

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Libertek 500 microgramas comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 500 microgramas de roflumilaste.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada comprimido revestido por película contém 188,72 mg de lactose (sob a forma monohidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido revestido por película com 9 mm, de cor amarela, em forma de “D”, com “D” impresso num lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Libertek é indicado para o tratamento de manutenção da doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) grave (VEF₁ pós-broncodilatador inferior a 50% do previsto) associada a bronquite crónica em doentes adultos com historial de exacerbações frequentes como complemento do tratamento broncodilatador.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada é de 500 microgramas (um comprimido) de roflumilaste uma vez por dia.

Pode ser necessário tomar Libertek durante várias semanas para se obter o efeito desejado (ver secção 5.1).

Libertek foi estudado em ensaios clínicos com duração superior a um ano.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste da dose.

Compromisso renal

Não é necessário ajuste da dose

Compromisso hepático

Os dados clínicos obtidos com Libertek em doentes com compromisso hepático ligeiro classificado como Child-Pugh A são insuficientes para recomendar ajuste da dose (ver secção 5.2) e portanto Libertek deve ser utilizado com precaução nestes doentes.

Doentes com compromisso hepático moderado ou grave classificado como Child-Pugh B ou C não podem tomar Libertek (ver secção 4.3).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Libertek na população pediátrica (em crianças com idade inferior a 18 anos) na indicação de DPOC.

Modo de administração

Para uso oral.

O comprimido deve ser engolido com água e tomado todos os dias à mesma hora. O comprimido pode ser tomado com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Compromisso hepático moderado ou grave (Child-Pugh B ou C).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Todos os doentes devem ser informados sobre os riscos de Libertek e das precauções para utilização segura e deve ser-lhes dado o cartão do doente antes de iniciar o tratamento com Libertek.

Terapêutica de emergência

Libertek não é indicado como terapêutica de emergência para o alívio de broncospasmos agudos.

Redução de peso

Em estudos com a duração de 1 ano (M2-124, M2-125), a redução de peso corporal ocorreu mais frequentemente em doentes tratados com roflumilaste comparativamente aos doentes tratados com placebo. Após descontinuação do tratamento com roflumilaste, a maioria dos doentes recuperou o peso após 3 meses.

O peso corporal dos doentes com baixo peso deve ser verificado em cada visita. Os doentes devem ser aconselhados a verificar o seu peso de forma regular. No caso de uma perda de peso injustificada e clinicamente pronunciada, a toma de roflumilaste deve ser interrompida e o peso corporal deve continuar a ser monitorizado.

Condições clínicas especiais

Devido à falta de experiência relevante, o tratamento com roflumilaste não deve ser iniciado ou o tratamento atual com roflumilaste deve ser interrompido em doentes com doenças imunológicas graves (por exemplo: infeção VIH, esclerose múltipla, lúpus eritematoso, leucoencefalopatia multifocal progressiva), doenças infecciosas agudas graves, cancro (exceto o carcinoma de células basais), ou doentes a ser tratados com medicamentos imunossupressores (i.e.: metotrexato, azatioprina, infliximab, etanercept, ou corticosteroides orais para tratamento prolongado; exceto corticosteroides sistémicos de ação curta). A experiência em doentes com infeções latentes como tuberculose, hepatite viral, infeção por herpes viral e herpes zóster é limitada.

Doentes com insuficiência cardíaca congestiva (graus 3 e 4 de NYHA) ainda não foram estudados e, portanto, o tratamento destes doentes não é recomendado.

Perturbações do foro psiquiátrico

Roflumilaste está associado a um risco aumentado de perturbações do foro psiquiátrico, tais como insónia, ansiedade, nervosismo e depressão. Casos raros de ideação e comportamento suicida, incluindo suicídio, foram observados em doentes com ou sem historial evidente de depressão, normalmente durante as primeiras semanas de tratamento (ver secção 4.8). Os riscos e benefícios do início ou continuação do tratamento com roflumilaste devem ser cuidadosamente avaliados em doentes que referiram sintomas psiquiátricos prévios ou existentes ou no tratamento concomitante com outros medicamentos suscetíveis de causar episódios psiquiátricos. Roflumilaste não está

recomendado em doentes com um historial de depressão associado a ideação ou comportamento suicida. Os doentes e prestadores de cuidados devem ser instruídos a informar o médico de quaisquer alterações no comportamento ou humor e de qualquer ideação suicida. Caso surjam novos sintomas psiquiátricos ou se verifique o agravamento dos já existentes, ou sejam identificadas situações de ideação suicida ou tentativa de suicídio, é recomendado descontinuar o tratamento com roflumilaste.

Peso corporal <60 kg

O tratamento com roflumilaste poderá originar um risco mais elevado de perturbações do sono (principalmente insónia) em doentes com peso corporal inicial <60 kg, devido a uma atividade inibitória de PDE4 total mais elevada observada nestes doentes (ver secção 4.8).

Intolerabilidade persistente

Embora as reações adversas como diarreia, náusea, dor abdominal e cefaleia ocorram principalmente durante as primeiras semanas de tratamento e sejam resolvidas na generalidade com o tratamento continuado, o tratamento com roflumilaste deve ser reavaliado em caso de intolerabilidade persistente. Tal acontece no caso de populações especiais que podem ter uma maior exposição, tais como raça negra, mulheres não fumadoras (ver secção 5.2) ou em doentes tratados concomitantemente com os inibidores de CYP1A2/2C19/3A4 (tais como fluvoxamina e cimetidina) ou o inibidor de CYP1A2/3A4 enoxacina (ver secção 4.5).

Teofilina

Não há dados clínicos que suportem o tratamento concomitante com teofilina para tratamento de manutenção. Portanto, não é recomendado o tratamento concomitante com teofilina.

Lactose

Os comprimidos de Libertek contêm lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação foram apenas realizados em adultos.

Um passo importante do metabolismo de roflumilaste é a N-oxidação de roflumilaste a N-óxido roflumilaste pelo citocromo (CYP) 3A4 e CYP1A2. Roflumilaste e N-óxido roflumilaste têm atividade inibitória intrínseca da fosfodiesterase 4 (PDE4). Portanto, após administração de roflumilaste, a inibição de PDE4 total é considerada como o efeito combinado de roflumilaste e N-óxido roflumilaste. Estudos de interação com o inibidor de CYP1A2/3A4 enoxacina e os inibidores de CYP1A2/2C19/3A4 cimetidina e fluvoxamina provocaram o aumento da atividade inibitória de PDE4 total de 25%, 47% e 59%, respetivamente. A dose testada de fluvoxamina foi de 50 mg. A combinação de roflumilaste com estas substâncias ativas pode conduzir a um aumento de exposição e intolerabilidade persistente. Neste caso, deverá ser reavaliado o tratamento com roflumilaste (ver secção 4.4).

A administração do indutor enzimático do citocromo P450 rifampicina provocou a redução da atividade inibitória de PDE4 total em cerca de 60%. Portanto, o uso de indutores enzimáticos potentes do citocromo P450 (exemplo: fenobarbital, carbamazepina, fenitoína) pode reduzir a eficácia terapêutica de roflumilaste. Assim, o tratamento com roflumilaste não é recomendado em doentes a receber indutores enzimáticos potentes do citocromo P450.

Estudos clínicos de interação com inibidores de CYP3A4 eritromicina e cetoconazol demonstraram aumentos de 9% na atividade inibitória de PDE4 total. A administração conjunta de teofilina provocou um aumento de 8% na atividade inibitória de PDE4 total (ver secção 4.4). Num estudo de interação com um contraceptivo oral contendo gestodeno e etinilestradiol, a atividade inibitória de PDE4 total aumentou 17%. Não é necessário o ajuste da dose em doentes a receber estas substâncias ativas.

Não foram observadas interações com salbutamol inalado, formoterol, budesonida, montelucaste oral, digoxina, varfarina, sildenafil e midazolam.

A administração conjunta com um antiácido (combinação de hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio) não alterou a absorção ou farmacocinética de roflumilaste ou do seu metabolito N-óxido.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento. Roflumilaste não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos.

Gravidez

Os dados sobre a utilização de roflumilaste em mulheres grávidas são limitados.

Os estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Roflumilaste não é recomendado durante a gravidez.

Foi demonstrado que roflumilaste atravessa a placenta de ratos fêmeas grávidas.

Amamentação

Os dados disponíveis de farmacocinética em animais demonstraram a excreção de roflumilaste ou dos seus metabolitos no leite. Não pode ser excluído o risco para o lactente amamentado. Roflumilaste não deve ser tomado durante a amamentação.

Fertilidade

Num estudo de espermatogénese humana, 500 microgramas de roflumilaste não teve qualquer efeito nos parâmetros de sêmen ou de hormonas reprodutivas durante o período de tratamento de 3 meses e nos 3 meses seguintes à interrupção do tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Libertek sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em ensaios clínicos de DPOC aproximadamente 16% dos doentes sofreram reações adversas com roflumilaste (comparativamente a 5% no placebo). As reações adversas mais frequentes foram diarreia (5,9%), redução de peso (3,4%), náusea (2,9%), dor abdominal (1,9%) e cefaleia (1,7%). A maioria destas reações adversas foi de intensidade ligeira ou moderada. Estas reações adversas ocorrem principalmente nas primeiras semanas de tratamento e são resolvidas na generalidade com o tratamento continuado.

Lista tabelada de reações adversas

Na tabela seguinte, as reações adversas são apresentadas de acordo com a seguinte classificação de frequência MedDRA:

Muito frequente ($\geq 1/10$); frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muito raro ($< 1/10000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Em cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1. Reações adversas com roflumilaste nos ensaios clínicos de DPOC e na experiência pós-comercialização

Frequência Classe de sistemas de órgãos	Frequente	Pouco frequente	Raro
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade	Angioedema
Doenças endócrinas			Ginecomastia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Perda de peso Perda de apetite		
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónia	Ansiedade	Ideação e comportamento suicida* Depressão Nervosismo Ataque de pânico
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Tremores Vertigens Tonturas	Disgeusia
Cardiopatias		Palpitações	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Infeções do trato respiratório (excluindo pneumonia)
Doenças gastrointestinais	Diarreia Náuseas Dor abdominal	Gastrite Vómitos Doença de refluxo gastroesofágico Dispepsia	Hematoquezia Obstipação
Afeções hepatobiliares			Aumento de gama-GT Aumento de aspartato aminotransferase (AST)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea	Urticária
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Espasmos musculares e fraqueza Mialgia Lombalgia	Aumento de creatina fosfocinase (CPK) sanguínea
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Mal-estar Astenia Fadiga	

Descrição das reações adversas selecionadas

* Em estudos clínicos e em experiência pós-comercialização, foram notificados casos raros de ideação e comportamento suicida, incluindo suicídio. Os doentes e prestadores de cuidados devem ser instruídos a informar o médico sobre qualquer ideação suicida (ver também secção 4.4).

Outras populações especiais

No Estudo RO-2455-404-RD foi observada uma incidência mais elevada de perturbações do sono (principalmente insónia) em doentes com idade ≥ 75 anos que foram tratados com roflumilaste quando comparados com os doentes tratados com placebo (3,9% *versus* 2,3%). A incidência observada foi também superior em doentes com idade inferior a 75 anos tratados com roflumilaste quando comparados com os doentes tratados com placebo (3,1% *versus* 2,0%).

No Estudo RO-2455-404-RD foi observada uma incidência mais elevada de perturbações do sono (principalmente insónia) em doentes com peso corporal na fase inicial < 60 kg que foram tratados com

roflumilaste quando comparados com os doentes tratados com placebo (6,0% *versus* 1,7%). A incidência foi de 2,5% *versus* 2,2% em doentes com peso corporal na fase inicial ≥ 60 kg tratados com roflumilaste quando comparados com os doentes tratados com placebo.

Tratamento concomitante com antagonistas muscarínicos de ação prolongada

Durante o Estudo RO-2455-404-RD foi observada uma maior incidência de diminuição do peso, diminuição do apetite, dor de cabeça e depressão em doentes a receber roflumilaste e antagonistas muscarínicos de ação prolongada em conjunto com corticosteroides por inalação (CEI) concomitantes e agonistas beta de ação prolongada (ABAP) em comparação com os doentes tratados apenas com roflumilaste, CEI e ABAP concomitante. A diferença de incidência entre roflumilaste e placebo foi quantitativamente superior com antagonistas muscarínicos de ação prolongada concomitantes na diminuição de peso (7,2% *versus* 4,2%), diminuição do apetite (3,7% *versus* 2,0%), dor de cabeça (2,4% *versus* 1,1%) e depressão (1,4% *versus* -0,3%).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Em estudos de Fase I, os seguintes sintomas foram observados em taxa aumentada após administração de doses únicas orais de 2.500 microgramas e dose única oral de 5.000 microgramas (dez vezes superior à dose recomendada) de roflumilaste: cefaleias, distúrbios gastrointestinais, tonturas, palpitações, delírios, sudorese e hipotensão arterial.

Tratamento

Em caso de sobredosagem, recomenda-se que o adequado tratamento médico de suporte seja disponibilizado. Como o roflumilaste se liga às proteínas em elevada percentagem, a hemodiálise não parece ser um método eficiente para a sua eliminação. Desconhece-se se roflumilaste é dialisável por diálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos para doenças respiratórias obstrutivas, outros medicamentos sistêmicos para doenças respiratórias obstrutivas. Código ATC: R03DX07

Mecanismo de ação

Roflumilaste é um inibidor da PDE4, uma substância ativa anti-inflamatória não-esteróide concebida para combater a inflamação sistêmica e pulmonar associada a DPOC. O mecanismo de ação consiste na inibição de PDE4, uma enzima principal metabolizadora de adenosina monofosfatase cíclica (cAMP) localizada em células estruturais e inflamatórias importantes para a patogénese de DPOC. Roflumilaste atinge PDE4A, variantes de *splicing* 4B e 4D com potência similar no intervalo nanomolar. A afinidade para as variantes de *splicing* PDE4C é 5 a 10 vezes inferior. Este mecanismo de ação e a seletividade também se aplicam a N-óxido roflumilaste, o principal metabolito ativo de roflumilaste.

Efeitos farmacodinâmicos

A inibição de PDE4 conduz a níveis intracelulares elevados de AMPc e atenua as disfunções de leucócitos, células musculares lisas vasculares de vias aéreas e pulmonares, células epiteliais e endoteliais das vias aéreas e fibroblastos associadas a DPOC em modelos experimentais. Na estimulação *in vitro* de neutrófilos, monócitos, macrófagos ou linfócitos humanos, roflumilaste e

N-óxido roflumilaste suprimem a libertação de mediadores inflamatórios, como por exemplo, leucotrieno B₄, espécies reativas de oxigénio, fator de necrose tumoral α , interferão γ e granzima B. Em doentes com DPOC, roflumilaste reduziu os neutrófilos da expetoração. Além disso, roflumilaste atenuou o influxo de neutrófilos e eosinófilos nas vias aéreas contaminadas com endotoxinas em voluntários saudáveis.

Eficácia e segurança clínicas

Em dois estudos duplos e confirmatórios com a duração de um ano (M2-124 e M2-125) e dois estudos suplementares com a duração de seis meses (M2-127 e M2-128), um número total de 4.768 doentes foram distribuídos aleatoriamente, dos quais 2.374 doentes foram tratados com roflumilaste. O desenho dos estudos foi o seguinte: grupos paralelos, dupla ocultação e controlados com placebo.

Os estudos com a duração de um ano incluíram doentes com historial de DPOC grave a muito grave [VEF₁ (volume expiratório forçado em 1 segundo) $\leq$ 50% do previsto] associado a bronquite crónica, com pelo menos uma exacerbação documentada no ano anterior e com sintomas na fase inicial avaliados através da tosse e expetoração. Os agonistas beta de ação prolongada estavam autorizados nos estudos e foram usados por aproximadamente 50% da população em estudo. Os anticolinérgicos de curta duração (ACCD) foram permitidos aos doentes que não tomavam agonistas beta de ação prolongada. Foi permitida terapêutica de emergência (salbutamol ou albuterol) conforme a necessidade. O uso de corticosteroides inalados e teofilina foi proibido durante os estudos. Foram excluídos doentes sem historial de exacerbações.

Na análise conjunta dos estudos com a duração de um ano M2-124 e M2-125, a administração de 500 microgramas de roflumilaste, uma vez por dia, melhorou significativamente a função pulmonar comparativamente ao placebo, em 48 ml em média (VEF₁ pré-broncodilatador, parâmetro de eficácia primário, $p<0,0001$), e em 55 ml (VEF₁ pós-broncodilatador, $p<0,0001$). A melhoria da função pulmonar foi aparente durante a primeira visita após 4 semanas e manteve-se até um ano (fim do período de tratamento). A taxa (por doente e por ano) de exacerbações moderadas (com necessidade de intervenção de glucocorticosteróides sistémicos) ou exacerbações graves (resultantes em hospitalização e/ou conduzindo à morte) após um ano foi 1.142 com roflumilaste e 1.374 com placebo correspondendo a uma redução relativa do risco de 16,9% (95% IC: 8,2% a 24,8%) (parâmetro de eficácia primário; $p=0,0003$). Os efeitos foram similares, independentemente do tratamento prévio com corticosteroides inalados ou tratamento subjacente com agonistas beta de ação prolongada. No subgrupo de doentes com historial de exacerbações frequentes (pelo menos 2 exacerbações durante o último ano), a taxa de exacerbações foi 1.526 com roflumilaste e 1.941 com placebo correspondendo a uma redução relativa de risco de 21,3% (95% IC: 7,5% a 33,1%). O roflumilaste não reduziu significativamente a taxa de exacerbações comparada com placebo no subgrupo de doentes com DPOC moderada.

A redução de exacerbações moderadas ou graves com roflumilaste e agonistas beta de ação prolongada comparativamente ao placebo e agonistas beta de ação prolongada foi em média 21% ($p=0,0011$). A respetiva redução de exacerbações verificada nos doentes sem tratamento concomitante com agonistas beta de ação prolongada foi em média 15% ($p=0,0387$). O número de doentes que morreram devido a qualquer razão foi igual para os doentes tratados com placebo ou roflumilaste (42 mortes em cada grupo; 2,7% em cada grupo; análise conjunta).

Um total de 2.690 doentes foram incluídos e distribuídos aleatoriamente em dois estudos de suporte com a duração de 1 ano (M2-111 e M2-112). Em contraste com os dois estudos confirmatórios, não foi solicitado para a inclusão dos doentes o historial de bronquite crónica e de exacerbações de DPOC. Foram utilizados corticosteroides inalados em 809 (61%) doentes tratados com roflumilaste, mas foi proibido o uso de agonistas beta de ação prolongada e teofilina. Roflumilaste 500 microgramas uma vez por dia melhorou significativamente a função pulmonar comparativamente ao placebo, em média em 51 ml (FEV₁ pré-broncodilatador, $p<0,0001$) e em 53 ml (FEV₁ pós-broncodilatador, $p<0,0001$). A taxa de exacerbações (conforme definido nos protocolos) não foi significativamente reduzida pelo roflumilaste em estudos individuais (redução relativa do risco: 13,5% no estudo M2-111 e 6,6% no estudo M2-112; $p=$ não significativo). A taxa dos acontecimentos adversos foi independente do tratamento concomitante com corticosteroides inalados.

Os dois estudos de suporte com a duração de seis meses (M2-127 e M2-128) incluíram doentes com historial de DPOC, no mínimo, nos doze meses anteriores ao início dos estudos. Ambos os estudos incluíram doentes com obstrução não reversível das vias aéreas moderada a grave e com VEF₁ de 40% a 70% do previsto. O tratamento com roflumilaste ou placebo foi adicionado ao tratamento contínuo com um broncodilatador de ação prolongada, em particular salmeterol no estudo M2-127 ou tiotropio no estudo M2-128. Nos dois estudos com a duração de seis meses, VEF₁ pré-broncodilatador foi melhorado significativamente em 49 ml (parâmetro de eficácia primária, $p<0,0001$), além do efeito broncodilatador do tratamento concomitante com salmeterol no estudo M2-127 e em 80 ml (parâmetro de eficácia primário, $p<0,0001$) adicional ao tratamento concomitante com tiotropio no estudo M2-128.

O estudo RO-2455-404-RD foi um estudo de um ano em doentes com DPOC com uma FEV₁ na fase inicial (pré-broncodilatador) $<50\%$ do valor normal previsto e histórico de exacerbações frequentes. O estudo avaliou o efeito de roflumilaste na taxa de exacerbação de DPOC em doentes tratados com combinações fixas de ABAP e corticosteroides inalados em comparação com placebo. Foram aleatorizados no total 1935 doentes para medicação em dupla ocultação e aproximadamente 70% estava também a usar um antagonista muscarínico de ação prolongada ao longo do ensaio. O parâmetro de avaliação primário foi a redução na taxa de exacerbações de DPOC moderadas ou graves por doente e por ano. A taxa de exacerbações de DPOC graves e alterações na VEF₁ foram avaliadas como parâmetros principais de avaliação secundários.

Tabela 2. Resumo de parâmetros de avaliação de exacerbação de DPOC no Estudo RO-2455-404-RD

Categoria da exacerbação	Modelo de análise	Roflumilaste (N=969) Taxa (n)	Placebo (N=966) Taxa (n)	Relação Roflumilaste/Placebo			Valor-p bilateral
				Risco relativo	Alteração (%)	IC 95%	
Moderada ou grave	Regressão de Poisson	0,805 (380)	0,927 (432)	0,868	-13,2	0,753, 1,002	0,0529
Moderada	Regressão de Poisson	0,574 (287)	0,627 (333)	0,914	-8,6	0,775, 1,078	0,2875
Grave	Regressão binomial negativa	0,239 (151)	0,315 (192)	0,757	-24,3	0,601, 0,952	0,0175

Houve uma tendência para uma redução nas exacerbações moderadas ou graves em participantes tratados com roflumilaste em comparação com placebo ao longo de 52 semanas, o que não alcançou significado estatístico (Tabela 2). Uma análise de sensibilidade pré-especificada usando o tratamento do modelo de regressão binomial negativa revelou uma diferença estatisticamente significativa de -14,2% (risco relativo: 0,86; IC 95%: 0,74 a 0,99).

A análise *per protocol* através da regressão de Poisson e a sensibilidade não-significante do *drop-out* na análise *intention-to-treat*, através da regressão de Poisson, indicaram um risco relativo de 0.81 (95% CI: 0.69 a 0.94) e 0.89 (95% CI: 0.77 a 1.02), respectivamente.

As reduções foram alcançadas no subgrupo de doentes concomitantemente tratados com antagonista muscarínico de ação prolongada (risco relativo: 0,88; IC 95%: 0,75 a 1,04) e no subgrupo não tratado com antagonista muscarínico de ação prolongada (risco relativo: 0,83; IC 95%: 0,62 a 1,12).

A taxa de exacerbações graves foi reduzida no grupo geral de doentes (risco relativo: 0,76; IC 95%: 0,60 a 0,95) com uma taxa de 0,24 por doente/ano comparado com uma taxa de 0,32 por doente/ano em doentes tratados com placebo. Foi alcançada uma redução semelhante no subgrupo de doentes concomitantemente tratados com antagonista muscarínico de ação prolongada (risco relativo: 0,77; IC 95%: 0,60 a 0,99) e no subgrupo não tratado com antagonista muscarínico de ação prolongada (risco relativo: 0,71; IC 95%: 0,42 a 1,20).

O roflumilaste melhorou a função pulmonar após 4 semanas (sustentada ao longo de 52 semanas). O FEV₁ pós-broncodilatador aumentou para o grupo de roflumilaste em 52 ml (IC 95%: 40, 65 ml) e diminuiu para o grupo de placebo em 4 ml (IC 95%: -16, 9 ml). O FEV₁ pós-broncodilatador revelou uma melhoria significativa a favor do roflumilaste em 56 ml sobre o placebo (IC 95%: 38, 73 ml).

Dezassete (1,8%) doentes no grupo de roflumilaste e 18 (1,9%) doentes no grupo de placebo faleceram durante o período de tratamento em dupla ocultação devido a qualquer causa e 7 (0,7%) doentes em cada grupo devido a exacerbação da DPOC. A proporção de doentes que observou pelo menos 1 reação adversa durante o período de tratamento em dupla ocultação foi de 648 doentes (66,9%) e 572 (59,2%) doentes nos grupos de roflumilaste e placebo, respetivamente. As reações adversas observadas para o roflumilaste no Estudo RO-2455-404-RD estiveram em linha com as incluídas na secção 4.8.

Mais doentes no grupo de roflumilaste (27,6%) do que no de placebo (19,8%) interromperam a medicação do estudo devido a qualquer motivo (risco relativo: 1,40%; IC 95%: 1,19 a 1,65). Os principais motivos para interrupção no ensaio foram a retirada de consentimento e reações adversas comunicadas.

População Pediátrica

Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com roflumilaste, em todos os subgrupos da população pediátrica, na doença pulmonar obstrutiva crónica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Roflumilaste é extensamente metabolizado em seres humanos, com a formação do principal metabolito farmacodinamicamente ativo, N-óxido roflumilaste. Como o roflumilaste e o N-óxido roflumilaste contribuem para a atividade inibitória *in vivo* de PDE4, as considerações farmacocinéticas são baseadas na atividade inibitória de PDE4 total (i.e., exposição total a roflumilaste e N-óxido roflumilaste).

Absorção

A biodisponibilidade absoluta de roflumilaste após a dose oral de 500 microgramas é aproximadamente 80%. As concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) de roflumilaste ocorrem geralmente uma hora após a administração (variando de 0,5 a 2 horas) em jejum. As concentrações plasmáticas máximas do metabolito N-óxido são atingidas após cerca de oito horas (variando de 4 a 13 horas). A ingestão de alimentos não afeta a atividade inibitória de PDE4 total, mas prolonga o tempo para atingir a concentração plasmática máxima (t_{max}) de roflumilaste em uma hora e reduz C_{max} em aproximadamente 40%. No entanto, C_{max} e t_{max} de N-óxido roflumilaste não são afetados.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas de roflumilaste e do seu metabolito N-óxido é aproximadamente 99% e 97%, respetivamente. O volume de distribuição de uma dose única de 500 microgramas de roflumilaste é cerca de 2,9 l/Kg. Devido às suas propriedades físico-químicas, roflumilaste é rapidamente distribuído pelos órgãos e tecidos incluindo o tecido adiposo do ratinho, hamster e rato. A fase inicial de distribuição com penetração marcada nos tecidos é seguida por uma fase de eliminação marcada fora do tecido adiposo muito provavelmente devido à decomposição do composto original a N-óxido roflumilaste. Estes estudos em ratos com roflumilaste marcado radioactivamente indicam também fraca penetração através da barreira hematoencefálica. Não há evidência de acumulação ou retenção específica de roflumilaste ou dos seus metabolitos em órgãos ou no tecido adiposo.

Biotransformação

Roflumilaste é extensamente metabolizado através de reações de Fase I (citocromo P450) e Fase II (conjugação). O metabolito N-óxido é o principal metabolito observado no plasma humano. A biodisponibilidade (AUC) plasmática do metabolito N-óxido é cerca de 10 vezes superior à AUC plasmática de roflumilaste. Assim, o metabolito N-óxido é considerado como o principal contribuinte para a atividade inibitória *in vivo* de PDE4 total.

Estudos *in vitro* e estudos de interações clínicas sugerem que a metabolização de roflumilaste no seu metabolito N-óxido é mediado pelo CYP1A2 e 3A4. Baseado em outros resultados *in vitro* de microsomas hepáticos humanos, as concentrações plasmáticas terapêuticas de roflumilaste e N-óxido roflumilaste não inibem CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 ou 4A9/11. Assim, é baixa a probabilidade de interações relevantes com substâncias metabolizadas por estas enzimas P450. Adicionalmente, estudos *in vitro* demonstraram a não indução de CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 ou 3A4/5 e apenas uma fraca indução de CYP2B6 pelo roflumilaste.

Eliminação

A eliminação plasmática após a perfusão intravenosa de curta duração de roflumilaste é cerca de 9,6 l/h. Após a dose oral, a mediana do tempo de semivida plasmático efetivo de roflumilaste e do seu metabolito N-óxido é aproximadamente 17 e 30 horas, respetivamente. As concentrações plasmáticas de roflumilaste e do seu metabolito N-óxido, no estado estacionário, são atingidas após proximamente 4 dias para roflumilaste e 6 dias para N-óxido roflumilaste após administração de uma dose diária. Após administração oral ou intravenosa de roflumilaste marcado radioactivamente, cerca de 20% da radioatividade foi recuperada nas fezes e 70% na urina como metabolitos inativos.

Linearidade/Não-linearidade

A farmacocinética de roflumilaste e do seu metabolito N-óxido é proporcional à dose no intervalo de doses entre 250 microgramas e 1.000 microgramas.

Populações especiais

Nos idosos, no sexo feminino e em não-caucasianos, a atividade inibitória de PDE4 total foi aumentada. A atividade inibitória de PDE4 total foi ligeiramente reduzida em fumadores. Nenhuma destas alterações foi considerada como sendo clinicamente significativa. Não é recomendado qualquer ajuste da dose nestes doentes. A combinação de fatores, tais como raça negra e não fumadoras do sexo feminino pode conduzir a um aumento de exposição e intolerabilidade persistente. Neste caso, o tratamento com roflumilaste deve ser reavaliado (ver secção 4.4).

No estudo RO-2455-404-DR quando comparado com a população geral, a atividade inibitória de PDE4 total determinada por frações não ligadas *ex vivo* revelou ser 15% mais alta em doentes com ≥ 75 anos de idade e 11% mais alta em doentes com peso corporal na fase inicial < 60 kg (consultar a secção 4.4).

Compromisso renal

A atividade inibitória de PDE4 total diminuiu em 9% nos doentes com compromisso renal grave (eliminação de creatinina 10-30 ml/min). Não é necessário qualquer ajuste de dose.

Compromisso hepático

A farmacocinética de uma dose diária de 250 microgramas de roflumilaste foi avaliada em 16 doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado classificado como de classe A e B de Child-Pugh. Nestes doentes, a atividade inibitória de PDE4 total foi aumentada em cerca de 20% em doentes com classe A de Child-Pugh e cerca de 90% em doentes com classe B de Child-Pugh. As simulações sugerem proporcionalidade de dose entre roflumilaste 250 e 500 microgramas em doentes com compromisso hepático ligeiro e moderado. É necessária precaução em doentes com classe A de Child-Pugh (ver secção 4.2). Doentes com compromisso hepático moderado ou grave classificado como de classe B ou C de Child-Pugh não devem tomar roflumilaste (ver secção 4.3).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não há evidência de potencial imunotóxico, sensibilizante da pele ou fototóxico.

Foi verificada uma ligeira redução da fertilidade dos machos conjuntamente com toxicidade epididimal em ratos. A toxicidade epididimal ou alterações nos parâmetros do sêmen não estavam presentes em quaisquer outras espécies de roedores e não roedores, incluindo macacos apesar de exposições mais elevadas.

Em um de dois estudos de desenvolvimento embrionário em ratos, foi observada uma maior incidência de ossificação incompleta do osso do crânio numa dose suscetível de provocar toxicidade materna. Em um de três estudos desenvolvidos em ratos sobre fertilidade e desenvolvimento embrionário, foram observadas perdas pós-implantação. As perdas pós-implantação não foram observadas em coelhos. Foi verificado prolongamento da gestação no ratinho.

É desconhecida a relevância destes resultados no ser humano.

Os resultados mais relevantes nos estudos de segurança farmacológica e de toxicologia ocorreram em doses e exposições superiores comparativamente ao pretendido para uso clínico. Estes resultados consistem principalmente em resultados gastrointestinais (i.e., vômitos, aumento da secreção gástrica, erosão gástrica, inflamação do intestino) e resultados cardíacos (i.e., hemorragias focais, depósito de hemossiderinas e infiltração de células linfó-histiocíticas no átrio direito de cães, e redução da pressão arterial e aumento da frequência cardíaca em ratos, cobaias e cães.

Toxicidade específica de roedores na mucosa nasal foi observada em estudos de toxicidade de dose-repetida e estudos de carcinogenicidade. Este efeito parece ser devido a um intermediário N-óxido ADCP especificamente formado na mucosa olfativa de roedores, com especial afinidade de ligação a estas espécies (i.e., rato, ratinho e hamster).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo

Lactose monohidratada
Amido de milho
Povidona (K90)
Estearato de magnésio

Revestimento

Hipromelose
Macrogol 4000
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de alumínio PVC/PVDC em embalagens de 10, 30, ou 90 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/666/001-003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 28 de fevereiro de 2011.
Data da última renovação: 24 de abril de 2015.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Takeda GmbH
Production site Oranienburg
Lehnitzstrasse 70-98
D-16515 Oranienburg
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão de Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

• Medidas adicionais de minimização do risco

O Titular de Autorização de Introdução no Mercado deve acordar o conteúdo e o formato do material educacional atualizado com a autoridade nacional competente.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve assegurar que todos os profissionais de saúde suscetíveis de prescrever Libertek recebem um pacote educacional atualizado.

O pacote educacional deve conter o seguinte:

- Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo de Libertek
- Material educacional para o médico
- Cópias do cartão do doente para entregar aos doentes ou aos prestadores de cuidados, antes do início do tratamento com Libertek.

O material educacional para o prescritor deve incluir informação sobre os seguintes elementos-chave:

- A indicação específica aprovada.
- O facto de Libertek não estar indicado para o tratamento de doentes com DPOC não incluídos na indicação aprovada, nem para utilização em doentes com asma ou deficiência de alfa-1 antitripsina.
- A necessidade de informar os doentes sobre os riscos de Libertek e as precauções para o uso seguro, incluindo:
- O risco de perda de peso em doentes com baixo peso e a necessidade de controlar o peso corporal em cada visita e de interromper o tratamento, no caso de uma diminuição de peso inexplicável e clinicamente preocupante. Os doentes devem ser aconselhados a pesarem-se em intervalos regulares e a registar o seu peso no cartão do doente.

O risco de perturbações do foro psiquiátrico, tais como insónia, ansiedade, depressão nos doentes tratados com Libertek e o risco potencial de suicídio. Casos raros de ideação e comportamento suicida, incluindo suicídio consumado, foram observados em doentes com e sem um historial evidente de depressão, normalmente nas primeiras semanas de tratamento. Os médicos devem avaliar cuidadosamente o equilíbrio risco / benefício deste tratamento em doentes com sintomas psiquiátricos existentes ou com historial de depressão. Libertek não é recomendado em doentes com historial de depressão associada a ideação ou comportamento suicida. Caso surjam novos sintomas psiquiátricos ou se verifique o agravamento dos já existentes, ou situações de ideação suicida ou tentativa de suicídio, é recomendado descontinuar o tratamento com Libertek.

- Os doentes e os prestadores de cuidados devem comunicar quaisquer alterações de comportamento ou humor ou ideação suicida.
- O risco potencial de tumores malignos e a falta de experiência em doentes com historial de cancro. Libertek não deve ser iniciado ou deve ser interrompido em doentes com cancro (exceto carcinoma de células basais).
- O aumento da exposição pode ocorrer em determinadas populações e aumentar o risco de intolerância persistente:
 - Populações especiais que sofrem inibição aumentada de PDE4, como mulheres de raça negra não fumadoras
 - Doentes tratados concomitantemente com inibidores de CYP1A2/2C19/3A4 (tais como a fluvoxamina e cimetidina) ou inibidores de CYP1A2/3A4 (como a enoxacina)
- Risco potencial de infeções: o tratamento com Libertek não deve ser iniciado, ou o tratamento deve ser interrompido, em doentes com doenças infecciosas agudas graves. A experiência limitada em doentes com infeções latentes como tuberculose, hepatite viral ou infeções por herpes.
- A falta de experiência em doentes com infeção pelo VIH ou hepatite ativa, com doenças imunológicas graves (tais como esclerose múltipla, lúpus eritematoso, leucoencefalopatia multifocal) ou tratados com medicamentos imunossupressores (à exceção de

corticosteroides sistémicos de ação curta) e que Libertek não deve ser iniciado ou deve ser interrompido nesses doentes.

- O potencial risco cardíaco: Libertek não foi estudado em doentes com insuficiência cardíaca congestiva (NYHA de grau 3 e 4); por isso, não é recomendado nesta população;
- A informação limitada ou ausente sobre doentes com compromisso hepático. Libertek está contraindicado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (Child-Pugh B ou C). Os dados clínicos são considerados insuficientes para recomendar o ajuste da dose e deve haver precaução nos doentes com compromisso hepático ligeiro.
- A falta de dados clínicos que suportem a combinação com teofilina e que esta combinação não é recomendada.

Cartão do Doente

O cartão do doente deve conter os seguintes elementos-chave:

Os doentes devem informar o seu médico se tiverem um histórico de qualquer uma das seguintes condições:

- Cancro
- Insónia, ansiedade, depressão, ideação ou comportamento suicida
- Esclerose múltipla ou lúpus eritematoso sistémico
- Infecção por tuberculose, herpes, hepatite, VIH

Os doentes ou os respetivos prestadores de cuidados devem informar o seu médico se o doente desenvolver sintomas indicativos de:

- Insónia, ansiedade, depressão, alterações do comportamento ou do humor, ideação ou comportamento suicida
- Infecção grave

Os doentes devem informar o seu médico se estiverem a tomar outros medicamentos.

Libertek pode provocar perda de peso e os doentes devem pesar-se regularmente e registar o seu peso no cartão do doente.

O cartão do doente deve incluir uma área na qual os doentes possam registar o seu peso e a data em que se pesaram e os doentes devem ser informados que devem trazer o cartão do doente consigo em cada visita.

• Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização

O Titular de Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
ANX 2.1 – O Titular de Autorização de Introdução no Mercado compromete-se a realizar um estudo de segurança observacional comparativo a longo prazo. Este estudo deve ser adequado para comparar as incidências de mortalidade por todas as causas, principais acontecimentos cardiovasculares, novos diagnósticos de cancro, hospitalização por qualquer causa, hospitalização relacionada com doença respiratória, suicídio ou hospitalização por tentativa de suicídio e novos diagnósticos de depressão, tuberculose ou hepatite viral B ou C em doentes com DPOC tratados com roflumilaste em comparação com doentes com DPOC não tratados com roflumilaste	Relatório Intercalar do Estudo – com cada PSUR Relatório final do estudo a 31/03/2021

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR PARA BLISTER****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Libertek 500 microgramas comprimidos revestidos por película
Roflumilaste

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 500 microgramas de roflumilaste.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar folheto informativo para informação adicional

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 comprimidos revestidos por película

30 comprimidos revestidos por película

90 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Libertek 500 microgramas

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Libertek 500 microgramas comprimidos
Roflumilaste

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o doente

Libertek 500 microgramas comprimidos revestidos por película Roflumilaste

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Libertek e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Libertek
3. Como tomar Libertek
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Libertek
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Libertek e para que é utilizado

Libertek contém a substância ativa roflumilaste, que é um medicamento anti-inflamatório conhecido como inibidor da fosfodiesterase 4. Roflumilaste reduz a atividade da fosfodiesterase 4, uma proteína que aparece naturalmente nas células do corpo. Quando a atividade desta proteína é reduzida, há menor inflamação nos pulmões. Isto ajuda a parar o estreitamento das vias aéreas que ocorre na doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). Assim Libertek melhora os problemas respiratórios.

Libertek é usado para o tratamento de manutenção da DPOC grave em adultos que tiveram no passado um agravamento frequente dos seus sintomas de DPOC (chamadas exacerbações) e que têm bronquite crónica. DPOC é uma doença crónica dos pulmões que resulta do estreitamento das vias aéreas (obstrução) e inchaço e irritação das paredes das pequenas passagens de ar (inflamação). Isto leva a sintomas como tosse, pieira, aperto no peito ou dificuldade em respirar. Libertek deve ser utilizado conjuntamente com broncodilatadores.

2. O que precisa de saber antes de tomar Libertek

Não tome Libertek:

- se tem alergia a roflumilaste ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tem problemas no fígado moderados ou graves.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Libertek

Ataque súbito de falta de ar

Libertek não é indicado para o tratamento de um ataque súbito de falta de ar (brôncoespasmos agudos). Para o alívio de um ataque súbito de falta de ar é muito importante que o seu médico lhe recomende

outra medicação que esteja disponível sempre que tiver de lidar com este tipo de ataque. Libertek não o vai ajudar nesta situação.

Peso corporal

Deve verificar o seu peso corporal de forma regular. Fale com o seu médico se, durante a toma deste medicamento, observar uma perda de peso corporal não intencional (não relacionada com uma dieta ou programa de exercício físico).

Outras doenças

Libertek não está recomendado se tiver uma ou mais das seguintes doenças:

- doenças imunológicas graves (tais como infeção VIH, esclerose múltipla (EM), lúpus eritematoso (LE), ou leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP));
- doenças infecciosas agudas graves (tais como tuberculose ou hepatite aguda)
- cancro (exceto carcinoma das células basais, um tipo de cancro da pele de crescimento lento)
- ou doença grave do coração.

Existe uma falta de experiência relevante com Libertek nestas condições. Fale com o seu médico, se está diagnosticado com alguma destas doenças.

É também limitada a experiência em doentes com diagnóstico prévio de tuberculose, hepatite viral, infeção por herpes viral ou herpes zóster. Fale com o seu médico se tiver uma destas doenças.

Sintomas dos quais deve estar consciente

Pode ter diarreia, náusea, dor abdominal ou dor de cabeça durante as primeiras semanas de tratamento com Libertek. Fale com o seu médico se estes efeitos secundários não forem resolvidos nas primeiras semanas de tratamento.

Libertek não é recomendado em doentes com historial de depressão associada a pensamentos ou comportamento suicida. Pode também sentir dificuldade em dormir, ansiedade, nervosismo ou estados depressivos. Antes de iniciar o tratamento com Libertek informe o seu médico se sofre de quaisquer destes sintomas e dê-lhe conhecimento de outros medicamentos que esteja a tomar pois alguns deles podem aumentar a probabilidade destes efeitos secundários. Deve, ou o respetivo prestador de cuidados, também informar imediatamente o seu médico de quaisquer alterações no comportamento ou humor e de qualquer pensamento suicida que possa ter.

Crianças e adolescentes

Libertek não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Libertek

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, em especial os seguintes:

- um medicamento contendo teofilina (medicamento para tratar doenças respiratórias), ou
- um medicamento usado para o tratamento de doenças imunológicas, como o metotrexato, azatioprina, infliximab, etanercept ou corticosteroides orais para tratamento prolongado.
- um medicamento contendo fluvoxamina (medicamento para tratar perturbações de ansiedade e depressão), enoxacina (medicamento para tratar infeções bacterianas) ou cimetidina (medicamento para tratar úlceras do estômago ou azia).

O efeito de Libertek pode ser diminuído se estiver a tomar simultaneamente rifampicina (um antibiótico) ou com fenobarbital, carbamazepina ou fenitoína (medicamentos normalmente receitados para o tratamento da epilepsia). Aconselhe-se com o seu médico.

Libertek pode ser tomado com outros medicamentos usados no tratamento da DPOC tais como corticosteroides ou broncodilatadores inalados ou orais. Não pare de tomar estes medicamentos nem reduza a sua dose a não ser quando recomendado pelo seu médico.

Gravidez e amamentação

Não tome Libertek se estiver grávida, pretende engravidar, pensar que pode estar grávida ou a amamentar. Não deve engravidar durante o tratamento com este medicamento e deve usar um método de contraceção eficaz durante a terapêutica, porque Libertek pode ser prejudicial para o feto.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Libertek não tem influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Libertek contém lactose

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Libertek

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é um comprimido de 500 microgramas uma vez por dia.

Engula o comprimido com alguma água. Pode tomar este medicamento com ou sem alimentos. Tome este comprimido todos os dias à mesma hora.

Pode necessitar de tomar Libertek durante várias semanas para obter o efeito desejado.

Se tomar mais Libertek do que deveria

Se tiver tomado mais comprimidos do que deveria, poderá sentir os seguintes sintomas: dor de cabeça, náuseas, diarreia, tonturas, palpitações do coração, delírios, sudção excessiva e pressão arterial baixa. Informe de imediato o seu médico ou farmacêutico. Se possível leve o medicamento e este folheto informativo consigo.

Caso se tenha esquecido de tomar Libertek

Caso se tenha esquecido de tomar Libertek à hora habitual, tome o comprimido logo que se lembre no mesmo dia. Caso se tenha esquecido de tomar um comprimido de Libertek um dia, tome o comprimido no dia seguinte como habitual. Continue a tomar o seu medicamento à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Libertek

É importante continuar a tomar Libertek durante o tempo receitado pelo seu médico, mesmo quando não tem sintomas, de modo a manter o controlo da sua função pulmonar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestam em todas as pessoas.

Pode ter diarreia, náuseas, dor de estômago, ou dor de cabeça durante as primeiras semanas de tratamento com Libertek. Fale com o seu médico se estes efeitos secundários não se resolverem nas primeiras semanas de tratamento.

Alguns efeitos secundários podem ser graves. Em estudos clínicos e na experiência pós-comercialização, foram reportados casos raros de pensamento e comportamento suicida (incluindo suicídio). Por favor, avise imediatamente o seu médico de quaisquer pensamentos suicidas que possa

ter. Também pode apresentar insônia (frequente), ansiedade (pouco frequente), nervosismo (raro), ataque de pânico (raro) ou estado depressivo (raro).

Em casos pouco frequentes podem ocorrer reações alérgicas. As reações alérgicas podem afetar a pele e, em casos raros, causar inchaço das pálpebras, face, lábios e língua, levando possivelmente a dificuldades em respirar e / ou a uma queda da pressão arterial e a batimentos cardíacos acelerados. Em caso de uma reação alérgica, pare de tomar Libertek e contate imediatamente o seu médico ou vá imediatamente para o serviço de urgência do hospital mais próximo. Leve todos os seus medicamentos e este folheto informativo consigo e forneça informações completas sobre os seus medicamentos atuais.

Outros efeitos secundários incluem:

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- diarreia, náuseas, dor de estômago
- perda de peso, redução do apetite
- dor de cabeça

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- tremores, sensação de cabeça à roda (vertigens), tontura
- sensação de batimento cardíaco rápido ou irregular (palpitações)
- gastrite, vômitos
- refluxo do ácido do estômago para a garganta (regurgitação ácida), indigestão
- erupção cutânea
- dor muscular, fraqueza muscular ou câibras
- dor lombar
- sensação de fraqueza ou fadiga ; mal-estar.

Efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- aumento mamário nos homens
- diminuição do paladar
- infecções do trato respiratório (excluindo pneumonia)
- fezes com sangue, prisão de ventre
- aumento das enzimas hepáticas ou musculares (verificado em análises sanguíneas)
- pápulas (urticária).

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Libertek

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Libertek

- A substância ativa é roflumilaste. Cada comprimido revestido por película (comprimido) contém 500 microgramas de roflumilaste.
- Os outros componentes são:
 - Núcleo: lactose mono-hidratada, amido de milho, povidona (K90), estearato de magnésio.
 - Revestimento: hipromelose, macrogol 4000, dióxido de titânio (E171) e óxido de ferro amarelo (E172).

Qual o aspeto de Libertek e o conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Libertek 500 microgramas são amarelos, em forma de “D”, com “D” impresso num lado.

Cada embalagem contém 10, 30, ou 90 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

Fabricante

Takeda GmbH
Production site Oranienburg
Lehnitzstraße 70-98,
D-16515 Oranienburg
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Österreich

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>