



Ministerio de Salud

Secretaría de Política y

Regulación Sanitaria

A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 0 1 5 0

BUENOS AIRES, 08 ENE 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003284-12-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones NOVA ARGENTIA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de

Handwritten signature and scribbles.



DISPOSICIÓN N° 0150

Ministerio de Salud

Secretaría de Política y

Regulación Sanitaria

A.N.M.A.7.

Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Handwritten signature or mark.



DISPOSICIÓN N° 0150

Ministerio de Salud

Secretaría de Política y

Regulación Sanitaria

A.N.M.A.T.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial AR-1051 y nombre/s genérico/s ROFLUMILAST, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por NOVA ARGENTIA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

57. ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya



DISPOSICIÓN N° 0150

Ministerio de Salud

Secretaría de Política y

Regulación Sanitaria

A.N.M.A.T.

inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-003284-12-7

DISPOSICIÓN N°: 0150

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud

Secretaría de Política y

Regulación Sanitaria

A.N.M.A.7.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD

MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **0 1 5 0**

Nombre comercial: AR-1051

Nombre/s genérico/s: ROFLUMILAST

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: JOSE RODO 6424, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: AR-1051.

Clasificación ATC: R03DX07.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA (EPOC) GRAVE (VEMS POST-BRONCODILATADOR INFERIOR AL 50% DEL NORMAL) ASOCIADA A BRONQUITIS CRONICA EN PACIENTES ADULTOS CON



Ministerio de Salud

Secretaría de Política y

Regulación Sanitaria

A.N.M.A.T.

ANTECEDENTES DE EXACERBACIONES FRECUENTES Y COMO TERAPIA ADICIONAL A UN TRATAMIENTO BRONCODILATADOR.

Concentración/es: 0.5 mg DE ROFLUMILAST.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ROFLUMILAST 0.5 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg, DIOXIDO DE TITANIO 2.286 mg, TRIACETINA 0.698 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 20 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 130.87 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.25 mg, HIPROMELOSA 4.766 mg, CELULOSA POLVO 43.63 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 14, 15, 28, 30, 56 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 14, 15, 28, 30, 56 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C EN LUGAR SECO.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº: **0150**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud

Secretaría de Política y

Regulación Sanitaria

A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

0150

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

0150



INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

AR-1051
ROFLUMILAST
Comprimidos recubiertos
Via oral

FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene: Roflumilast 0,500 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato 130,870 mg; Celulosa en polvo 43,630 mg; Almidón pregelatinizado 20,000 mg; Estearato de magnesio 3,000 mg; Dióxido de silicio coloidal 2,000 mg; Óxido de hierro amarillo 0,250 mg; Hipromelosa 4,766 mg; Dióxido de titanio 2,288 mg; Triacetina 0,698 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiinflamatorio. Agente contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias. (Clasificación ATC: R03DX07).

INDICACIONES

AR-1051 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 antecedentes de exacerbaciones frecuentes y como terapia adicional a un tratamiento broncodilatador.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción: Roflumilast es un agente anti-inflamatorio no esteroide, inhibidor de la fosfodiesterasa-4 (PDE-4), diseñado para actuar sobre la inflamación sistémica y pulmonar asociada a la EPOC. El mecanismo de acción es la inhibición de la PDE-4, la principal enzima metabolizadora 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 4A, 4B y 4D de la PDE-4. La afinidad por la variante PDE-4C es 5 a 10 veces inferior. Este mecanismo de acción y tipo de selectividad también corresponde al roflumilast N-óxido, el metabolito activo de Roflumilast. En modelos experimentales, la inhibición de la PDE-4 se traduce en niveles intracelulares de AMPc elevados, lo cual disminuye el mal funcionamiento relacionado con 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. Roflumilast y roflumilast N-óxido suprimen la liberación de mediadores inflamatorios (leucotrieno B4, especies reactivas del oxígeno, factor de necrosis tumoral α (TNF α), interferón y granzima B tras la estimulación in vitro de los neutrófilos, monocitos, macrófagos o linfocitos humanos. En pacientes con EPOC, Roflumilast reduce los neutrófilos en el esputo.

Farmacocinética: En los seres humanos Roflumilast es ampliamente metabolizado, dando lugar a la formación de un metabolito principal farmacodinámicamente activo, el roflumilast N-óxido. Por tal motivo, las consideraciones farmacocinéticas se basan en la actividad inhibitoria total de la PDE-4.

GUSTAVO G. SANCO
APODERADO

NOVA ARGENTINA S.A.
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA Nº 12.172

0150



Argentina

exposición a Roflumilast y a roflumilast N-óxido. La biodisponibilidad absoluta de Roflumilast tras una dosis oral de 500 microgramos es aproximadamente del 80%. Las concentraciones plasmáticas máximas (T_{max}) de Roflumilast se producen aproximadamente una hora después de ingerir la dosis (en un rango de 0,5 a 2 horas) en ayunas. Las concentraciones máximas del metabolito N-óxido se alcanzan aproximadamente después de ocho horas (en un rango de 4 a 13 horas). La ingesta de alimentos no afecta la actividad inhibidora total de la PDE-4, 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%. La C_{max} y el T_{max} de roflumilast N-óxido no se ven afectados. La unión a las proteínas plasmáticas de Roflumilast y del 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. Roflumilast se distribuye ampliamente en los órganos y tejidos, incluyendo el tejido graso. Una fase temprana de distribución con acentuada penetración en los tejidos es seguida de una fase de eliminación marcada desde el tejido graso, debido probablemente a una pronunciada destrucción del compuesto original en roflumilast N-óxido. Los estudios en ratas con Roflumilast radiomarcado indicaron una baja penetración a través de la barrera hematoencefálica. No existen evidencias de acumulación ni retención de Roflumilast o sus metabolitos en los órganos ni en el tejido graso. 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 AUC plasmático del metabolito N-óxido es 10 veces mayor que el AUC de Roflumilast. Por lo tanto, se considera que el metabolito N-óxido es la principal aportación a la actividad inhibidora total de la PDE-4 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 las isoenzimas CYP1A2 y 3A4 del citocromo P450. Estudios posteriores in vitro, en microsomas hepáticos humanos, demostraron que las concentraciones plasmáticas terapéuticas de Roflumilast y de roflumilast N-óxido no inhiben las CYP1A2; 2A6; 2B6; 2C8; 2C9; 2C19; 2D6; 2E1; 3A4/5 ó 4A9/11. Por tal motivo, existe poca probabilidad de una interacción importante con sustancias metabolizadas por estas enzimas del citocromo P450. También se ha demostrado que Roflumilast no produce inducción de las CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, o 3A4/5 y solo una pequeña inducción de la CYP2B6. 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, las vidas medias plasmáticas de Roflumilast y de su metabolito N-óxido son aproximadamente de 17 y 30 horas, respectivamente. El estado estable con una dosis diaria, se alcanza 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. La farmacocinética de Roflumilast y de su metabolito N-óxido es dependiente de la dosis, en un rango de dosis de 250 a 1.000 microgramos.

Poblaciones especiales: En pacientes ancianos, mujeres y no caucásicos, se incrementó la actividad inhibidora total de la enzima PDE-4. Esta actividad disminuyó ligeramente entre los fumadores. Ninguno de estos cambios se consideró clínicamente relevante. No se recomienda ningún ajuste de la 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 AR-1051.

GUSTAVO G. SPITOLI
PODERADO

NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA N° 12.172



En la insuficiencia renal, la actividad inhibidora total de la enzima PDE-4 disminuyó en un 9% en los casos de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 10-30 ml/minuto). No es necesario ajustar la dosis.

Se ha informado que la actividad inhibidora de la PDE-4 se incrementó en un 20% en los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y un 90% en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B). La simulación sugirió proporcionalidad de dosis entre Roflumilast 250 y 500 microgramos en pacientes con insuficiencia hepática entre leve y moderada. Los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) deben tener precaución. Los pacientes con insuficiencia hepática entre moderada y grave (clases Child-Pugh B o C) no deberán tomar AR-1051.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Adultos

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

Puede ser necesario tomar AR-1051 durante varias semanas para alcanzar su efecto terapéutico.

Roflumilast se ha estudiado en ensayos clínicos de hasta un año de duración.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años): No requieren ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal: No requiera ajuste de la dosis.

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) no requieren ajuste de la dosis pero se recomienda administrarlo con precaución. AR-1051 está contraindicado en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh clases B o C).

Población pediátrica: El uso de AR-1051 en la población pediátrica (menores de 18 años) no es relevante.

Forma de administración: Los comprimidos se deberán ingerir acompañados de agua y siempre a la misma hora. Se pueden tomar junto con las comidas o alejados de ellas.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al Roflumilast o a alguno de los excipientes. Insuficiencia hepática moderada o grave (clases B o C según la escala Child-Pugh).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Todos los pacientes deben recibir información sobre los riesgos de AR-1051 y las precauciones que deben adoptar para su uso seguro.

Roflumilast es una sustancia antiinflamatoria indicada para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC grave asociada a bronquitis crónica en pacientes adultos con antecedentes de exacerbaciones frecuentes y como terapia adicional a un tratamiento broncodilatador. No está indicado como medicamento de rescate para el alivio de los broncoespasmos agudos.

Se ha informado una pérdida de peso más frecuente en los pacientes tratados con Roflumilast durante un año que, en general, se recupera a los tres meses de interrumpir el tratamiento. En pacientes con peso inferior a lo normal se deberá controlar el peso en cada visita. Se aconseja a los pacientes un control periódico del peso. En caso de una pérdida de peso clínicamente relevante y sin explicación, se deberá interrumpir el tratamiento con AR-1051 y se realizará un seguimiento del peso del paciente.

GUSTAVO G. SANJUAN
APODERADO

NOVA ARGENTIA S.A.
IRITA ALEJANDRA RICO
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA N° 12.172



Debido a la falta de experiencia, no se deberá iniciar o se deberá interrumpir el tratamiento en curso con AR-1051 en los pacientes con enfermedades inmunológicas graves (ej. infección por HIV, 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 (metotrexato, azatioprina, infliximab, etanercept, o corticoides orales tomados durante un tiempo prolongado; excepto los corticosteroides sistémicos de acción corta). La experiencia es limitada en pacientes con infecciones latentes como tuberculosis, infección viral por herpes y herpes zoster.

No existe información suficiente sobre 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.

Se ha informado un incremento del riesgo de sufrir trastornos psiquiátricos tales como insomnio, ansiedad, nerviosismo y depresión con Roflumilast. También se han informado casos raros de ideación y comportamiento suicida, incluyendo suicidio consumado. Por lo tanto, se deben evaluar cuidadosamente los beneficios y riesgos de comenzar o continuar el tratamiento con AR-1051, si los pacientes presentan alguno de estos síntomas psiquiátricos o antecedentes previos al tratamiento o tratamientos concomitantes con otros medicamentos con posibilidades de causar alteraciones psiquiátricas. Se debe instruir a los pacientes y/o a sus cuidadores para notificar al médico sobre cualquier cambio en el comportamiento o humor y sobre cualquier ideación o comportamiento suicida. Por otra parte, AR-1051 no está recomendado en pacientes con antecedentes de depresión asociados a ideación o comportamiento suicida.

Las reacciones adversas como diarrea, náuseas, dolor abdominal y cefalea se producen principalmente durante las primeras semanas de tratamiento y, 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 AR-1051. Esto puede ocurrir en poblaciones especiales que pueden tener una mayor exposición, como mujeres de raza negra no fumadoras, o en pacientes con tratamiento concomitante con el inhibidor de la CYP1A2 fluvoxamina o los inhibidores duales de la CYP3A4/1A2 enoxacina y cimetidina.

No existe información clínica suficiente que respalde el tratamiento concomitante con teofilina en terapia de mantenimiento. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento concomitante con teofilina. 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.

Embarazo: Se ha informado que Roflumilast atraviesa la placenta en los animales de experimentación. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva. No existen estudios controlados con Roflumilast en mujeres embarazadas. No se recomienda utilizar AR-1051 durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando un método anticonceptivo seguro.

Lactancia: Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han mostrado la excreción de Roflumilast o sus metabolitos en la leche. No se puede descartar un riesgo para el lactante. No se debe usar AR-1051 en mujeres que se encuentren amamantando.

GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO

NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA N° 12.172



Interacciones medicamentosas: Sólo se han realizado estudios de interacción en adultos. El paso principal del metabolismo es la N-oxidación de Roflumilast a roflumilast N-óxido mediante las isoenzimas CYP3A4 y CYP1A2 del citocromo P450. Ambos, Roflumilast y roflumilast N-óxido tienen actividad intrínseca inhibidora de la fosfodiesterasa-4 (PDE-4). Por lo tanto, tras la administración de Roflumilast, se considera que la inhibición total de PDE4 es el efecto combinado de la droga madre y su metabolito N-óxido. Los estudios clínicos de interacción con los inhibidores de la CYP3A4 eritromicina y ketoconazol, han mostrado un aumento del 9% en la actividad inhibidora total de la PDE-4. Los estudios de interacción con el inhibidor de la CYP1A2 fluvoxamina e inhibidores duales de la CYP3A4/1A2 enoxacina y cimetidina, han mostrado un aumento de la actividad inhibidora total de la PDE-4 de 59%, 25% y 47%, respectivamente. La administración concomitante de AR-1051 con estas drogas puede llevar a un incremento de la exposición y a una intolerancia persistente. En este caso se deberá volver a evaluar el tratamiento con AR-1051.

La administración de rifampicina, inductora de la enzima citocromo P450, resultó en una reducción de aproximadamente un 60% de la actividad inhibidora total de la PDE-4. Por lo tanto, el uso de inductores potentes del citocromo P450 (por ej.: fenobarbital, carbamazepina, fenitoína) pueden reducir la eficacia terapéutica de Roflumilast.

La coadministración con la teofilina resultó en un aumento del 8% de la actividad inhibidora de la PDE-4.

En un estudio de interacción con un anticonceptivo oral que contenía gestodeno y etinilestradiol, la actividad inhibidora total de la PDE-4 aumentó en un 17%.

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

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

REACCIONES ADVERSAS

Se ha informado que aproximadamente el 16% de los pacientes con EPOC han experimentado reacciones adversas con Roflumilast. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (>1%) son: diarrea, pérdida de peso, náuseas, dolor abdominal y cefalea. La mayoría de las reacciones adversas fueron leves o moderadas, se produjeron principalmente en las primeras semanas de tratamiento y la mayoría se resolvió durante la continuación del tratamiento.

Generales: *Poco frecuentes:* Malestar, astenia, fatiga.

Cardíacas: *Poco frecuentes:* Palpitaciones.

De la piel y del tejido subcutáneo: *Poco frecuentes:* Sarpullido. *Raras:* Urticaria.

Endocrinas: *Raras:* Ginecomastia.

Gastrointestinales: *Frecuentes:* Diarrea, náuseas, dolor abdominal. *Poco frecuentes:* Gastritis, vómitos, reflujo gastroesofágico, dispepsia. *Raras:* Hematoquezia, estreñimiento.

Hepatobiliares: *Raras:* Aumento de la GGT, aumento de la AST.

Inmunológicas: *Poco frecuentes:* Hipersensibilidad.

Metabólicas y nutricionales: *Frecuentes:* Pérdida de peso, disminución del apetito.

GUSTAVO G. SENTOLI
APODERADO

NOVA ARGENTINA S.A.
RITA ALEJANDRA NICOL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA Nº 12.172

0150



Argentina

Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo: *Poco frecuentes:* Espasmos musculares, debilidad muscular, mialgia, dolor de espalda. *Raras:* Aumento de la CPK en sangre.

Neurológicas: *Frecuentes:* Cefalea. *Poco frecuentes:* Temblor, vértigo, mareos. *Raras:* Disgeusia.

Psiquiátricas: *Frecuentes:* Insomnio. *Poco frecuentes:* Ansiedad. *Raras:* Depresión, nerviosismo.

Respiratorias, torácicas y mediastinales: *Raras:* Infecciones del tracto respiratorio (excluida la neumonía).

Rara vez se informaron casos de pensamiento y comportamiento suicida (incluyendo suicidio consumado). Se debe instruir a los pacientes y/o a sus cuidadores a notificar al médico cualquier ideación suicida.

Sobredosificación:

Se han informado los siguientes síntomas después de ingerir una dosis oral única de 2.500 microgramos y de 5.000 microgramos (diez veces la dosis recomendada): dolor de cabeza, trastornos gastrointestinales, vértigo, palpitaciones, aturdimiento, sudores e hipotensión. En caso de sobredosis se recomienda tratamiento de soporte y sintomático. Dado que Roflumilast es un fármaco de alta unión a las proteínas plasmáticas, la hemodiálisis no parece ser un método eficaz para su eliminación. No se conoce el efecto de la diálisis peritoneal. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4982-6666 / 2247, Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

PRESENTACIÓN

AR-1051 comprimidos recubiertos 0,500 mg: Envases conteniendo 14, 15, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

Fecha de última revisión: .../.../...

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:**

Directora Técnica: Rita Alejandra Ricci - Farmacéutica

Elaborado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Buenos Aires y/o Alvaro Barros 1113 –
B1838CMC – Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires.

NOVA ARGENTIA S.A.
Alvaro Barros 1113 – Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires

GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO

NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA N° 12.172

0150



Argentina

INDUSTRIA ARGENTINA

CONTENIDO: Envases conteniendo 14 comprimidos recubiertos.

AR-1051
ROFLUMILAST
Comprimidos recubiertos
Vía oral
VENTA BAJO RECETA

Fórmula:

Cada comprimido recubierto contiene: Roflumilast 0,500 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato 130,870 mg; Celulosa en polvo 43,630 mg; Almidón pregelatinizado 20,000 mg; Estearato de magnesio 3,000 mg; Dióxido de silicio coloidal 2,000 mg; Óxido de hierro amarillo 0,250 mg; Hipromelosa 4,766 mg; Dióxido de titanio 2,286 mg; Triacetina 0,698 mg.

Posología: Ver prospecto interior.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: Rita Alejandra Ricci - Farmacéutica

Elaborado en José E. Rodó 6424 - C1440AKJ - Buenos Aires y/o Alvaro Barros 1113 - B1838CMC - Luis Guillón - Pcia. de Buenos Aires.

NOVA ARGENTIA S.A.
Álvaro Barros 1113 - Luis Guillón - Pcia. de Buenos Aires

Fecha de Vencimiento:

Partida N°:

NOTA: Este mismo proyecto de rótulo se utilizará para los envases conteniendo 15, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

GUSTAVO G. SANTOLI
APODERADO

NOVA ARGENTIA S.A.
RITA ALEJANDRA RICCI
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA N° 12.172



Ministerio de Salud

Secretaría de Política y

Regulación Sanitaria

A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-003284-12-7

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **0150**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por NOVA ARGENTIA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: AR-1051

Nombre/s genérico/s: ROFLUMILAST

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: JOSE RODO 6424, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: AR-1051.

Clasificación ATC: R03DX07.



Ministerio de Salud

Secretaría de Política y

Regulación Sanitaria

A.N.M.A.T.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA (EPOC) GRAVE (VEMS POST-BRONCODILATADOR INFERIOR AL 50% DEL NORMAL) ASOCIADA A BRONQUITIS CRONICA EN PACIENTES ADULTOS CON ANTECEDENTES DE EXACERBACIONES FRECUENTES Y COMO TERAPIA ADICIONAL A UN TRATAMIENTO BRONCODILATADOR.

Concentración/es: 0.5 mg DE ROFLUMILAST.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ROFLUMILAST 0.5 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg, DIOXIDO DE TITANIO 2.286 mg, TRIACETINA 0.698 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 20 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 2 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 130.87 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.25 mg, HIPROMELOSA 4.766 mg, CELULOSA POLVO 43.63 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 14, 15, 28, 30, 56 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 14, 15, 28, 30, 56 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

M



Ministerio de Salud

Secretaría de Política y

Regulación Sanitaria

A.N.M.A.T.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C EN LUGAR SECO.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

▶ 56966

Se extiende a NOVA ARGENTIA S.A. el Certificado N° _____, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 08 ENE 2013 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **0150**

W. Orsinger
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

✓