



















Összesen 2690-betegen választottak be és randomizáltak két kiegészítő, egy évig tartó vizsgálatba (M2-111 és M2-112). Ellentétben a két, megerősítő jellegű vizsgálatban, a betegek beválasztásának nem volt kritériuma a kórtörténetben szereplő krónikus bronchitis és a COPD exacerbáció. A roflumilaszttal kezelt betegek közül 809 (61%) használt inhalációs kortikoszteroidokat, míg a LABA és a teofillin használata tiltott volt. A napi egyszeri roflumilaszt 500 mikrogramm szignifikánsan, átlagosan 51 ml-rel (bronchodilatátor előtti FEV<sub>1</sub>, p < 0,0001) és 53 ml-rel (bronchodilatátor utáni FEV<sub>1</sub>, p < 0,0001) javította a légzésfunkciót a placebohoz képest. A roflumilaszt nem csökkentette szignifikánsan az exacerbációk (protokollban meghatározott) arányát az individuális vizsgálatokban (relatív kockázatsökkenés: 13,5% az M2-111 vizsgálatban és 6,6% az M2-112 vizsgálatban; p = nem szignifikáns). A nemkívánatos események aránya független volt az egyidejű inhalációs kortikoszteroid kezeléstől.

Két, hat hónapig tartó szupportív vizsgálatban (M2-127 és M2-128) olyan betegeket választottak be, akiknek a vizsgálat megkezdését megelőző, minimum 12 hónapos kórtörténetében COPD szerepelt. Mindkét vizsgálatban közepesen súlyos vagy súlyos, nem reverzibilis légúti obstrukcióban szenvedő betegek vettek részt, akiknek a FEV<sub>1</sub>-értéke a várható 40% - 70%-a volt. A roflumilaszt- vagy placebo-kezelést kiegészítésként alkalmazták a folyamatos, tartós hatású bronchodilatátor-kezelés mellett. Az M2-127 vizsgálatban ez szalmeterol, az M2-128 vizsgálatban tiotropium volt. A két, hat hónapig tartó vizsgálatban a bronchodilatátor előtti FEV<sub>1</sub> szignifikánsan, 49 ml-rel javult (elsődleges végpont, p < 0,0001) az M2-127 vizsgálatban alkalmazott szalmeterol-kezelés bronchodilatátor hatásán túl, illetve 80 ml-rel javult (elsődleges végpont, p < 0,0001) az M2-128 vizsgálatban alkalmazott tiotropium-kezelés bronchodilatátor hatásán túl.

Az RO-2455-404-RD egy <50%-os kiindulási (bronchodilatátor előtti) FEV<sub>1</sub> értékű, és várhatóan normális és gyakori exacerbációs kórtörténetű COPD-s betegek körében végzett egyéves vizsgálat volt. A vizsgálat placeboval összehasonlítva értékelte a roflumilaszt COPD exacerbáció arányra gyakorolt hatását fix LABA és inhalációs kortikoszteroid kombinációkkal kezelt betegeknél. Összesen 1935 beteget randomizáltak kettős-vak gyógyszeres kezelésre, és körülbelül 70%-uk használt tartós hatású muszkarin antagonistát (LAMA) is a vizsgálat során. Az elsődleges végpont a közepesen súlyos vagy súlyos COPD exacerbációk arányának betegenkénti és évenkénti csökkenése volt. A súlyos COPD exacerbációk és a FEV<sub>1</sub> változások arányát elsőfajú másodlagos végpontokként értékelték.

2. táblázat Az RO-2455-404-RD vizsgálat COPD exacerbációs végpontjainak összefoglalása

exacerbációs kategória	analízis módja	roflumilaszt (N=969) arány (n)	placebo (N=966) arány (n)	roflumilaszt/placebo arány			2-oldalas p-érték
				arányszám	változás (%)	95%-os CI	
közepesen súlyos vagy súlyos	Poisson regresszió	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753, 1,002	0,0529
mérsékelt	Poisson regresszió	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775, 1,078	0,2875
súlyos	Negatív binomiális regresszió	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601, 0,952	0,0175

Az exacerbációk placebohoz viszonyított csökkenésének tendenciája volt megfigyelhető a roflumilaszttal 52 hétig kezelt betegek között, ami nem érte el a statisztikai szignifikanciát (2. táblázat). Binomiális regressziós modellt alkalmazó, előre meghatározott érzékenységi analízis statisztikailag szignifikáns, -14,2%-os (arányszám: 0,86; 95%-os CI: 0,74–0,99) különbséget mutatott.

A protokoll szerinti Poisson regressziós analízisnek és a kieső Poisson regresszió kezelni szándékozottak analízisére gyakorolt nem szignifikáns érzékenysége arányszámait sorrendben 0,81 (95%-os CI: 0,69-0,94) és 0,89 (95%-os CI: 0,77-1,72) voltak.

Csökkenést értek el az egyidejűleg LAMA-val kezelt alcsoportjában (arányszám 0,88 95%-os CI: 0,75-1,04) és a LAMA-val nem kezelt alcsoportjában (arányszám 0,83 95%-os CI: 0,62-1,12).

A súlyos exacerbációk aránya 0,24 per/év aránnyal csökkent a teljes betegpopulációban (arányszám: 0,76; 95%-os CI 0,60-0,95), szemben a placebóval kezelt betegeknél észlelt 0,32 per beteg/év aránnyal. Hasonló csökkenést értek el a LAMA-val egyidejűleg kezelt betegek alcsoportjában (arányszám: 0,77; 95%-os CI: 0,60–0,99) és a LAMA-val nem kezelt alcsoportjában (arányszám: 0,71; 95%-os CI: 0,42–1,20).

A roflumilaszt 4 hét után javította a légzésfunkciót (fennmaradt 52 hétig). A bronchodilatátor utáni FEV<sub>1</sub> a roflumilaszt csoportnál 52 ml-rel nőtt (95%-os CI: 40, 65 ml) és a placebo csoportnál 4 ml-rel csökkent (95%-os CI: -16,9 ml). A bronchodilatátor utáni FEV<sub>1</sub> statisztikailag szignifikáns, 56 ml-es javulást mutatott a roflumilaszt javára a placebóval szemben (95%-os CI: 38, 73 ml).

A kettős-vak kezelési periódus során a roflumilaszt csoportban az októl független halálozás 17 beteg (1,8%), míg a placebo csoportban 18 beteg (1,9%) volt, illetve a COPD exacerbációja miatt mindkét csoportban 7-7 beteg halt meg (0,7%). A kettős-vak kezelési periódus alatt legalább egy nemkívánatos eseményt tapasztaló betegek aránya a roflumilaszt- és placebo csoportban sorrendben 66,9% (648 beteg), illetve 59,2% (572 beteg) volt. Az RO-2455-404-RD vizsgálatban roflumilasznál megfigyelt mellékhatások összhangban voltak a 4.8 pontban már feltüntetettekkel.

A roflumilaszt csoportban (27,6%) több beteg hagyta abba valamilyen okból a vizsgálati gyógyszerelést, mint a placebo csoportban (19,8%) (kockázati arány 1,40; 95%-os CI: 1,19–1,65). A vizsgálat megszakításának fontosabb okai a hozzájárulás visszavonása és a jelentett nemkívánatos események voltak.

#### Gyermekpopuláció

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a roflumilaszt vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségtől krónikus obstruktív tüdőbetegségben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A roflumilaszt az emberi szervezetben jelentős mértékben metabolizálódik, egy fő farmakológiailag aktív metabolit, a roflumilaszt N-oxid képződésével. Mivel *in vivo* a PDE4 gátláshoz a roflumilaszt és a roflumilaszt N-oxid egyaránt hozzájárul, a farmakokinetikai értékelések a teljes PDE4-gátló aktivitáson (azaz a teljes roflumilaszt és roflumilaszt N-oxid-expozíción) alapulnak.

#### Felszívódás

A roflumilaszt abszolút biohasznosulása 500 mikrogramm *per os* dózist követően körülbelül 80%. A roflumilaszt maximális plazmakoncentrációja éhomi állapotban jellemzően körülbelül egy órával (szélsőértékek: 0,5-2 óra) a bevétel után alakul ki. Az N-oxid metabolit körülbelül nyolc óra (szélsőértékek: 4-13 óra) után éri el a maximális koncentrációt. Az étkezés nem befolyásolja a PDE4-gátló aktivitást, de egy órával meghosszabbítja a roflumilaszt maximális koncentrációjának kialakulásáig eltelt időt ( $t_{max}$ ), és körülbelül 40%-kal csökkenti a  $C_{max}$ -értéket. Jóllehet a roflumilaszt N-oxid  $C_{max}$ - és  $t_{max}$ -értékét nem befolyásolja.

#### Eloszlás

A roflumilaszt és N-oxidjának plazmafehérje kötődése körülbelül 99%, illetve 97%. Az egyszeri 500 mikrogramm roflumilaszt adag megoszlási térfogata kb. 2,9 l/kg. Fizikai-kémiai tulajdonságai miatt a roflumilaszt egerben, hörcsögben és patkányban gyorsan eljut a szervekhez és szövetekhez, beleértve a zsírszöveteket is. A korai eloszlási fázist, amelyet jelentős szöveti penetráció jellemez, egy jelentős eliminációs fázis követi a zsírszövetekből, amely nagy valószínűséggel az anyavegyület roflumilaszt N-oxiddá történő kifejezett lebomlásának köszönhető. Ezek, a radioaktív izotóppal jelzett roflumilasztal kezelt patkányokkal elvégzett vizsgálatok azt is jelzik, hogy a hatóanyag csekély mértékben jut át a vér-

agy gáton. Nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a roflumilaszt vagy metabolitjai felhalmozódnak vagy visszamaradnak a szervekben és a zsírszövetekben.

### Biotranszformáció

A roflumilaszt az I. fázisú (citokróm P450) és a II. fázisú (konjugáció) reakciók eredményeként nagymértékben metabolizálódik. Az emberi plazmában megfigyelt fő metabolit az N-oxid metabolit. Az N-oxid metabolit plazma AUC értéke átlagosan körülbelül 10-szer nagyobb, mint a roflumilaszt plazma AUC értéke. Így *in vivo* az N-oxid metabolit adja a teljes PDE4-gátló aktivitás legjelentősebb részét.

Az *in vitro* vizsgálatok és a klinikai kölcsönhatás vizsgálatok arra utalnak, hogy a roflumilaszt N-oxid metabolittá való átalakulását a CYP1A2 és 3A4 izoenzimek katalizálják. A humán máj mikroszómákkal kapott további *in vitro* eredmények alapján a roflumilaszt és a roflumilaszt N-oxid terápiás plazmakoncentrációban nem gátolják a CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, ill. 4A9/11 izoenzimeket. Ezért kicsi a valószínűsége, hogy kölcsönhatásba lépnek a P450 enzimek által metabolizált anyagokkal. Emellett az *in vitro* vizsgálatok nem jelezték a CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, ill. 3A4/5 izoenzimek indukcióját, mindössze azt igazolták, hogy a roflumilaszt a CYP2B6 gyenge induktora.

### Elimináció

Rövid intravénás roflumilaszt infúziót követően a plazma-clearance kb. 9,6 l/óra. Egy *per os* adag után a roflumilaszt és N-oxid metabolitjának hatásos plazma felezési ideje sorrendben körülbelül 17 és 30 óra (medián érték). A roflumilaszt és N-oxid metabolitjának egyensúlyi plazmakoncentrációja napi egyszeri adagolás esetén körülbelül 4 nap alatt alakul ki a roflumilaszt és 6 nap alatt a roflumilaszt N-oxid esetén. Radioaktív izotóppal jelzett roflumilaszt intravénás vagy *per os* alkalmazását követően a radioaktivitásnak kb. 20%-a volt visszanyerhető a székletből, 70%-a pedig a vizeletből, inaktív metabolitok formájában.

### Linearitás/Non-linearitás

A roflumilaszt és N-oxid metabolitjának farmakokinetikája a 250-1000 mikrogrammos adagok közé eső tartományban dóziszfüggő.

### Különleges betegcsoportok

Időseknel, nőknél és nem fehéreknel a teljes PDE4-gátló aktivitás megnövekedett. Dohányosoknál a teljes PDE4-gátló aktivitás kis mértékben lecsökkent. Ezen változások egyike sem volt klinikailag jelentősnek tekinthető. Ezeknél a betegeknél nincs szükség az adag módosítására. Bizonyos faktorok kombinációja (pl. feketebőrű, nemdohányzó nők) az expozíció növekedéséhez és tartós intoleranciához vezethet. Ilyen esetben, a roflumilaszt-kezelést felül kell vizsgálni (lásd 4.4 pont).

Az RO-2455-404-RD vizsgálatban a nem kötött frakcióból *ex vivo* meghatározott teljes PDE4-gátló aktivitást a legalább 75 éves betegeknél 15%-kal nagyobbak, illetve a 60 kg-nál kisebb kezdeti testtömegű betegeknél 11%-kal nagyobbak találták, mint a teljes populációnál (lásd 4.4 pont).

### Vesekárosodás

A teljes PDE4-gátló aktivitás súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél 9%-kal csökkent (kreatinin-clearance 10-30 ml/perc). Az adagolás módosítására nincs szükség.

### Májkárosodás

A naponta egyszer adott roflumilaszt 250 mikrogramm farmakokinetikáját 16 enyhe, ill. közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh A és B stádium) szenvedő betegeknél vizsgálták. Ezeknél a betegeknél, a teljes PDE4-gátló aktivitása kb. 20%-kal nőtt a Child-Pugh A stádiumú betegeknél és kb. 90%-kal Child-Pugh B stádiumú betegeknél. A szimulációk arra utalnak, hogy dózis arányosság áll fenn a roflumilaszt 250 és 500 mikrogramm között enyhe, ill. közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. Child-Pugh A stádiumú betegeknél óvatosságra van szükség (lásd 4.2 pont). Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban (Child-Pugh B vagy C stádium) szenvedő betegek nem szedhetik a roflumilasztot (lásd 4.3 pont).

### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Immunotoxikus, bőr allergizáló, illetve fototoxikus hatásra nincs bizonyíték.

Patkányokban mellékhere toxicitással összefüggő, enyhe fertilitás-csökkenést figyeltek meg a hímeknél. Más rágcsálóknál, illetve nem rágcsáló fajoknál, például majmokban az alkalmazott nagy adagok ellenére sem tapasztaltak mellékhere toxicitást, illetve az ondó paramétereinek megváltozását.

Patkányokkal végzett, embrionális-magzati fejlődést értékelő, két vizsgálat közül az egyikben azt figyelték meg, hogy anyai toxicitást okozó adagok esetében nagyobb volt a koponyacsont inkomplett csontosodásának incidenciája. Patkányokkal végzett három, fertilitási és embriofoetális fejlődési vizsgálat közül az egyikben posztimplantációs veszteséget figyeltek meg. Nyulaknál nem észleltek posztimplantációs veszteséget. Egereknél a vemhesség megnyúlását figyelték meg.

Ezeknek az eredményeknek a jelentősége emberben nem ismert.

A biztonságossági farmakológiai és toxikológiai vizsgálatokban észlelt leginkább releváns felismerések a klinikai alkalmazásra szántnál magasabb dózisok és expozíció esetén fordultak elő.

Ezek a mellékhatások főként gastrointestinalis hatások (pl. hányás, fokozott gyomornedvtermelés, gyomor eróziók, bélgyulladás) és cardialis hatások (vagyis kutyáknál fókális vérzések, hemosziderin lerakódások valamint a jobb pitvar lympho-histiocytás infiltrációja, és patkányoknál, tengerimalacoknál és kutyáknál csökkent vérnyomás és emelkedett szívfrekvencia).

Ismételt dózistoxicitási és karcinogenitás vizsgálatokban a rágcsálókra jellemző ornyálkahártya toxicitást figyeltek meg. Ez a hatás úgy tűnik, egy ADCP (4-amino-3,5-diklór-piridin) N-oxid intermedierek köszönhető, amely speciálisan rágcsálók olfactoricus nyálkahártyájában képződik, és ezekben a fajokban (pl. egér, patkány és hörcsög) speciális affinitással kötődik.

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

#### Mag

Laktóz-monohidrát  
Kukoricakeményítő  
Povidon (K90)  
Magnézium-sztearát

#### Bevonat

Hipromellóz  
Makrogol 4000  
Titán-dioxid (E171)  
Sárga vas-oxid (E172)

### 6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

### 6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

#### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

#### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

PVC/PVDC alumínium buboréksomagolás, 10 db, 30 db, ill. 90 db filmtablettát tartalmazó dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

#### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Nincsenek különleges előírások.

### **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svédország

### **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/11/668/001-003

### **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. február 28.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. április 24.

### **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A készítményről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Takeda GmbH  
Oranienburg gyártóhely  
Lehnitzstrasse 70-98  
D-16515 Oranienburg  
Németország

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- Az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Amennyiben az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben lehet benyújtani.

### **• Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának egyeztetnie kell az illetékes nemzeti hatósággal a frissített tájékoztató anyag tartalmát és formátumát.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden egészségügyi szakember, aki várhatóan Dalirespet fog felírni, megkapja a frissített tájékoztató csomagot.

A tájékoztató csomagnak a következőket kell tartalmaznia:

- A Daliresp Alkalmazási előírása és Betegtájékoztatója.
- Orvosoknak szóló tájékoztató anyag.
- A betegkártya másolatai, amelyet a betegeknek vagy a gondozóknak kell adni, még mielőtt a Dalirespet megkapják.

Az orvosoknak készülő tájékoztató anyagnak a következő főbb pontokra vonatkozó információkat kell magába foglalnia:

- Az elfogadott specifikus javallatot.
- Azt a tényt, hogy a Daliresp az elfogadott indikációtól eltérő javallatban nem alkalmazható COPD-s betegek kezelésére, illetve, azt, hogy asztmában vagy alfa-1-antitripszin hiányban szenvedő betegeknek szintén nem adható.
- Annak szükségességét, hogy a betegeket tájékoztatni kell a Daliresp kockázatairól és a biztonságos alkalmazásra vonatkozó óvintézkedésekről, beleértve:
  - A sovány betegek esetében a testtömegcsökkenés kockázatát és a testtömeg ellenőrzésének szükségességét minden egyes kontroll során valamint azt, hogy tisztázatlan eredetű és klinikailag jelentős testtömegcsökkenés esetében a kezelést abba kell hagyni. A betegeknek tájékoztatni kell, hogy rendszeresen ellenőrizzék testtömegüket és, hogy jegyezzék fel testtömegüket a betegkártyára.
- Pszichiátriai kórképek kockázatát (pl. álmatlanság, szorongás, depresszió) a Daliresppel kezelt betegeknél, illetve az öngyilkosság esetleges kockázatát. Ritka esetekben öngyilkossági gondolatokat és magatartást, beleértve a beteljesített öngyilkosságot is, figyeltek meg általában a kezelés első heteiben olyan betegeknél, akiknek kórtörténetben volt, vagy nem volt depresszió. Pszichiátriai tünetekkel rendelkező betegeknél, vagy azoknál a betegeknél, akiknek kórtörténetében depresszió fordult elő, a kezelőorvosnak fokozottan mérlegelnie kell ennek a kezelésnek az előny-kockázat arányát. A Daliresp nem ajánlott olyan betegeknél, akiknek kórtörténetében öngyilkossági gondolat vagy öngyilkos magatartással társult depresszió fordul elő. Ha a betegnél pszichiátriai tünetek jelentkeznek, vagy azok rosszabbodnak, illetve öngyilkossági gondolatot vagy öngyilkossági kísérletet észlelnek, a Daliresp-kezelés abbahagyása ajánlott.
- A betegeket és a gondozókat figyelmeztetni kell, hogy számoljanak be minden, a beteg viselkedésében vagy hangulatában bekövetkezett változásról, illetve öngyilkossági gondolatról.
- A malignus tumorok lehetséges kockázatát és tapasztalat hiányát olyan betegeknél, akiknek a kórtörténetében rákos megbetegedés szerepel. A Daliresp-kezelést nem szabad elkezdni, illetve abba kell hagyni daganatos betegeknél (kivéve bazálsejtes karcinóma).
- Az expozíció növekedés előfordulhat bizonyos populációban és megnövelheti a tartós intolerancia kockázatát:
  - Különleges populációk, akik emelkedett PDE4 gátlással rendelkeznek, pl. feketebőrű, nemdohányzó nők;
  - CYP1A2/2C19-gátlókkal (mint fluvoxamin és a cimetidin) vagy a CYP1A2/3A4-gátlókkal (mint az enoxacin) egyidejűleg kezelt betegek.
- A fertőzések lehetséges kockázatát: A Daliresp-kezelés nem kezdhető meg, vagy a kezelést abba kell hagyni súlyos heveny fertőző megbetegedésekben. A látens fertőzésekben (például tuberculosis, vírusos hepatitis vagy herpes vírusfertőzés) szenvedő betegekkel kapcsolatosan korlátozottak a tapasztalatok.



- A tapasztalat hiányát HIV fertőzésben vagy aktív hepatitisben, súlyos immunológiai betegségekben (pl. sclerosis multiplex, lupus erythematosus, multifocalis leukoencephalopathia) szenvedő betegeknél vagy immunszuppresszív terápiában részesülő betegeknél (kivéve a rövid ideig alkalmazandó szisztémás kortikoszteroid kezelést) és, hogy a Daliresp-kezelést ezeknél a betegeknél nem szabad elkezdni vagy abba kell hagyni.
- A lehetséges szívbetegségek kockázatát. Pangásos szívelégtelenségben (NYHA III. és IV. stádium) szenvedő betegeket nem vizsgáltak, ezért az ilyen betegek kezelése nem javasolt.
- A korlátozott vagy hiányzó információkat májkárosodásban szenvedő betegeknél. A Daliresp közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban (Child-Pugh B vagy C stádium) szenvedő betegeknél ellenjavallt. A klinikai adatok nem elegendőek ahhoz, hogy az adagolás módosítására vonatkozó ajánlást lehessen tenni és ezért óvatosságra van szükség enyhe májkárosodásban (Child-Pugh A stádium) szenvedő betegek esetén.
- A teofillinrel való kombinációt alátámasztó klinikai adatok hiányát és azt, hogy ez a kombináció nem ajánlott.

### **Betegkártya**

A betegkártyának a következő főbb pontokat kell tartalmazni:

Tájékoztatni kell a kezelőorvost, hogy ha a kórtörténetükben a következő kórállapotok valamelyike előfordult:

- rákos megbetegedés,
- álmatlanság, szorongás, depresszió, öngyilkossági gondolat vagy öngyilkos magatartás,
- sclerosis multiplex vagy SLE,
- tuberculosis fertőzés, herpes, hepatitis, HIV.

A betegek vagy gondozóik tájékoztassák a kezelőorvost, ha a betegnél a következőkre utaló tünetek alakulnak ki:

- álmatlanság, szorongás, depresszió, viselkedésbeli vagy hangulati változások, öngyilkossági gondolat vagy öngyilkos magatartás,
- súlyos fertőzés.

A betegeknek tájékoztatniuk kell a kezelőorvost, ha bármilyen egyéb gyógyszert szednek.

A Daliresp testtömegcsökkenést okozhat, a betegeknek rendszeresen ellenőrizniük kell testtömegüket és fel kell írniuk a betegkártyára.

A betegkártyán kell lennie egy olyan területnek, ahol a betegek feljegyezhetik testtömegüket és a testtömegmérés dátumát, és meg kell kérni őket arra, hogy minden kontrollra hozzák magukkal a betegkártyát.

- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

<b>Leírás</b>	<b>Lejárati napja</b>
<p>ANX 2.1 – A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát egy hosszútávú, összehasonlító, megfigyeléses biztonságossági vizsgálat elvégzésére. Ez a vizsgálat legyen alkalmas az összmortalitás, fontosabb kardiovaszkuláris események, újonnan diagnosztizált rosszindulatú daganat, összes kórházi kezelés, légzőrendszeri betegséggel összefüggő kórházi kezelés, öngyilkosság vagy öngyilkossági kísérlet kórházi kezelése, újonnan diagnosztizált depresszió tuberculosis vagy virális hepatitis B vagy C eseteinek összehasonlítására roflumilaszttal kezelt és nem kezelt COPD-s betegekben.</p>	<p>Közbülső vizsgálati jelentések – minden egyes PSUR-ral</p> <p>Végő vizsgálati jelentés 2021. 03. 31-ig</p>

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

**A. CÍMKESZÖVEG**

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### A BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZA

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Daliresp 500 mikrogramm filmtabletta  
Roflumilaszt

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

500 mikrogramm roflumilaszt tablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a mellékelt betegájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 db filmtabletta  
30 db filmtabletta  
90 db filmtabletta

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svédország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Daliresp 500 mikrogramm

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Daliresp 500 mikrogramm tableta  
Roflumilaszt

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

AstraZeneca AB

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt



## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Daliresp 500 mikrogramm filmtabletta

Roflumilaszt

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mely az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet, még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt, bármilyen, lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Daliresp és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Daliresp szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Dalirespet?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Dalirespet tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Daliresp és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Daliresp roflumilaszt hatóanyagot tartalmaz, amely egy úgynevezett foszfodiészteráz-4-gátló gyulladáscsökkentő gyógyszer. A roflumilaszt csökkenti a foszfodiészteráz-4 – a szervezet sejtjeiben természetesen előforduló fehérje – aktivitását. Amikor ennek a fehérjének az aktivitása csökken, akkor enyhül a gyulladás a tüdőben. Segít megállítani a légutak beszűkülését, amely **krónikus elzáródásos tüdőbetegség (COPD)** esetén fordul elő. Így a Daliresp enyhíti a légzési problémákat.

A Dalirespet súlyos COPD fenntartó kezelésére alkalmazzák olyan felnőtteknél, akiknek COPD-s tünetei korábban gyakran rosszabbodtak (fellángolásnak nevezik), és akiknek tartós hörghurutja van. A COPD egy krónikus tüdőbetegség, amely a légutak beszűkülését (elzáródás), az apró hörgőcskék falainak megduzzadását és irritációját (gyulladás) okozza. Ez olyan tünetekhez vezet, mint a köhögés, sípoló légzés, mellkasi szorító érzés, illetve nehézlégzés. A Dalirespet hörgőtágítókkal együtt alkalmazzák.

#### 2. Tudnivalók a Daliresp szedése előtt

##### Ne szedje a Dalirespet:

- ha allergiás a roflumilasztra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha középsúlyos vagy súlyos máj problémái vannak.

##### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Daliresp szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

### Hirtelen kialakuló légzési nehézség

A Daliresp nem alkalmas a hirtelen kialakuló légzési nehézségek (heveny hörgőgörcs) kezelésére. A hirtelen kialakuló fulladási rohamok enyhítése érdekében nagyon fontos, hogy kezelőorvosa egy másik gyógyszert írjon fel Önnek, amit mindig magánál hord a roham elmulasztása érdekében. A Daliresp ilyen helyzetben nem segít.

### Testsúly

Rendszeresen ellenőriznie kell testsúlyát. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a gyógyszer szedése közben nem tervezett testsúlycsökkenést észlel (ami nem diéta vagy testmozgás következménye).

### Egyéb betegségek

A Daliresp nem ajánlott, ha Önnél a következő betegségek közül egyik vagy több jelen van:

- súlyos immunológiai betegség például HIV fertőzés, szklerózis multiplex (SM), lupusz eritematózus (LE), progresszív multifokális leukoencefalopátia (PML),
- súlyos heveny fertőző betegségek például tuberkulózis vagy heveny májgyulladás,
- rák (kivéve a bazálsejtes daganatos betegséget, ez egy lassú növekedésű bőrrák típus),
- illetve a szív működés súlyos romlása

Ezen kórállapotok esetén nem állnak rendelkezésre megfelelő tapasztalatok a Daliresp alkalmazásáról. Ha a fenti betegségek bármelyikét diagnosztizálták Önnél, feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát.

Szintén kevés tapasztalat áll rendelkezésre tuberkulózisban, vírusos májgyulladásban, herpesz vírusfertőzésben vagy övsömörben szenvedő betegek esetében. Beszéljen kezelőorvosával, ha ezen betegségek egyikében szenved.

### Tünetek, melyeket ismernie kell

Előfordulhat, hogy a Daliresp-kezelés első heteiben hasmenés, émelygés, hasi fájdalom vagy fejfájás jelentkezését észleli. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezek a mellékhatások nem múlnak el a kezelés első hetei után.

A Daliresp nem ajánlott olyan betegeknek, akiknek kórtörténetében öngyilkossági gondolattal vagy magatartással társult depresszió fordul elő. Tapasztalhat még álmoságot, szorongást, idegességet vagy depressziós hangulatot. Mielőtt elkezdene szedni a Dalirespet, tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármely ilyen jellegű tünettől szenved, és minden egyéb, egyidejűleg alkalmazott gyógyszeréről is, mivel néhány közülük növelheti ezeknek a mellékhatásoknak a lehetőségét. Önnek vagy gondozójának haladéktalanul értesítenie kell az Ön orvosát, ha Önnek bármilyen viselkedésbeli vagy hangulatváltozása és bármilyen öngyilkossági gondolata van.

### **Gyermekek és serdülők**

A Dalirespet gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők nem szedhetik.

### **Egyéb gyógyszerek és a Daliresp**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, főképpen a következőkről:

- teofillin tartalmú gyógyszer (légúti betegségek kezelésére szolgáló gyógyszer) vagy
- immunológiai betegségek kezelésére szolgáló gyógyszer, pl. metotrexát, azatioprin, infliximab, etanercept vagy hosszú ideje szájon át szedett kortikoszteroidok.
- fluvoxamint (szorongásos betegségek és depresszió kezelésére szolgáló gyógyszer), enoxacint (baktériumok okozta fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszer vagy cimetidint (gyomorfekély vagy gyomorfégés kezelésére szolgáló gyógyszer) tartalmazó gyógyszer.

A Daliresp hatását csökkentheti, ha rifampicinnel (egy antibiotikum) vagy fenobarbitállal, karbamazepinnel vagy fenitoinnal (általában epilepszia kezelésére felírt gyógyszerek) szedi együtt. Kérje ki kezelőorvosa tanácsát!

A Dalirespet lehet egyidejűleg szedni a COPD kezelésére alkalmazott egyéb gyógyszerekkel, például inhalációs vagy szájon át alkalmazott kortikoszteroidokkal vagy hörgőtágítókkal. A kezelőorvos tanácsa nélkül ne hagyja abba ezeknek a gyógyszereknek a használatát, illetve ne csökkentse az adagjukat.

### **Terhesség és szoptatás**

Ne szedje a Dalirespet, ha terhes vagy terhességet tervez, ha úgy gondolja, hogy teherbe esett, illetve ha szoptat. Ezen gyógyszerrel való kezelés során nem eshet teherbe, és a kezelés során hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia, mert a Daliresp káros lehet a magzatra.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Daliresp nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

### **A Daliresp laktózt tartalmaz**

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

## **3. Hogyan kell szedni a Dalirespet?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja naponta egy 500 mikrogrammos tablettát.

A tablettát egy kevés vízzel kell lenyelni. Ezt a gyógyszert étellel vagy étkezéstől függetlenül is beveheti. A tablettát minden nap ugyanabban az időben vegye be!

Előfordulhat, hogy a Dalirespet több hétig kell szednie, amíg kedvező hatása jelentkezik.

### **Ha az előírtnál több Dalirespet vett be**

Ha az előírtnál több tablettát vett be, a következő tüneteket tapasztalhatja: fejfájás, hányinger, hasmenés, szédülés, szívdobogás-érzés, szédülékenység, hideg verejtékezés és alacsony vérnyomás. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ha lehetséges, vigye magával gyógyszerét és ezt a betegtájékoztatót.

### **Ha elfelejtette bevenni a Dalirespet**

Ha elfelejti bevenni a tablettát a szokásos időben, akkor vegye be a tablettát, amint eszébe jut, ugyanazon a napon! Ha egy teljes napig elfelejti bevenni a Daliresp tablettát, akkor a következő napon folytassa a következő szokásos tablettával. Folytassa a gyógyszer szedését a szokásos időpontokban! Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására!

### **Ha idő előtt abbahagyja a Daliresp szedését**

Fontos, hogy egészen addig folytassa a Daliresp szedését, amíg kezelőorvosa előírja Önnek, még akkor is, amikor már tünetmentes, annak érdekében, hogy folyamatosan segítsen megőrizni a légzésfunkcióját.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Hasmenést, hányingert, gyomorfájást vagy fejfájást tapasztalhat Daliresp-kezelés első hetében. Beszéljen kezelőorvosával, ha ezek a tünetek nem múlnak el a kezelés első heteiben.

Néhány mellékhatás súlyos lehet. Klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően ritka esetekben öngyilkossági gondolatot és öngyilkos magatartást (beleértve az öngyilkosságot) jelentettek. Kérjük, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben öngyilkossági gondolatai lennének. Tapasztalhat még álmatlanságot (gyakran), szorongást (nem gyakran), idegességet (ritkán), pánikrohamot (ritkán) vagy depressziós hangulatot (ritkán).

Nem gyakori esetekben allergiás reakciók jelentkezhetnek. Az allergiás reakciók érinthetik a bőrt és ritka esetekben a szemhéj, az arc, az ajkak és a nyelv duzzanatát okozhatják, mely esetleg légzési nehézséghez és/vagy a vérnyomás eséséhez és felgyorsult szívveréshez vezethet. Allergiás reakció esetén hagyja abba a Daliresp szedését, és azonnal forduljon kezelőorvosához, vagy menjen a legközelebbi kórház sürgősségi osztályára. Vigye magával minden gyógyszerét és ezt a betegájékoztatót, valamint jelenlegi gyógyszereiről adjon teljeskörű információt.

Egyéb mellékhatások között szerepelnek a következők:

#### **Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb egyet érinthetnek)**

- hasmenés, hányinger, gyomorfájdalom,
- testsúlycsökkenés, étvágycsökkenés,
- fejfájás.

#### **Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb egyet érinthetnek)**

- reszketés, forgó jellegű szédülés (vertigo), szédülés,
- gyors vagy szabálytalan szívverés érzése (palpitáció),
- gyomorhurut, hányás,
- a gyomorsav visszafolyása a nyelőcsőbe (reflux), emésztési zavar,
- bőrkiütés,
- Izomfájdalom, izomgyengeség vagy izomgörcsök,
- hátfájás,
- gyengeség vagy fáradtságérzés, rossz közérzet.

#### **Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb egyet érinthetnek)**

- férfiaknál az emlők megnagyobbodása,
- csökkent ízézés,
- légúti fertőzések (kivéve a tüdőgyulladást),
- véres széklet, székrekedés,
- a máj- vagy izomenzimek szintjének megemelkedése (vérvizsgálat alapján),
- bőrreakciók (csalánkiütés).

#### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt, bármilyen, lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Dalirespet tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és buborékcsomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, Felh.) után ne szedje a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Daliresp

- A készítmény hatóanyaga a roflumilaszt. 500 mikrogramm roflumilaszt filmtablettánként (tablettánként).
- Egyéb összetevők:
  - Mag: laktóz-monohidrát, kukoricakeményítő, povidon (K90), magnézium-sztearát.
  - Bevonat: hipromellóz, makrogol 4000, titán-dioxid (E171) és sárga vas-oxid (E172).

### Milyen a Daliresp külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Daliresp 500 mikrogramm filmtabletta sárga, D alakú, egyik oldalán „D” jelzésű filmtabletta. 10 db, 30 db, ill. 90 db filmtablettacsomagolásonként.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svédország

### Gyártó

Takeda GmbH  
Oranienburg gyártóhely  
Lehnitzstraße 70-98  
16515 Oranienburg  
Németország

A készítményhez kapcsolódó kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

### 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

### Nederland

AstraZeneca BV

Tel: +49 41 03 7080

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 9 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.