

LISA I

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Ravimil on müügiluba lõppenud

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Daliresp 500 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 500 mikrogrammi roflumilasti.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 188,72 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Kollane, D-kujuline õhukese polümeerikattega 9 mm tablett, mille ühele küljele on sisse pressitud täht „D“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Daliresp on näidustatud kroonilise bronhiidina avalduva raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) (FEV₁ pärast bronhodilataatori manustamist alla 50 % ennustatavast) säilitusraviks lisaks bronhodilataatoritele täiskasvanud patsientidel, kellel on anamneesis sagedased ägenemised.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav annus on 500 mikrogrammi roflumilasti (üks tablett) üks kord ööpäevas.

Ravitoime ilmnemine võib Daliresp'i kasutamisel võtta mitu nädalat (vt lõik 5.1). Kliinilistes uuringutes on Daliresp'i kasutatud kuni ühe aasta vältel.

Patsientide eripopulatsioonid

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Neerupuudulikkus

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Maksapuudulikkus

Kliinilised andmed kerge maksapuudulikkusega (Child-Pugh klass A) patsientidel ei ole piisavad, et esitada soovitusi annuse kohandamiseks (vt lõik 5.2), seetõttu tuleb Daliresp'i kasutamisel nimetatud patsientidel olla ettevaatlik.

Keskmise raskusega või raske maksapuudulikkusega (Child-Pugh klass B või C) patsientidel ei tohi Daliresp'i kasutada (vt lõik 4.3).

Lapsed

Daliresp'i kasutamiseks lastel (alla 18-aastastel patsientidel) puudub KOK-i näidustusel vajadus.

Manustamisviis

Suukaudne.

Tablett tuleb neelata koos veega iga päev ühel ja samal ajal. Tableti võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Keskmise raskusega või raske maksapuudulikkus (Child-Pugh klass B või C).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõiki patsiente tuleb enne ravi alustamist informeerida Daliresp'i võimalikest ohtudest ja ettevaatusabinõudest ravimi ohutuks kasutamiseks, ning kõigile patsientidele tuleb enne ravi alustamist Daliresp'iga anda patsiendikaart.

Päästeravim

Daliresp ei ole mõeldud kasutamiseks päästeravimina ägedate bronhospasmi hoogude leevendamiseks.

Kehakaalu vähenemine

Üheaastase kestvusega uuringutes (M2-124 ja M2-125) täheldati roflumilastiga ravitud patsientidel platseebogrupiga võrreldes sagedamini kehakaalu vähenemist. Ravi lõpetamisel roflumilastiga taastus enamusel patsientidest endine kehakaal 3 kuuga.

Patsientide kehakaalu tuleb kontrollida igal visiidil. Patsientidel tuleb soovitada oma kehakaalu pidevalt jälgida. Muu põhjusega mitteseostatava ja kliiniliselt murettekitava kehakaalu languse korral tuleb ravi roflumilastiga lõpetada ning jälgida, kas patsiendi endine kehakaal taastub.

Teatud kliinilised seisundid

Vastava kogemuse puudumise tõttu ei tohi ravi roflumilastiga alustada või tuleb senine ravi roflumilastiga katkestada patsientidel, kellel on tegemist tõsiste immuunsüsteemi haigustega (näiteks HIV infektsioon, *sclerosis multiplex*, erütematoosne luupus, progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia), tõsiste ägedate infektsioonide haigustega, pahaloomuliste kasvajatega (välja arvatud basaalarakuline nahavähk) või immunosupressiivseid ravimeid (näiteks metotreksaat, asatiopriin, infliksimab, etanertsept või pikaaegselt kasutatavad suukaudsed kortikosteroidid, välja arvatud lühiaegne ravi süsteemsete kortikosteroididega) saavatel patsientidel. Daliresp'i kasutamise kogemus latentsete infektsioonidega (nagu näiteks tuberkuloos, viirushepatiit, viirusherpese infektsioon ja vöötohatis) patsientidel on piiratud.

Südame paispuudulikkusega (NYHA klass III ja IV) patsientidel ei ole roflumilasti uuritud ja seetõttu ei ole selliste patsientide ravi roflumilastiga soovitatav.

Psühhiaatrilised häired

Roflumilast on seotud psühhiaatriliste häirete, nagu näiteks unetus, ärevus, närvilisus ja depressioon, suurenenud tekkeriskiga. Harvadel juhtudel on täheldatud suitsiidmõtteid ja suitsidaalset käitumist, sealhulgas suitsiide, seda nii patsientidel kellel oli või ei olnud anamneesis depressiooni, enamasti ravi esimestel nädalatel (vt lõik 4.8). Ravi alustamisel ja ravi jätkamisel roflumilastiga tuleb hoolikalt kaaluda riski ja kasu vahekorda, kui patsiendil on esinenud või esineb psühhiaatrilisi sümptome, või kui

Daliresp'i plaanitakse kasutada samaaegselt koos teiste psühhiaatrilisi häireid põhjustavate ravimitega. Roflumilasti kasutamine ei ole soovitatav patsientidel, kellel on anamneesis depressioon koos suitsiidmõtetega või suitsidaalse käitumisega. Patsiente ja nende hooldajaid tuleb teavitada, et nad informeeriksid arsti mistahes käitumis- või meeleolumuutustest ning mistahes suitsiidmõtetest. Kui patsiendil tekivad psühhiaatrilised sümptomid või kui need süvenevad, või kui tekivad suitsiidmõtted või esineb suitsiidikatse, siis on soovitatav ravi roflumilastiga lõpetada.

Püsiv talumatus

Roflumilasti kõrvaltoimed nagu kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu ja peavalu tekivad peamiselt ravi esimestel nädalatel ja mööduvad ravi jätkamisel iseeneslikult. Püsiva talumatuse korral tuleb ravi jätkamise otstarbekust roflumilastiga uuesti hinnata. Eriti oluline on see patsientide populatsioonides, kellel võib tekkida suurem ravimi ekspositsioon, nagu näiteks mustanahalised patsiendid, mittesuitsetavad naised (vt lõik 5.2) või patsiendid, kes saavad samaaegselt ravi CYP1A2/2C19/3A4 inhibiitoritega (nagu näiteks fluvoksamiin ja tsimetidiin) või CYP1A2/3A4 inhibiitori enoksatsiiniga (vt lõik 4.5).

Kehakaal < 60 kg

Roflumilasti ravi võib põhjustada suuremat unehäirete (peamiselt unetus) riski patsientidel, kelle kehakaal ravi alguses on < 60 kg. See on seotud nendel patsientidel leitud suurema summaarse PDE4 inhibeeriva toimega (vt lõik 4.8).

Teofülliin

Kliinilised andmed ei toeta roflumilasti ja teofüllini samaaegset kasutamist KOK-i säilitusraviks. Seetõttu ei ole teofüllini samaaegne kasutamine koos roflumilastiga soovitatav.

Laktoos

Daliresp'i tabletid sisaldavad laktoosi. Patsiendid, kellel on tegemist selliste harvaesinevate pärilike haigustega nagu galaktoosi talumatus, laktaasidefitsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeuuringud on läbi viidud üksnes täiskasvanud patsientidel.

Roflumilasti peamiseks metaboliseerumise teeks on N-oksüdatsioon roflumilast N-oksiidiks CYP3A4 ja CYP1A2 vahendusel. Nii roflumilastil kui ka roflumilast N-oksiidil on fosfodiesterasaas-4 (PDE4) inhibeeriv toime. Seetõttu arvatakse, et PDE4 inhibeeriv toime roflumilasti manustamise järgselt kujutab endast roflumilasti ja roflumilast N-oksiidi kombineeritud toimet. Koostoimeuuringutes CYP1A2/3A4 inhibiitori enoksatsiiniga ja CYP1A2/2C19/3A4 inhibiitorite tsimetidiini ja fluvoksamiiniga suurenes roflumilasti summaarne PDE4 inhibeeriv toime vastavalt 25 %, 47 % ja 59 %. Fluvoksamiini annus koostoimeuuringus oli 50 mg. Roflumilasti samaaegsel kasutamisel koos eelpoolnimetatud toimeainetega võib viia ekspositsiooni suurenemisele ja püsivale talumatusele. Nimetatud juhtudel tuleb ravi vajadust roflumilastiga uuesti hinnata (vt lõik 4.4).

Tsütokroom P450 ensüümide indutseerija rifampitsiini samaaegsel manustamisel vähenes roflumilasti summaarne PDE4 inhibeeriv toime umbes 60%. Seetõttu võib tugevatoimeliste P450 indutseerijate (näiteks fenobarbitaal, karbamasepiin, fenütoiin) samaaegne kasutamine vähendada roflumilasti terapeutilist efektiivsust. Seetõttu ei ole ravi roflumilastiga soovitatav patsientidel, kes saavad ravi tugevatoimeliste tsütokroom P450 ensüümi indutseerijatega.

Kliinilised koostoimeuuringud CYP3A4 inhibiitorite erütromütsiini ja ketokonasooliga näitasid 9%-list summaarse PDE4 inhibeeriva toime suurenemist. Roflumilasti samaaegsel manustamisel koos teofülliniga suurenes summaarne PDE4 inhibeeriv toime umbes 8% (vt lõik 4.4). Koostoimeuuringus suukaudse rasestumisvastase preparaadiga, mis sisaldas gestodeeni ja etinüülöstradioli, suurenes

roflumilasti summaarne PDE4 inhibeeriv toime 17%. Nimetatud toimeaineid kasutavatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Koostoimeid inhaleeritava salbutamooli, formoterooli ja budesoniidi ning suukaudselt manustatud montelukasti, digoksiini, varfariini, sildenafili ja midasolaamiga ei ole täheldatud.

Roflumilasti manustamine koos antatsiidiga (alumiiniumhüdroksiidi ja magneesiumhüdroksiidi sisaldav kombinatsioonravim) ei mõjutanud roflumilasti ega selle N-oksiidi imendumist ja farmakokineetikat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelises eas naistel tuleb soovitada kasutada ravi ajal mõnda tõhusat rasestumisvastast meetodit. Roflumilasti kasutamine rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta mõnda rasestumisvastast meetodit, ei ole soovitatav.

Rasedus

Andmed roflumilasti kasutamise kohta rasedatel on piiratud.

Loomuuringud on näidanud reproduktiivset toksilisust (vt lõik 5.3). Roflumilasti kasutamine rasedatel ei ole soovitatav.

Tiinetel rottidel läbis roflumilast platsentaarbarjääri.

Imetamine

Olemasolevad farmakokineetilised andmed katseloomadel näitavad, et roflumilast või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Võimalikku ohtu rinnaga toidetavale lapsele ei saa välistada. Rinnaga toitmise ajal ei tohi roflumilasti kasutada.

Fertiilsus

Spermatogeneesi uuringus inimestel ei täheldatud roflumilasti 500 mikrogrammise annuse 3-kuulise manustamisperioodi vältel ja 3 kuu vältel pärast manustamise lõpetamist muutusi sperma parameetrites ega suguhormoonide sisalduses.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Daliresp ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

KOK-i kliinilistes uuringutes täheldati kõrvaltoimeid ligikaudu 16 % roflumilasti saanud patsientidest (võrrelduna 5% platseebogrupis). Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimeteks olid kõhulahtisus (5,9%), kehakaalu vähenemine (3,4 %), iiveldus (2,9 %), kõhuvalu (1,9 %) ja peavalu (1,7 %). Enamus kõrvaltoimetest olid oma raskusastmelt kerged kuni mõõdukad. Kõrvaltoimed tekkisid peamiselt ravi esimeste nädalate jooksul ning enamasti möödusid iseeneslikult ravi jätkamisel.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Allolevas tabelis on kõrvaltoimed reastatud MedDRA esinemissageduse klassifikatsiooni alusel:

väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$; $\leq 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$; $\leq 1/100$), harv ($\geq 1/10000$; $\leq 1/1000$), väga harv ($\leq 1/10000$), teadmata (esinemissagedust ei ole olemasolevate andmete alusel võimalik hinnata).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Roflumilasti kõrvaltoimed, millest on teavitatud KOK-i kliinilistes uurignutes ja turuletulekujärgselt

Esinemissagedus Organ süsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus	Angioödeem
Endokriinsüsteemi häired			Günekomastia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Kehakaalu vähenemine, söögiisu vähenemine		
Psühhiaatrilised häired	Unetus	Ärevus	Suitsiidmõtted ja suitsiidkäitumine*, Depressioon, närvilisus Paanikahoog
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Treemor, vertiigo, uimasus	Düsgeusia
Südame häired		Palpitatsioonid	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Hingamisteede infektsioonid (välja arvatud pneumoonia)
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu	Gastriit, oksendamine, gastroösofageaalne reflukshaigus, düspepsia	Verine väljaheide, kõhukinnisus
Maksa ja sapiteede häired			Gamma-glutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaat- aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve	Urtikaaria
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Lihasspasmid ja lihaste nõrkus, müalgia, seljavalu	Vere kreatiinfosfokinaasi (KFK) aktiivsuse suurenemine
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Üldine halb enesetunne, astenia, jõuetus	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

* Harvadel juhtudel on kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud suitsiidmõtteid ja suitsidaalset käitumist, sealhulgas suitsiide. Patsiente ja nende hooldajaid tuleb informeerida, et nad teataksid arstile mistahes suitsiidmõtetest (vt lõik 4.4).

Teised eripopulatsioonid

Uuringus RO-2455-404-RD täheldati unehäirete (peamiselt unetus) suurenenud esinemissagedust ≥ 75 -aastastel või vanematel patsientidel, keda raviti roflumilastiga, võrreldes platseebot saanutega (3,9% vs. 2,3%). Unehäirete esinemissagedus oli suurem ka alla 75-aastastel patsientidel, keda raviti roflumilastiga, võrreldes platseebot saanutega (3,1% vs. 2,0%).

Uuringus RO-2455-404-RD täheldati unehäirete (peamiselt unetus) suurenenud esinemissagedust roflumilastiga ravitud patsientidel, kelle kehakaal ravi alguses oli < 60 kg, võrreldes platseebot saanutega (6,0% vs. 1,7%). Patsientidel, kelle kehakaal oli ≥ 60 kg ja keda raviti roflumilastiga, oli unehäirete esinemissagedus võrreldes platseebot saanutega 2,5% vs. 2,2%.

Samaaegne ravi pikatoimelise muskariini antagonistiga (*long-acting muscarinic antagonist*, LAMA)
Uuringus RO-2455-404-RD täheldati kehakaalu languse, söögiisu vähenemise, peavalu ja depressiooni suurenenud esinemissagedust samaaegsel roflumilasti ja LAMA ning samaaegsel inhaleeritavate kortikosteroidide (IKS) ja pikatoimeliste B₂-agonistide (*long-acting muscarinic antagonist*, LABA) kasutamisel võrreldes nende patsientidega, keda raviti samaaegselt ainult koos roflumilasti, IKS-i ja LABA-ga. Esinemissageduste vaheline erinevus roflumilasti ja platseebo vahel oli kvantitatiivselt suurem koosmanustamisel LAMA-ga: kehakaalu langus (7,2% vs. 4,2%), söögiisu vähenemine (3,7% vs. 2,0%), peavalu (2,4% vs. 1,1%) ja depressioon (1,4% vs. -0,3%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

I faasi uuringutes täheldati roflumilasti mitmekordsel manustamisel annuses 2500 mikrogrammi ja ühekordsel manustamisel annuses 5000 mikrogrammi (kümnekordne soovitatav annus) suureneva esinemissagedusega järgmisi sümptome: peavalu, seedetrakti häired, uimasus, palpitatsioonid, peeringlus, külm higi ja arteriaalne hüpertensioon.

Ravi

Üleannustamise korral tuleb kasutada vastavat toetavat ravi. Kuna roflumilast seondub ulatuslikult plasmavalkudega, siis ei ole hemodialüüsist ravimi eemaldamisel tõenäoliselt kasu. Ei ole teada kas roflumilast on organismist eemaldatav peritoneaaldialüüsi abil.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Obstruktiivse hingamisteede haiguse vastased ained, teised obstruktiivse hingamisteede haiguse vastased ained süsteemseks kasutamiseks, ATC-kood: R03DX07

Toimemehhanism

Roflumilast on PDE4 inhibiitor – mittesteroidne põletikuvastane toimeaine, mis mõjutab KOK-iga seotud süsteemset ja kopsukoe põletikku. Roflumilasti toimemehhanismiks on PDE4 inhibitsioon, mis on peamine tsüklilist adenosiinmonofosfaati (cAMP) metaboliseeriv ensüüm ja mida leidub KOK-i patogeneesis osalevates struktuurides ja põletikurakkudes. Nanomolaarse kontsentratsiooni juures inhibeerib roflumilast võrdse tugevusega PDE splaissitud variante 4A, 4B ja 4D. Roflumilasti afiinsus PDE4C splaissitud variantide suhtes on 5...10 korda väiksem. Sama toimemehhanism ja toime selektiivsus kehtivad ka roflumilast N-oksiidi kohta, mis on roflumilasti peamiseks aktiivseks metaboliidiks.

Farmakodünaamilised toimed

PDE4 inhibeerimine viib rakusisese cAMP kontsentratsiooni suurenemisele, mis eksperimentaalsetes mudelites leevendab KOK-iga seotud leukotsüütide, hingamisteede ja kopsuveresoonte silelihaste, endoteeli- ja hingamisteede epiteeli rakkude ning fibroblastide malfunktsiooni. *In vitro* uuringutes inimese neutrofiilide, monotsüütide, makrofaagide või lümfotsüütidega pärssis roflumilasti ja

roflumilast N-oksiidi manustamine põletikumediaatorite (näiteks leukotrieen B₄, reaktiivsed hapnikuosakesed, tuumorinekroosi faktor α , interferoon γ ja gransüüm B) vabanemist. KOK-iga patsientidel vähendas roflumilast neutrofiilide hulka rögas. Mis veelgi olulisem, tervetel vabatahtlikel vähendas roflumilast endotoksiini manustamise poolt esile kutsutud neutrofiilide ja eosinofiilide migratsiooni hingamisteedesse.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kahes identse ülesehitusega üheaastases põhiuuringus (M2-124 ja M2-125) ning kahes täiendavas kuuekuulises uuringus (M2-127 ja M2-128) randomiseeriti ja raviti kokku 4768 patsienti, kellest 2374 said roflumilasti. Kõik uuringud olid oma ülesehituselt paralleelgrupilised, topeltpimedad, platseebokontrolliga uuringud.

Üheaastastesse uuringutesse lülitati kroonilise bronhiidina avalduva raske või väga raske KOK-iga patsiendid [FEV₁ (maksimaalne ekspiratoorne maht ühes sekundis) $\leq 50\%$ võrreldes ennustatavaga], kellel varasema aasta jooksul oli esinenud vähemalt üks dokumenteeritud KOK-i ägenemise episood ning kellel köha ja röga skoori kohaselt esinesid uuringusse lülitamise ajal KOK-i sümptomid. Uuringutes oli lubatud kasutada pikatoimelisi beeta-agoniste (LABA), mida kasutas umbes 50 % uuringute populatsioonist. LABA-sid mittekasutavatel patsientidel oli lubatud uuringus kasutada lühitoimelisi antikolinergilisi aineid (SAMA). Vastavalt vajadusele võisid kõik uuringus osalenud patsiendid kasutada päästeravimina salbutamooli või albuterooli. Inhaleeritavate kortikosteroidide ja teofüllüüni kasutamine ei olnud uuringus lubatud. Uuringusse ei lülitatud patsiente, kellel anamneesis ei olnud KOK-i ägenemisi.

Uuringute M2-124 ja M2-125 summaarne analüüs näitas, et roflumilast annuses 500 mikrogrammi üks kord ööpäevas parandas platseeboga võrreldes oluliselt kopsufunktsiooni, keskmiselt 48 ml (bronhodilataatori manustamise eelne FEV₁, uuringu esimene tulemusnäitaja, $p < 0,0001$) ja 55 ml (bronhodilataatori manustamise järgne FEV₁, $p < 0,0001$). Kopsufunktsiooni paranemist täheldati esimesel uuringuviisil pärast neljanädalast ravi ja see püsis kuni üks aasta (raviperioodi pikkus uuringus). Keskmise raskusega KOK-i ägenemiste (mis nõudsid ravi alustamist süsteemsete glükokortikosteroididega) ja raskete KOK-i ägenemiste (mis nõudsid hospitaliseerimist ja/või lõppesid surmaga) esinemissagedus (ühe patsiendi kohta aastas) pärast üheaastast ravi oli roflumilasti grupis 1,142 ja platseebogrupis 1,374, mis vastab suhtelise riski vähenemisele 16,9 % võrra (95 % usalduspiirid: 8,2-24,8 %) (uuringu esimene tulemusnäitaja, $p = 0,0003$). KOK-i ägenemiste vähenemise määr ei sõltunud varasemast ravist inhaleeritavate kortikosteroididega ega pikatoimeliste beeta-agonistide samaaegsest kasutamisest. Patsientide alamgrupis, kellel olid anamneesis sagedased KOK-i ägenemised (vähemalt kaks ägenemist viimase aasta vältel), oli ägenemiste esinemissagedus roflumilasti grupis 1,526 ja platseebogrupis 1,941, mis vastab suhtelise riski vähenemisele 21,3 % võrra (95% usalduspiirid: 7,5-33,1 %). Mõõduka KOK-iga patsientide alamgrupis ei vähendanud roflumilast platseeboga võrreldes ägenemiste arvu statistiliselt olulisel määral.

Keskmise raskusega ja raskete KOK-i ägenemiste esinemissageduse vähenemine patsientidel, kes said uuringutes roflumilasti ja pikatoimelisi beeta-agoniste võrreldes patsientidega, kes said platseebot ja pikatoimelisi beeta-agoniste, oli keskmiselt 21 % ($p = 0,0011$). KOK-i ägenemiste vähenemine patsientidel, kes ei kasutanud samaaegselt pikatoimelisi beeta-agoniste, oli keskmiselt 15 % ($p = 0,0387$). Mistahes põhjusel surnud patsientide arv oli roflumilasti ja platseebogrupis võrdne (42 surmajuhtumit iga rühma; 2,7 % surmajuhtumit mõlemas grupis; summaarne analüüs).

Kahte toetavasse üheaastasesse uuringusse (M2-111 ja M2-112) lülitati ja randomiseeriti kokku 2690 patsienti. Erinevalt kahest põhiuuringust ei pidanud patsiendil uuringusse lülitamiseks olema anamneesis kroonilise bronhiidi sümptome ning KOK-i varasemaid ägenemisi. Nendes uuringutes kasutas inhaleeritavaid kortikosteroide samaaegselt 809 (61 %) roflumilastiga ravitud patsienti, samas kui pikatoimeliste beeta-agonistide ja teofüllüüni kasutamine ei olnud lubatud. Roflumilast annuses 500 mikrogrammi ööpäevas parandas platseeboga võrreldes oluliselt kopsufunktsiooni, keskmiselt 51 ml (bronhodilataatori manustamise eelne FEV₁, $p < 0,0001$) ja 53 ml (bronhodilataatori manustamise järgne FEV₁, $p < 0,0001$). Individuaalsetes uuringutes ei vähendanud roflumilast olulisel määral KOK-i ägenemiste (uuringuprotokolli definitsiooni kohaselt) esinemissagedust (uuringus M2-111 oli suhtelise

riski vähenemine 13,5 % ja uuringus M2-112 6,6 %; p =statistiliselt mitteoluline). Kõrvaltoimete esinemissagedus uuringutes ei sõltunud samaaegselt ravist inhaleeritavate kortikosteroididega.

Kahte kuuekuulise kestvusega täiendavas uuringusse (M2-127 ja M2-128) lülitati patsiendid, kelle KOK oli diagnoositud vähemalt 12 kuud enne uuringu algust. Mõlemasse uuringusse lülitati mõõduka kuni raske KOK-iga patsiendid, kelle hingamisteede obstruktsioon ei olnud mõõduva iseloomuga ning kelle FEV₁ oli vahemikus 40...70 % ennustatavast. Roflumilast või platseebo lisati senisele ravile pikatoimelise beeta-agonistiga (salmeterool uuringus M2-127 ja tiotropium uuringus M2-128). Mõlemas kuuekuulises uuringus parandas roflumilasti lisamine olulisel määral bronhodilataatori manustamise eelset FEV₁ väärtust: 49 ml (esmane tulemusnäitaja, $p<0,0001$) lisaks salmeterooli bronhelõõgastavale toimele uuringus M2-127 ja 80 ml (esmane tulemusnäitaja, $p<0,0001$) lisaks tiotropiumi bronhelõõgastavale toimele uuringus M2-128.

Üheaastase kestusega uuringusse RO-2455-404-RD lülitati KOK-iga patsiendid, kelle (bronhodilataatori manustamise eelne) FEV₁ oli enne uuringu algust < 50% eeldatavast normist ja kelle anamneesis esines sagedasi ägenemisi. Uuring hindas roflumilasti toimet KOK-i ägenemise määrale, kui patsiente raviti LABA ja IKS-i fikseeritud kombinatsiooniga, võrreldes platseeboga. Topeltpimedas uuringus randomiseeriti ja raviti kokku 1935 patsienti ja ligikaudu 70% neist kasutas uuringu käigus ka LAMA. Esmane tulemusnäitaja oli mõõduka või raske KOK-i ägenemise määra vähenemine patsiendi kohta aastas. Raske KOK-i ägenemise määra ja FEV₁ muutusi hinnati kui olulise tähtsusega sekundaarseid tulemusnäitajaid.

Tabel 2. KOK-i ägenemise näitajate kokkuvõte uuringus RO-2455-404-RD

Ägenemise aste	Analüüsi mudel	Roflumilast (N = 969) Määr (n)	Platseebo (N = 966) Määr (n)	Suhe roflumilast/platseebo			2-poolne p-väärtus
				Määra suhe	Muutus (%)	95% usaldusintervall (CI)	
Mõõdukas või raske	Poissoni regressioon	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753...1,002	0,0529
Mõõdukas	Poissoni regressioon	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775...1,078	0,2875
Raske	Negatiivne kaheosaline regressioon	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601...0,952	0,0175

Suundumus oli mõõduka või raskete ägenemiste vähenemisele roflumilastiga ravitud isikutel võrreldes platseeboga 52 nädala jooksul, mis ei olnud statistiliselt oluline (tabel 2). Eelnevalt kindlaksmääratud tundlikkuse analüüs, mis kasutas negatiivset kaheosalist regressioonimudelit, näitas statistiliselt olulist erinevust -14,2% (määra suhe: 0,86; 95% CI: 0,74...0,99).

Protokollijärgse Poissoni regressiooni analüüsi ja Poissoni regressiooni väljalangemise ebaolulise tundlikkuse ravikavatsusega analüüsi määra suhtarvud olid vastavalt 0,81 (95% CI: 0,69...0,94) ja 0,89 (95% CI: 0,77...1,02).

Langused saavutati patsientide alarühmas, keda raviti samaaegselt LAMA-ga (määra suhe: 0,88; 95%CI: 0,75...1,04) ja alarühmas, keda ei ravitud LAMA-ga (määra suhe: 0,83; 95% CI: 0,62...1,12).

Raskete ägenemiste määr vähenes üldises patsientide rühmas (määra suhe: 0,76; 95% CI: 0,60...0,95) ja määr oli 0,24 patsiendi kohta aastas võrreldes määraga 0,32 patsiendi kohta aastas patsientidel, kes said platseebot. Sarnast vähenemist täheldati patsientide alarühmas, keda raviti samaaegselt LAMA-ga (määra suhe: 0,77; 95% CI: 0,60...0,99) ja alarühmas, keda ei ravitud LAMA-ga (määra suhe: 0,71; 95% CI: 0,42...1,20).

Roflumilast parandas kopsufunktsiooni 4 nädala järel (toime püsis üle 52 nädala). Bronhodilataatori manustamise järgne FEV₁ suurenes roflumilastirühmas 52 ml võrra (95% CI: 40...65 ml) ning langes platseeborühmas 4 ml võrra (95% CI: -16...9 ml). Bronhodilataatori manustamise järgne FEV₁ näitas roflumilastirühmas kliiniliselt olulist paranemist 56 ml võrra võrreldes platseeboga (95% CI: 38...73 ml).

Seitseteist (1,8%) patsienti roflumilastirühmas ja 18 (1,9%) patsienti platseeborühmas surid topeltpimeda raviperioodi jooksul mis tahes põhjusel ja 7 (0,7%) patsienti kummaski rühmas KOK-i ägenemise tõttu. Patsientide osakaal, kellel tekkis vähemalt 1 kõrvalnäht topeltpimeda raviperioodi jooksul, oli 648 (66,9%) patsienti roflumilastirühmas ja 572 (59,2%) patsienti platseeborühmas. Uuringus RO-2455-404-RD teatatud roflumilasti kõrvaltoimed olid kooskõlas juba lõigus 4.8 toodutega.

Roflumilastirühmas loobus uuringuravimi kasutamisest mis tahes põhjusel rohkem patsiente (27,6%) kui platseeborühmas (19,8%) (riski suhe: 1,40; 95% CI: 1,19...1,65). Peamised uuringus osalemise lõpetamise põhjused olid nõusoleku tühistamine ja teatatud kõrvalnähud.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on tühistanud nõude esitada andmed roflumilasti kasutamise kohta kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ravis kõigis laste vanusegruppides (vt lõik 4.2 kasutamise kohta lastel).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Roflumilast metaboliseerub inimestel olulisel määral farmakodünaamiliselt aktiivseks põhimetaboliidiks roflumilast N-oksiidiks. Kuna PDE4 inhibeeriv toime *in vivo* tuleneb nii roflumilasti kui ka roflumilast N-oksiidi toimest, siis on farmakokineetilised andmed esitatud summaarse PDE4 inhibeeriva toime kohta (st hõlmavad nii roflumilasti kui ka roflumilast N-oksiidi ekspositsiooni).

Imendumine

Roflumilasti absoluutne biosaadavus 500 mikrogrammise annuse manustamise järgselt on ligikaudu 80 %. Roflumilasti maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub tühja kõhu korral tavaliselt üks tund pärast manustamist (kõikumine 0,5...2 tundi). Roflumilast N-oksiidi maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub umbes 8 tundi pärast roflumilasti manustamist (kõikumine 4...13 tundi). Toit ei mõjuta summaarset PDE4 inhibeerivat toimet, aga pikendab roflumilasti maksimaalse plasmakontsentratsiooni (t_{max}) saabumise aega ühe tunni võrra ja vähendab maksimaalset plasmakontsentratsiooni (C_{max}) umbes 40 % võrra. Roflumilast N-oksiidi t_{max} ja C_{max} jäävad aga muutumatuks.

Jaotumine

Vereplasma valkudega on seotud ligikaudu 99% roflumilastist ja 97% roflumilast N-oksiidist. Ühekordse roflumilasti 500 mikrogrammise annuse jaotusruumala on umbes 2,9 l/kg. Oma füsiko-keemiliste omaduste tõttu jaotub roflumilast hiirtel, hamstritel ja rottidel kiiresti organitesse ja kudedesse, sealhulgas ka rasvkoesse. Varasele jaotumisfaasile kiire penetratsiooniga kudedesse järgneb pikk eliminatsioonifaas rasvkoest, mis on tõenäoliselt tingitud roflumilasti ulatuslikust metaboliseerumisest roflumilast N-oksiidiks. Radioaktiivselt märgistatud roflumilastiga läbi viidud uuringud rottidel näitavad veel seda, et roflumilast ei läbi nimetamisväärselt hematoentsefaalbarjääri. Uuringute kohaselt ei kumuleeru ega peetu roflumilast või selle metaboliidid mitte üheski organis ega ka rasvkoes.

Biotransformatsioon

Roflumilast metaboliseerub ulatuslikult I faasi (tsütokroom P450 ensüümide) ja II faasi (konjugeerimise) reaktsioonide vahendusel. Peamiseks inimese vereplasmast leitud metaboliidiks on roflumilast N-oksiid. Roflumilast N-oksiidi plasma kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) on umbes 10 korda suurem kui roflumilasti AUC. Seega tuleneb summaarne PDE4 inhibeeriv toime *in vivo* peamiselt roflumilast N-oksiidi toimest.

In vitro uuringud ja kliinilised koostoimeuuringud on näidanud, et roflumilasti metabolism roflumilast N-oksiidiks toimub peamiselt CYP1A2 ja CYP3A4 vahendusel. Täiendavad *in vitro* uuringud inimese maksa mikrosoomides on näidanud, et terapeutiliste plasmakontsentratsioonide juures ei inhibeeri roflumilast ja roflumilast N-oksiid CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 või CYP4A9/11. Seetõttu on tõenäosus koostoimete tekkeks nimetatud P450 ensüümide poolt metaboliseeritavate ainetega väike. Lisaks sellele on *in vitro* uuringud näidanud, et roflumilast ei indutseeri CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 või CYP3A4/5 ning indutseerib CYP2B6 üksnes vähesel määral.

Eritumine

Plasmakliirens roflumilasti lühiaegse intravenoosse infusiooni järgselt on umbes 9,6 l/h. Suukaudsel manustamisel on roflumilasti ja roflumilast N-oksiidi keskmised plasma efektiivsed poolväärtusajad vastavalt umbes 17 tundi ja 30 tundi. Roflumilasti ja roflumilast N-oksiidi plasmakontsentratsiooni staadiumi plasmakontsentratsioonid saavutatakse üks kord ööpäevas manustamisel umbes 4 päevaga roflumilasti puhul ja umbes 6 päevaga roflumilast N-oksiidi puhul. Radioaktiivselt märgistatud roflumilasti intravenoosel ja suukaudsel manustamisel eritus umbes 20 % radioaktiivsusest väljaheitega ja 70 % uriiniga inaktiivsete metaboliitide kujul.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Annuste vahemikus 250 mikrogrammi kuni 1000 mikrogrammi on roflumilasti ja roflumilast N-oksiidi farmakokineetika proportsionaalne manustatud annusega.

Patsientide eripopulatsioonid

Vanematel inimestel, naistel ja mitte-valgenahalistel patsientidel oli summaarne PDE4 inhibeeriv toime suurenenud. Suitsetajatel oli summaarne PDE4 inhibeeriv toime veidi vähenenud. Neid täheldatud erinevusi ei peetud aga kliiniliselt olulisteks. Seetõttu ei ole ka annuse kohandamine neil patsientidel vajalik. Samas võib eelpoolnimetatud faktorite kombinatsioon, nagu näiteks mustanahalistel mittesuitsetavatel naistel, viia ekspositsiooni suurenemisele ja püsivale talumatusele. Nimetatud juhtudel tuleb ravi vajadust roflumilastiga uuesti hinnata (vt lõik 4.4).

Võrreldes üldpopulatsiooniga oli uuringus RO-2455-404-DR *ex vivo* vaba fraktsiooni summaarne PDE4 inhibeeriv toime 15% kõrgem ≥ 75 -aastastel patsientidel ja 11% kõrgem patsientidel, kelle kehakaal oli < 60 kg (vt lõik 4.4).

Neerupuudulikkus

Raske neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens vahemikus 10...30 ml/min) oli summaarne PDE4 inhibeeriv toime 9 % võrra vähenenud. Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Maksapuudulikkus

Roflumilasti farmakokineetikat annuse korral 250 mikrogrammi üks kord ööpäevas on uuritud kerge kuni keskmise raskusega maksapuudulikkusega 16 patsiendil (Child-Pugh klass A ja B). Nimetatud patsientidest on summaarne PDE4 inhibeeriv toime umbes 20 % suurenenud Child-Pugh klassi A patsientidel ja 90% suurenenud Child-Pugh klassi B patsientidel. Simulatsioonitestid näitavad, et 250 ja 500 mikrogrammist annuste korral on kerge kuni keskmise raskusega maksapuudulikkusega patsientidel roflumilasti toime proportsionaalne manustatud annusega. Child-Pugh klassi A patsientide puhul tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.2). Keskmise raskusega või raske maksapuudulikkusega patsientidel (Child-Pugh klass B või C) on roflumilast vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Andmed immunotoksilise, nahka sensitiseeriva või fototoksilise toime kohta puuduvad.

Rottidel täheldati seoses toksilise toimega munandimanustele vähest viljakuse vähenemist isasloomadel. Teistel näriliste või mitte-näriliste liikidel, sealhulgas ka ahvidel, ei ole toksilist toimet munandimanustele või seemnevedelikule täheldatud ka suuremate roflumilasti annuste manustamisel.

Ühes kahest embrüofetaalse arengu uuringust rottidel täheldati roflumilasti annuste juures, mis olid toksilised emasloomale, järglastel koljuluude ebatäieliku luustumise esinemissageduse suurenemist. Ühes kolmest viljakuse ja embrüofetaalse arengu uuringust rottidel täheldati implantatsioonijärgset tiinuse katkemist. Kүүлikutel implantatsioonijärgset tiinuse katkemist ei täheldatud. Hiirtel on täheldatud gestatsiooniaja pikenemist.

Nende leidude tähendus inimestele ei ole teada.

Enamus muutusi farmakoloogilise ohutuse ja toksilisuse uuringutes ilmneseid roflumilasti annuste ja ekspositsiooni korral, mis ületasid kliiniliseks kasutamiseks mõeldud annust ja ekspositsiooni. Nendeks muutusteks olid toimed seedetraktile (näiteks oksendamine, maohappe sekretsiooni suurenemine, maolimaskestas erosioonid, soolepõletik) ja südamele (näiteks lokaalsed verevalumid, hemosideriini ladestused ja lümfo-histiotsüütiline infiltratsioon südame paremas kojas koertel ning vererõhu langus ja südame löögisageduse suurenemine rottidel, merisigadel ja koertel).

Kroonilise toksilisuse ja kartsinogeensuse uuringutes täheldati näriliste-spetsiifilist toksilist toimet nina limaskestale. See toime näib olevat seotud roflumilasti metaboliidi ADCP (4-amino-3,5-dikloropüridiin) N-oksiidiga, mis tekib üksnes näriliste (näiteks hiired, rotid ja hamstrid) haistmiselundkonna limaskestas ja seondub spetsiifiliselt selle limaskestaga antud loomaliikidel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat

Maisitärklis

Povidoon (K90)

Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos

Makrogool 4000

Titaandioksiid (E171)

Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC alumiiniumblistrid väliskarbis sisaldavad 10, 30 või 90 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/668/001-003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28/02/2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 24. aprill 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

LISA II

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalil avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamise ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja peab kooskõlastama kohaliku ravimiametiga kaasajastatud haridusliku materjali sisu ja formaadi.

Müügiloa hoidja peab tagama, et kõik arstid, kes Daliresp'i eeldatavasti välja kirjutavad, saavad kaasajastatud haridusliku materjali paketi.

Haridusliku materjali pakett peab sisaldama alljärgnevat:

- Daliresp'i ravimi omaduste kokkuvõte ja pakendi infoleht;
- arstidele mõeldud hariduslik materjal;
- patsiendi kaardid, mille arst peab andma patsientidele või nende hooldajatele enne kui nad Daliresp'i võtma hakkavad.

Arstidele mõeldud hariduslik materjal peab sisaldama informatsiooni järgmiste võtmeelementide kohta:

- Ravimi kinnitatud näidustus.
- Informatsioon, et Daliresp ei ole mõeldud teiste KOK-iga patsientide raviks väljaspool ravimi kinnitatud näidustust, ning teave, et Daliresp ei ole mõeldud kasutamiseks astma ega alfa-1-antitrüpsiini puudulikkuse korral.
- Vajadus informeerida patsiente Daliresp'i võimalikest ohtudest ning ettevaatusabinõudest ravimi ohutuks kasutamiseks, sealhulgas:
- Kehakaalu languse risk alakaalulistel patsientidel ning vajadus kontrollida patsiendi kehakaalu igal visiidil. Teadmata põhjusega ning kliiniliselt murettekitava kehakaalu languse korral tuleb ravi katkestada. Patsientidel tuleb soovitada ennast regulaarselt kaaluda ning kirjutada oma kehakaal patsiendi kaardile.
- Daliresp'i kasutamisel on risk psühhiaatriliste häirete nagu näiteks unetus, ärevus ja depressioon tekkeks ning enesetapuks. Harvadel juhtudel on täheldatud suitsiidmõtteid ja suitsidaalset käitumist, sealhulgas ka täideviidud suitsiide, seda nii patsientidel kellel oli või ei olnud anamneesis depressiooni, enamasti ravi esimestel nädalatel. Patsientidel, kellel esinevad psühhiaatrilised sümptomid või kellel on anamneesis depressioon, peavad arstid hoolikalt kaaluma riski ja kasu vahekorda. Daliresp'i kasutamine ei ole soovitatav patsientidel, kellel on anamneesis depressioon koos enesetapumõtete või enesetapukäitumisega. Kui patsiendil tekivad psühhiaatrilised sümptomid või kui need süvenevad, või kui tekivad suitsiidmõtted või suitsiidkäitumine, siis on soovitatav ravi Daliresp'iga lõpetada.
- Patsiendid ja nende hooldajad peavad teavitama mistahes muutustest patsiendi käitumises või meeleolus või enesetapumõtetest.
- Võimalik risk pahaloomuliste kasvaja tekkeks ning informatsioon, et puuduvad ravimi kasutamise kogemused patsientidel, kellel on esinenud mõni pahaloomuline kasvaja. Ravi Daliresp'iga ei tohi alustada ja ravi tuleb katkestada kui patsiendil leitakse pahaloomuline kasvaja (välja arvatud basaalrakuline vähk).
- Teatud patsientide populatsioonides võib ravimi ekspositsioon suurened, mistõttu esineb oht püsiva talumatuse tekkeks:
 - patsientide populatsioonid, kellel esineb suurem PDE4 inhibeerimine, nagu näiteks mustanahalised patsiendid või mittesuitsetavad naised;
 - patsiendid, kes saavad samaaegselt ravi CYP1A2/2C19/3A4 inhibiitoritega (näiteks fluvoksamiin ja tsimetidiin) või CYP1A2/3A4 inhibiitoritega (näiteks enoksatsiin).
- Võimalik risk infektsioonide tekkeks: ravi Daliresp'iga ei tohi alustada ja ravi tuleb katkestada kui patsiendil esineb tõsine äge infektsioonhaigus. Daliresp'i kasutamise kogemus latentsete infektsioonidega (näiteks tuberkuloos, viirushepatiit või herpes) patsientidel on piiratud.
- Puudub kasutamise kogemus HIV infektsiooni või aktiivse hepatiidiga patsientidel, tõsiste immuunsüsteemi haigustega (näiteks *sclerosis multiplex*, erütematoosne luupus, progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia) patsientidel, või immunosupressiivseid ravimeid (välja arvatud lühiaegne ravi süsteemsete kortikosteroididega) saavatel patsientidel. Seetõttu ei tohi nimetatud patsientidel alustada ravi Daliresp'iga ja eelpoolnimetatud seisundite korral tuleb ravi katkestada.

- Võimalikud kardiaalsed riskid: Daliresp'i kasutamist ei ole uuritud kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidel (NYHA 3 ja 4 funktsionaalne klass), seetõttu ei ole Daliresp'i kasutamine antud patsientide populatsioonis soovitatav.
- Informatsioon kasutamise kohta maksafunktsiooni puudulikkusega patsientidel on piiratud või puudub. Daliresp on vastunäidustatud mõõduka või raske maksapuudulikkusega (Child-Pugh klass B või C) patsientidel. Kliinilised andmed kerge maksafunktsiooni puudulikkusega (Child-Pugh klass A) patsientidel ei ole piisavad, et esitada soovitusi annuse kohandamiseks, seetõttu tuleb nende patsientide ravimisel olla ettevaatlik.
- Puuduvad kliinilised andmed samaaegse kasutamise kohta koos teofülliiniga, mistõttu selline kombinatsioon ei ole soovitatav.

Patsiendi kaart

Patsiendi kaart peab sisaldama järgmisi võtmeelemente:

Patsiendid peavad informeerima oma arsti kui neil on esinenud mõni alljärgnevatest seisunditest:

- pahaloomuline kasvaja;
- unetus, ärevus, depressioon, enesetapumõtted või enesetapukäitumine;
- *sclerosis multiplex* või süsteemne erütematoosne luupus;
- infektsioonid nagu näiteks tuberkuloos, herpes, hepatiit või HIV

Patsiendid või nende hooldajad peavad informeerima oma arsti kui patsiendil tekivad sümptomid, mis viitavad:

- unetusele, ärevusele, depressioonile, käitumise või meeleolu muutustele, enesetapumõtetele või enesetapukäitumisele;
- tõsisele infektsioonile.

Patsiendid peavad informeerima oma arsti kõigist samaaegselt kasutatavatest ravimitest.

Daliresp võib põhjustada kehakaalu langust, mistõttu peavad patsiendid ennast regulaarselt kaaluma ning kirjutama oma kaalu patsiendi kaardile.

Patsiendi kaardil peab olema koht, kuhu patsiendid saavad kirjutada oma kaalu ja kaalumise kuupäevad. Kaardil peab olema info, et patsiendid võtaksid selle igale visiidile kaasa.

• **Müügilooajärgsed kohustused**

Müügiloo hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
ANX 2.1 – müügiloo hoidja kohustub läbi viima pikaajalise võrdleva vaatlusliku ohutusuuringu. Uuring peab võimaldama võrrelda mistahes põhjusel suremuse, oluliste kardiovaskulaarsete juhtude esmaselt diagnoositud pahaloomuliste kasvajate, mistahes põhjusel hospitaliseerimiste, hingamisteede haiguste tõttu hospitaliseerimiste, enesetapu või enesetapukatse tõttu hospitaliseerimiste ja esmaselt diagnoositud depressiooni, tuberkuloosi või viirusehepatiit B või C esinemissagedust roflumilastiga ravitud KOK-i haigete ja roflumilastiga mitteravitud KOK-i haigete vahel.	Uuringu vahearuanded – koos iga POA-ga. Uuringu lõppraport – hiljemalt 31.03.2021

Ravimil on müügiluba lõppenud

LISA III
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

Ravimil on müügiluba lõppenud

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Daliresp 500 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid
Roflumilast

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 500 mikrogrammi roflumilasti.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lugege täiendavat informatsiooni pakendi infolehest

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Daliresp 500 mikrogrammi

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Daliresp 500 mikrogrammi tabletid
Roflumilast

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca AB

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Daliresp 500 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid Roflumilast

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt. lõik 4.

Infolehe sisukord:

1. Mis ravim on Daliresp ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Daliresp'i võtmist
3. Kuidas Daliresp'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Daliresp'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Daliresp ja milleks seda kasutatakse

Daliresp sisaldab toimeainena roflumilasti, mis on põletikuvastane ravim, mida nimetatakse fosfodiesteraas-4 inhibiitoriks. Roflumilast vähendab fosfodiesteraas-4 aktiivsust – see on valk, mida leidub organismi rakkudes. Selle valguri aktiivsuse vähendamine vähendab põletikku kopsudes. See omakorda aitab leevendada kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) korral esinevat hingamisteede ahenemist. Seega aitab Daliresp vähendada hingamise probleeme.

Daliresp'i kasutatakse raske KOK-i säilitusraviks täiskasvanud patsientidel, kellel on varem sageli esinenud KOK-i sümptomite halvenemisi (neid nimetatakse ka KOK-i ägenemisteks), ja kellel on tegemist kroonilise bronhiidiga. KOK on krooniline kopsuhaigus, mis põhjustab hingamisteede ahenemise (obstruktsioon) ning väikeste kopsutorukeste turse ja ärrituse (põletiku), mille tagajärjel tekivad sellised sümptomid nagu köha, vilistav hingamine, survetunne rinnus või hingamisraskus. Daliresp'i kasutatakse lisaks bronhilöödgastitele.

2. Mida on vaja teada enne Daliresp'i võtmist

Ärge võtke Daliresp'i:

- kui te olete roflumilasti või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on keskmise raskusega või raske maksahäire.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Daliresp'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Äkiline õhupuuduse hoog

Daliresp ei ole mõeldud äkiliste õhupuuduse hoogude (ägedate bronhospasmide) raviks. Selleks, et leevendada äkilisi õhupuuduse hooge on väga oluline, et teie arst kirjutaks teile välja teist tüüpi ravimi, mis peab teil selliste hoogude raviks alati käepärast olema. Nende hoogude korral ei ole Daliresp'i võtmisest abi.

Kehakaal

Kontrollige ravi ajal regulaarselt oma kehakaalu. Informeerige oma arsti, kui te täheldate selle ravimi võtmise ajal planeerimata kaalulangust (st kaalulangust, mis ei ole seotud dieedi või kehalise aktiivsuse programmiga).

Teised haigused

Daliresp'i kasutamine ei ole soovitatav, kui teil on üks või mitu järgmistest haigustest:

- tõsised immuunsüsteemi haigused (näiteks HIV infektsioon, sclerosis multiplex, erütematoosne luupus, progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia);
- raske äge nakkushaigus (näiteks tuberkuloos või äge hepatiit);
- pahaloomuline kasvaja (välja arvatud basaalarakuline nahavähk, aeglase kuluga nahavähi tüüp);
- või südamefunktsiooni raske puudulikkus.

Daliresp'i kasutamise kogemus nende haiguste korral on piiratud. Informeerige oma arsti, kui teil on diagnoositud mõni eelpoolnimetatud haigustest.

Daliresp'i kasutamise kogemus on vähene veel patsientidel, kellel on varasemalt diagnoositud tuberkuloos, viirushepatiit, viiruslik ohatise infektsioon või vöötohatis. Informeerige oma arsti, kui teil on mõni nendest haigustest.

Sümptomid, millest te peate teadlik olema

Esimestel ravinädalatel Daliresp'iga võivad esineda kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu või peavalu. Konsulteerige oma arstiga kui need kõrvaltoimed ei möödu pärast mõnenädalast ravi.

Daliresp'i kasutamine ei ole soovitatav patsientidel, kellel on varem esinenud depressioon, millele on kaasnud enesetapumõtted või enesetapukäitumine. Ravi ajal võivad tekkida unetus, ärevus, närvilisus või meeleolu langus. Informeerige enne ravi alustamist Daliresp'iga oma arsti, kui teil esineb mõni eelpoolnimetatud sümptomitest, ja kõigist samaaegselt kasutatavatest ravimitest, sest mõned ravimid võivad nende kõrvaltoimete tekke tõenäosust suurendada. Teie või teie hooldaja peate samuti teavitama kohe oma arsti ravi ajal tekkinud mistahes käitumis- või meeleolumuutustest või mistahes enesetapumõtetest.

Lapsed ja noorukid

Lapsed ja noorukid vanuses alla 18 eluaasta ei tohi Daliresp'i kasutada.

Muud ravimid ja Daliresp

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, eriti aga kui te võtate:

- teofüllüüni sisaldavaid ravimeid (hingamisteede haiguste korral kasutatav ravim);
- immunoloogiliste haiguste raviks kasutatavaid ravimeid, nagu näiteks metotreksaat, asatiopriin, infliksimab, etanertsept või suukaudsed kortikosteroidid pikaajase kasutamisel;
- fluvoksamiini (ärevushäirete ja depressiooni korral kasutatav ravim), enoksatsiini (bakteriaalsete infektsioonide korral kasutatav ravim) või tsimetidiini (maohaavandite või kõrvetiste korral kasutatav ravim) sisaldavaid ravimeid.

Daliresp'i toime võib väheneda kui seda võetakse koos rifampitsiiniga (antibiootikum) või koos fenobarbitaali, karbamasepiini või fenütoiiniga (epilepsiaravimid). Konsulteerige sellisel juhul oma arstiga.

Daliresp'i võib võtta koos teiste KOK-i raviks mõeldud ravimitega, nagu näiteks inhaleeritavad või suukaudsed kortikosteroidid või bronhodilataatorid. Ärge katkestage nende ravimite võtmist ega vähendage nende annust, välja arvatud juhul kui arst seda soovib.

Rasedus ja imetamine

Ärge võtke Daliresp'i kui te olete rase või soovite rasestuda või arvate, et võite olla rase, või toidate last rinnaga. Te ei tohi rasestuda ravi ajal selle ravimiga ning peate ravi ajal kasutama mõnda tõhusat rasestumisvastast meetodit, sest Daliresp võib olla teie sündimata lapsele kahjulik.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Daliresp ei mõjuta autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Daliresp sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, siis konsulteerige enne selle ravimi võtmist oma arstiga.

3. Kuidas Daliresp'i võtta

Võtke Daliresp'i alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole nulliski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav annus on 500 mikrogrammi üks kord ööpäevas.

Neelake tablett koos vähese hulga veega. Seda ravimit võib võtta koos toiduga või ilma. Võtke tablett iga päev ühel ja samal ajal.

Teil tuleb Daliresp'i võtta mitme nädala vältel enne kui te täheldate ravitoimet.

Kui te võtate Daliresp'i rohkem kui ette nähtud

Kui te olete võtnud rohkem tablette kui ette nähtud, siis võivad tekkida järgmised sümptomid: peavalu, iiveldus, kõhulahtisus, uimasus, südamepekslemine, pearinglus, naha kattumine külma higiga ja madal vererõhk.

Informeerige kohe oma arsti või apteekrit. Kui võimalik, siis võtke ravim ja käesolev infoleht endaga kaasa.

Kui te unustate Daliresp'i võtta

Kui te unustate Daliresp'i tavalisel ajal võtta, siis võtke tablett samal päeval niipea kui see teile meenub. Kui teil jääb mõni päev tablett võtmata, siis võtke tablett järgmisel päeval tavalisel ajal. Seejärel jätkake tablettide võtmist iga päev tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Daliresp'i võtmise

On oluline, et te jätkaksite Daliresp'i võtmist nii kaua kui arst on teile öelnud, seda ka juhul, kui teil ei ole sümptome, et säilitada kontroll kopsufunktsiooni üle.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Esimeste ravinädalate ajal Daliresp'iga võivad teil tekkida kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu või peavalu. Rääkige oma arstiga, kui need kõrvaltoimed ei möödu pärast mõnenädalast ravi.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on harvadel juhtudel teatatud enesetapumõtetest ja enesetapukäitumisest (sealhulgas enesetappudest). Palun informeerige kohe oma arsti, kui teil tekivad mistahes enesetapumõtted. Samuti võivad teil tekkida unisus (sageli), ärevus (aeg-ajalt), närvilisus (harva), paanikahoog (harva) või depressiivne meeleolu (harva).

Aeg-ajalt võivad tekkida allergilised reaktsioonid. Allergilised reaktsioonid võivad haarata nahka ning harvadel juhtudel põhjustada silmalaugude, nää, huulte ja keele turset, mis võib viia hingamisraskuse tekkele ja/või vererõhu langusele ning südametegevuse kiirenemisele. Allergiliste reaktsioonide korral lõpetage Daliresp'i võtmine ja võtke kohe ühendust oma arstiga või minge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda. Võtke oma ravim ja käesolev infoleht endaga kaasa, et arstil oleks täielik informatsioon teie ravi kohta.

Muudeks kõrvaltoimeteks võivad olla:

Sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu;
- kehakaalu langus, söögiisu vähenemine;
- peavalu.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st)

- värisemine, pearinglus (vertiigo), uimasus;
- palpitatsioonid (kiirete või ebaregulaarsete südamelöökidete tundmine);
- gastriit, oksendamine;
- maohappe tagasipaiskumine söögitorru (happe regurgitatsioon), seedehäire;
- lööve;
- lihasvalu, lihasnõrkus või lihaskrambid;
- seljavalu;
- nõrkus- või väsimustunne, üldine halb enesetunne.

Harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st):

- rindade suurenemine meestel;
- maitsetundlikkuse vähenemine;
- hingamisteede infektsioonid (välja arvatud kopsupõletik);
- verine väljaheide, kõhukinnisus;
- maksa või lihaseensüümide sisalduse suurenemine veres (sedastatav vereanalüüsil);
- nõgeslööve (kublaline nahalööve).

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Daliresp'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast tähist „Kõlblik kuni või EXP“. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Daliresp sisaldab

- Toimeaine on roflumilast. Üks õhukese polümeerikattega tablett (tablett) sisaldab 500 mikrogrammi roflumilasti.
- Abiained on:
 - Tableti sisu: laktoosmonohüdraat, maisitärklis, povidoon (K90), magneesiumstearaat.
 - Tableti kate: hüpromelloos, makrogool 4000, titaandioksiid (E171) ja kollane raudoksiid (E172).

Kuidas Daliresp välja näeb ja pakendi sisu

Daliresp 500 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid on kollased, D-kujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on sisse pressitud täht „D“.

Üks pakend sisaldab 10, 30 või 90 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

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

Norge

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

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenska 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

Infoleht on viimati kooskõlastatud {KK/AAAA}.

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>