

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Libertek 500 mikrogramma pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 500 mikrogramma ta' roflumilast.

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull pillola miksija b'rita fiha 188.72 mg lactose (bħala monohydrate).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pillola ta' 9 mm safra miksija b'rita, b'forma tal-ittra D, immarkata b'"D" fuq naha waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Libertek hu indikat għal kura ta' manteniment ta' mard pulmonari ostruttiv kroniku (COPD) sever (FEV_1 wara l-użu ta' bronkodilatur, iktar minn 50% ta' dak imbassar) assoċjat ma' bronkite kronika f'pazjenti adulti bi storja ta' aggravamenti frekwenti flimkien ma' kura bi bronkodilatur.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hi 500 mikrogramma (pillola waħda) roflumilast darba kuljum.

Libertek jista' jkollu bżonn jittiehed għal diversi ġimgħat biex iwettaq l-effett tiegħu (ara sezzjoni 5.1). Libertek ġie studjat fi provi kliniċi għal sa perjodu ta' sena.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.

Indeboliment tal-kliwi

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.

Indeboliment tal-fwied

Id-dejta klinika dwar Libertek f'pazjenti b'indeboliment hafif epatiku ikklassifikat bħala Child-Pugh A hi insuffiċjenti biex wiehed jirrakkomanda aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2) u għalhekk Libertek għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti.

Pazjenti b'indeboliment moderat jew sever epatiku ikklassifikat bhala Child-Pugh B jew C m'ghandhomx jiehdu Libertek (ara sezzjoni 4.3).

Popolazzjoni pedjatrika

Fil-popolazzjoni pedjatrika (fi tfal taht it-18-il sena) Libertek m'ghandux użu rilevanti fl-indikazzjoni COPD.

Metodu ta' kif ghandu jinghata

Għal użu orali.

Il-pillola ghandha tinbela' mal-ilma u tittiehed fl-istess hin kuljum. Il-pillola tista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkat fis-sezzjoni 6.1.

Indeboliment moderat jew sever epatiku (Child-Pugh B jew C).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Il-pazjenti kollha għandhom jiġu nfurmati dwar ir-riskji ta' Libertek u l-prekawzjonijiet għall-użu minghajr periklu u għandhom jinghataw kard tal-pazjent qabel jibdew jiehdu Libertek.

Prodotti mediċinali ta' salvataġġ

Libertek mhuwiex indikat bhala prodott mediċinali ta' salvataġġ għas-sollev ta' bronkospazmi akuti.

Tnaqqis fil-piż

Fl-istudji li damu sena (M2-124, M2-125), tnaqqis fil-piż tal-ġisem sehh iktar b'mod frekwenti f'pazjenti li kienu kkurati b'roflumilast meta mqabbel ma' pazjenti kkurati bi placebo. Wara t-twaqqif ta' roflumilast, il-maġġoranza tal-pazjenti kisbu kura l-piż tal-ġisem wara 3 xhur.

Il-piż tal-ġisem ta' pazjenti b'piż inqas min-normal għandu jiġi ċċekkjat f'kull viżta. Il-pazjenti għandhom jinghataw parir biex jiċċekkjaw il-piż tal-ġisem tagħhom fuq bażi regolari. F'każ ta' tnaqqis mhux spjegabbli fil-piż, u tnaqqis fil-piż li jkun klinikament problematiku, it-tehdid ta' roflumilast għandu jitwaqqaf u l-piż tal-ġisem għandu jiġi segwit b'mod addizzjonali.

Kundizzjonijiet kliniċi speċjali

Minhabba nuqqas ta' esperjenza rilevanti, il-kura b'roflumilast m'ghandhiex tinbeda, jew kura eżistenti b'roflumilast għandha titwaqqaf f'pazjenti b'mard immunologiku sever (eż. infezzjoni bl-HIV, sklerosi multipla, lupus erythematosus, lewkoenċefalopatija multifokali progressiva), mard sever akut u infettiv, kancers (hlief karċinoma taċ-ċelluli bażali), jew pazjenti li jkunu qed jiġu kkurati bi prodotti mediċinali immunosoppressivi (i.e. methotrexate, azathioprine, infliximab, etanercept, jew kortikosteroidi orali li għandhom jittiehdu għal żmien twil; hlief kortikosteroidi sistemici għal żmien qasir). L-esperjenza f'pazjenti b'infezzjonijiet mohlja bhal tuberkulosi, epatite virali, infezzjoni virali bil-herpes u herpes zoster hi limitata.

Pazjenti b'insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (NYHA gradi 3 u 4) ma għewx studjati u għalhekk il-kura ta' dawn il-pazjenti mhijiex rakkomandata.

Disturbi psikjatriċi

Roflumilast hu assoċjat ma' zieda fir-riskju ta' disturbi psikjatriċi bhal nuqqas ta' rqad, ansjetà, nervożità u dipressjoni. Każijiet rari ta' hsieb biex jitwettaq suwiċju u mġiba suwiċidali, li jinkludu t-twettiq ta' suwiċidju, kienu osservati f'pazjenti bi jew minghajr storja ta' dipressjoni, ġeneralment fi żmien l-ewwel ġimgħat ta' trattament (ara sezzjoni 4.8). Ir-riskji u l-benefiċċji tal-bidu jew tat-tkomplija tal-kura b'roflumilast għandhom jiġu evalwati bir-reqqa jekk il-pazjenti jirrappurtaw sintomi psikjatriċi fil-passat jew eżistenti jew jekk kura fl-istess hin bi prodotti mediċinali oħrajn li x'aktarx li jikkawżaw avvenimenti psikjatriċi hi intenzjonata. Roflumilast mhuwiex rakkomandat f'pazjenti bi storja ta' dipressjoni assoċjata ma' hsibijiet jew imġiba suwiċidali. Il-pazjenti u min jiehu hsiebhom għandhom jinghataw istruzzjonijiet biex javżaw lil min jagħtihom ir-riċetta għall-medicina,

dwar kwalunkwe tibdil fl-imġiba jew fil-burdata u dwar kwalunkwe formazzjoni ta' hsieb ta' suwiċidju. Jekk il-pazjenti ser ibatu minn sintomi psikjatriċi għodda jew dawk eżistenti ser imorru għall-aġar, jew jekk ikun hemm hsibijiet jew tentattivi ta' suwiċidju, huwa rakkomandat li l-kura b'roflumilast titwaqqaf.

Intollerabilità persistenti

Filwaqt li reazzjonijiet avversi bħal dijarea, nawseja, uġigh ta' żaqq u wġigh ta' ras isehhu primarjament matul l-ewwel ġimgħat ta' terapija, u fil-biċċa l-kbira tagħhom ifiequ mat-tkomplija tal-kura, il-kura b'roflumilast għandha tiġi evalwata mill-ġdid f'każ ta' intollerabilità persistenti. Dan jista' jkun il-każ f'popolazzjonijiet speċjali li jista' jkollhom espożizzjoni oġhla, bħal f'nisa suwed li ma jpejpu (ara sezzjoni 5.2) jew f'pazjenti li jkun qed jiġu kkurati fl-istess hin bl-inibituri ta' CYP1A2/2C19/3A4 (bħal fluvoxamine u cimetidine) jew bl-inibitur ta' CYP3A4/1A2/3A4 enoxacin (ara sezzjoni 4.5).

Piż tal-ġisem <60 kg

It-trattament b'roflumilast jista' jwassal għal riskju akbar ta' disturbi fl-irqad (prinċipalment insomnja) f'pazjenti b'piż tal-ġisem fil-linja bazi ta' < 60 kg, minhabba attività inibitorja totali oġhla ta' PDE4 li tinsab f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.8).

Theophylline

M'hemm l-ebda dejta klinika biex tissapportja l-kura fl-istess hin b'theophylline għal terapija ta' manteniment. Għalhekk, l-kura fl-istess hin b'theophylline mhijiex rakkommandata.

Lactose

Il-pilloli Libertek fihom lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas ta' Lapp lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Studji dwar l-effett ta' mediċini jew ta' affarijiet oħra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott saru biss fl-adulti.

Pass maġġuri fil-metaboliżmu ta' roflumilast hu l-ossidazzjoni N ta' roflumilast għal roflumilast N-oxide minn CYP3A4 u CYP1A2. Kemm roflumilast kif ukoll roflumilast N-oxide għandhom attività intrinsika inibitorja ta' phosphodiesterase 4 (PDE4). Għalhekk, wara l-ghoti ta' roflumilast, l-inibizzjoni totali ta' PDE4 li tikkunsidrata li tkun l-effett kombinat kemm ta' roflumilast kif ukoll ta' roflumilast N-oxide. Studji dwar interazzjonijiet ma' inibitur ta' CYP1A2/3A4 enoxacin u l-impedituri CYP1A2/2C19/3A4 cimetidine u fluvoxamine rrizultaw f'żidiet tal-attività inibitorja totali ta' PDE4 ta' 25%, 47% u 59%, rispettivament. Id-doża ttestjata ta' fluvoxamine kienet ta' 50 mg. Kumbinazzjoni ta' roflumilast ma' dawn is-sustanzi attivi tista' twassal għal zieda fl-espożizzjoni u intollerabilità persistenti. F'dan il-każ, il-kura b'roflumilast għandha tiġi evalwata mill-ġdid (ara sezzjoni 4.4).

L-ghoti tal-inducer tal-enzimi ta' ċitokrom P450 rifampicin irriżulta fi tnaqqis fl-attività inibitorja totali ta' PDE4 b'madwar 60%. Għalhekk, l-użu ta' inducers qawwija ta' enzimi ta' ċitokrom P450 (eż. phenobarbital, carbamazepine, phenytoin) tista' tnaqqas l-effikaċja terapewtika ta' roflumilast. Għalhekk, it-trattament b'roflumilast mhux rakkomandat f'pazjenti li qed jirċievu inducers qawwija ta' enzimi ta' ċitokrom P450.

Studji kliniċi ta' interazzjoni b'impedituri ta' CYP3A4 erythromycin u ketoconazole wrew żidiet ta' 9% fl-attività inibitorja totali ta' PDE4. L-ghoti flimkien ma' theophylline rrizulta f'żieda ta' 8% tal-attività inibitorja totali ta' PDE4 (ara sezzjoni 4.4). Fi studju dwar l-interazzjonijiet ma' kontraċettivi orali li kien fih gestodene u ethinyl oestradiol, l-attività inibitorja totali ta' PDE4 żdiedet b'17%. L-ebda aġġustament fid-doża ma hi meħtieġa f'pazjenti li qed jirċievu dawn is-sustanzi attivi.

L-ebda interazzjonijiet ma kienu osservati ma' salbutamol, formoterol, budesonide li jingibdu man-nifs u ma' montelukast, digoxin, warfarin, sildenafil u midazolam orali.

L-ghoti flimkien ma' antaċidu (kumbinazzjoni ta' aluminium hydroxide u magnesium hydroxide) ma bidilx l-assorbiment jew il-farmakokinetika ta' roflumilast jew tal-N-oxide tiegħu.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jista' jkollhom it-tfal

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir sabiex jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni waqt il-kura. Roflumilast mhux rakkomandat lil nisa li jista' jkollhom it-tfal li ma jużawx kontraċezzjoni.

Tqala

Hemm dejta limitata dwar l-użu ta' roflumilast f'nisa tqal.

Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). L-użu ta' roflumilast mhux irrikmandat waqt it-tqala.

Intwera li roflumilast jgħaddi minn ġol-plaċenta f'firien tqal.

Treddigh

Dejta farmakokinetika disponnibbli fl-annimali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' roflumilast jew tal-metaboliti tiegħu fil-halib tas-sider. Ir-riskju għat-tarbija li tkun qed terda' mhux eskluż. Roflumilast m'għandux jintuza waqt it-treddigh.

Fertilità

Fi studju dwar l-ispermatogenezi fil-bniedem, roflumilast 500 mikrogramma ma kellu l-ebda effetti fuq il-parametri tas-semen jew ormoni riproduttivi matul il-perjodu ta' kura ta' 3 xhur u wara l-perjodu ta' 3 xhur mingħajr kura.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Libertek m'għandu l-ebda effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fi studji kliniċi dwar COPD, madwar 16% tal-pazjenti garrbu reazzjonijiet avversi b'roflumilast (meta mqabbla ma' 5% ta' dawk li kienu qed jiehdu plaċebo). L-iktar reazzjonijiet avversi li kienu rrapportati b'mod komuni kienu dijarea (5.9%), tnaqqis fil-piż (3.4%), nawseja (2.9%), uġiġh ta' żaqq (1.9%) u wġiġh ta' ras (1.7%). Il-maġġoranza ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi kienu hfief jew moderati. Dawn ir-reazzjonijiet avversi primarjament sehhew fl-ewwel ġimgħat tat-terapija u fil-biċċa l-kbira tagħhom fiequ mat-tkomplija tal-kura.

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Fit-tabella li ġejja, ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati taht il-klassifikazzjoni ta' frekwenza MedDRA:

Komuni (ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponnibbli).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 1. Reazzjonijiet avversi b'roflumilast fi studji kliniċi dwar COPD

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza	Komuni	Mhux komuni	Rari
Disturbi fis-sistema immuni			Sensittività eċċessiva	Angjoedema
Disturbi fis-sistema endokrinarja				Ġinekomastija
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Tnaqqis fil-piż Nuqqas t'aptit		
Disturbi psikjatriċi		Nuqqas ta' rqaq	Ansjetà	Ħsibijiet u mgħiba suwiċidali* Dipressjoni Nervużità Attakk ta' paniku
Disturbi fis-sistema nervuża		Ugħigh ta' ras	Rogħda Mejt Sturdament	Indeboliment fis-sens ta' toghma
Disturbi fil-qalb			Palpitazzjonijiet	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali				Infezzjonijiet tal-apparat respiratorju (ħlief il-Pnewmonja)
Disturbi gastro-intestinali		Dijarea Nawseja Ugħigh addominali	Gastrite Rimetta Mard tar-rifluss gastroesofagali Dispepsja	Ematokeżija Stitikezza
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				Żieda fil-gamma-GT Żieda f'aspartate aminotransferase (AST)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda			Raxx	Urtikarja
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi			Spazmi tal-muskoli u dgħjufija Mijalgja Ugħigh fid-dahar	Żieda fil-creatine phosphokinase (CPK) fid-demm
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata			Telqa Astenja Għeja kbira	

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

* Fl-istudji kliniċi u l-esperjenza ta' wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq, kienu rrapportati każijiet rari ta' ħsibijiet u mgħiba suwiċidali, inkluż suwiċidju. Il-pazjenti u min jieħu ħsiebhom għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex javżaw lil min jagħtihom ir-riċetta għall-medicina jekk ikollhom kwalunkwe formazzjoni ta' ħsieb biex jitwettagħ suwiċidju (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Incidenza oghla ta' disturbi fl-irqad (prinċipalment insomnja) f'pazjenti ta' ≥ 75 sena giet osservata fi Studju RO-2455-404-RD għal pazjenti trattati b'roflumilast meta mqabbla ma' dawgħ trattati bi placebo (3.9% vs 2.3%). L-incidenza osservata kienet ukoll oghla f'pazjenti li għadhom m'għalqux 75 sena, trattati b'roflumilast meta mqabbla ma' dawgħ trattati bi placebo (3.1% kontra 2.0%).

Incidenza oghla ta' disturbi fl-irqad (prinċipalment insomnja) f'pazjenti b'piż tal-ġisem fil-linja bazi ta' <60 kg giet osservata fi Studju RO-2455-404-RD għal pazjenti trattati b'roflumilast meta mqabbla

ma' dawk trattati bi placebo (6.0% vs 1.7%). L-inċidenza kienet ta' 2.5% vs 2.2% f'pazjenti b'piz tal-gisem fil-linja bażi ta' ≥ 60 kg, għal dawk trattati b'roflumilast meta mqabbla ma' dawk trattati bi placebo.

Trattament konkomitanti b'riċettaturi muskariniċi li jaġixxu fuq żmien twil (long acting muscarinic antagonists, LAMA)

Incidenza oghla ta' tnaqqis fil-piz, tnaqqis fl-aptit, uġigh ta' ras u depressjoni ġew osservati waqt Studju RO-2455-404-%D f'pazjenti li rċewew roflumilast flimkien ma' riċettaturi muskariniċi li jaġixxu għal żmien twil (LAMA) flimkien ma' kortikosteroidi li ttiehdu man-nifs (inhaled corticosteroids, ICS) u agonisti B₂ li jaġixxu għal żmien twil (long acting B₂ agonists, LABA), meta mqabbla ma' dawk trattati biss b'roflumilast, ICS u LABA fl-istess waqt.

Id-differenza fl-incidenza bejn roflumilast u placebo kienet kwantitativament akbar b'LAMA li ngħataw b'mod konkomitanti għal tnaqqis fil-piz (7.2% vs 4.2%), tnaqqis fl-aptit (3.7% vs 2.0%), uġigh ta' ras (2.4% vs 1.1%) u depressjoni (1.4% vs -0.3%).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Fi studji ta' fażi 1, is-sintomi li ġejjin ġew osservati f'rata mizgħuda wara doži orali wahidhom ta' 2,500 mikrogramma u doża wahda ta' 5,000 mikrogramma (għaxar darbiet tad-doża rakkomandata): uġigh ta' ras, mard gastrointestinali, sturdament, palpatazzjonijiet, mejt, tidlik tal-ġilda minhabba l-għaraq u pressjoni arterjali baxxa.

Ġestjoni

F'każ ta' doża eċċessiva, hu rakkomandat li kura medika adattata ta' appoġġ tiġi pprovduta. Billi roflumilast jehel hafna mal-proteina, l-emodjalisi mhix mistennija li tkun metodu effiċjenti għat-tnehhija tiegħu. Mhux magħruf jekk roflumilast jistax jitnehħa permezz ta' dijalisi peritoneali.

5. PROPRJETAJET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proporzjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini għal mard ostruttiv tal-passaġġi tan-nifs, mediċini sistemiċi oħrajn għal mard ostruttiv tal-passaġġi tan-nifs, Kodiċi ATC: R03DX07

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Roflumilast hu inibitur ta' PDE4, sustanza attiva mhux-sterojde, kontra l-infjammazzjoni maħsub biex jimmira kemm l-infjammazzjoni sistemika kif ukoll dik pulmonari, assoċjati ma' COPD.

Il-mekkaniżmu tal-azzjoni hi l-inibizzjoni ta' PDE4, enzima maġġuri ċiklika li timmetabolizza adenosine monophosphate (cAMP) li tinsab f'ċelluli strutturali u infjammatorji li huma importanti għall-patoġenesi ta' COPD. Roflumilast jimmira l-varjanti splicing ta' PDE4A, 4B u 4D b'potenza simili fil-medda nanomolari. L-affinità għall-varjanti splicing ta' PDE4C hi minn 5 sa 10 darbiet iktar baxxa. Dan il-mekkaniżmu ta' azzjoni u s-selettività japplikaw ukoll għal roflumilast N-oxide, li hu l-metabolit attiv maġġuri ta' roflumilast.

Effetti farmakodinamiċi

L-inibizzjoni ta' PDE4 twassal għal livelli intraċellulari għolja ta' cAMP u ttaffi l-funzjonament hażin marbut ma' COPD ta' lewkoċiti, taċ-ċelluli vaskulari tal-passaġġ tan-nifs u pulmonari tal-muskoli lixxi, taċ-ċelluli endoteljali u epiteljali tal-passaġġ tan-nifs, u fibroblasts f'mudelli sperimentali. Meta

saret stimolazzjoni *in vitro* ta' newtrofili, monoċiti, makrofaġi jew limfoċiti umani, roflumilast u roflumilast N-oxide rażżnu l-hruġ ta' medjaturi infjammatorji, eż. leukotriene B₄, speċi ta' ossiġnu reattiv, fattur tan-nekrosi tat-tumur α , interferon γ u granzyme B. F'pazjenti b' COPD, roflumilast naqqas in-newtrofili fl-isputum. Flimkien ma' dan, roflumilast naqqas l-influss ta' newtrofili u eosinofili ġol-passaġġi tan-nifs ta' voluntiera b'saħħithom li kienu *endotoxin challenged*.

Effikaċja klinika u sigurtà

F'żewġ studji konfermattivi u duplikati li damu sena (M2-124 u M2-125) u żewġ studji supplimentari li damu sitt xhur (M2-127 u M2-128), numru totali ta' 4,768 pazjent intgħazlu b'mod każwali u ġew ikkurati, li minnhom, 2,374 ġew ikkurati b'roflumilast. Id-disinn tal-istudji kienet tat-tip grupp-parallel, *double-blind* u kkontrollati bi placebo.

L-istudji li damu sena kienu jinkludu pazjenti bi storja medika ta' COPD minn sever sa sever hafna [FEV₁ (volum respiratorju sfurzat f'sekonda) ta' $\leq 50\%$ ta' dak imbassar] assoċjat ma' bronkite kronika, b'mill-inqas aggravament wiehed dokumentat fis-sena ta' qabel u b'sintomi fil-linja bażi kif stabbilit minn punteġġ ta' sogħla u sputum. Beta-agonisti li jaġixxu għal żmien twil (LABAs) kienu permessi fl-istudji u nużaw f'madwar 50% tal-popolazzjoni tal-istudju. Antikolinergici li jaġixxu għal żmien qasir (SAMAs) kienu permessi għal dawk il-pazjenti li ma kinux qed jiehdu LABAs. Prodotti mediċinali ta' salvataġġ (salbutamol jew albuterol) kienu permessi skont il-ħtieġa. L-użu ta' kortikosteroidi li jingibdu man-nifs u theophylline kien ipprojbit matul l-istudji. Pazjenti mingħajr ebda storja medika ta' aggravamenti kienu esklużi.

F'analizi miġbura minn studji M2-124 u M2-125 li damu sena, roflumilast 500 mikrogramma darba kuljum tejjeb b'mod sinifikanti l-funzjoni tal-pulmun meta mqabbel mal-placebo, b'medja ta' 48 ml (qabel l-użu ta' bronkodilatur FEV₁, punt aħhari primarju, p=0.0001), u b'55 ml (wara l-użu ta' bronkodilatur FEV₁, p<0.0001). It-titjib fil-funzjoni tal-pulmun kienet apparenti fl-ewwel viżta wara 4 ġimghat u nżammet għal sa perjodu ta' sena (tmien tal-perjodu ta' kura). Ir-rata (kull pazjent kull sena) ta' aggravamenti moderati (li kienu jeħtieġu intervent bi glukokortikosteroidi sistemici) jew aggravamenti severi (li rriżultaw f'li l-pazjenti kienhom jiddaħhlu l-isptar u/jew li wasslu għal mewt) wara sena kienet ta' 1.142 b'roflumilast u 1.374 bil-placebo, li tikkorrispondi għal tnaqqis relattiv fir-riskju ta' 16.9% (95%CI: 8.2% sa 24.8%) (punt aħhari primarju, p=0.0003). L-effetti kienu simili, b'mod indipendenti minn kura fil-passat b'kortikosteroidi li jingibdu man-nifs jew kura eżistenti b'LABAs. Fis-sotto-grupp ta' pazjenti bi storja medika ta' aggravamenti frekwenti, (mill-inqas 2 aggravamenti matul l-aħhar sena), ir-rata ta' aggravamenti kienet ta' 1.526 b'roflumilast u 1.941 bi placebo li tikkorrispondi għal tnaqqis fir-riskju relattiv ta' 21.3% (95%CI: 7.5% sa 33.1%). Roflumilast ma naqqasx b'mod sinifikanti r-rata ta' aggravamenti meta mqabbel mal-placebo fis-sotto-grupp ta' pazjenti b' COPD moderat.

It-tnaqqis ta' aggravamenti moderati jew severi b'roflumilast u LABA meta mqabbel mal-placebo u LABA kienet bħala medja ta' 21% (p=0.0011). It-tnaqqis rispettiv fl-aggravamenti li kien osservat f'pazjenti mingħajr użu fl-istess hin ta' LABAs kien bħala medja ta' 15% (p=0.0387). In-numri ta' pazjenti li mietu minhabba kwalunkwe raġuni kien l-istess bħal ta' dawk ikkurati bi placebo jew b'roflumilast (42 mewt f'kull grupp; 2.7% minn kull grupp; analiżi miġbura).

Total ta' 2,690 pazjent ġew inkluzi u magħzula b'mod każwali f'żewġ studji ta' appoġġ li damu sena (M2-111 u M2-112). B'kuntrast maż-żewġ studji konfermattivi, ma ntalbitx storja medika ta' bronkite kronika u aggravamenti ta' COPD għall-inkluzjoni tal-pazjenti. Kortikosteroidi li jingibdu man-nifs intużaw fi 809 (61%) tal-pazjenti kkurati b'roflumilast, filwaqt li l-użu ta' LABAs u theophylline kien ipprojbit. Roflumilast 500 mikrogramma darba kuljum tejjeb b'mod sinifikanti l-funzjoni tal-pulmun meta mqabbel mal-placebo, bħala medja b'51 ml (qabel l-użu ta' bronkodilatur FEV₁, p<0.0001), u b'53 ml (wara l-użu ta' bronkodilatur FEV₁, p<0.0001). Ir-rata ta' aggravamenti (kif definiti fil-protokoll) ma naqsitx b'mod sinifikanti minn roflumilast fl-istudji individwali (tnaqqis tar-riskju relattiv: 13.5% fi studju M2-111 u 6.6% fi studju M2-112; p= mhux sinifikanti). Ir-rati ta' avvenimenti avversi kienu indipendenti mill-kura fl-istess hin b'kortikosteroidi li jingibdu man-nifs.

Żewġ studji ta' appoġġ li damu sitt xhur (M2-127 u M2-128) kienu jinkludu pazjenti bi storja medika ta' COPD għal mill-inqas 12-il xahar qabel il-linja bażi. Iż-żewġ studji kienu jinkludu pazjenti

b'ostruzzjoni mhux riversibbli fil-passaġġ tan-nifs minn moderata sa severa, b'FEV₁ ta' minn 40% sa 70% ta' dak imbassar. Il-kura b'roflumilast jew bi placebo żdiedet ma' kura kontinwa bi bronkodilatur li jaġixxi għal żmien twil, b'mod partikulari salmeterol fi studju M2-127 jew tiotropium fi studju M2-128. Fiz-żewġ studji li damu sitt xhur, FEV₁ qabel l-użu ta' bronkodilatur ittejjeb b'mod sinifikanti b'49 ml (punt aħhari primarju, p<0.0001) lil hemm mill-effett tal-bronkodilatur tal-kura fl-istess hin b'salmeterol fi studju M2-127 u bi 80 ml (punt aħhari primarju, p<0.0001) inkrementali għal kura fl-istess hin b'tiotropium fi studju M2-128.

L-istudju RO-2455-404-RD kien studju ta' sena f'pazjenti COPD b'linja bazi (qabel il-medicina li twassa' l-bronki) ta' FEV₁ <50% tan-normali previst u storja medika ta' aggravar frekwenti. L-istudju analizza l-effett ta' roflumilast fuq ir-rata ta' aggravar ta' COPD f'pazjenti trattati b'kombinazzjonijiet fissi ta' LABA u kortikosteroidi li jittiehdu man-nifs meta mqabbla ma' placebo. Total ta' 1935 pazjent ġew magħżula b'mod każwali għal medicina double-blind u madwar 70% kienu qed jużaw antagonista muskariniku li jaġixxi għal żmien twil (LAMA) matul il-kors tal-prova. Il-punt aħhari primarju kien tnaqqis fir-rata ta' aggravar ta' COPD moderat jew sever għal kull pazjent kull sena. Ir-rata ta' aggravar ta' COPD severa u bidliet fl-FEV₁ kienu evalwati bħala punti aħharin sekondarji prinċipali.

Tabella 2. Sommarju ta' punti aħharin ta' aggravar ta' COPD fi Studju RO-2455-404-RD

Kategorija ta' Aggravar	Mudell ta' Analizi	Roflumilast (N=969) Rata (n)	Placebo (N=966) Rata (n)	Proporzjon Roflumilast/Placebo			Valur-p ta' 2 nahat
				Rata ta' Proporzjon	Bidla (%)	95% CI	
Moderat jew sever	Rigressjoni ta' Poisson	0.805 (380)	0.927 (432)	0.868	-13.2	0.753, 1.002	0.0529
Moderat	Rigressjoni ta' Poisson	0.574 (287)	0.627 (333)	0.914	-8.6	0.775, 1.078	0.2875
Sever	Rigressjoni binominali negattiva	0.239 (151)	0.315 (192)	0.757	-24.3	0.601, 0.952	0.0175

Kien hemm xejra lejn tnaqqis f'aggravar moderat jew sever f'individwi trattati b'roflumilast meta mqabbla ma' placebo fuq 52 ġimgha, li ma kienx sinifikat statistiku (Tabella 2). Analizi ta' sensitività speċifikata minn qabel permezz ta' trattament ta' mudell ta' rigressjoni binominali negattiva wriet differenza statistikament sinifikanti ta' -14.2% (rata ta' proporzjon: 0.86; 95% CI: 0.74 sa 0.99).

L-analizi ta' rigressjoni Poisson skont il-protokoll u l-analizi tar-rati ta' proporzjon għall-intenzjoni ta' trattament ta' sensitività mhux sinifikanti għal drop-out fir-rigressjoni Poisson kienu ta' 0.81 (95% CI: 0.69 sa 0.94) u 0.89 (95% CI: 0.77 sa 1.02), rispettivament.

Tnaqqis kien miksub fis-sottogrupp ta' pazjenti li ġew trattati fl-istess waqt b'LAMA (rata ta' proporzjon: 0.88; 95% CI: 0.75 sa 1.04) u fis-sottogrupp mhux trattat b'LAMA (rata ta' proporzjon: 0.83; 95% CI: 0.62 sa 1.12).

Ir-rata ta' aggravar sever tnaqqas fil-grupp ta' pazjenti globali (rata ta' proporzjon: 0.76; 95% CI: 0.60 sa 0.95) b'rata ta' 0.24 kull pazjent/sena meta mqabbel ma' rata ta' 0.32 kull pazjent/sena f'pazjenti trattati bi placebo. Tnaqqis simili kien miksub fis-sottogrupp ta' pazjenti li ġew trattati fl-istess waqt b'LAMA (rata ta' proporzjon 0.77; 95% CI 0.60 sa 0.99) u fis-sottogrupp mhux trattat b'LAMA (rata ta' proporzjon: 0.71; 95% CI 0.42 sa 1.20).

Roflumilast tejjeb il-funzjoni tal-pulmun wara 4 ġimghat (sostnut fuq 52 ġimgha). L-FEV₁ wara l-ghoti ta' medicina li twassa' l-bronki żdied għall-grupp ta' roflumilast b'52 mL (95% CI: 40, 65 mL) u tnaqqas għall-grupp ta' placebo b'4 mL (95% CI: -16, 9mL). L-FEV₁ wara l-ghoti ta' medicina li twassa' l-bronki wera titjib klinikament sinifikanti favur roflumilast b'56 mL fuq il-placebo (95% CI: 38, 73 mL).

Sbatax-il (1.8%) pazjent fil-grupp ta' roflumilast u tmintax-il (1.9%) pazjent fil-grupp tal-plaċebo mietu waqt il-perijodu ta' trattament double-blind minhabba raġunijiet kwalsijasi u 7 (0.7%) pazjenti f'kull grupp minhabba aggravar ta' COPD. Il-proporzjon ta' pazjenti li esperjenzaw tal-anqas każ avvers wiehed waqt il-perijodu ta' trattament double-blind kien ta' 648 (66.9%) pazjent u 572 (59.2%) pazjent fil-gruppi ta' roflumilast u tal-plaċebo, rispettivament. Ir-reazzjonijiet avversi osservati għal roflumilast fi Studju RO-2455-404-RD kienu f'konformità ma' dawk li diġà ġew inklużi f'sezzjoni 4.8.

Aktar pazjenti fil-grupp ta' roflumilast (27.6%) milli fil-grupp tal-plaċebo (19.8%) irtiraw waqt l-istudju tal-medicina minhabba kwalsijasi raġuni (rata ta' proporzjon: 1.40; 95%CI: 1.19 sa 1.65). Ir-raġuni ewlenija għat-twaqqif tal-prova kienet it-tnehhija tal-kunsens u każijiet avversi rapportati.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea dwar il-Medicini ddifferiet l-obbligi li jiġu ppresentati riżultati tal-istudji b'roflumilast f'wiehed jew iktar settijiet tal-popolazzjoni pedjatrika b'mard pulmonari ostruttiv kroniku (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni fuq l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Roflumilast jiġi metabolizzat b'mod estensiv fil-bnedmin, bil-formazzjoni ta' metabolit maġġuri farmakodinamikament attiv, roflumilast N-oxide. Billi kemm roflumilast kif ukoll roflumilast N-oxide jikkontribwixxu għal attività inibitorja ta' PDE4 *in vivo*, il-konsiderazzjonijiet farmakokinetiċi huma bbażati fuq l-attività inibitorja totali ta' PDE4 (i.e. l-espożizzjoni totali għal roflumilast u roflumilast N-oxide).

Assorbiment

Il-bijodisponibilità assoluta ta' roflumilast wara doża orali ta' 500 mikrogramma hi ta' madwar 80%. Il-koncentrazzjonijiet massimi ta' roflumilast fil-plażma tipikament isehħu madwar siegħa wara d-dożaġġ (ivarjaw minn nofs siegħa sa sagħtejn) fl-istat sajjem. Il-koncentrazzjonijiet massimi tal-metabolit N-oxide jintlaħqu wara madwar tliet s'iegħat (ivarjaw minn 4 sa 13-il siegħa). It-tehdid tal-ikel ma jaffettwax l-attività inibitorja totali ta' PDE4, iżda jittardja l-hin sakemm tintlaħaq il-koncentrazzjoni massima (t_{max}) ta' roflumilast b'siegħa u jnaqqas is- C_{max} b'madwar 40%. Madankollu, is- C_{max} u $t-t_{max}$ ta' roflumilast N-oxide ma jiġux affettwati.

Distribuzzjoni

It-twaħħil ta' roflumilast u tal-metabolit tiegħu N-oxide mal-proteini fil-plażma hu ta' madwar 99% u 97%, rispettivament. Il-volum tad-distribuzzjoni għal doża waħda ta' 500 mikrogramma ta' roflumilast hu ta' madwar 2.9 l/kg. Minhabba l-proprietajiet fiżiko-kimiċi tiegħu, roflumilast jiġi ddistribwit fil-pront lil organi u tessuti li jinkludu tessuti xahmi fil-ġrieden, hamster u firien. Fażi bikrija ta' distribuzzjoni b'penetrazzjoni notevoli fit-tessut tiġi segwita minn fażi notevoli ta' eliminazzjoni 'l barra minn tessuti xahmi, probabbilment l-aktar minhabba tkissir prominenti tal-kompost prinċipali għal roflumilast N-oxide. Dawn l-istudji li saru fuq il-firien b'roflumilast radjutikkettat ukoll jindikaw penetrazzjoni baxxa minn naħa għall-oħra tal-barriera demm-moħħ. M'hemm l-ebda evidenza ta' akkumulazzjoni speċifika jew żamma ta' roflumilast jew tal-metaboliti tiegħu fl-organi u f'tessut xahmi.

Bijotrasformazzjoni

Roflumilast jiġi metabolizzat b'mod estensiv permezz ta' reazzjonijiet ta' Fażi I (ċitokrom P450) u Fażi II (konjugazzjoni). Il-metabolit N-oxide hu l-metabolit maġġuri osservat fil-plażma tal-bnedmin. L-AUC tal-plażma tal-metabolit N-oxide bħala medja hi ta' madwar 10 darbiet aktar mill-AUC tal-plażma ta' roflumilast. Għaldaqstant, il-metabolit N-oxide hu kkunsidrat li hu l-kontributur ewlieni għall-attività inibitorja totali ta' PDE4 *in vivo*.

Studji *in vitro* u studji dwar interazzjonijiet kliniċi jissuggerixxu li l-metabolizmu ta' roflumilast għal metabolit tiegħu N-oxide hu medjat minn CYP1A2 u 3A4. Ibbażat fuq riżultati addizzjonali *in vitro* f'mikrosomi epatiċi umani, koncentrazzjonijiet terapewtiċi fil-plażma ta' roflumilast u roflumilast N-oxide ma jinibixxux CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, jew 4A9/11.

Għalhekk, hemm probabbiltà baxxa ta' interazzjonijiet rilevanti b' sustanzi metabolizzati minn dawn l-enzimi ta' P450. Flimkien ma' dan, studji *in vitro* wrew li m'hemm l-ebda induzzjoni ta' CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, jew 3A4/5 u induzzjoni dgħajfa biss ta' CYP2B6 minn roflumilast.

Eliminazzjoni

It-tnehhija mill-plażma wara infużjoni qasira ta' roflumilast go vina hi madwar 9.6 l/siegha. Wara doża orali, il-medjan tal-half-life effettiva ta' roflumilast u tal-metabolit tiegħu N-oxide fil-plażma huma ta' madwar 17 u 30 siegha, rispettivament. Il-koncentrazzjonijiet ta' roflumilast u l-metabolit tiegħu N-oxide fl-istat fiss fil-plażma jintlahqu wara madwar 4 ijiem għal roflumilast u 6 ijiem għal roflumilast N-oxide wara dożaġġ ta' darba kuljum. Wara l-ghoti go vina jew l-ghoti orali ta' roflumilast radjutikkettat, madwar 20% tar-radjuattività kienet irkuprata fl-ippurgar u 70% fl-awrina bħala metaboliti inattivi.

Linearità/Non-linearità

Il-farmakokinetika ta' roflumilast u l-metabolit N-oxide tiegħu huma proporzjonali mad-doża fuq medda ta' dozi minn 250 mikrogramma sa 1,000 mikrogramma.

Popolazzjonijiet speċjali

F'persuni akbar fl-età, nisa u persuni mhux Kawkasi, l-attività inibitorja totali ta' PDE4 żdiedet. L-attività inibitorja totali ta' PDE4 naqset bi ftit f'persuni li jpejpu. L-ebda waħda minn dawn it-tibdiliet ma kienet ikkunsidrata li hi klinikament rilevanti. L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat f'dawn il-pazjenti. Kumbinazzjoni ta' fatturi, bħal f'nisa swed u li ma jpejpu, tista' twassal għal żieda fl-espożizzjoni u intollerabilità persistenti. F'dan il-każ, il-kura b'roflumilast għandha tiġi evalwata mill-ġdid (ara sezzjoni 4.4).

Fl-istudju RO-2455-404-RD meta mqabbla mal-popolazzjoni globali, l-attività impeditorja totali ta' PDE4 stabbilita minn porzjonijiet mhux marbuta *ex vivo* nstabat li hi 15% oghla f'pazjenti ≥75 sena, u 11% oghla f'pazjenti li l-piż tal-ġisem fil-linja bazi tagħhom kien < 60 kg (irreferi għal sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-kliwi

L-attività inibitorja totali ta' PDE4 naqset b'9% f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (tnehhija ta' kreatinina ta' 10-30 ml/min). L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.

Indeboliment epatiku

Il-farmakokinetika ta' roflumilast 250 mikrogramma mogħti darba kuljum kienet ittestjata f'16-il pazjent li kellhom indeboliment tal-fwied minn hafif sa moderat, ikklassifikati bħala Child-Pugh A u B. F'dawn il-pazjenti, l-attività inibitorja totali ta' PDE4 żdiedet b'madwar 20% f'pazjenti b'Child-Pugh A u b'madwar 90% f'pazjenti b'Child-Pugh B. Simulazzjonijiet jissuggerixxu proporzjonalità tad-doża bejn roflumilast 250 u 500 mikrogramma f'pazjenti b'indeboliment hafif u moderat tal-fwied. Il-kawtela hi meħtieġa f'pazjenti li qegħdin f'Child-Pugh A (ara sezzjoni 4.2). Pazjenti b'indeboliment moderat jew sever epatiku ikklassifikat bħala Child-Pugh B jew C m'għandhomx jieħdu roflumilast (ara sezzjoni 4.3).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

M'hemm l-ebda evidenza għal potenzjal immunotossiku, fototossiku jew sensibilizzazzjoni tal-ġilda.

Tnaqqis żgħir fil-fertilità fl-irġiel kien osservat flimkien ma' tossiċità epididimali fil-firien. Ma kien hemm l-ebda tossiċità epididimali jew tibdil fil-parametri tas-semen preżenti fi kwalunkwe speċi ohra ta' annimali gerriema jew speċi li mhumiex annimali gerriema, li jinkludu xadini, minkejja espożizzjonijiet oghla.

F'wieħed minn żewġ studji li saru dwar l-iżvilupp embrijofetali fil-firien, kienet osservata inċidenza oghla ta' ossifikazzjoni inkompleta tal-ghadam tal-kranju f'doża li kienet tipproduċi tossiċità materna. F'wieħed minn tliet studji li saru dwar il-fertilità u l-iżvilupp embrijofetali fil-firien, kien osservat telf wara l-impjantazzjoni. Telf wara l-impjantazzjoni ma kienet osservata fil-fniek. Titwil fit-tqala kien osservata fil-ġrieden.

Ir-rilevanza ta' dawn is-sejbiet għall-bnedmin mhijiex magħrufa.

Il-biċċa l-kbira tas-sejbiet rilevanti fi studji li saru dwar il-farmakoloġija u t-tossikoloġija tas-sigurtà sehhew f'dożi u espożizzjoni oghla minn dawk intenzjonati għall-użu kliniku. Dawn is-sejbiet kienu jikkonsistu primarjament f'sejbiet gastrointestinali (i.e. rimettar, żieda fit-tnixxija gastrika, tghawwir gastriku, infjammazzjoni fl-imsaren) u sejbiet kardijaċi (i.e. emorraġiji fokali, depożiti ta' emosiderin u infiltrazzjoni limfo-istoċitika ta' ċelluli fl-atrji tal-lemin fil-klieb, u tnaqqis fil-pressjoni tad-demm u żieda fir-rata ta' taħbit tal-qalb fil-firien, fniek tal-Indi u klieb).

Tossicità speċifika għal annimali gerriema fil-mukuża nażali kienet osservata fi studji li saru dwar tossicità u karċinogeneċità minn dożi ripetuti. Jidher li l-effett hu minhabba intermedju ADCP (4-Amino-3,5-dichloro-pyridine) N-oxide li jifforma speċifikament fil-mukuża olfattorja ta' annimali gerriema, b'affinità speċjali ta' twaħhil f'dawn l-ispeċi (fil-ġrieden, firien u ħamster).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba

Lactose monohydrate
Maize starch
Povidone (K90)
Magnesium stearate

Kisja

Hypromellose
Macrogol 4000
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide yellow (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum ta' jieb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji tal-aluminju PVC/PVDC f'pakketti ta' 10, 30 jew 90 pilloli miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/666/001-003

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 28 ta' Frar 2011.
Data tal-aħħar tiġdid: 24 ta' April 2015.

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Takeda GmbH
Production Site Oranienburg
Lehnitzstrasse 70-98
D-16515 Oranienburg
Il-Ġermanja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti minn lista fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-medicini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-immaniġġar tar-riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

Barra minn hekk, RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta l-pjan tal-immaniġġar tar-riskju jiġi modifikat speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil tal-benefiċċju/riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Meta l-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn għandhom jiġu pprezentati fl-istess hin.

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq għandu jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-materjal edukattiv aġġornat mal-awtorità kompetenti nazzjonali.

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH) għandu jiżgura li, il-Professjonisti fil-Qasam tal-Kura tas-Saħħa li huma mistennija li jagħtu riċetta għal Libertek, jinghataw pakkett edukattiv aġġornat.

Il-pakkett edukattiv għandu jinkludi dawn li ġejjin:

- Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott u Fuljett ta' Taghrif għall-Pazjent għal Libertek
- Materjal edukattiv għat-tabib.
- Kopji tal-kard tal-pazjent li jridu jingħataw lill-pazjenti jew daww li jipprovdu l-kura qabel ma jirċievu Libertek

Il-materjal edukattiv għal min ser jagħti r-ricetta għandu jinkludi informazzjoni dwar l-elementi ewlenin li ġejjin:

- L-indikazzjoni speċifika approvata.
- Il-fatt li Libertek mhuwiex indikat għall-kura ta' pazjenti b'COPD, barra mill-indikazzjoni approvata, u lanqas għall-użu f'pazjenti b'ażżma jew defiċjenza ta' alpha 1 anti trypsine.
- Il-htieġa li wiehed jinforma 'l-pazjenti dwar ir-riskji ta' Libertek u l-prekawzjonijiet għal użu mingħajr periklu li jinkludi:
 - Ir-riskju ta' tnaqqis fil-piż f'pazjenti li għandhom piż inqas min-normal, u l-htieġa li jsir monitoraġġ tal-piż tal-ġisem f'kull viżta u li l-kura titwaqqaf f'każ ta' tnaqqis fil-piż mhux spjegabbli u li jkun klinikament ta' thassib. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jiżnu lilhom infushom f'intervalli regolari u jiktbu l-piż tagħhom fuq il-kard tal-pazjent.
 - Ir-riskju ta' mard psikjatriku bħal nuqqas ta' rqad, ansjetà, u dipressjoni f'pazjenti li jkunu qed jirċievu Libertek u r-riskju potenzjali ta' suwiċidju. Kienu osservati każijiet rari ta' ħsibijiet u mgħiba suwiċidali, inkluż it-tweġġ ta' suwiċidju, f'pazjenti bi u mingħajr storja ta' dipressjoni, ġeneralment fl-ewwel ġimgħat tal-kura. It-tobba għandhom jevalwaw bir-reqqa l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' din il-kura f'pazjenti b'sintomi psikjatriċi eżistenti jew bi storja medika ta' dipressjoni. Libertek mhuwiex rakkomandat f'pazjenti bi storja medika ta' dipressjoni assoċjata ma' formazzjoni ta' ħsieb biex jitwettaq suwiċidju jew mgħiba suwiċidali. Jekk il-pazjenti ibatu minn sintomi psikjatriċi godda jew daww eżistenti jihraxu, jew jekk jiġu identifikati ħsibijiet jew tentattivi ta' suwiċidju, huwa rakkomandat li ma titkompliex il-kura b'Libertek.
 - Il-pazjenti u daww li jieħdu ħsiebhom huma mitluba li jirraportaw kull bidla fl-imġieba jew il-burdata tal-pazjent jew kull ħsieb ta' suwiċidju.
 - Ir-riskju potenzjali ta' tumuri malinni u n-nuqqas ta' esperjenza f'pazjenti bi storja medika ta' kanċer. Libertek m'għandux jinbeda jew għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jkollhom kanċers (hlief karċinoma ta' eċċelli bażali).
 - Li zieda fl-espożizzjoni tista' seħħ f'ċerti popolazzjonijiet u żżid ir-riskju ta' intollerabilità persistenti:
 - Popolazzjonijiet speċjali li għandhom zieda fl-inibizzjoni għal PDE4 bħal nisa suwed li ma jpejpux;
 - Pazjenti kkurati fl-istess hin b'inibituri ta' CYP1A2/2C19/3A4 (bħal fluvoxamine u cimetidine) jew b'inibituri ta' CYP1A2/3A4 (bħal enoxacin).
 - Ir-riskju potenzjali ta' infezzjonijiet: Libertek m'għandux jinbeda, jew il-kura għandha titwaqqaf, f'pazjenti b'mard infettiv sever u akut. L-esperjenza limitata f'pazjenti b'infezzjonijiet mohbija bħal tuberkulosi, epatite virali jew b'infezzjonijiet bil-herpes.
 - In-nuqqas ta' esperjenza f'pazjenti b'infezzjoni bl-HIV jew epatite attiva, b'mard immunologiku sever (eż. sklerosi multipla, lupus eritematuż, lewkoenċefalopatija multifokali) jew li jkunu kkurati b'terapija immunosoppressiva (minbarra kortikosterojdi sistemici għal żmien qasir) u li Libertek m'għandux jinbeda jew għandu jitwaqqaf f'dawn il-pazjenti.

- Ir-riskju kardijaku potenzjali: Libertek ma ġiex studjat f'pazjenti b'insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (NYHA grad 3 u 4); għaldaqstant, mhuwiex rakkomandat f'din il-popolazzjoni.
- L-informazzjoni limitata jew nieqsa f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Libertek hu kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied (Child-Pugh B jew C). Deġta klinika hi kkunsidrata li hi insuffiċjenti biex wiehed jirrakkomanda aġġustament fid-doża, u għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied (Child-Pugh A).
- In-nuqqas ta' deġta klinika li tissapportja l-kumbinazzjoni ma' theophylline u li kumbinazzjoni bħal din mhijiex rakkomandata.

Kard tal-Pazjent

Il-kard tal-pazjent għandu jkun fiha l-elementi importanti li ġejjin:

Li għandhom jgħidu lit-tabib tagħhom jekk ikollhom storja medika ta' kwalunkwe minn dawn il-kundizzjonijiet li ġejjin

- kanċer
- nuqqas ta' rqad, ansjetà, dipressjoni, formazzjoni ta' ħsieb jew imġiba biex jitwettag suwiċidju
- sklerosi multipla jew SLE
- infezzjoni b'tuberkulosi, herpes, epatite, HIV

Li l-pazjenti jew dawk li jipprovdhom bil-kura għandhom jgħidu lit-tabib tagħhom jekk il-pazjent jiżviluppa sintomi li jindikaw:

- nuqqas ta' rqad, ansjetà, dipressjoni, bidliet fl-imġieba jew il-burdata, formazzjoni ta' ħsieb jew imġiba biex jitwettag suwiċidju
- infezzjoni severa

Li l-pazjenti għandhom jgħidu lit-tabib tagħhom jekk ikunu qed jieħdu mediċini oħra.

Li Libertek jista' jikkawża telf ta' piż u li l-pazjenti għandhom jiżnu lilhom infushom regolarment u jiktbu l-piż tagħhom fuq il-kard tal-pazjent.

Il-kard tal-pazjent għandha tinkludi spazju li fih il-pazjenti jkunu jistgħu jiktbu l-piż tagħhom u d-data meta ntiżnu, u għandhom jintalbu biex jieħdu magħhom il-kard tal-pazjent għal kull viżta.

- **Obbligu biex jitwettag miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taht:

Deskrizzjoni	Data mistennija
ANS 2.1 – Id-dententur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jreggi studju komparattiv fit-tul ta' osservazzjoni dwar is-sigurtà. Dan l-istudju għandu jqabbel l-inċidenzi dwar il-mortalità fil-kawżi kollha, każijiet kardjovaskulari prinċipali, djanjosi ġdida dwar il-kanċer, ir-raġunijiet kollha dwar it-tehid u/jew iż-żamma fl-isptar, it-tehid u/jew iż-żamma fl-isptar minhabba mard respiratorju, suwiċidju jew tehid u/jew żamma l-isptar minhabba attentat ta' suwiċidju, u djanjosi ġdida ta' dipressjoni, tuberkulosi jew epatite virali B jew C f'pazjenti COPD ittrattati b'roflumilast meta mqabbla ma' pazjenti COPD mhux ittrattati b'roflumilast.	Rapporti ta' Studju Interim – b'kull PSUR Rapport ta' studju finali sal-31/03/2021

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

A. TIKKETAR

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TAL-KARTUN TA' BARRA GHALL-FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Libertek 500 mikrogramma pilloli miksija b'rita
roflumilast

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola fiha 500 mikrogramma ta' roflumilast.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 pilloli miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidherx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta ta' taħbi.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Libertek 500 mikrogramma

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Libertek 500 mikrogramma pilloli
roflumilast

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

5. OHRAJN

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzat

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Fuljett ta' taghrif: informazzjoni għall-pazjent

Libertek 500 mikrogramma pilloli miksija b'rita Roflumilast

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tghin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tghaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Libertek u għal xiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Libertek
3. Kif għandek tiehu Libertek
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Libertek
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Libertek u għal xiex jintuza

Libertek fih is-sustanza attiva roflumilast, li hu mediċina kontra l-infjammazzjoni msejha inibitur ta' phosphodiesterase 4. Roflumilast inaqqas l-attività ta' phosphodiesterase 4, proteina li tinsab b'mod naturali fiċ-ċelluli tal-ġisem. Meta l-attività ta' din proteina titnaqqas, ikun hemm inqas infjammazzjoni fil-pulmun. Dan jgħin biex iwaqqaf it-tidjiq tal-passaġġi tan-nifs li jsehh f'mard pulmonari ostruttiv kroniku (COPD). Għaldaqstant Libertek itaffi l-problemi biex tiehu n-nifs.

Libertek jintuza bħala terapija ta' manteniment ta' COPD severa fl-adulti li fil-passat tagħhom kellhom sintomi li marru għall-aġar b'mod frekwenti (dawk li jissejhu taħrix) u li għandhom bronkite kronika. COPD hu mard kroniku tal-pulmun li jirriżulta f'tidjiq tal-passaġġi tan-nifs (ostruzzjoni) u nefha u irritazzjoni tal-hitan tal-passaġġi ż-żgħar tal-arja (infjammazzjoni). Dan iwassal għal sintomi bħal sogħla, taħrix, dwejjaq fis-sider jew diffikultà biex tiehu n-nifs. Libertek għandu jintuza flimkien ma' bronkodilaturi.

2. X'għandek tkun taf qabel ma' tiehu Libertek

Tiehu Libertek

- jekk inti allergiku għal roflumilast jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6)
- jekk għandek problemi moderati jew severi tal-fwied.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu Libertek

Attakki f'daqqa ta' qtugħ ta' nifs

Libertek mhuwiex intenzjonat għall-kura ta' attakk għall-għarrieda ta' qtugħ ta' nifs (bronkospazmi akuti). Sabiex jittaffi attakk għall-għarrieda ta' qtugħ ta' nifs, hu importanti ħafna li t-tabib tiegħek

jaghtik mediċina ohra li tkun disponibbli għalik il-hin kollu u li tista' tilqa' għal attakk bħal dan. Libertek mhux ser jgħinek f'din is-sitwazzjoni.

Piż tal-ġisem

Għandek tiċċekkja kemm tizen fuq bażi regolari. Kellem lit-tabib tiegħek jekk, fil-perjodu li tkun qed tiehu din il-mediċina, tosserva telf ta' piż tal-ġisem mhux intenzjonat (mhux marbut ma' dieta jew programm ta' eżerċizzju fiżiku).

Mard iehor

Libertek mhuwiex rakkomandat jekk għandek xi wiehed jew aktar tal-mard li ġej- mard immunologiku sever bħal infezzjoni bl-HIV, sklerosi multipla (MS), lupus erythematosus (LE), jew lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML)

- mard sever akut u infettiv bħal tuberkużi, jew epatite akuta
- kanċer (hlief karċinoma taċ-ċelluli bażali, tip ta' kanċer tal-ġilda li jikber bil-mod)
- jew indeboliment sever tal-funzjoni tal-qalb

Hemm nuqqas ta' esperjenza rilevanti b'Libertek taht dawn il-kondizzjonijiet. Għandek tkellem lit-tabib tiegħek jekk tkun iddijanostikat/a b'xi waħda minn dawn il-mardiet.

L-esperjenza hi limitata wkoll f'pazjenti b'dijanosi fil-passat ta' tuberkużi, epatite virali, infezzjoni virali bil-herpes jew herpes zoster. Jekk joghgbok kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek xi wiehed minn dawn il-mardiet

Sintomi li għandek tkun konxju dwarhom

Jista' jkollok dijarea, nawseja, uġiġh ta' żaqq jew uġiġh ta' ras matul l-ewwel ġimghat ta' kura b'Libertek. Kellem lit-tabib tiegħek jekk dawn l-effetti sekondarji ma jfiqux matul l-ewwel ġimghat ta' kura.

Libertek mhux rakkomandat għal pazjenti li għandhom storja ta' dipressjoni, assoċjata ma' ħsibijiet jew imġieba suwiċidali. Jista' jkollok ukoll nuqqas ta' rqad, ansjetà, nervożità, jew burdata dipressiva. Qabel ma tibda l-kura b'Libertek, informa lit-tabib tiegħek jekk qed tbat minn kwalunkwe sintomi ta' dan it-tip u ta' kwalunkwe mediċini addizzjonali li tista' tkun qed tiehu, għax xi whud minnhom jistgħu jżidu l-probabbiltà ta' dawn l-effetti sekondarji. Inti jew il-persuna li qed tipprovdik bil-kura, għandkom ukoll tinformwa immedjatanent lit-tabib tiegħek dwar kwalunkwe tibdil fl-imġieba jew fil-burdata tiegħek jew dwar kwalunkwe ħsibijiet ta' suwiċidju li jista' jkollok.

Tfal u adolexxenti

Libertek m'għandux jintuza minn tfal u adolexxenti taht l-età ta' 18-il sena.

Mediċini ohra u Dexat

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qieghed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu mediċini ohra, b'mod partikolari dawn li ġejjin.

- mediċina li jkun fiha theophylline (mediċina għall-kura ta' mard respiratorju), jew
- mediċina li tintuza għall-kura ta' mard immunologiku, bħal methotrexate, azathioprine, infliximab, etanercept, jew kortikosteroidi orali li jintużaw fit-tul.
- mediċina li jkun fiha fluvoxamine (mediċina użata għall-kura ta' disturbi ta' ansjetà u dipressjoni), enoxacin (mediċina użata għall-kura ta' infezzjonijiet batteriċi) jew cimetidine (mediċini użata għall-kura ta' ulċeri tal-istonku jew ħruq tal-istonku).

L-effett ta' Libertek jista' jitnaqqas jekk jittiehed flimkien ma' rifampicin (mediċina antibijotika) jew ma' phenobarbital, carbamazepine jew phenytoin (mediċini li normalment jingħataw riċetta għalihom għall-kura ta' epilessija). Staqsi lit-tabib tiegħek għal parir.

Libertak jista' jittiehed ma' mediċini ohra użati għall-kura ta' COPD bħal kortikosteroidi jew mediċini li jintużaw biex iwessgħu l-bronki kemm man-nifs jew mill-halq. M'għandekx tieqaf tiehu dawn il-mediċini jew tnaqqas id-doża jekk ma jgħidlekx tagħmel hekk it-tabib tiegħek.

Tqala u treddigh

Tihux Libertek jekk int tqila, qed tippjana li tohrog tqila, tahseb li tista' tkun tqila, jew jekk qed tredda'.

M'ghandekx tingabad tqila waqt li qed tiehu l-kura b'din il-medicina u ghandek tuza metodu ta' kontraçezzjoni effettiva waqt it-terapija, peress li Libertek jista' jkun ta' hsara ghat-tarbija mhix mwielda.

Itlob il-parir tat-tabib jew ta' l-ispizjar tieghek qabel tiehu xi medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Libertek m'ghandu l-ebda effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Libertek fih lactose

Jekk it-tabib tieghek qallek li ghandek intolleranza ghal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tieghek qabel ma tiehu din il-medicina.

3. Kif ghandek tiehu Libertek

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib. Dejjem ghandek taççerta ruhek mat-tabib jew ma' l-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija ta' pillola wahda ta' 500 mikrogramma darba kuljum.

Ibla' l-pillola ma' ftit ilma. Tista' tiehu din il-medicina ma' l-ikel jew fuq stonku vojt. Hu l-pillola fl-istess hin kuljum.

Jista' jkollok bzonn tiehu Libertek ghal diversi gimghat biex dan iwettaq l-effett ta' benefiçju fuq is-sahha tieghek.

Jekk tiehu Libertek aktar milli suppost

Jekk hadt aktar pilloli milli suppost, inti tista' tesperjenza s-sintomi li gejjin:

uigh ta' ras, dardir, dijarea, sturdament, thoss qalbek thabbat, rasek fl-arja, gharqana u bi pressjoni baxxa. Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek immedjatment. Jekk ikun possibbli, hu l-medicina u dan il-fuljett mieghek.

Jekk tinsa tiehu Libertek

Jekk tinsa tiehu pillola fil-hin tas-soltu, hudha hekk kif tiftakar fl-istess jum. Jekk tinsa tiehu pillola Libertek f'jum minnhom, l-ghada semplicement kompli hu l-pillola li jmiss bhas-soltu. Komplu hu l-medicina tieghek fil-hinijiet tas-soltu. M'ghandekx tiehu doża doppja biex tpatti ghal xi doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Libertek

Hu importanti li tkompli tiehu Libertek sakemm ikun tak riçetta ghalih it-tabib tieghek, anki jekk ma jkollok l-ebda sintomi, sabiex ižżomm kontroll tal-funzjoni tal-pulmun.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Inti tista' tesperjenza dijarea, dardir, uigh fl-istonku jew uigh ta' ras matul l-ewwel gimghat ta' trattament b' Libertak. Kellem lit-tabib tieghek jekk dawn l-effetti sekondarji ma jirrisolvux ruħhom fi żmien ftit gimghat ta' trattament.

Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu serji. Fi studji kliniċi u l-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq, ġew rapportati xi każijiet rari ta' ħsibijiet u mġieba suwiċidali (li jinkludu s-suwiċidju). Jekk jogħġbok avża lit-tabib tiegħek dwar xi ħsibijiet suwiċidali li jista' jkollok. Inti tista' tesperjenza wkoll nuqqas ta' rqad (komuni), ansjetà (mhux komuni), nervożità (rari), attakk ta' paniku (rari) jew burdata dipressiva (rari).

F'każijiet mhux komuni kien hemm reazzjonijiet allergiċi. Reazzjonijiet allergiċi jistgħu jaffettwaw il-ġilda u f'każijiet rari jikkawżaw nefha fit-tebqa tal-ġajn, fil-wieċ, xofftejn u l-ilsien, li possibbilment iwasslu għal diffikultajiet fit-tehdid ta' nifs u/jew waqgħa fil-pressjoni tad-demmi u qalb li thabbat b'mod aktar mġaġġel. F'każ ta' reazzjoni allergika, waqqaf Libertek u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih, jew mur minnufih fid-dipartiment tal-emergenza tal-eqreb spjar. Hu l-mediċini kollha miegħek u hu dan il-fuljett miegħek u aġiti l-informazzjoni kollha dwar il-mediċini attwali li qed tiehu.

Effetti sekondarji ohra jinkludu dawn li ġejjin:

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'10)

- dijarea, tqalligh, uġigh f'-istonku
- tnaqqis fil-piż, nuqqas t'aptit
- uġigh ta' ras

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'100)

- roghda, thoss rasek iddur bik (mejt), sturdament
- thoss tahbit mġaġġel jew irregolari tal-qalb (palpitazzjonijiet)
- gastrite, rimettar
- rifluss tal-aċidu tal-istonku għal ġol-gerżuma (rigurgazzjonijiet tal-aċidu), indigestjoni
- raxx
- uġigh, dghufija muskolari jew bughawwieġ fil-muskoli
- uġigh fid-dahar
- sensazzjoni ta' dghufija jew gheja; ma thossokx tajjeb.

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'1000)

- tkabbir tas-sider fl-irġiel
- tnaqqis fis-sens tat-togħma
- infezzjonijiet tal-apparat respiratorju (li jeskludu l-pnewmonja)
- ippurgar bid-demmi, stitikezza
- żieda tal-enzimi tal-fwied jew tal-muskoli (osservati fit-testijiet tad-demmi)
- nefha fil-ġilda (urtikarja).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif tahzen Libertek

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għal l-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif ghandek tarmi mediċini li m'għandekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni ta' l-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Libertek

- Is-sustanza attiva hi roflumilast. Kull pillola miksija b'rita (pillola) fiha 500 mikrogramma ta' roflumilast.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
 - Qalba: lactose monohydrate, maize starch, povidone (K90), magnesium stearate,
 - Kisja: hypromellose, Macrogol 4000, titanium dioxide (E171), u iron oxide yellow (E172).

Kif jidher Libertek u l-kontenut tal-pakkett

Libertek 500 mikrogramma pilloli miksija b'rita huma sofor, pilloli miksija b'rita b'forma tal-ittra D, imnaqqxa b'D' fuq naħa waħda.

Kull pakkett fih 10, 30, jew 90 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

Manifattur

Takeda GmbH
Production site Oranienburg
Lehnitzstraße 70-98
16515 Oranienburg
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

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 Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>

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 s.r.o.
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