

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Libertek 500 mikrogramm filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

500 mikrogramm roflumilaszt tablettánként.

Ismert hatású segédanyag:

188,72 mg laktóz (monohidrát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Sárga, D alakú, 9 mm-es filmtabletta, egyik oldalon „D” jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Libertek a krónikus bronchitisszel járó súlyos krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) (a bronchodilatátor adása után mért FEV₁ a várt érték 50%-ánál kevesebb) fenntartó kezelésére javasolt a bronchodilatátor kezelés kiegészítéseként adva olyan felnőtt betegeknél, akiknek a kórtörténetében gyakori exacerbáció szerepel.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A javasolt adag naponta egyszer 500 mikrogramm (egy tablettát) roflumilaszt.

Lehet, hogy a Liberteket több hétig is kell szedni ahhoz, hogy hatása kialakuljon (lásd 5.1 pont). A Liberteket a klinikai vizsgálatokban legfeljebb egy éven át vizsgálták.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az adagolás módosítására nincs szükség.

Vesekárosodásban szenvedő betegek

Az adagolás módosítására nincs szükség.

Májkárosodásban szenvedő betegek

A Libertekkel enyhe májkárosodásban (Child-Pugh A stádium) szenvedő betegek esetén nyert klinikai adatok nem elegendőek ahhoz, hogy az adagolás módosítására vonatkozó ajánlást lehessen tenni (lásd 5.2 pont), ezért a Liberteket ezeknél a betegeknél óvatosan kell alkalmazni.

Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban (Child-Pugh B vagy C stádium) szenvedő betegek nem szedhetik a Liberteket (lásd 4.3 pont).

Gyermekpopuláció

A Liberteknek gyermekpopulációban (18 éves kor alatt) COPD javallat esetén nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A tablettát vízzel kell lenyelni, és minden nap ugyanabban az időben kell bevenni. A tablettát étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is be lehet venni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodás (Child-Pugh B vagy C).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Valamennyi beteget tájékoztatni kell a Libertek kockázatairól, illetve a biztonságos használathoz szükséges óvintézkedésekről és a Libertek-kezelés elkezdése előtt adni kell nekik egy betegkártyát.

Sürgősségi gyógyszer

A Libertek az akut hörgőgörcs enyhítésére sürgősségi gyógyszerként nem javallt.

Testtömegcsökkenés

Az 1 évig tartó vizsgálatokban (M2-124/M2-125) a testtömegcsökkenés gyakrabban fordult elő a roflumilasztal kezelteknél, mint a placebóval kezeltéknél. A roflumilaszt szedésének abbahagyása után a betegek többsége 3 hónap után visszanyerte a testsúlyát.

A túlságosan alacsony testtömegű betegek testtömegét minden kontroll alkalmával ellenőrizni kell. A betegeknél azt kell tanácsolni, hogy rendszeresen ellenőrizzék a testtömegüket. Tisztázatlan eredetű és klinikailag jelentős testtömegcsökkenés esetén a roflumilaszt szedését abba kell hagyni, és a testtömeg alakulását nyomon kell követni.

Speciális klinikai állapotok

Megfelelő tapasztalatok hiányában a roflumilaszt-kezelés nem indítható meg, vagy a folyamatban lévő roflumilaszt-kezelést le kell állítani súlyos immunológiai betegségeknél (pl. HIV fertőzés, sclerosis multiplex, lupus erythematosus, progresszív multifocalis leukoencephalopathia), súlyos akut fertőző betegségeknél, daganatos megbetegedésben (a bazálsejtes carcinoma kivételével) szenvedő, illetve immunszuppresszív gyógyszerekkel kezelt betegeknél (pl. metotrexát, azatioprin, infliximab, etanercept vagy hosszú ideig alkalmazandó orális kortikoszteroidok; kivéve a rövid ideig alkalmazandó szisztémás kortikoszteroidokat). Látens fertőzésekben (például tuberculosis, vírusos hepatitis, herpes vírusfertőzés és herpes zoster) szenvedő betegeknél kapcsolatosan korlátozottak a tapasztalatok.

Pangásos szívelégtelenségben (NYHA III. és IV. stádium) szenvedő betegeket nem vizsgáltak, ezért az ilyen betegek kezelése nem javasolt.

Pszichiátriai kórképek

A roflumilaszt-kezelés egyes pszichiátriai kórképek (pl. álmatlanság, szorongás, idegesség és depresszió) fokozott kockázatával jár együtt. Ritka esetekben öngyilkossági gondolatot és öngyilkos magatartást, beleértve az öngyilkosságot is, észleltek általában a kezelés első heteiben olyan betegeknél,

akiknek a kórtörténetben volt, vagy akiknek nem volt depresszió (lásd 4.8 pont). A roflumilasztkezelés elkezdésekor vagy folytatásakor gondosan fel kell mérni a kockázatokat és az előnyöket azoknál a betegeknél, akiknél korábban pszichiátriai tünetek fordultak elő, vagy jelenleg is fennállnak, illetve ha olyan, egyéb gyógyszerrel való együttes kezelést mérlegelnek, amely valószínűsíthetően pszichiátriai mellékhatást okoz. A roflumilaszt nem ajánlott olyan betegeknél, akiknek kórtörténetében öngyilkossági gondolatokkal vagy öngyilkos magatartással társult depresszió fordul elő. A betegeket és a gondozókat tájékoztatni kell arról, hogy bármilyen viselkedésbeli- vagy hangulatváltozást vagy bármilyen öngyilkossági gondolatot jelezzenek a gyógyszert felíró orvosnak. Ha a betegnél pszichiátriai tünetek jelentkeztek, vagy azok rosszabbodtak, illetve öngyilkossági gondolatot vagy öngyilkossági kísérletet észlelnek nála, a roflumilaszt-kezelés abbahagyása ajánlott.

Tartós intolerancia

Mivel az olyan mellékhatások, mint például hasmenés, émelygés, hasi fájdalom és fejfájás főként a terápia első heteiben fordulnak elő, és a kezelés folytatásával nagyrészt megszűnnek, tartós intolerancia esetén a roflumilaszt-kezelést felül kell vizsgálni. Ilyen fordulhat elő különleges betegcsoportokban, ahol magasabb lehet az expozíció, pl. feketebőrű, nemdohányzó nőknél (lásd 5.2 pont) vagy a CYP1A2/2C19/3A4-gátlókkal (mint a fluvoxamin és a cimetidin) vagy a CYP1A2/3A4-gátló enoxacinnal egyidejűleg kezelt betegeknél (lásd 4.5 pont).

60 kg alatti testtömeg

Azoknál a betegeknél, akiknek a kiindulási testtömege <60 kg, az ezeknél a betegeknél észlelt nagyobb teljes PDE4-gátló aktivitás miatt a roflumilaszt-kezelés az alvászavarok (főleg álmatlanság) fokozott kockázatához vezethet (lásd 4.8 pont).

Teofillin

Nem állnak rendelkezésre olyan klinikai adatok, amelyek alátámasztanák a teofillinnel való egyidejű alkalmazást a fenntartó terápia során. Ezért a teofillinnel való egyidejű kezelés nem javasolt.

Laktóz

A Libertek tabletták laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

A roflumilaszt metabolizmusának fő lépése a roflumilaszt N-oxidációja a CYP3A4 és a CYP1A2 enzimek segítségével roflumilaszt N-oxiddá. A roflumilaszt és a roflumilaszt N-oxid egyaránt intrinszc foszfodiészteráz-4 (PDE4) gátló aktivitással rendelkeznek. Ezért a roflumilaszt alkalmazása után a teljes PDE4-gátlás a roflumilaszt és a roflumilaszt N-oxid kombinált hatásának tulajdonítható. A CYP1A2/3A4-gátló enoxacinnal, valamint a CYP1A2/2C19/3A4-gátló cimetidinnel és fluvoxaminnal végzett kölcsönhatás vizsgálat szerint a teljes PDE4-gátló aktivitás sorrendben 25%-kal, 47%-kal és 59%-kal nőtt. A fluvoxamin vizsgált dózisa 50 mg volt. A roflumilaszt kombinációja ezekkel a hatóanyagokkal az expozíció növekedéséhez és tartós intoleranciához vezethet. Ilyen esetben a roflumilaszt-kezelést felül kell vizsgálni (lásd 4.4 pont).

A citokróm P450 enzim induktor rifampicin alkalmazása mintegy 60%-kal csökkentette a teljes PDE4-gátló aktivitást. Ezért az erős citokróm P450 enzim induktorok (pl. fenobarbitál, karbamazepin, fenitoin) csökkenthetik a roflumilaszt terápiás hatásosságát. Így a roflumilaszt-kezelés nem ajánlott erős citokróm P450 enzim induktorokat kapó betegeknél.

A CYP3A4-gátló eritromicinnal és ketokonazzal végzett klinikai kölcsönhatás vizsgálatok a teljes PDE4-gátló aktivitás 9%-os növekedését jelezték. A teofillinnel történő egyidejű alkalmazás a teljes PDE4-gátló aktivitás 8%-os növekedését eredményezte (lásd 4.4 pont). Egy gesztodén és etinil-

ösztadiol tartalmú orális fogamzásgátlóval végzett kölcsönhatás vizsgálatban a teljes PDE4-gátló aktivitás 17%-kal nőtt. Az ezeket a hatóanyagokat kapó betegnél dózismódosításra nincs szükség.

Nem figyeltek meg kölcsönhatást inhalációs szalbutamollal, formoterollal, budeszoniddal valamint *per os* montelukasztal, digoxinnal, warfarinnal, szildenafilfillal és midazolámmal.

Egy antaciddal (alumínium-hidroxid és magnézium-hidroxid kombináció) való egyidejű alkalmazás nem módosította a roflumilaszt vagy a romflumilaszt N-oxid felszívódását, illetve farmakokinetikáját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes korú nőknek hatékony fogamzásgátló módszer használatát kell ajánlani a kezelés idejére. A roflumilaszt nem ajánlott fogamzóképes, de fogamzásgátlót nem használó nőknek.

Terhesség

A roflumilaszt terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Állatkísérletek során reprodukzív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). A roflumilaszt alkalmazása nem javallt terhesség alatt.

Vemhes patkányoknál igazolták, hogy a roflumilaszt átjut a placentán.

Szoptatás

A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakokinetikai adatok a roflumilaszt, illetve metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe. A szoptatott csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A roflumilaszt alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt.

Termékenység

Egy humán spermatogenezis vizsgálatban a 3 hónapig tartó kezelési időszak alatt, valamint az azt követő 3 hónapos kezelés nélküli időszak alatt az 500 mikrogramm roflumilaszt nem volt hatással az ondó paramétereire, illetve a nemi hormonokra.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai COPD vizsgálatokban a betegeknek körülbelül 16%-a észlelt mellékhatásokat a roflumilaszt-kezelés mellett (a placebónál tapasztalt 5%-kal összevetve). A leggyakrabban jelzett mellékhatások a hasmenés (5,9%), testtömegcsökkenés (3,4%), hányinger (2,9%), hasi fájdalom (1,9%) és a fejfájás (1,7%) voltak. Ezeknek a mellékhatásoknak a többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt. Ezek a mellékhatások főként a terápia első heteiben fordultak elő, és a kezelés folytatásával nagyrészt elmúltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázatban a mellékhatások MedDRA gyakorisági kategóriák szerint kerültek felsorolásra:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat: A roflumilaszt mellékhatásai a klinikai COPD vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően

Gyakoriság Szervrend- szerenkénti csoportosítás	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység	Angiooedema
Endokrin betegségek és tünetek			Gynaecomastia
Anyagsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Csökkent testtömeg Csökkent étvágy		
Pszichiátriai kórképek	Álmatlanság	Szorongás	Öngyilkossági gondolat és magatartás* Depresszió Idegesség Pánikroham
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Tremor Vertigo Szédülés Palpitatio	Dysgeusia
Szívbetegségek és szívvel kapcsolatos tünetek			
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			Légúti fertőzések (kivéve pneumonia)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés Hányinger Hasi fájdalom	Gastritis Hányás Gastrooesophagealis reflux betegség Dyspepsia	Haematochezia Székrekedés
Máj- és epebetegségek illetve tünetek			Emelkedett gamma-GT Emelkedett aszpartát-aminotranszferáz (AST)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Kiütés	Csalánkiütés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Izomgörcsök és gyengeség Izomfájdalom Hátfájás	Emelkedett kreatinin-foszfokináz-szint a vérben
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Rossz közérzet Asthenia Fáradtság	

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

*Klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően ritka esetekben öngyilkossági gondolatot és öngyilkos magatartást, beleértve az öngyilkosságot, jelentettek. A betegeket és a gondozókat tájékoztatni

kell arról, hogy bármilyen öngyilkossági gondolat esetén értesítsék a gyógyszer felíró orvost (lásd még 4.4 pont).

Egyéb különleges betegcsoportok

Az alvászavarok (főleg álmatlanság) nagyobb incidenciáját figyelték meg 75 éves vagy idősebb betegeknél az RO-2455-404-RD vizsgálatban a roflumilasztal kezelt betegeknél, a placebóval kezelttekkel összehasonlítva (3,9/ vs. 2,3%). A megfigyelt incidenciát a 75 évesnél fiatalabb, roflumilasztal kezelt betegeknél is nagyobb volt, mint a placebóval kezelttekkel összehasonlítva (3,1% vs. 2,0%).

Az alvászavarok (főleg álmatlanság) nagyobb incidenciáját figyelték meg a 60 kg-nál kisebb kiindulási testtömegű betegeknél az RO-2455-404-RD vizsgálatban roflumilasztal kezelt betegeknél, a placebóval kezelttekkel összehasonlítva (6,0 vs. 7,1%). Az incidenciát 2,5% vs. 2,2% volt a roflumilasztal kezelt legalább 60 kg-os kiindulási testtömegű betegeknél, a placebóval kezelttekkel összehasonlítva.

Egyidejű kezelés tartós hatású muszkarin antagonistával (LAMA)

A testtömeg-csökkenés, a csökkent étvágy, a fejfájás és depresszió nagyobb gyakoriságát figyelték meg az RO-2455-404-RD vizsgálat során egyidejűleg roflumilaszt és tartós hatású muszkarin antagonistát plusz inhalációs kortikoszteroid (ICS) és tartós hatású béta2 agonista (LABA) kezelésben részesülő betegeknél az egyidejűleg csak roflumilaszt, ICS és LABA kezelésben részesültekkel összevetve. A roflumilaszt és placebo közötti incidenciák különbsége számszerűen nagyobb volt egyidejű LAMA-kezelés esetén a testtömeg csökkenés (7,2% vs. 4,2%), a csökkent étvágy (3,7% vs. 2,0%), a fejfájás (2,4% vs. 1,1%) és a depresszió (1,4% vs. -0,3%) tekintetében.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Tünetek

A fázis I. klinikai vizsgálatokban a következő tüneteket figyelték meg nagyobb gyakorisággal egyszeri 2500 mikrogramm és egyszeri 5000 mikrogramm (a javasolt adag tízszerese) *per os* adagolás után: fejfájás, gastrointestinalis betegségek és tünetek, szédülés, palpítatio, kábultság, hideg veríték és artériás hypotonia.

Kezelés

Túlادagolás esetén a megfelelő szupportív kezelés alkalmazása javasolt. Tekintettel arra, hogy roflumilaszt nagymértékben kötődik a fehérjékhez, a hemodialízis valószínűleg nem hatékony módszer az eltávolítására. Nem ismert, hogy a roflumilaszt peritoneális dialízissel dializálható-e.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Obstruktív légúti betegségekre ható szerek, egyéb szisztémás obstruktív légúti betegségekre ható szerek, ATC kód: R03DX07

Hatásmechanizmus

A roflumilaszt egy PDE4-gátló, nem szteroid gyulladáscsökkentő hatóanyag, amely a COPD-vel járó szisztémás és tüdőt érintő gyulladásra egyaránt hat. Hatásmechanizmusa a PDE4 gátlása, a PDE4 az egyik fő ciklikus adenosin-monofoszfát (cAMP) metabolizáló enzim, amely a COPD patogenezisében fontos szerepet játszó strukturális és gyulladással járó sejtekben található meg. A roflumilaszt célpontjai a

PDE4A, 4B és 4D „splice variánsok”, amelyekre a nanomoláris tartományban hasonló erősséggel hat. A PDE4C „splice variánsok” iránti affinitása 5-10-szer alacsonyabb. Ez a hatásmechanizmus és szelektivitás jellemzi a roflumilaszt N-oxidot is, ami a roflumilaszt fő aktív metabolitja.

Farmakodinámiai hatások

Kísérletes modellekben a PDE4 gátlása következtében a sejten belül megnő a cAMP-szint, és enyhül a leukocyták, a légúti és pulmonális vascularis simaizom- és endothel-sejtek, a légúti epithel-sejtek, valamint a fibroblasztok COPD-vel összefüggő működési zavara. A humán neutrophilek, monocyták, macrophágok vagy lymphocyták *in vitro* stimulálásával, a roflumilaszt és a roflumilaszt N-oxid elnyomja a gyulladásos mediátorok pl. leukotrién B₄, reaktív oxigéngyökök, tumor-nekrózis-faktor- α , interferon- γ és granzim B, felszabadulását.

COPD-s betegeknél a roflumilaszt csökkentette a köpet neutrophil tartalmát. Emellett a roflumilaszt mérsékelte a neutrophilek és az eosinophilek beáramlását a légutakba azoknál az egészséges önkénteseknél, akik endotoxint kaptak.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Két, megerősítő jellegű, megismételt, egy évig tartó vizsgálatban (M2-124 és M2-125) és két kiegészítő, hat hónapig tartó vizsgálatban (M2-127 és M2-128) összesen 4768 beteget randomizáltak és kezeltek, akik közül 2374 beteget kezeltek roflumilasszal. Ezek párhuzamos csoportos, kettős-vak és placebo-kontrollos vizsgálatok voltak.

Az egy évig tartó vizsgálatokban olyan betegek vettek részt, akiknek a kórtörténetében krónikus bronchitisszel járó súlyos, ill. nagyon súlyos COPD szerepelt [FEV₁ (az egy másodperc alatti forszírozott kilégzési térfogat) az előre jelzett érték $\leq 50\%$ -a], az előző évben legalább egy, dokumentált exacerbációval, és akiknek a vizsgálat megkezdésekor tünetek voltak, amit a köhögés-köpet-pontszám alapján határoztak meg. A vizsgálatokban a hosszú hatású béta-agonisták (LABA) alkalmazása engedélyezett volt, és a vizsgálati populáció mintegy 50%-a használt ilyen készítményt. A rövid hatású antikolinerg szerek (SAMA) használata azon betegek számára volt engedélyezett, akik nem szedtek hosszú hatású béta-agonistát. A sürgősségi gyógyszert (szalbutamol vagy albuterol) szükség szerint lehetett alkalmazni. Inhalációs kortikoszteroidok és teofilin alkalmazása tiltott volt a vizsgálatokban. Azokat a betegeket kizárták, akiknek a kórtörténetében nem szerepeltek exacerbációk.

Az egy évig tartó M2-124 és M2-125 vizsgálat összesített elemzése alapján a napi egyszeri roflumilaszt 500 mikrogramm a placebohoz képest szignifikánsan, átlagosan 48 ml-rel (bronchodilátor előtti FEV₁, elsődleges végpont, $p < 0,0001$) és 55 ml-rel (bronchodilátor utáni FEV₁, $p < 0,0001$) javította a légzésfunkciót. A légzésfunkció javulása 4 hét után, az első kontrollvizsgálat alkalmával megmutatkozott, és egészen egy évig (a kezelési időszak végéig) fennmaradt. A közepesen súlyos (szisztémás glükokortikoidok alkalmazását igénylő) exacerbációk vagy a súlyos (kórházi kezeléshez és/vagy halálhoz vezető) exacerbációk aránya (betegenként és évenként) 1 év elteltével 1,142 volt a roflumilaszt és 1,374 volt a placebo esetén, amely 16,9%-os relatív kockázatsökkenésnek felel meg (95%-os CI: 8,2% - 24,8%) (elsődleges végpont, $p = 0,0003$). A hatások a korábbi inhalációs kortikoszteroid kezeléstől, illetve az egyidejű LABA-kezeléstől függetlenül hasonlóak voltak. A betegeknek abban az alcsoportjában, akiknek a kórtörténetében gyakori exacerbációk szerepeltek (legalább 2 exacerbáció az elmúlt év folyamán), az exacerbációk aránya 1,526 volt a roflumilaszt és 1,941 volt a placebo esetén, amely 21,3%-os relatív kockázatsökkenésnek felel meg (95%-os CI: 7,5% - 33,1%). Közepesen súlyos COPD-s betegek alcsoportjánál a roflumilaszt nem csökkentette szignifikánsan az exacerbációk arányát a placebohoz képest.

A roflumilasszal és LABA-val való kezelés során a közepesen súlyos vagy súlyos exacerbációk a placeboval és LABA-val való kezeléshez képest átlagosan 21%-kal csökkentek ($p = 0,0011$). Az exacerbációk betegeknél észlelt viszonylagos csökkenése egyidejű LABA alkalmazás nélkül átlagosan 15% volt ($p = 0,0387$). A bármilyen okból elhalálozott betegek száma azonos volt a placeboval, illetve a roflumilasszal kezelt csoportban (42 halálozás történt mindkét csoportban; 2,7% csoportonként; összesített elemzés).

Összesen 2690 beteget választottak be és randomizáltak két kiegészítő, egy évig tartó vizsgálatba (M2-111 és M2-112). Ellentétben a két, megerősítő jellegű vizsgálat, a betegek beválasztásának nem volt kritériuma a kórtörténetben szereplő krónikus bronchitis és a COPD exacerbáció. A roflumilasztal kezelte betegek közül 809 (61%) használt inhalációs kortikoszteroidokat, míg a LABA és a teofillin használata tiltott volt. A napi egyszeri roflumilaszt 500 mikrogramm szignifikánsan, átlagosan 51 ml-rel (bronchodilatátor előtti FEV₁, $p < 0,0001$) és 53 ml-rel (bronchodilatátor utáni FEV₁, $p < 0,0001$) javította a légzésfunkciót a placebohoz képest. A roflumilaszt nem csökkentette szignifikánsan az exacerbációk (protokollban meghatározott) arányát az individuális vizsgálatokban (relatív kockázatsökkenés: 13,5% az M2-111 vizsgálatban és 6,6% az M2-112 vizsgálatban; $p =$ nem szignifikáns). A nemkívánatos események aránya független volt az egyidejű inhalációs kortikoszteroid kezeléstől.

Két, hat hónapig tartó szupportív vizsgálatba (M2-127 és M2-128) olyan betegeket választottak be, akiknek a vizsgálat megkezdését megelőző, minimum 12 hónapos kórtörténetében COPD szerepelt. Mindkét vizsgálatban közepesen súlyos vagy súlyos, nem reverzibilis légúti obstrukcióban szenvedő betegek vettek részt, akiknek a FEV₁-értéke a várható 40% - 70%-a volt. A roflumilaszt- vagy placebo-kezelést kiegészítésként alkalmazták a folyamatos, tartós hatású bronchodilatátor-kezelés mellett. Az M2-127 vizsgálatban ez szalmeterol, az M2-128 vizsgálatban tiotropium volt. A két, hat hónapig tartó vizsgálatban a bronchodilatátor előtti FEV₁ szignifikánsan, 49 ml-rel javult (elsődleges végpont, $p < 0,0001$) az M2-127 vizsgálatban alkalmazott szalmeterol-kezelés bronchodilatátor hatásán túl, illetve 80 ml-rel javult (elsődleges végpont, $p < 0,0001$) az M2-128 vizsgálatban alkalmazott tiotropium-kezelés bronchodilatátor hatásán túl.

Az RO-2455-404-RD egy <50%-os kiindulási (bronchodilatátor előtti) FEV₁ értékű, és várhatóan normális és gyakori exacerbációs kórtörténetű COPD-s betegek körében végzett egyéves vizsgálat volt. A vizsgálat placebóval összehasonlítva értékelte a roflumilaszt COPD exacerbáció arányra gyakorolt hatását fix LABA és inhalációs kortikoszteroid kombinációkkal kezelt betegeknél. Összesen 1935 beteget randomizáltak kettős-vak gyógyszeres kezelésre, és körülbelül 70%-uk használt tartós hatású muszkarin antagonistát (LAMA) is a vizsgálat során. Az elsődleges végpont a közepesen súlyos vagy súlyos COPD exacerbációk arányának betegenkénti és évenkénti csökkenése volt. A súlyos COPD exacerbációk és a FEV₁ változások arányát különfontosságú másodlagos végpontokként értékelték.

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

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

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

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

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

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

A roflumilaszt 4 hét után javította a légzésfunkciót (fennmaradt 52 hétig). A bronchodilatátor utáni FEV₁ a roflumilaszt csoportnál 52 ml-rel nőtt (95%-os CI: 40, 65 ml) és a placebo csoportnál 4 ml-rel csökkent (95%-os CI: -16,9 ml). A bronchodilatátor utáni FEV₁ statisztikailag szignifikáns, 56 ml-es javulást mutatott a roflumilaszt javára a placebóval szemben (95%-os CI: 38, 73 ml).

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

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

Gyermekepopuláció

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

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

Felszívódás

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

Eloszlás

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

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

Biotranszformáció

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

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

Elimináció

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

Linearitás/Non-linearitás

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

Különleges betegcsoportok

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

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

Vesekárosodás

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

Májkárosodás

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Immunotoxikus, bőr allergizáló, illetve fototoxikus hatásra nincs bizonyíték.

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

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

Ezeknek az eredményeknek a jelentősége emberben nem ismert.

A biztonságossági farmakológiai és toxikológiai vizsgálatokban észlelt leginkább releváns felismerések a klinikai alkalmazásra szántnál magasabb dózisok és expozíció esetén fordultak elő. Ezek a mellékhatások főként gastrointestinalis hatások (pl. hányás, fokozott gyomornedvtermelés, gyomor eróziók, bélgyulladás) és cardialis hatások (vagyis kutyáknál fociális vérzések, hemosziderin lerakódások valamint a jobb pitvar lympho-histiocytás infiltrációja, és patkányoknál, tengerimalacoknál és kutyáknál csökkent vérnyomás és emelkedett szívfrekvencia).

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mag

Laktóz-monohidrát
Kukoricakeményítő
Povidon (K90)
Magnézium-sztearát

Bevonat

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

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/11/666/001-003

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

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

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

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

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

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

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

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

• Kockázatkezelési terv

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

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

• Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések

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

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

A tájékoztató csomagnak a következőket kell tartalmaznia:

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

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

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

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

Betegkártya

A betegkártyának a következő főbb pontokat kell tartalmazni:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Libertek 500 mikrogramm filmtabletta
Roflumilaszt

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

500 mikrogramm roflumilaszt tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 db filmtabletta
30 db filmtabletta
90 db filmtabletta

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/11/666/001
EU/1/11/666/002
EU/1/11/666/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRÓL FOLYTONOSAN VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Libertek 500 mikrogramm

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

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Libertek 500 mikrogramm tabletta
Roflumilaszt

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AstraZeneca AB

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Libertek 500 mikrogramm filmtabletta

Roflumilaszt

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

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

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

A betegtájékoztató tartalma:

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

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

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

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

2. Tudnivalók a Libertek szedése előtt

Ne szedje a Liberteket:

- ha allergiás a roflumilaszttra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- ha közepsúlyos vagy súlyos májproblémái vannak.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Libertek szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Hirtelen kialakuló légzési nehézség

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

Testsúly

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

Egyéb betegségek

A Libertek nem ajánlott, ha Önnek a következő betegségek közül egyik vagy több jelen van:

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

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

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

Tünetek, melyeket ismernie kell

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

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

Gyermekek és serdülők

A Liberteket gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők nem szedhetik.

Egyéb gyógyszerek és a Libertek

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

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

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

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

Terhesség és szoptatás

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

A Libertek laktózt tartalmaz

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

3. Hogyan kell szedni a Liberteket?

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

A készítmény ajánlott adagja naponta egy 500 mikrogrammos tablettát.

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

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

Ha az előírtnál több Liberteket vett be

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

Ha elfelejtette bevenni a Liberteket

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

Ha idő előtt abbahagyja a Libertek szedését

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

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

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

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

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

Egyéb mellékhatások között szerepelnek a következők:

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb egyet érinthetnek)

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

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb egyet érinthetnek)

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

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb egyet érinthetnek)

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

Mellékhatások bejelentése

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

5. Hogyan kell a Liberteket tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Libertek

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

Milyen a Libertek külleme és mit tartalmaz a csomagolás

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

Gyártó

Takeda GmbH
Oranienburg gyártóhely
Lehnitzstraße 70-98
16515 Oranienburg
Németország

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH

Nederland

AstraZeneca BV

Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca

Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.

Τηλ: +30 210 6871500

España

Laboratorio Beta, 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 Α.Ε.

Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS

Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH

Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited

Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.

Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy

Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB

Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd

Tel: +44 1582 836 836

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

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