

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Medicamento con autorización anulada

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Libertek 500 microgramos comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 500 microgramos de roflumilast.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 188,72 mg de lactosa (como monohidrato).
Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido recubierto con película de color amarillo de 9 mm y con forma de D, marcado con una "D" en un lateral.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Libertek está indicado en el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave (VEMS post-broncodilatador inferior al 50% del normal) asociada a bronquitis crónica en pacientes adultos con un historial de exacerbaciones frecuentes y como terapia adicional a un tratamiento broncodilatador.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es de 500 microgramos (un comprimido) de roflumilast una vez al día.

Puede ser preciso tomar Libertek durante varias semanas para alcanzar su efecto (ver sección 5.1). Libertek se ha estudiado en ensayos clínicos de hasta un año de duración.

Población especial

Edad avanzada

No requiere de ajuste de dosis.

Insuficiencia renal

No requiere de ajuste de dosis.

Insuficiencia hepática

Los datos clínicos con Libertek en pacientes con insuficiencia hepática leve de clase A según la escala Child-Pugh no son suficientes para recomendar un ajuste de dosis (ver sección 5.2) y por ello se debe utilizar Libertek con precaución en estos pacientes.

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave de clase B o C según la escala Child-Pugh no debentomar Libertek (ver sección 4.3).

Población pediátrica

El uso de Libertek en población pediátrica no es relevante (menores de 18 años) en la indicación de EPOC.

Forma de administración

Vía oral.

El comprimido se deberá ingerir acompañado de agua y siempre a la misma hora. El comprimido se podrá tomar con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus excipientes (incluidos en la sección 6.1).
Insuficiencia hepática moderada o grave (clase B o C según la escala Child-Pugh).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe informar a todos los pacientes sobre los riesgos de Libertek y las precauciones para un uso seguro, y antes de comenzar el tratamiento con Libertek se les debe dar una tarjeta de paciente.

Medicamento de rescate

Libertek no está indicado como medicamento de rescate para el alivio de los broncoespasmos agudos.

Pérdida de peso

En los estudios de un año de duración (M2-124, M2-125), se observó una pérdida de peso más frecuente en pacientes tratados con roflumilast en comparación con los pacientes tratados con placebo. A los tres meses de interrumpir el tratamiento con roflumilast, la mayoría de los pacientes recuperaron el peso perdido.

En pacientes con peso inferior a lo normal se deberá comprobar su peso en cada visita. Se aconseja a los pacientes una revisión regular del peso. En caso de una pérdida de peso clínicamente relevante y sin explicación se deberá interrumpir la ingesta de roflumilast y se realizará un seguimiento del peso del paciente.

Condiciones clínicas especiales

Debido a la falta de experiencia, no se deberá iniciar el tratamiento con roflumilast o se deberá interrumpir el tratamiento actual con roflumilast en el caso de pacientes con enfermedades inmunológicas graves (ej. infección por VIH, esclerosis múltiple, lupus eritematoso, leucoencefalopatía multifocal progresiva), enfermedades infecciosas agudas y graves, pacientes oncológicos (excepto los pacientes con carcinoma de células basales), o pacientes tratados con medicamentos inmunosupresores (ej.: Metotrexato, azatioprina, infliximab, etanercept, o corticoides orales tomados durante un tiempo prolongado; excepto los corticosteroides sistémicos de acción corta). La experiencia en pacientes con infecciones latentes como tuberculosis, infección viral por herpes y herpes zoster es limitada.

No se ha estudiado su uso en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (grados 3 y 4 según la NYHA) y, por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en este tipo de pacientes.

Trastornos psiquiátricos

El uso de roflumilast está asociado con un incremento en el riesgo de sufrir trastornos psiquiátricos tales como insomnio, ansiedad, nerviosismo y depresión. Se han observado casos raros de ideación y comportamiento suicida, incluyendo suicidio, en pacientes con o sin un historial de depresión, normalmente dentro de las primeras semanas de tratamiento (ver sección 4.8). Se deben evaluar

cuidadosamente los beneficios y riesgos de comenzar o continuar el tratamiento con roflumilast, si los pacientes informan sobre alguno de estos síntomas psiquiátricos existentes o previos al tratamiento o en el caso de tratamientos concomitantes con otros medicamentos con posibilidades de causar alteraciones psiquiátricas esperadas. Roflumilast no está recomendado en pacientes con un historial de depresión asociado a ideación o comportamiento suicida. Se debe instruir a los pacientes y a los cuidadores a notificar al médico prescriptor sobre cualquier cambio de comportamiento o de humor y sobre cualquier ideación suicida. Si los pacientes sufren nuevos síntomas psiquiátricos o un empeoramiento de los mismos, o se identifica ideación suicida o intento de suicidio, se recomienda suspender el tratamiento con roflumilast.

Intolerancia persistente

Aunque las reacciones adversas como diarrea, náusea, dolor abdominal y dolor de cabeza se producen principalmente durante las primeras semanas de tratamiento, en la mayoría de los casos se resuelven al continuar con el mismo. En caso de observarse una intolerancia persistente se deberá volver a evaluar el tratamiento con roflumilast. Esto puede ocurrir en poblaciones especiales que pueden tener una mayor exposición como mujeres de raza negra no fumadoras (ver sección 5.2) o en pacientes con tratamiento concomitantes con los inhibidores de CYP1A2/2C19/3A4 (como fluvoxamina y cimetidina) o el inhibidor de la CYP1A2/3A4/ enoxacina (ver sección 4.5).

Peso corporal menor a 60 kg

El tratamiento con roflumilast puede provocar un mayor riesgo de trastornos del sueño (principalmente insomnio) en pacientes con un peso corporal basal menor a 60 kg debido a que en estos pacientes se ha encontrado un aumento de la actividad inhibitoria total de la PDE4 (ver sección 4.8).

Teofilina

No existen datos clínicos que respalden el tratamiento concomitante con teofilina en terapia de mantenimiento. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento concomitante con la teofilina.

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Sólo se han realizado estudios de interacción en adultos.

El paso principal del metabolismo de roflumilast es la N-oxidación de roflumilast en roflumilast N-óxido mediante el CYP3A4 y el CYP1A2. Ambos, roflumilast y roflumilast-N-óxido tienen actividad intrínseca inhibitoria de la fosfodiesterasa 4 (PDE4). Por lo tanto, tras la administración de roflumilast, se considera que la inhibición total de PDE4 es el efecto combinado de roflumilast y roflumilast N-óxido. Estudios de interacción con el inhibidor de CYP1A2/3A4 enoxacina y los inhibidores de la CYP1A2/2C19/3A4 cimetidina y fluvoxamina han mostrado un aumento de la actividad inhibitoria total de la PDE4 del 25%, 47% y 59%, respectivamente. La dosis utilizada de fluvoxamina fue de 50 mg. Una combinación de roflumilast con estas sustancias activas puede llevar a un incremento de la exposición y a una intolerancia persistente. En este caso se deberá volver a evaluar el tratamiento con roflumilast (ver sección 4.4).

La administración de rifampicina, inductora de la enzima citocromo P450, resultó en una reducción de aproximadamente un 60% de la actividad inhibitoria total de la PDE4. Por lo tanto, el uso de potentes inductores de la enzima citocromo P450 (ej: fenobarbital, carbamazepina, fenitoína) pueden reducir la eficacia terapéutica de roflumilast. Por ello, no se recomienda el tratamiento con roflumilast en pacientes que estén recibiendo fuertes inductores de las enzimas del citocromo P450.

Estudios clínicos de interacción con los inhibidores de CYP 3A4 eritromicina y ketoconazol han mostrado un aumento del 9% en la actividad inhibitoria total del PDE4. La coadministración con la

teofilina resultó en un aumento del 8% de la actividad inhibidora de la PDE4 (ver sección 4.4). En un estudio de interacción con un anticonceptivo oral que contenía gestodeno y etinilestradiol, la actividad inhibidora total de la PDE4 aumentó en un 17%. No es necesario el ajuste de dosis a los pacientes que estén tomando estos principios activos.

No se han observado interacciones con salbutamol, formoterol, budesonida por vía inhalada, ni con montelukast, digoxina, warfarina, sildenafil, ni midazolam por vía oral.

La coadministración con un antiácido (combinaciones de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio) no alteró la absorción ó farmacocinética de roflumilast ni de su N-óxido.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento. No se recomienda utilizar roflumilast en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Embarazo

Los datos sobre el uso de roflumilast en mujeres embarazadas son limitados.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar roflumilast durante el embarazo.

Se ha demostrado que roflumilast atraviesa la placenta en ratas preñadas.

Lactancia

Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han mostrado la excreción de roflumilast o su metabolitos en la leche. No se puede descartar un riesgo al lactante. No se debe usar roflumilast durante la lactancia.

Fertilidad

En un estudio de espermatogénesis humana, roflumilast 500 microgramos no ha tenido ningún efecto en los parámetros seminales ni en las hormonas reproductivas durante los tres meses de tratamiento, ni en los tres meses siguientes una vez finalizado el tratamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Libertek sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En estudios clínicos en EPOC, aproximadamente el 16% de los pacientes han experimentado reacciones adversas con roflumilast (en comparación con el 5% con el placebo). Las reacciones adversas notificadas de forma más común son diarrea (5,9%), pérdida de peso (3,4%), náusea (2,9%), dolor abdominal (1,9%) y dolor de cabeza (1,7%). La mayoría de estas reacciones adversas fueron leves o moderadas y se produjeron principalmente en las primeras semanas de la terapia y la mayoría resueltas durante el tratamiento continuado.

Tabla de reacciones adversas

A continuación se clasifican las reacciones adversas según la escala de frecuencias MedDRA:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1. Reacciones adversas con roflumilast en estudios clínicos en EPOC y en la experiencia post-comercialización.

| Frecuencia | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras |
|--|---------------------------------------|--|--|
| Clasificación de órganos | | | |
| Trastornos del sistema inmunológico | | Hipersensibilidad | Angioedema |
| Trastornos endocrinos | | | Ginecomastia |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Pérdida de peso Pérdida de apetito | | |
| Trastornos psiquiátricos | Insomnio | Ansiedad | Ideación suicida y comportamiento suicida* Depresión Nerviosismo Crisis de angustia |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea | Temblor Vértigo Mareos | Disgeusia |
| Trastornos cardiacos | | Palpitaciones | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales | | | Infecciones del tracto respiratorio (excluida la neumonía) |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea Náusea Dolor abdominal | Gastritis Vómitos Reflujo gastroesofágico Dispepsia | Hematoquezia Estreñimiento |
| Trastornos hepatobiliares | | | Aumento de la GGT Aumento de la AST |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Sarpullido | Urticaria |
| Trastornos muculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | Espasmos musculares y debilidad Mialgia Dolor de espalda | Aumento del nivel de creatina fosfoquinasa en sangre |
| Trastornos generales y patologías en el lugar de la administración | | Malestar Astenia Fatiga | |

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

*En los ensayos clínicos y experiencia tras la comercialización, fueron notificados casos raros de ideación y comportamiento suicida, incluyendo suicidio. Se debe instruir a los pacientes y a los cuidadores a notificar cualquier ideación suicida al médico prescriptor (ver también sección 4.4).

Otras poblaciones especiales

En el estudio RO-2455-404-RD, se observó una mayor incidencia de trastornos del sueño (principalmente insomnio) en pacientes de 75 años de edad o mayores tratados con roflumilast en comparación con los pacientes tratados con placebo (3,9% frente a 2,3%). Se observó también una incidencia mayor en los pacientes menores de 75 años de edad tratados con roflumilast en comparación con los pacientes tratados con placebo (3,1% frente a 2,0%).

En el estudio RO-2455-404-RD, se observó una mayor incidencia de trastornos del sueño (principalmente insomnio) en pacientes con un peso corporal basal menor a 60 kg tratados con roflumilast en comparación con los pacientes tratados con placebo (6,0% frente a 1,7%). Se observó una incidencia de 2,5% en los pacientes con un peso corporal basal igual o mayor a 60 kg tratados con roflumilast frente a un 2,2% en los pacientes tratados con placebo.

Tratamiento concomitante con antagonistas muscarínicos de larga duración (LAMA)

En el estudio RO-2455-404-RD se observó una mayor incidencia de pérdida de peso y del apetito, cefalea y depresión en pacientes a los que se les administró roflumilast de forma concomitante con antagonistas muscarínicos de larga duración además de con corticosteroides inhalados (CI) y agonistas β de larga duración (LABAs) en comparación con los pacientes tratados solamente de forma concomitante con roflumilast, con CI y LABAs.

La diferencia en la incidencia entre el tratamiento con roflumilast y con placebo fue cuantitativamente mayor en los pacientes tratados con LAMA como medicación concomitante observándose pérdida de peso (7,2% frente a 4,2%), pérdida de apetito (3,7% frente a 2,0%), cefalea (2,4% frente a 1,1%) y depresión (1,4% frente a -0,3%).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas

En los estudios en fase I se ha observado un aumento de los siguientes síntomas después de ingerir una dosis oral de 2.500 microgramos y una única dosis de 5.000 microgramos (diez veces la dosis recomendada): dolor de cabeza, trastornos gastrointestinales, vértigo, palpitaciones, aturdimiento, sudores e hipotensión.

Manejo

En caso de sobredosis se recomienda recibir la atención médica adecuada. Dado que roflumilast es un fármaco de alta unión a proteínas, la hemodiálisis no parece ser un método eficaz para su eliminación. No se conoce si roflumilast es dializable mediante diálisis peritoneal

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías aéreas, para uso sistémico, código ATC: R03DX07

Mecanismo de acción

Roflumilast es un inhibidor de la PDE4, un principio activo anti-inflamatorio no esteroideo, diseñado para actuar tanto sobre la inflamación sistémica como pulmonar asociadas a la EPOC. El mecanismo de acción es la inhibición de la PDE4, la principal enzima metabolizante del adenosín monofosfato

cíclico (AMPC) que se encuentra en células estructurales e inflamatorias, importantes en la patogénesis de la EPOC. Roflumilast actúa con potencia similar sobre las variantes de empalme de la PDE4A, 4B y 4D en el rango nanomolar. La afinidad por las variantes de empalme de PDE4C es de 5 a 10 veces inferior. Este mecanismo de acción y tipo de selectividad también corresponde a roflumilast N-óxido, que es el metabolito activo de roflumilast.

Efectos farmacodinámicos

En modelos experimentales la inhibición de la PDE4 se traduce en unos niveles intracelulares de AMPc elevados, lo cual mitiga el mal funcionamiento ligado a la EPOC de los leucocitos, de las células musculares lisas vasculares de las vías respiratorias y de los pulmones, de las células endoteliales y del epitelio respiratorio y de los fibroblastos. Tras la estimulación *in vitro* de los neutrófilos, monocitos, macrófagos o linfocitos humanos, roflumilast y roflumilast N-óxido suprimen la liberación de mediadores inflamatorios, ej.: leucotrieno B₄, especies reactivas del oxígeno, factor de necrosis tumoral α , interferón γ y granzima B.

En pacientes con EPOC, roflumilast reduce los neutrófilos en el esputo. Además, roflumilast atenuó el paso de neutrófilos y eosinófilos al interior de las vías respiratorias de voluntarios sanos provocados con endotoxina.

Eficacia clínica y seguridad

En dos estudios confirmatorios iguales de un año de duración (M2-124 y M2-125) y dos estudios complementarios de seis meses de duración (M2-127 y M2-128), se aleatorizaron y trataron un total de 4.768 pacientes. De estos pacientes 2.374 fueron tratados con roflumilast. El diseño de estos estudios fue de grupos paralelos, doble ciego y controlados con placebo.

Los estudios de un año de duración incluyeron a pacientes con historial de EPOC de grave a muy grave [VEMS (volumen expiratorio forzado en un segundo) \leq 50% previsto] asociado con bronquitis crónica, con al menos una exacerbación documentada en el año anterior y con síntomas basales determinados a través del nivel de tos y esputo. En los estudios se permitió el uso de los agonistas β de larga duración (LABAs), que fueron utilizados aproximadamente por el 50% de la población participante. Se permitió el uso de anticolinérgicos de corta duración (SAMAs) a los pacientes que no estuvieran tomando LABAs. Se aceptaron medicamentos de rescate (sabatamol o albuterol) a demanda. El uso de corticosteroides inhalados y de teofilina se prohibió durante los estudios. Se excluyeron los pacientes sin historial de exacerbaciones.

En un análisis combinado los resultados de los estudios de un año de duración M2-124 y M2-125, mostraron que la toma de 500 microgramos de roflumilast una vez al día mejoró de forma significativa la función pulmonar en comparación con el placebo, en un promedio de 48 ml (VEMS pre-broncodilatador, variable principal, $p < 0,0001$), y de 55 ml (VEMS post-broncodilatador, $p < 0,0001$). La mejora de la función pulmonar apareció en la primera visita, tras cuatro semanas de tratamiento y se mantuvo durante un año (final del periodo de tratamiento). La tasa (por paciente y año) de exacerbaciones moderadas (que requieren tratamiento con glucocorticosteroides sistémicos) o de exacerbaciones graves (que resultan en hospitalización y/o en fallecimiento) después de un año fue de 1,142 con roflumilast y de 1,374 con placebo, correspondiendo a una reducción del riesgo relativo en un 16,9% (95% CI; 8,2% a 24,8%) (variable principal, $p = 0,0003$). Los efectos fueron similares, independientemente de que existiera un tratamiento previo con corticosteroides inhalados o concomitante durante el estudio con LABAs. En el subgrupo de pacientes con historial de exacerbaciones frecuentes (al menos 2 exacerbaciones durante el último año) la tasa de exacerbaciones fue de 1,526 con roflumilast y de 1,941 con placebo, correspondiendo a una reducción del riesgo relativo del 21,3% (95%CI: 7,5% a 33,1%). En pacientes con EPOC moderada, roflumilast no redujo de forma significativa el número de exacerbaciones en comparación con el placebo.

La reducción de exacerbaciones moderadas o graves, con roflumilast y LABA comparada con placebo y LABA fue de un promedio del 21% ($p = 0,0011$). Respectivamente la reducción de exacerbaciones observadas en pacientes sin tratamiento concomitante con LABA fue de un promedio del 15% ($p = 0,0387$). El número de pacientes que falleció debido a cualquier causa fue igual en los tratados con placebo o con roflumilast (42 muertes en cada grupo; 2,7% en cada grupo; análisis combinado).

Se incluyó y aleatorizó a un total de 2.690 pacientes en dos estudios complementarios de un año de duración (M2-111 y M2-112). A diferencia de los dos estudios confirmativos, no se requirió para la inclusión de pacientes un historial de bronquitis crónica ni de exacerbaciones por EPOC. Se utilizaron corticoides inhalados en 809 pacientes tratados con roflumilast (61%), no permitiéndose el uso de LABAs y de teofilina. Roflumilast 500 microgramos una vez al día mejoró de forma significativa la función pulmonar en comparación con el placebo en una media de 51 ml (VEMS pre-broncodilatador, $p < 0,0001$), y 53 ml (VEMS post-broncodilatador, $p < 0,0001$). La tasa de exacerbaciones (definida en los protocolos) no se redujo significativamente con roflumilast en los estudios individuales (reducción del riesgo relativo: 13,5% en el estudio M2-111 y 6,6% en el estudio M2-112; $p =$ no significativa). Las tasas de reacciones adversas fueron independientes del tratamiento concomitante con corticosteroides inhalados.

Dos estudios complementarios de seis meses de duración (M2-127 y M2-128) incluyeron a pacientes con un historial de EPOC de al menos 12 meses previos al comienzo del estudio. En ambos estudios participaron pacientes moderados a graves con obstrucción no reversible de las vías respiratorias y un VEMS entre el 40% y el 70% del previsto. Se añadió roflumilast o placebo al tratamiento continuo con un broncodilatador de acción prolongada, en particular salmeterol en el estudio M2-127 o tiotropio en el estudio M2-128. En los dos estudios de seis meses, el VEMS pre-broncodilatador mejoró significativamente en 49 ml (variable principal, $p < 0,0001$) por encima del efecto broncodilatador del tratamiento concomitante con salmeterol en el estudio M2-127 y en 80 ml (variable principal, $p < 0,0001$) por encima del tratamiento concomitante con tiotropio en el estudio M2-128.

El estudio RO-2455-404-RD, de un año de duración, fue realizado en pacientes con EPOC con un VEMS (pre-broncodilatador) basal menor al 50 % del teórico y antecedentes de exacerbaciones frecuentes. El estudio evaluó el efecto de roflumilast en la frecuencia de exacerbación de EPOC en pacientes tratados con combinaciones fijas de LABAs con corticoides inhalados en comparación con placebo. Un total de 1935 pacientes fueron tratados de forma aleatoria y doble ciego y aproximadamente el 70 % fueron tratados con antagonistas muscarínicos de larga duración (LAMA) durante el ensayo. La variable de evaluación principal fue la reducción en la tasa de las exacerbaciones moderadas o graves de EPOC por paciente por año. La tasa de exacerbaciones graves de EPOC y los cambios en el VEMS fueron evaluados como variables de evaluación secundarias.

Tabla 2. Resumen de variables de evaluación relacionados con exacerbaciones de EPOC en el estudio RO-2455-404-RD

| Tipo de exacerbación | Modelo de análisis | Roflumilast (N=969) Tasa (n) | Placebo (N=966) Tasa (n) | Proporción Roflumilast/Placebo | | | Valor p-bilateral |
|----------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------|--------------------------------|------------|--------------|-------------------|
| | | | | Cociente de tasas | Cambio (%) | CI 95 % | |
| Moderada o grave | Regresión de Poisson | 0,805 (380) | 0,927 (432) | 0,868 | -13,2 | 0,753, 1,002 | 0,0529 |
| Moderada | Regresión de Poisson | 0,574 (287) | 0,627 (333) | 0,914 | -8,6 | 0,775, 1,078 | 0,2875 |
| Grave | Regresión negativa binominal | 0,239 (151) | 0,315 (192) | 0,757 | -24,3 | 0,601, 0,952 | 0,0175 |

Se observó una tendencia a la reducción en las exacerbaciones moderadas o graves en los pacientes tratados con roflumilast en comparación con los tratados con placebo durante 52 semanas, que no fue estadísticamente significativa (Tabla 2). Un análisis de sensibilidad predeterminado utilizando un modelo de regresión binominal negativa mostró diferencias estadísticas significativas del -14,2 % (cociente de tasas: 0,86; CI 95 %: 0,74 a 0,99).

Los cocientes de tasas utilizando un análisis por protocolo mediante una regresión de Poisson y un análisis de sensibilidad por intención de tratar no significativo a los abandonos mediante una regresión de Poisson fueron del 0,81 (CI 95 %: 0,69 a 0,94) y 0,89 (CI 95 %: 0,77 a 1,02), respectivamente.

Se obtuvieron reducciones en el subgrupo de pacientes tratados de forma concomitante con LAMA (cociente de tasas: 0,88; CI 95 %: 0,75 a 1,04) y en el subgrupo que no recibió tratamiento con LAMA (cociente de tasas: 0,83; CI 95 %: 0,62 a 1,12).

La tasa de exacerbaciones graves se redujo en el grupo de pacientes totales (cociente de tasas: 0,76; CI 95 %: 0,60 a 0,95) con una tasa de 0,24 por paciente/año en el grupo tratado con roflumilast en comparación con una tasa de 0,32 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo. Una reducción similar se obtuvo en el subgrupo de pacientes tratados de forma concomitante con LAMA (cociente de tasas: 0,77; CI 95 %: 0,60 a 0,99) y en el subgrupo que no fue tratado con LAMA (cociente de tasas: 0,71; CI 95 %: 0,42 a 1,20).

Roflumilast mejoró la función pulmonar después de 4 semanas (mantenida durante 52 semanas). Los niveles de VEMS pos-broncodilatador se incrementaron en el grupo tratado con roflumilast en 52 ml (CI 95 %: 40, 65 ml) y disminuyeron para el grupo tratado con placebo en 4 ml (CI 95 %: -16, 9 ml). El VEMS pos-broncodilatador mostró una mejora significativa a favor de Roflumilast de 56 ml sobre placebo (CI 95 %: 38, 73 ml).

Diecisiete (el 1,8 %) pacientes en el grupo tratado con roflumilast y dieciocho (1,9 %) pacientes en el grupo tratado con el placebo fallecieron durante el periodo de tratamiento a doble ciego debido a diferentes motivos y 7 (el 0,7 %) de los pacientes en cada grupo fallecieron debido a una exacerbación de EPOC. La proporción de pacientes que experimentaron al menos una reacción adversa durante el periodo de tratamiento a doble ciego fue de 648 pacientes (60,9 %) y 572 (59,2 %) pacientes en los grupos tratados con roflumilast y placebo, respectivamente. Las reacciones adversas observadas en el tratamiento con roflumilast en el Estudio RO-2455-404 RD coincidieron con las razones ya incluidas en la sección 4.8.

Un mayor número de pacientes en el grupo tratado con roflumilast (27,6 %) abandonó el estudio de medicación en comparación con el grupo tratado con el placebo (19,8 %) debido a diferentes motivos (cociente de riesgos: 1,40; CI 95 %: 1,19 a 1,65). Los motivos principales para la interrupción del ensayo tuvieron que ver con la revocación del consentimiento y la notificación de efectos adversos.

No se han realizado estudios que comparen roflumilast frente a la combinación de LABAs con corticoides inhalados o en los que se añada a la combinación de LABAs más corticoides inhalados.

Población pediátrica

La Agencia Europea del Medicamento no ha exigido presentar los resultados de los estudios con roflumilast en todas las subseries de población pediátrica con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (ver sección 4.2 información en uso pediátrico).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Roflumilast es ampliamente metabolizado en humanos, con la formación de un metabolito principal activo farmacodinámicamente, roflumilast N-óxido. Ya que tanto roflumilast como roflumilast N-óxido tienen actividad inhibitora de la PDE4 *in vivo*, las consideraciones farmacocinéticas se basan en la actividad inhibitora total de la PDE4 (ej., la exposición total a roflumilast y a roflumilast N-óxido).

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de roflumilast tras una dosis oral de 500 microgramos es aproximadamente del 80%. Las concentraciones plasmáticas máximas de roflumilast normalmente se producen aproximadamente una hora después de ingerir la dosis (en un rango de entre 0,5 y 2 horas) en ayunas. Las concentraciones máximas del metabolito N-óxido se alcanzan aproximadamente después de ocho horas (en un rango de 4 y 13 horas). La ingesta de alimentos no afecta la actividad

inhibidora total de la PDE4, pero retrasa en una hora el tiempo necesario hasta lograr la concentración máxima (t_{max}) de roflumilast y reduce la C_{max} en aproximadamente un 40%. Sin embargo, la C_{max} y el t_{max} de roflumilast N-óxido no se ven afectados.

Distribución

La unión a las proteínas plasmáticas de roflumilast y de su metabolito N-óxido es aproximadamente del 99% y del 97%, respectivamente. El volumen de distribución de una única dosis de 500 µg de roflumilast es aproximadamente de 2,9 l/kg. Debido a sus propiedades fisicoquímicas, roflumilast se distribuye fácilmente a los órganos y tejidos, incluido el tejido graso de ratones, hámster y ratas. Una fase temprana de distribución con una marcada penetración en los tejidos es seguida de una marcada fase de eliminación desde el tejido graso, debido probablemente a una pronunciada destrucción del compuesto original en roflumilast N-óxido. Estos estudios en ratas con roflumilast radiomarcado también indican una baja penetración a través de la barrera hematoencefálica. No existen evidencias de una acumulación específica ni retención de roflumilast ni de sus metabolitos en órganos ni tejido graso.

Biotransformación

Roflumilast se metaboliza ampliamente a través de las reacciones de fase I (citocromo P450) y de fase II (conjugación). El metabolito N-óxido es el metabolito más importante observado en el plasma humano. El ABC plasmático del metabolito N-óxido es típicamente 10 veces mayor que el ABC de roflumilast. Por lo tanto, se considera que el metabolito N-óxido es la principal aportación a la actividad inhibidora total de la PDE4 *in vivo*.

Estudios *in vitro* y estudios clínicos de interacción indican que el metabolismo de roflumilast a su metabolito N-óxido se realiza a través de la CYP1A2 y 3A4. Teniendo en cuenta posteriores resultados *in vitro* en microsomas hepáticos humanos, las concentraciones terapéuticas en plasma de roflumilast y de roflumilast N-óxido no inhiben la CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, o 4A9/11. Por lo tanto, existe poca probabilidad de que exista una interacción importante con sustancias metabolizadas por estas enzimas P450. Además, estudios *in vitro* han demostrado que roflumilast no produce inducción de las CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, o 3A4/5 y solo una pequeña inducción de la CYP2B6.

Eliminación

El aclaramiento plasmático tras una infusión intravenosa a corto plazo de roflumilast es aproximadamente de 9,6 l/h. Tras la ingesta de una dosis oral, la semivida plasmática efectiva media de roflumilast y de su metabolito N-óxido en plasma son aproximadamente de 17 y 30 horas, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas constantes de roflumilast y de su metabolito N-óxido, con una dosis diaria, se alcanzan aproximadamente después de cuatro días en el caso de roflumilast y de seis días en el caso de su metabolito N-óxido. Tras la administración intravenosa u oral de roflumilast radiomarcado, aproximadamente el 20% de la radioactividad se recuperó en las heces y el 70% en la orina como metabolitos inactivos.

Linealidad/No linealidad

La farmacocinética de roflumilast y de su metabolito N-óxido es dosis dependiente, en un rango de dosis, de entre 250 y 1.000 microgramos.

Grupos especiales de pacientes

En pacientes de edad avanzada, mujeres y no caucásicos, se incrementó la actividad inhibidora total de la enzima PDE4. Esta actividad disminuyó ligeramente entre los fumadores. Ninguno de estos cambios se consideraron clínicamente relevantes. No se recomienda ningún ajuste de dosis en estos pacientes. Una combinación de factores como , mujeres no fumadoras, de raza negra, puede llevar a un incremento de la exposición y a una intolerancia persistente. En este caso, se deberá volver a evaluar el tratamiento con roflumilast (ver sección 4.4).

En el estudio RO-2455-404-RD en comparación con la población general, se encontró que la actividad inhibidora total de la enzima PDE4 determinada a partir de fracciones *ex vivo* no ligadas fue un 15 %

mayor en pacientes de edad avanzada de 75 años de edad o mayores y un 11 % mayor en pacientes con un peso corporal basal menor a 60 kg (ver sección 4.4)

Insuficiencia renal

La actividad inhibidora total de la enzima PDE4 disminuyó en un 9% en los casos de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 10-30 ml/minuto). No es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de una dosis diaria de 250 µg de roflumilast se evaluó en 16 pacientes con insuficiencia hepática entre leve y moderada, pertenecientes a las clases A y B de la escala de Child-Pugh. En estos pacientes el total de la actividad inhibidora de la PDE4 se incrementó en un 20% en los pacientes con Child-Pugh A y un 90% en los pacientes con Child-Pugh B. La simulación sugirió proporcionalidad de dosis entre roflumilast 250 y 500 microgramos en pacientes con insuficiencia hepática entre leve y moderada. Pacientes con Child-Pugh A deben tener precaución (ver la sección 4.2).

Pacientes con insuficiencia hepática entre moderada y grave, pertenecientes a las clases B o C de Child-Pugh no deberán tomar roflumilast (ver la sección 4.3).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No existen evidencias de potencial inmunotóxico, fototóxico o sensibilizante de la piel.

Se observó una ligera reducción en la fertilidad masculina, junto con toxicidad en el epidídimo, en ratas. En otros roedores y no roedores, incluidos monos, no se observó toxicidad en el epidídimo, ni alteraciones en los parámetros seminales, pese a que se emplearon niveles de exposición más elevados.

En uno de los dos estudios de desarrollo embriofetal realizados en ratas, se observó una incidencia mayor de osificación incompleta de los huesos del cráneo a una dosis que produce toxicidad materna.

En uno de los tres estudios que se realizaron en ratas sobre fertilidad y desarrollo embriofetal, se observaron pérdidas post-implantación. En conejos no se detectaron dichas pérdidas post-implantación. En ratones, se observó una prolongación de la gestación.

No se conoce el alcance de estas observaciones en humanos.

Los hallazgos más relevantes de los estudios de farmacología de seguridad y toxicología se observaron al emplear dosis y niveles de exposición superiores a los previstos en la práctica clínica, y consistieron sobre todo en trastornos gastrointestinales (vómitos, aumento de las secreciones gástricas, erosiones gástricas e inflamación intestinal) y cardíacos (focos de hemorragias, depósitos de hemosiderina e infiltrado celular linfohistiocitario en el atrio derecho en perros, y descenso de la presión sanguínea junto con aumento del ritmo cardíaco en ratas, cobayas y perros).

En estudios de toxicidad a dosis repetidas y en estudios de potencial carcinogénico se observó toxicidad específica en roedores de la mucosa nasal. Este efecto parece deberse a un intermediario N-óxido de ADCP (4-amino-3,5-dicloropiridina) que se forma en la mucosa olfativa de los roedores, con especial afinidad de unión en estas especies (es decir, ratones, ratas y hámster).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo:

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz

Povidona (K90)

Estearato de magnesio

Película:

Hipromelosa

Macrogol 4000

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters de aluminio PVC/PVDC en envases de 10, 30 o 90 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/666/001-003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 28 de febrero de 2011

Fecha de la última renovación: 24 de abril de 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

Medicamento con autorización anulada

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicados en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coinciden las fechas de presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El titular de la autorización de comercialización debe convenir el contenido y el formato del material informativo actualizado con la autoridad nacional competente.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurarse de que se haya hecho llegar un material informativo actualizado a todos los potenciales profesionales sanitarios que prescriban Libertek.

El material informativo debe contener lo siguiente:

- Resumen de las Características del Producto y el Prospecto de Libertek.

- Material informativo para el médico.
- Ejemplares de la ficha del paciente que debe entregarse al paciente o a sus cuidadores antes de recibir Libertek.

El material informativo para el médico debe incluir información sobre los siguientes aspectos:

- La indicación específica autorizada.
- El hecho de que Libertek no está indicado para el tratamiento de pacientes con EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) fuera de la indicación autorizada, ni para el tratamiento de pacientes con asma o con déficit de la alfa-1 antitripsina.
- La necesidad de informar a los pacientes sobre los riesgos de Libertek y las precauciones que deben tomarse para un uso seguro del medicamento incluyendo:
 - El riesgo de pérdida de peso en pacientes con bajo peso y la necesidad de medir el peso corporal en cada consulta e interrumpir el tratamiento en el caso de que se produzca una pérdida de peso injustificada y clínicamente preocupante. Se debe informar a los pacientes de que deben pesarse en plazos regulares de tiempo y registrar su peso en la ficha del paciente.
 - El riesgo de aparición de trastornos psiquiátricos como insomnio, ansiedad, depresión en pacientes que toman Libertek y el riesgo potencial de suicidio. Se han observado casos raros de ideación y comportamiento suicida, incluyendo suicidio llevado a término, en pacientes con y sin un historial de depresión, normalmente en las primeras semanas de tratamiento. Los médicos deberán evaluar detenidamente los riesgos y beneficios de este tratamiento en pacientes con síntomas de trastornos psiquiátricos o con antecedentes de depresión. Libertek no está recomendado para pacientes con antecedentes de depresión asociados con ideas o comportamiento suicida. Si los pacientes sufren nuevos síntomas psiquiátricos o un empeoramiento de los mismos, o ideación suicida o intento de suicidio, se recomienda suspender el tratamiento con Libertek.
 - Se debe solicitar a los pacientes y cuidadores que notifiquen cualquier cambio en el comportamiento del paciente o en el humor o ideación suicida.
 - El riesgo potencial de aparición de tumores malignos y la falta de estudios en pacientes con antecedentes de cáncer. No debe comenzarse o debe interrumpirse un tratamiento con Libertek en pacientes con cáncer (salvo con carcinoma basocelular).
 - Puede producirse una sobreexposición en determinadas poblaciones y un aumento del riesgo de intolerancia persistente en:
 - Poblaciones especiales con una elevada inhibición de la PDE4, como mujeres no fumadoras de raza negra;
 - Pacientes tratados concomitantemente con inhibidores de la CYP1A2/2C19/3A4 (como fluvoxamina y cimetidina) o inhibidores de la CYP1A2/3A4 (como enoxacina).
 - El riesgo potencial de infecciones: no debe comenzarse o debe interrumpirse un tratamiento con Libertek en pacientes con enfermedades infecciosas graves agudas. Debe informarse que existen pocos datos en pacientes con infecciones latentes como tuberculosis, hepatitis viral o infecciones con herpes.
 - La falta de estudios en pacientes con infección por VIH o hepatitis activa, con desordenes inmunológicos graves (p. ej. esclerosis múltiple, lupus eritematoso, leucoencefalopatía multifocal) o tratados con inmunosupresores (salvo con corticosteroides sistémicos a corto plazo) y que en estos pacientes no debe comenzarse o debe interrumpirse un tratamiento con Libertek.

- El potencial riesgo cardiaco: Libertek no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (de grado 3 y 4 en la escala NYHA) y, por tanto, no se recomienda su uso en esta población.
- La escasa o nula información sobre pacientes con insuficiencia hepática. Libertek está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (estadio B o C según la clasificación de Child-Pugh). Los datos clínicos hasta el momento no bastan para recomendar el ajuste de dosis y debe procederse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve (estadio A según la clasificación de Child-Pugh).
- La ausencia de datos clínicos que respalden la combinación con teofilina y que dicha combinación no esta recomendada.

Ficha del paciente

La ficha del paciente debe contener los elementos siguientes:

Deben comunicar al médico si han padecido alguna de las enfermedades siguientes:

- Cáncer
- Insomnio, ansiedad, depresión, ideas o comportamiento suicida.
- Esclerosis múltiple o lupus eritematoso
- Infección con tuberculosis, herpes, hepatitis o VIH

Los pacientes o sus cuidadores deben comunicar al médico si el paciente presenta síntomas indicativos de:

- Insomnio, ansiedad, depresión, cambios en el comportamiento o en el estado del ánimo, ideas o comportamiento suicida.
- Infección grave

Los pacientes deben comunicar al médico si están tomando otros medicamentos.

Libertek puede causar pérdidas de peso y los pacientes deben pesarse regularmente y registrar las medidas de su peso en la ficha del paciente.

La ficha del paciente debe contener un área en donde los pacientes puedan registrar su peso y la fecha de la medida y el médico debe pedirles que traigan la ficha en cada consulta.

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

| Descripción | Fecha límite |
|--|---|
| ANX 2.1 - El TAC se compromete a realizar un estudio observacional comparativo de seguridad a largo plazo. Este estudio debe diseñarse para comparar la incidencia de mortalidad por cualquier causa, acontecimientos cardiovasculares graves, nuevos diagnósticos de cáncer, hospitalización por cualquier causa, hospitalización relacionada con enfermedad respiratoria, suicidio u hospitalización por intento de suicidio, así como nuevos diagnósticos de depresión, tuberculosis o hepatitis viral B o C en pacientes con EPOC tratados con roflumilast frente a pacientes con EPOC no tratados con roflumilast | <p>Informes de análisis intermedios - con cada IPS</p> <p>Informe del estudio final antes de 31/03/2021</p> |

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR
EXTERIOR DE LA CAJA DE BLÍSTERS**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Libertek 500 microgramos comprimidos recubiertos con película
roflumilast

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene: 500 microgramos de roflumilast

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para más información, ver el prospecto del envase.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película
90 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Libertek 500 microgramos

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Libertek 500 microgramos comprimidos
roflumilast

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: información para el paciente

Libertek 500 microgramos comprimidos recubiertos con película Roflumilast

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Libertek y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Libertek
3. Cómo tomar Libertek
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Libertek
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Libertek y para qué se utiliza

Libertek contiene el principio activo roflumilast, que es un antiinflamatorio inhibidor de la fosfodiesterasa-4. Roflumilast reduce la actividad de la fosfodiesterasa-4, una proteína que se encuentra en las células del cuerpo. Cuando se reduce la actividad de esta proteína la inflamación en los pulmones disminuye. Esto ayuda a detener el estrechamiento de las vías respiratorias que se produce en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Por ello Libertek alivia los problemas respiratorios.

Libertek se emplea para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC grave en adultos que en el pasado tuvieron frecuentes empeoramientos de sus síntomas de la EPOC (las llamadas exacerbaciones) y que tienen bronquitis crónica. La EPOC es una enfermedad crónica de los pulmones que tiene como consecuencia el estrechamiento de las vías respiratorias (obstrucción) e hinchazón e irritación de las paredes de las vías aéreas pequeñas de los pulmones (inflamación).

Esto conduce a síntomas, como tos, sibilancias, opresión en el pecho o dificultad para respirar.

Libertek se debe emplear junto con broncodilatadores.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Libertek

No tome Libertek

- si es alérgico a roflumilast o a cualquiera de los demás componentes de Libertek este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si tiene problemas de hígado graves o moderados.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Libertek

Episodios repentinos de ahogo

Libertek no está indicado para el tratamiento de episodios repentinos de ahogo (broncoespasmos agudos). Para aliviar un episodio repentino de ahogo, es muy importante que el médico le facilite otro medicamento, que deberá tener a su disposición en todo momento para superar dichos episodios. Libertek no servirá de ayuda en esas situaciones.

Peso

Deberá comprobar su peso periódicamente. Consulte a su médico si, mientras toma este medicamento, observa una pérdida de peso involuntaria (no atribuible a una dieta o un programa de ejercicio).

Otras enfermedades

No se recomienda Libertek si usted tiene una o más de las siguientes enfermedades:

- enfermedades inmunológicas graves como infección por VIH, esclerosis múltiple (EM), lupus eritematoso (LE) o leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)
- enfermedades infecciosas agudas y graves como la tuberculosis o la hepatitis aguda
- cáncer (excepto los pacientes con carcinoma de células basales, un tipo de cáncer de piel de evolución lenta)
- o enfermedad cardíaca grave

Se carece de experiencia relevante con Libertek en estas enfermedades. Si le diagnostican alguna de estas enfermedades, consulte a su médico.

La experiencia del uso de Libertek en pacientes con un diagnóstico previo de tuberculosis, hepatitis vírica, herpes vírico o herpes zoster, es también limitada. Consulte con su médico si padece alguna de estas enfermedades.

Síntomas que usted debe tener en cuenta

Durante las primeras semanas de tratamiento con Libertek puede experimentar diarrea, náuseas y dolores abdominales o de cabeza. Si estos efectos adversos no desaparecen tras las primeras semanas de tratamiento, consulte a su médico.

Libertek no está recomendado en pacientes con un historial de depresión asociada a ideación o comportamiento suicida. También puede experimentar dificultad para dormir, ansiedad, estados de nerviosismo o depresión.

Antes de comenzar el tratamiento con Libertek, informe a su médico si sufre algún síntoma de este tipo o si está tomando algún medicamento adicional que pueda aumentar la probabilidad de sufrir estos efectos adversos. Usted o sus cuidadores deberán informar inmediatamente a su médico sobre cualquier cambio de comportamiento o de humor y sobre cualquier pensamiento suicida que pueda tener.

Niños y adolescentes

Libertek no debe usarse en niños ni adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y Libertek

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente o puede utilizar otros medicamentos, especialmente los siguientes:

- un medicamento que contenga teofilina (es un medicamento utilizado para tratar enfermedades de las vías respiratorias), o
- un medicamento empleado para el tratamiento de enfermedades inmunológicas, como metotrexato, azatioprina, infliximab, etanercept o toma prolongada de corticoides orales.
- un medicamento que contenga fluvoxamina (un medicamento para tratar los trastornos de ansiedad y depresión), enoxacina (un medicamento para tratar las infecciones bacterianas) o cimetidina (un medicamento para tratar la úlcera de estómago o la acidez).

El efecto de Libertek se puede ver reducido si se combina con rifampicina (un tipo de antibiótico) o con fenobarbital, carbamazepina o fenitoína (medicamentos utilizados normalmente para tratar la epilepsia). Pida consejo a su médico.

Libertek puede combinarse con otros medicamentos para el tratamiento de la EPOC, como broncodilatadores y corticosteroides inhalados o por vía oral. No deje de tomar estos medicamentos ni reduzca las dosis correspondientes a menos que así se lo indique su médico.

Embarazo y lactancia

No tome Libertek si está embarazada, tiene previsto quedarse embarazada, piensa que lo está o se encuentra en periodo de lactancia. No se debe quedar embarazada durante el tratamiento con este medicamento y debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento, ya que Libertek puede ser perjudicial para el feto.

Conducción y uso de máquinas

Libertek no influye en la capacidad de conducir ni de utilizar máquinas.

Libertek contiene lactosa.

Si su médico le ha indicado que padece intolerancia a ciertos azúcares, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Libertek

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

La dosis recomendada es un comprimido de 500 microgramos al día.

Trague el comprimido con agua. Puede tomarlo con o sin alimentos. Ingiéralo a la misma hora todos los días.

Es posible que necesite tomar Libertek durante varias semanas para que produzca su efecto.

Si toma más Libertek del que debe

Si usted ha tomado más comprimidos de los que debe, puede experimentar los siguientes síntomas: dolor de cabeza, náuseas, diarrea, mareo, palpitaciones, confusión, mucosidad y presión arterial baja. Acuda inmediatamente a su médico o farmacéutico. Si es posible, lleve consigo el medicamento y este prospecto.

Si olvida tomar Libertek

Si olvida tomar un comprimido a su hora, tómelo tan pronto como lo recuerde en el mismo día. Si ha olvidado tomarlo durante todo un día, continúe tomando la dosis normal al día siguiente. Siga tomando el medicamento a la hora acostumbrada. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Libertek

Es importante que tome Libertek durante el periodo prescrito por su médico incluso cuando deje de tener síntomas, para controlar la función pulmonar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Usted puede experimentar diarrea, náuseas, dolor de estómago o dolor de cabeza durante las primeras

semanas de tratamiento con Libertek. Consulte con su médico si estos efectos adversos no se resuelven en las primeras semanas de tratamiento.

Algunos efectos adversos pueden ser graves. En los estudios clínicos y la experiencia post-comercialización, se comunicaron casos raros de pensamientos y conductas suicidas (incluido el suicidio). Informe a su médico inmediatamente de cualquier pensamiento suicida que pueda tener. También puede experimentar insomnio (frecuente), ansiedad (poco frecuente), nerviosismo (raro), crisis de angustia (raro) o estado de ánimo depresivo (raro).

En casos poco frecuentes pueden aparecer reacciones alérgicas. Las reacciones alérgicas pueden afectar a la piel y, en raras ocasiones, causar hinchazón de los párpados, la cara, los labios y la lengua, que puede dar lugar a dificultades para respirar y / o una disminución de la presión arterial y ritmo cardíaco acelerado. En caso de una reacción alérgica, deje de tomar Libertek y contacte inmediatamente con su médico o vaya inmediatamente al servicio de urgencias del hospital más cercano. Lleve con usted todos sus medicamentos y este prospecto y proporcione toda la información sobre su medicación actual.

Otros efectos adversos incluidos los siguientes:

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- diarrea, náuseas, dolor de estómago
- pérdida de peso, pérdida de apetito
- dolor de cabeza.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- temblores, sensación de que todo le da vueltas (vértigo), mareos
- sensación de latidos rápidos o irregulares del corazón (palpitaciones)
- gastritis, vómitos
- reflujo ácido del estómago a la garganta (regurgitaciones ácidas), indigestión
- sarpullido
- dolores musculares, debilidad muscular o calambres
- dolor de espalda
- sensación de debilidad o cansancio; sensación de malestar.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- ginecomastia (agrandamiento de las glándulas mamarias en el hombre);
- pérdida del sentido del gusto
- infecciones del tracto respiratorio (salvo neumonía)
- heces con sangre, estreñimiento
- elevación de las enzimas hepáticas y musculares (observada en análisis de sangre)
- ronchas (urticaria).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Libertek

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y el blister, tras CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Libertek

- El principio activo es roflumilast. Cada comprimido recubierto con película (comprimido) contiene 500 microgramos de roflumilast.
- Los demás componentes son:
 - Núcleo: lactosa monohidrato, almidón de maíz, povidona (K90), estearato de magnesio,
 - Película: hipromelosa, macrogol 4000, dióxido de titanio (E171), y óxido de hierro amarillo (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos de Libertek 500 microgramos recubiertos con película son de color amarillo, en forma de D y grabados con la letra D en un lateral.

Cada envase contiene 10, 30 o 90 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solo estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

Responsable de la fabricación

Takeda GmbH
Production site Oranienburg
Lehnitzstraße 70-98, 16515 Oranienburg
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

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 Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 55 600

Slovenska republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Este prospecto ha sido aprobado en

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>