



















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 ilgus 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> ievērojami uzlabojās pēc vienlaikus terapijas ar salmeterolu pētījumā M2-127 -par 49 ml (primārais galauzstādījums, p<0,0001) un par 80 ml (primārais galauzstādījums, 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) FEV<sub>1</sub> <50% no paredzētas normas un biežām slimības paasinājuma epizodēm anamnēzē. Pētījumā tika novērtēta roflumilasta iedarbība uz HOPS paasinājumu pakāpi pacientiem, kuri tika ārstēti ar ilgstošas darbības B<sub>2</sub> 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 FEV<sub>1</sub> rādītāja tika vērtēti kā sekundārie mērķa kritēriji.

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

Paasinājuma kategorija	Analīzes modelis	Roflumilast (N=969) Sastopamības (n)	Placebo (N=966) Sastopamības (n)	Roflumilasta/Placebo attiecība			2-pusēja p vērtība
				Sastopamības rādītāju attiecība	Izmaiņas (%)	95% TI	
Vidēji smaga vai smaga	Puasona regresija	0,905 (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 samazināšanās 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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 dubultklās 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 dubultklās 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 saistība 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.

#### Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no 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, kāmjiem 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 ar 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. Nav domājams, ka šīm atšķirībām ir klīniska nozīme. 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-R1, salīdzinot ar kopējo populāciju, kopējā FDE4 inhibējošā aktivitāte, kura noteikta no *ex vivo* nesajstītām frakcijām bija par 15% lielāka pacientiem  $\geq 75$  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 aktīviāte 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 pētījumiem par žurku embriofetālo attīstību, lietojot mātītei toksiskas devas tika konstatēta biežāka nepilnīga galvaskausa kaulu pārkaulošanās. Vienā no trim pētījumiem par žurku fertilitāti un embriofetālo attīstību, tika novērota grūtniecības pārtraukšanās postimplantācijas stadijā. Trušiem 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-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**

#### Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts  
Kukurūzas ciete  
Povidons (K90)  
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, 30 vai 90 apvalkotas 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/1/11/668/001-003

## **9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 28. februāris 2011

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 24. aprīlis 2015

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

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

Zāles vairs nav reģistrētas

## II PIELIKUMS

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

## A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Nosaukums un adrese

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

## B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

## C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē 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 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.

- **Riska mazināšanas papildu pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāaskaņo atjaunota izglītojošā materiāla saturs un forma ar atbildīgām valsts iestādēm.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina, ka pirms Daliresp parakstīšanas visiem ārstiem ir piegādāts atjaunots izglītojošs materiāls.

Izglītojošā materiālā jābūt iekļautiem sekojošiem dokumentiem:

- Daliresp zāļu apraksts un lietošanas instrukcija;
- Izglītojošs materiāls ārstam;
- Pacienta kartes kopija, kas tiek izsniegta pacientam vai veselības aprūpes speciālistam pirms Daliresp lietošanas.

Ārstam paredzētajā izglītojošā materiālā jāiekļauj sekojoša informācija:

- Specifiska indikācija ir apstiprināta.
- Fakts, ka Daliresp nav paredzēts obstruktīvas plaušu slimības (HOPS) ārstēšanai visiem pacientiem, bet ārpus apstiprinātās indikācijas, un nav paredzēts astmas pacientiem vai alfa-1-antitripsīna nepietiekamības gadījumā.
- Nepieciešams pacientus informēt par sekojošiem Daliresp lietošanas riskiem un piesardzības pasākumiem attiecībā uz drošu lietošanu:
- Pacientiem ar samazinātu ķermeņa masu ir ķermeņa masas samazināšanās risks un nepieciešams kontrolēt ķermeņa masu katras vizītes laikā. Neizskaidrojama vai klīniski nozīmīga ķermeņa masas zuduma gadījumā, Daliresp lietošana ir jāpārtrauc. Pacientiem jāiesaka regulāri kontrolēt ķermeņa masu pašiem un veikt atzīmes pacienta kartē.

Daliresp lietošana ir saistīta ar paaugstinātu psihisko traucējumu risku - bezmiegu, trauksmi, - depresiju un iespējamu pašnāvības risku. Retos gadījumos tika novērotas pašnāvības domas un uzvedība, t.sk. pabeigtas pašnāvības pacientiem ar un bez depresijas anamnēzē, parasti pirmajās ārstēšanas nedēļās. Ārstiem rūpīgi jāizvērtē šīs terapijas riska/ieguvumu attiecība, ja pacientiem ir kāds no šiem psihiskajiem simptomiem vai kuriem ir bijusi depresija. Pacientiem ar depresiju anamnēzē, kas saistīta ar pašnāvības domām vai mēģinājumiem Daliresp lietot nerekomendē. Ja pacienti cieš no jauniem psihiskiem simptomiem vai arī tie saasinās, vai pacientam tiek konstatētas pašnāvības domas vai mēģinājumi, ieteicams pārtraukt Daliresp lietošanu.

- Pacientiem un veselības aprūpes speciālistiem ir jālūdz ziņot par jebkādam pacienta garstāvokļa un uzvedības izmaiņām vai pašnāvības domām.
- Iespējamo ļaundabīgu audzēju risku un nepietiekamu pieredzi par Daliresp lietošanu pacientiem ar audzēju anamnēzē. Daliresp nedrīkst nozīmēt vai jāpārtrauc lietošana vēža pacientiem (izņemot bazālo šūnu karcinomu).
- Īpašās pacientu grupās var tikt novērots pagarināts darbības ilgums un pastāvīgas nepanesības risks:
  - Īpašās pacientu grupas, kurām ir paaugstināta FDE4 inhibīcija, piemēram, melnādainas nesmēķējošas sievietes;
  - Pacienti, kuri vienlaicīgi tiek ārstēti ar CYP1A2/2C19/3A4 inhibitoriem (piemēram, fluvoksamīnu un cimetidīnu), vai CYP1A2/3A4 inhibitoriem (piemēram, enoksacīnu).
- Iespējamo infekciju risku: Daliresp nedrīkst nozīmēt vai arī lietošana ir jāpārtrauc pacientiem ar smagām akūtām infekcijas slimībām. Nav pietiekamas pieredzes lietošanai pacientiem ar latentām infekcijām, piemēram, tuberkulozi, vīrusu hepatītu vai herpes vīrusu infekciju.
- Trūkst pieredzes par lietošanu pacientiem ar HIV infekciju vai aktīvu hepatītu, smagām imunoloģiskām saslimšanām (piemēram, multiplo sklerozi, sarkano vilkēdi, progresējošu



multifokālu leikoencefalopātiju) vai pacientiem, kuri saņem imūnsupresīvus medikamentus (izņemot īslaicīgas darbības sistēmiskos kortikosteroīdus) Šiem pacientiem ārstēšanu ar Daliresp nedrīkst uzsākt vai tā ir jāpārtrauc.

- Iespējamais kardiālais risks: pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju (NYHA 3. un 4. pakāpe) Daliresp lietošana nav pētīta un tādēļ nav rekomendējama.
- Nav pietiekamu datu par Daliresp lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Daliresp ir kontrindicēts pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (Child Pugh B vai C). Klīniskie dati tiek uzskatīti par nepietiekamiem, lai ieteiktu devas korekciju, un jāievēro piesardzība pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (Child Pugh A).
- Nav pieejami klīniskie dati par vienlaicīgu teofilīna lietošanu balstterapijai. Tādēļ vienlaikus ārstēšanu ar teofilīnu nerekomendē.

### **Pacienta karte**

Pacienta kartē jāiekļauj sekojoša informācija:

pacientam jāinformē ārsts par sekojošiem veselības traucējumiem, kas pacientam ir dotajā brīdī vai ir bijuši:

- vēzis;
- bezmiegs, nemiers, depresija, domas par pašnāvību vai rīcība;
- multipla skleroze vai sarkanā vilkēde;
- tuberkuloze, herpes vīrusa infekcija, hepatīts, HIV infekcija.

Pacientam vai viņa veselības aprūpes speciālistam jāinformē ārsts, ja pacientam attīstās sekojoši simptomi:

- bezmiegs, nemiers, depresija, uzvedības vai garastāvokļa izmaiņas, pašnāvības domas un rīcība;
- smaga infekcija.

Pacientam jāinformē ārsts par citu zāļu lietošanu.

Daliresp var izraisīt ķermeņa masas zudumu un pacientam regulāri jākontrolē sava ķermeņa masa un jāveic atzīmes pacienta kartē.

Pacienta kartē jābūt sadaļai, kurā pacients veic savas ķermeņa masas kontroles atzīmes, norādot datumu, kad fiksēta ķermeņa masa. Katras vizītes laikā ārsts pacientam var lūgt uzrādīt pacienta karti, kur veiktas ķermeņa masas atzīmes.

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

<b>Apraksts</b>	<b>Izpildes termiņš</b>
<p>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.</p>	<p>Pagaidu ziņojumi - ar katru PSUR</p> <p>Gala ziņojums līdz 31.03.2021</p>

Zāles vairs nav reģistrētas

**III PIELIKUMS**

**MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

Zāles vairs nav reģistrētas

**A. MARKĒJUMA TEKSTS**

Zāles vairs nav reģistrētas

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**Kastīte blisteriem**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Daliresp 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  
30 apvalkotās tabletes  
90 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 un vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

**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/1/11/668/001	10 apvalkotās tabletes
EU/1/11/668/002	30 apvalkotās tabletes
EU/1/11/668/003	90 apvalkotās tabletes

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Daliresp 500 mikrogrami

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**Blisteris**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Daliresp 500 mikrogrami tabletes  
roflumilast

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

AstraZeneca AB

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

LOT

**5. CITA**

Zāles vairs nav reģistrētas

**B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

Zāles vairs nav reģistrētas



## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

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

#### **1. Kas ir Daliresp un kādam nolūkam tās lieto**

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

Daliresp lieto smagas HOPS ārstēšanai 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. Daliresp lieto papildus bronhodilatatoriem.

#### **2. Kas jāzina pirms Daliresp lietošanas**

##### **Nelietojiet Daliresp 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 Daliresp lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

##### Pēkšņas elpas trūkuma lēkmes

Daliresp 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. Daliresp Jums šajos gadījumos nepalīdzēs.

## Ķermeņa 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

Daliresp 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, tuberkuloze vai akūts hepatīts;
  - vēzis (izņemot bazālo šūnu karcinomu- lēni augošu ādas vēža tipu); vai
  - smagi sirds darbības traucējumi.
- Nav pietiekamas pieredzes par Daliresp 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 Daliresp 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 Daliresp lietot nerekomendē. Jums var būt arī bezmiegs, trauksme, nervozitāte vai depresīvs noskaņojums. Pirms uzsākat ārstēšanos ar Daliresp, 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 ārstu, ja Jums ir depresīvas garastāvokļa izmaiņas vai, ja Jums rodas pašnāvības domas.

## Bērni un pusaudži

Daliresp nedrīkst lietot bērni un pusaudži līdz 18 gadu vecumam.

## Citas zāles un Daliresp

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, azatiopriņu, 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).

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

Daliresp 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

Nelietojiet Daliresp, ja Jūs esat grūtniece vai plānojat grūtniecību, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti. Kamēr tiek ārstēta ar šīm zālēm, Jums nedrīkst iestāties grūtniecība, turklāt šajā laikā Jums jāizmanto efektīva

kontracepcijas metode, jo Daliresp varkaitēt nedzimušajam bērnam.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Daliresp neietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

### **Daliresp satur laktozi**

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

## **3. Kā lietot Daliresp**

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

Ieteicamā deva ir viena 500 mikrogramu tablete vienreiz dienā.

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

Lai sasniegtu ārstēšanas efektu, Daliresp jālieto vairākas nedēļas.

### **Ja esat lietojis Daliresp 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 līdzīgu zāles un šo lietošanas instrukciju.

### **Ja esat aizmirsis lietot Daliresp**

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

### **Ja Jūs pārtraucat lietot Daliresp**

Lai uzturētu Jūsu plaušu funkcijas, ir svarīgi turpināt lietot Daliresp 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 Daliresp 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 alerģiskas 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 alerģiska reakcija, nekavējoties

pārtrauciet Daliresp 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 1000 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 Daliresp**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc "Derīgs līdz/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. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

**6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

**Ko Daliresp satur**

- Aktīvā viela ir roflumilasts. Katra apvalkotā tablete (tablete) satur 500 mikrogramus roflumilasta.
- Citas sastāvdaļas ir:

- Tabletes kodols: laktozes monohidrāts, kukurūzas ciete, povidons (K90), magnija stearāts
- Apvalks: hipromeloze, magrogols 4000, titāna dioksīds (E171) un dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

### **Daliresp ārējais izskats un iepakojums**

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

Iepakojumā ir 10, 30 vai 90 apvalkotas 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

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 41 03 7080

### **Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

### **Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

### **Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

### **Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

### **Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

### **España**

Laboratorio Tau, S.A.

### **Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

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.: +48 22 245 73 00

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 231 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 555 26 000

**United Kingdom**

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>

Zāles vairs nav reģistrētas