatēta toksiska iedarbība uz *epididymis* vai izmaiņas spermas parametros.

Vienā no diviem žurku embriofetālās attīstības pētījumiem, lietojot mātītei toksiskas devas, tika konstatēta biežāka nepilnīga galvaskausa kaulu pārkaulošanās. Vienā no trim žurku fertilitātes un embriofetālās attīstības pētījumiem, tika novērota grūtniecības pārtraukšanās postimplantācijas stadijā. Trušiēm grūtniecības pārtraukšanās postimplantācijas stadijā netika konstatēta. Pelēm tika konstatēta gestācijas prolongācija.

Šo datu nozīme cilvēkiem ir neskaidra.

Pētījumos par farmakoloģisko drošumu un toksicitāti, visbiežāk izmaiņas novēroja, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza klīniskajā praksē rekomendēto. Tika konstatētas galvenokārt izmaiņas kuņģa-zarnu traktā (t.sk. vemšana, palielināta kuņģa sekrēcija, erozijas kuņģī, zarnu iekaisums) un izmaiņas sirdī (t.sk. suņiem - lokāli asinsizplūdumi, hemosiderīna nogulsnešanās un limfocītu - histiocītu infiltrācija labajā priekškambarī; žurkām, jūras cūciņām un suņiem- pazemināts asinsspiediens un paātrināts sirds ritms).

Atkārtotu devu toksicitātes un kancerogenitātes pētījumos grauzējiem tika konstatēta specifiska toksiska iedarbība uz deguna gļotādu. Domājams, ka šo efektu novēro metabolīta ADCP (4-amino-3,5- dihloro-pīridīna) N-oksīda dēļ, kas veidojas grauzēju ožas rajona gļotādā un kas ir raksturīgs tieši šīm sugām (t.i. pelēm, žurkām un kāmjiem).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts

Kukurūzas ciete

Povidons

Magnija stearāts

Apvalks

Hipromeloze

Makrogols (4000)

Titāna dioksīds (E171)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Iepakojumā ir 10, 14, 28, 30, 84, 90 vai 98 apvalkotās tabletes PVH/PVDH alumīnija blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2010.gada 5.jūlijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020.gada 20.maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
ANX 2.1- Reģistrācijas apliecības īpašnieks apņemas veikt ilgtermiņa salīdzinošo lietošanas novērojumu par zāļu drošumu. Šajā novērojumā būtu lietderīgi salīdzināt biežumu visu iemeslu mirstības skaitam, būtiskus kardiovaskulārus riskus, jaunas vēža diagnozes, visu iemeslu hospitalizāciju gadījumus, ar hospitalizāciju saistītas elpceļu slimības, pašnāvības un pašnāvības mēģinājumu hospitalizāciju gadījumus, jaunas depresijas diagnozes, tuberkulozes vai vīrusu hepatītu B vai C saslimšanas ar roflumilastu ārstētiem HOPS slimniekiem un HOPS slimniekiem, kas nav ārstēti ar roflumilastu.	Gala ziņojums līdz 31/12/2022

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte blisteriem

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Daxas 250 mikrogrami tabletes
roflumilast

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 250 mikrogramus roflumilasta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 tabletes – 28 dienu sākuma iepakojums.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

EU/1/10/636/008 28 tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

daxas 250 mikrogrami

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisteri

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Daxas 250 mikrogrami tabletes
roflumilast

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte blisteriem

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Daxas 500 mikrogrami apvalkotās tabletes
roflumilast

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 500 mikrogramus roflumilasta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 apvalkotās tabletes
14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

daxas 500 mikrogrami

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisteri

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Daxas 500 mikrogrami tabletes
roflumilast

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Kalendārais blisteris

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Daxas 500 mikrogrami tabletes
roflumilast

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AstraZeneca (AstraZeneca logo)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pirmdiena Otrdiena Trešdiena Ceturtdiena Piekdiena Sestdiena Svētdiena

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Daxas 250 mikrogrami tabletes roflumilast

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Daxas un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Daxas lietošanas
3. Kā lietot Daxas
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Daxas
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Daxas un kādam nolūkam tās lieto

Daxas aktīvā viela ir roflumilasts, pretiekaisuma zāles, ko sauc par fosfodiesterāzes 4–inhibitoru. Roflumilasts samazina fosfodiesterāzes–4 (olbaltumvielas, kas rodas organisma šūnās) aktivitāti. Samazinoties šīs olbaltumvielas aktivitātei, samazinās arī plaušu iekaisums. Tas palīdz apturēt elpceļu sašaurināšanos **hroniskas obstruktīvas plaušu slimības (HOPS)** gadījumā. Tādējādi Daxas atvieglo elpošanas traucējumus.

Daxas lieto smagas HOPS balstterapijai pieaugušajiem, kam anamnēzē ir bieža HOPS simptomu pastiprināšanās (tā saucamie paasinājumi) un hronisks bronhīts. HOPS ir hroniska plaušu slimība, kuras rezultātā sašaurinās elpceļi (obstrukcija) un pietūkst un tiek kairinātas sīko elpceļu sienas (iekaisums). Tas izraisa klepu, svēlpošus trokšņus, spiediena sajūtu krūtīs un elpošanas grūtības. Daxas lieto papildus bronhodilatatoriem.

2. Kas jāzina pirms Daxas lietošanas

Nelietojiet Daxas šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret roflumilastu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja Jums ir vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Daxas lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Pēkšņas elpas trūkuma lēkmes

Daxas nav domāts, lai ārstētu pēkšņas elpas trūkuma lēkmes (akūtas bronhospazmas). Lai novērstu pēkšņas elpas trūkuma lēkmes, ir ļoti svarīgi, lai Jūsu ārsts izrakstītu Jums arī citus medikamentus, ko lietot šādu lēkmju kupēšanai. Daxas Jums šajos gadījumos nepalīdzēs.

Ķermeņa masa

Jums regulāri jākontrolē sava ķermeņa masa. Konsultējieties ar ārstu, ja lietojot šīs zāles, Jūs novērojat nevēlamu svara zudumu (nesaistītu ar diētu vai fiziskiem vingrinājumiem).

Citas slimības

Daxas lietošana nav ieteicama, ja Jums ir viena vai vairākas no tālāk minētajām slimībām:

- smaga imunoloģiska slimība, piemēram, HIV infekcija, multiplā skleroze (MS), sarkanā vilkēde (SV), progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML);
- smaga akūta infekcijas slimība, piemēram, akūts hepatīts;
- vēzis (izņemot bazālo šūnu karcinomu-lēni augošu ādas vēža tipu);
- vai smagi sirdsdarbības traucējumi.

Nav pietiekamas pieredzes par Daxas lietošanu šādos gadījumos. Ja Jums ir diagnosticēta kāda no šīm slimībām, konsultējieties ar ārstu.

Arī dati par lietošanu pacientiem ar agrāk pārslimotu tuberkulozi, vīrusu hepatītu, herpes vīrusa infekciju un jostas rozi ir ierobežoti. Ja Jums ir kāda no šīm slimībām, lūdzu, konsultējieties ar savu ārstu.

Simptomi, kam Jums jāpievērš uzmanība

Pirmo terapijas ar Daxas nedēļu laikā Jums var būt caureja, slikta dūša, sāpes vēderā un galvassāpes. Ja šie simptomi neizzūd pirmo ārstēšanas nedēļu laikā, konsultējieties ar ārstu.

Pacientiem ar depresiju anamnēzē, kas ir saistīta ar pašnāvības domām vai mēģinājumiem, Daxas lietot nerekomendē. Jums var būt arī bezmiegs, trauksme, nervozitāte vai depresīvs noskaņojums. Pirms uzsākat ārstēšanos ar Daxas, informējiet savu ārstu, ja Jums ir kāds no šāda veida simptomiem vai Jūs lietojiet kādas zāles, jo dažas no tām var palielināt šo blakusparādību iestāšanās risku. Jums vai Jūsu veselības aprūpes speciālistam nekavējoties jāinformē ārsts, ja Jums ir depresīvas garastāvokļa izmaiņas vai ja Jums rodas pašnāvības domas.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst lietot bērni un pusaudži līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Daxas

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, īpaši šādas zāles:

- teofilīnu saturošas zāles (zāles elpošanas slimību ārstēšanai);
- zāles imunoloģisku slimību ārstēšanai, piemēram, metotreksātu, azatioprīnu, infliksimabu, etanerceptu vai ilglaicīgi iekšķīgi lietojamās kortikosteroīdus;
- zāles, kas satur fluvoksamīnu (zāles trauksmes un depresijas ārstēšanai), enoksacīnu (zāles bakteriālu infekciju ārstēšanai) vai cimetidīnu (zāles kuņģa čūlas vai grēmu ārstēšanai).

Daxas iedarbība var samazināties, ja to lieto vienlaikus ar rifampicīnu (antibiotika) vai fenobarbitālu, karbamazepīnu vai fenitoīnu (zāles, ko parasti lieto epilepsijas ārstēšanai). Jautājiet padomu ārstam.

Daxas drīkst lietot kopā ar citām zālēm HOPS ārstēšanai, piemēram, inhalējamajiem vai iekšķīgi lietojamajiem kortikosteroīdiem vai bronhus paplašinošiem līdzekļiem. Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu un nesamaziniet devu, ja vien to nav ieteicis Jūsu ārsts.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Kamēr tiek ārstēta ar šīm zālēm, Jums nedrīkst iestāties grūtniecība, turklāt šajā laikā Jums jāizmanto efektīva kontracepcijas metode, jo Daxas var kaitēt nedzimušajam bērnam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Daxas neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Daxas satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Daxas

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

- **Pirmās 28 dienas** - ieteicamā sākuma deva ir viena 250 mikrogramu tablete vienreiz dienā.
 - Sākuma deva ir maza, lai palīdzētu Jūsu organismam pierast pie zālēm, pirms Jūs uzsākat lietot pilnu devu. Lietojot sākuma devu, Jūs nesaņemsiet pilnu šo zāļu efektu, tāpēc ir svarīgi, ka pēc 28 dienām Jūs pārietu uz pilnu devu (tā saucamo balstterapiju).
- **Pēc 28 dienām** – ieteicamā balstterapija ir 500 mikrogramu tablete vienu reizi dienā.

Tabletei uzdzeriet ūdeni. Šīs zāles Jūs varat lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Katru dienu tableti lietojiet vienā laikā.

Lai sasniegtu ārstēšanas efektu, Daxas jālieto vairākas nedēļas.

Ja esat lietojis Daxas vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk tablešu, nekā noteikts, Jums iespējami tālāk minētie simptomi – galvassāpes, slikta dūša, caureja, reibonis, sirdsklauves, viegls reibonis, svīšana un zems asinsspiediens. Nekavējoties informējiet ārstu vai farmaceitu. Ja iespējams, paņemiet līdzī zāles un šo lietošanas instrukciju.

Ja esat aizmirsis lietot Daxas

Ja esat aizmirsis lietot tableti parastajā laikā, iedzeriet to tiklīdz atcerieties tajā pašā dienā. Ja vienu dienu esat aizmirsis Daxas tableti, nākamajā dienā lietojiet nākamo tableti parastajā laikā. Turpiniet lietot zāles parastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Daxas

Lai uzturētu Jūsu plaušu funkcijas, ir svarīgi turpināt lietot Daxas visu ārsta rekomendēto laiku, pat ja Jums vairs nav sūdzību.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pirmajās Daxas lietošanas nedēļās Jums ir iespējama caureja, slikta dūša, sāpes vēderā vai galvassāpes. Ja šīs blakusparādības neizzūd pirmajās ārstēšanas nedēļās, konsultējieties ar ārstu.

Dažas nevēlamās blakusparādības var būt nopietnas. Klīnisko pētījumu laikā un pēcreģistrācijas periodā retos gadījumos ir aprakstītas domas par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumi (arī izdevušies). Ja Jums ir jebkādas domas par pašnāvību, lūdzu, nekavējoties informējiet par tām savu ārstu. Jums var būt arī bezmiegs (bieži), trauksme (retāk), nervozitāte (reti), panikas lēkme (reti) vai nomākts garastāvoklis (reti).

Retāk iespējamās alergiskas reakcijas. Alerģiskās reakcijas var skart ādu un retos gadījumos izraisīt plakstiņu, sejas, lūpu un mēles tūsku, iespējams, radot arī elpošanas traucējumus un/vai asinsspiediena pazemināšanos un izraisot sirdsdarbības paātrināšanos. Ja Jums ir alergiska reakcija, nekavējoties pārtrauciet Daxas lietošanu un sazinieties ar savu ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās

palīdzības nodaļu. Paņemiet līdzi visas savas zāles un šo lietošanas instrukciju, un pastāstiet par visām zālēm, kuras pašlaik lietojat.

Ir iespējamas arī tālāk minētās blakusparādības:

Bieži sastopamas blakusparādības (var rasties līdz 1 no katriem 10 cilvēkiem):

- caureja, slikta dūša, sāpes vēderā;
- ķermeņa masas samazināšanās, samazināta apetīte;
- galvassāpes.

Retāk sastopamas blakusparādības (var rasties līdz 1 no katriem 100 cilvēkiem):

- trīce, līdzsvara traucējumi (vertigo), reiboņi;
- ātras un neregulāras sirdsdarbības sajūta (sirdsklauves);
- gastrīts, vemšana;
- kuņģa sulas reflukss barības vadā (skābes regurgitācija), gremošanas traucējumi;
- izsitumi;
- muskuļu sāpes, muskuļu vājums vai krampji;
- muguras sāpes;
- vājuma vai noguruma sajūta;
- slikta pašsajūta.

Reti sastopamas blakusparādības (var rasties līdz 1 no katriem 1 000 cilvēkiem):

- krūšu dziedzeru palielināšanās vīriešiem;
- samazināta garšas sajūta;
- elpošanas ceļu infekcijas (izņemot pneimoniju);
- asinis izkārnījumos, aizcietējumi;
- aknu un muskuļu enzīmu paaugstināšanās (konstatē asins analīzēs);
- nātrene (izsitumi).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Daxas

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Daxas satur

Aktīvā viela ir roflumilasts.

Katra Daxas 250 mikrogramu tablete satur 250 mikrogramus roflumilasta. Citas sastāvdaļas ir laktozes monohidrāts (skatīt 2. punktu, sadaļu “Daxas satur laktozi”), kukurūzas ciete, povidons, magnija stearāts

Daxas ārējais izskats un iepakojums

Daxas 250 mikrogramu tabletes ir baltas vai gandrīz baltas tabletes ar iespaidumu „D” vienā pusē un „250” – otrā pusē.

Katrā iepakojumā ir 28 tabletes.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

Ražotājs

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

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Polska

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

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Daxas 500 mikrogrami apvalkotās tabletes roflumilast

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Daxas un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Daxas lietošanas
3. Kā lietot Daxas
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Daxas
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Daxas un kādam nolūkam tās lieto

Daxas aktīvā viela ir roflumilasts, pretiekaisuma zāles, ko sauc par fosfodiesterāzes-4 inhibitoru. Roflumilasts samazina fosfodiesterāzes-4 (olbaltumvielas, kas rodas organisma šūnās) aktivitāti. Samazinoties šīs olbaltumvielas aktivitātei, samazinās arī plaušu iekaisums. Tas palīdz apturēt elpceļu sašaurināšanos **hroniskas obstruktīvas plaušu slimības (HOPS)** gadījumā. Tādējādi Daxas atvieglo elpošanas traucējumus.

Daxas lieto smagas HOPS balstterapijai pieaugušajiem, kam anamnēzē ir bieža HOPS simptomu pastiprināšanās (tā saucamie paasinājumi) un hronisks bronhīts. HOPS ir hroniska plaušu slimība, kuras rezultātā sašaurinās elpceļi (obstrukcija) un pietūkst un tiek kairinātas sīko elpceļu sienas (iekaisums). Tas izraisa klepu, svēlpošus trokšņus, spiediena sajūtu krūtīs un elpošanas grūtības. Daxas lieto papildus bronhodilatatoriem.

2. Kas jāzina pirms Daxas lietošanas

Nelietojiet Daxas šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret roflumilastu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja Jums ir vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Daxas lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Pēkšņas elpas trūkuma lēkmes

Daxas nav domāts, lai ārstētu pēkšņas elpas trūkuma lēkmes (akūtas bronhospasmas). Lai novērstu pēkšņas elpas trūkuma lēkmes, ir ļoti svarīgi, lai Jūsu ārsts izrakstītu Jums arī citus medikamentus, ko lietot šādu lēkmju kupēšanai. Daxas Jums šajos gadījumos nepalīdzēs.

Kermeņa masa

Jums regulāri jākontrolē sava ķermeņa masa. Konsultējieties ar ārstu, ja lietojot šīs zāles, Jūs novērojat nevēlamu ķermeņa masas zudumu (nesaistītu ar diētu vai fiziskiem vingrinājumiem).

Citas slimības

Daxas lietošana nav ieteicama, ja Jums ir viena vai vairākas no tālāk minētajām slimībām:

- smaga imunoloģiska slimība, piemēram, HIV infekcija, multiplā skleroze (MS), sarkanā vilkēde (SV), progresējoša multifokāla leikoencefalopātija (PML);
- smaga akūta infekcijas slimība, piemēram, akūts hepatīts;
- vēzis (izņemot bazālo šūnu karcinomu – lēni augošu ādas vēža tipu);
- vai smagi sirdsdarbības traucējumi.

Nav pietiekamas pieredzes par Daxas lietošanu šādos gadījumos. Ja Jums ir diagnosticēta kāda no šīm slimībām, konsultējieties ar ārstu.

Arī dati par lietošanu pacientiem ar agrāk pārslimotu tuberkulozi, vīrusu hepatītu, herpes vīrusa infekciju un jostas rozi ir ierobežoti. Ja Jums ir kāda no šīm slimībām, lūdzu, konsultējieties ar savu ārstu.

Simptomi, kam Jums jāpievērš uzmanība

Pirmo terapijas ar Daxas nedēļu laikā Jums var būt caureja, slikta dūša, sāpes vēderā un galvassāpes. Ja šie simptomi neizzūd pirmo ārstēšanas nedēļu laikā, konsultējieties ar ārstu.

Pacientiem ar depresiju anamnēzē, kas ir saistīta ar pašnāvības domām vai mēģinājumiem, Daxas lietot nerekomendē. Jums var būt arī bezmiegs, trauksme, nervozitāte vai depresīvs noskaņojums. Pirms uzsākat ārstēšanos ar Daxas, informējiet savu ārstu, ja Jums ir kāds no šāda veida simptomiem vai Jūs lietojiet kādas zāles, jo dažas no tām var palielināt šo blakusparādību iestāšanās risku. Jums vai Jūsu veselības aprūpes speciālistam nekavējoties jāinformē ārsts, ja Jums ir depresīvas garastāvokļa izmaiņas vai ja Jums rodas pašnāvības domas.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst lietot bērni un pusaudži līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Daxas

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, īpaši šādas zāles:

- teofilīnu saturošas zāles (zāles elpošanas slimību ārstēšanai);
- zāles imunoloģisku slimību ārstēšanai, piemēram, metotreksātu, azatioprīnu, infliksimabu, etanerceptu vai ilglaicīgi iekšķīgi lietojamās kortikosteroīdus;
- zāles, kas satur fluvoksamīnu (zāles trauksmes un depresijas ārstēšanai), enoksacīnu (zāles bakteriālu infekciju ārstēšanai) vai cimetidīnu (zāles kuņģa čūlas vai grēmu ārstēšanai).

Daxas iedarbība var samazināties, ja to lieto vienlaikus ar rifampicīnu (antibiotika) vai fenobarbitālu, karbamazepīnu vai fenitoīnu (zāles, ko parasti lieto epilepsijas ārstēšanai). Jautājiet padomu ārstam.

Daxas drīkst lietot kopā ar citām zālēm HOPS ārstēšanai, piemēram, inhalējamajiem vai iekšķīgi lietojamajiem kortikosteroīdiem vai bronhus paplašinošiem līdzekļiem. Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu un nesamaziniet devu, ja vien to nav ieteicis Jūsu ārsts.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Kamēr tiek ārstēta ar šīm zālēm, Jums nedrīkst iestāties grūtniecība, turklāt šajā laikā Jums jāizmanto efektīva kontracepcijas metode, jo Daxas var kaitēt nedzimušajam bērnam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Daxas neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Daxas satur laktozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Daxas

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

- **Pirmās 28 dienas** - ieteicamā sākuma deva ir viena 250 mikrogramu tablete vienreiz dienā.
 - Sākuma deva ir maza, lai palīdzētu Jūsu organismam pierast pie zālēm, pirms Jūs uzsākat lietot pilnu devu. Lietojot sākuma devu, Jūs nesaņemsiet pilnu šo zāļu efektu, tāpēc ir svarīgi, ka pēc 28 dienām Jūs pārietu uz pilnu devu (tā saucamo balstterapiju).
- **Pēc 28 dienām** – ieteicamā balstterapija ir 500 mikrogramu tablete vienu reizi dienā.

Tabletei uzdzeriet ūdeni. Šīs zāles Jūs varat lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Katru dienu tableti lietojiet vienā laikā.

Lai sasniegtu ārstēšanas efektu, Daxas jālieto vairākas nedēļas.

Ja esat lietojis Daxas vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk tablešu, nekā noteikts, Jums iespējami tālāk minētie simptomi – galvassāpes, slikta dūša, caureja, reibonis, sirdsklauves, viegls reibonis, svīšana un zems asinsspiediens. Nekavējoties informējiet ārstu vai farmaceitu. Ja iespējams, paņemiet līdzī zāles un šo lietošanas instrukciju.

Ja esat aizmirsis lietot Daxas

Ja esat aizmirsis lietot tableti parastajā laikā, iedzeriet to tiklīdz atcerieties tajā pašā dienā. Ja vienu dienu esat aizmirsis Daxas tableti, nākamajā dienā lietojiet nākamo tableti parastajā laikā. Turpiniet lietot zāles parastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Daxas

Lai uzturētu Jūsu plaušu funkcijas, ir svarīgi turpināt lietot Daxas visu ārsta rekomendēto laiku, pat ja Jums vairs nav sūdzību.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pirmajās Daxas lietošanas nedēļās Jums ir iespējama caureja, slikta dūša, sāpes vēderā vai galvassāpes. Ja šīs blakusparādības neizzūd pirmajās ārstēšanas nedēļās, konsultējieties ar ārstu.

Dažas nevēlamās blakusparādības var būt nopietnas. Klīnisko pētījumu laikā un pēcreģistrācijas periodā retos gadījumos ir aprakstītas domas par pašnāvību un pašnāvības mēģinājumi (arī izdevušies). Ja Jums ir jebkādas domas par pašnāvību, lūdzu, nekavējoties informējiet par tām savu ārstu. Jums var būt arī bezmiegs (bieži), trauksme (retāk), nervozitāte (reti), panikas lēkme (reti) vai nomākts garastāvoklis (reti).

Retāk iespējamās alergiskas reakcijas. Alerģiskās reakcijas var skart ādu un retos gadījumos izraisīt plakstiņu, sejas, lūpu un mēles tūsku, iespējams, radot arī elpošanas traucējumus un/vai asinsspiediena pazemināšanos un izraisot sirdsdarbības paātrināšanos. Ja Jums ir alergiska reakcija, nekavējoties pārtrauciet Daxas lietošanu un sazinieties ar savu ārstu vai dodieties uz tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu. Paņemiet līdzī visas savas zāles un šo lietošanas instrukciju, un pastāstiet par visām zālēm, kuras pašlaik lietojat.

Ir iespējamas arī tālāk minētās blakusparādības:

Bieži sastopamas blakusparādības (var rasties līdz 1 no katriem 10 cilvēkiem):

- caureja, slikta dūša, sāpes vēderā;
- ķermeņa masas samazināšanās, samazināta apetīte;
- galvassāpes.

Retāk sastopamas blakusparādības (var rasties līdz 1 no katriem 100 cilvēkiem):

- trīce, līdzsvara traucējumi (vertigo), reiboņi;
- ātras un neregulāras sirdsdarbības sajūta (sirdsklauves);
- gastrīts, vemšana;
- kuņģa sulas reflukss barības vadā (skābes regurgitācija), gremošanas traucējumi;
- izsitumi;
- muskuļu sāpes, muskuļu vājums vai krampji;
- muguras sāpes;
- vājuma vai noguruma sajūta, slikta pašsajūta.

Reti sastopamas blakusparādības (var rasties līdz 1 no katriem 1 000 cilvēkiem):

- krūšu dziedzeru palielināšanās vīriešiem;
- samazināta garšas sajūta;
- elpošanas ceļu infekcijas (izņemot pneimoniju);
- asinis izkārnījumos, aizcietējumi;
- aknu un muskuļu enzīmu paaugstināšanās (konstatē asins analīzēs);
- nātrene (izsitumi).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Daxas

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Daxas satur

- Aktīvā viela ir roflumilasts. Katra apvalkotā tablete (tablete) satur 500 mikrogramus roflumilasta.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Tabletes kodols: laktozes monohidrāts (skatīt 2. punktu, sadaļu “Daxas satur laktozi”), kukurūzas ciete, povidons, magnija stearāts,
 - Apvalks: hipromeloze, magrogols (4000), titāna dioksīds (E171) un dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

Daxas ārējais izskats un iepakojums

Daxas 500 mikrogramu apvalkotās tabletes ir dzeltenas, D burta formas apvalkotās tabletes ar iespaidumu „D” vienā pusē.

Iepakojumā ir 10, 14, 28, 30, 84, 90 vai 98 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

Ražotājs

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

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Polska

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>