



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

## DISPOSICIÓN N° 1405

BUENOS AIRES, 27 DE FEBRERO DE 2014.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000201-13-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

### CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma BALIARDA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ASVMAT*

## **DISPOSICIÓN N° 1405**

Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1271/13.

Por ello,

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

**DISPONE:**

**ARTÍCULO 1º.-** Autorízase a la firma BALIARDA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ASVMAT

## DISPOSICIÓN N° 1405

medicinal de nombre comercial RO.13.01.24 y nombre/s genérico/s ROFLUMILAST, la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2°.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION01.PDF - 23/04/2013 12:14:42, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION02.PDF - 12/12/2013 09:27:20, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF - 12/12/2013 09:27:20, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 23/04/2013 12:14:42.

ARTÍCULO 3°.- 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.

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración 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.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

## DISPOSICIÓN N° 1405

en él.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000201-13-8



CHIALE Carlos Alberto  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
ANMAT



BALIARDA S.A.

**RO13.01.24**

**ROFLUMILAST**

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Expendio bajo receta

**FORMULA:**

Cada comprimido recubierto de RO13.01.24 contiene: Roflumilast 0,50 mg.

Excipientes: Almidón pregelatinizado, Ludipress (Lactosa + Povidona + Crospovidona), Estearato de Magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa, Povidona, Polietilenglicol 6000, Propilenglicol, Talco, Dióxido de Titanio, c.s.p. 1 comprimido.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Agente antiinflamatorio no-esteroides, inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), para el tratamiento del proceso inflamatorio sistémico pulmonar asociado a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Código ATC: R03DX07

**INDICACIONES:**

Tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) severa ( $VEF_1$  post-broncodilatador inferior al 50% del normal) asociada a bronquitis crónica, en pacientes adultos con historia de exacerbaciones frecuentes, y como terapia adicional a un tratamiento broncodilatador.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

**ACCION FARMACOLÓGICA**

Roflumilast y su metabolito activo (roflumilast N-óxido) son inhibidores selectivos de la PDE4. La inhibición de la PDE4 (una de las principales enzimas metabolizadoras del adenosin monofosfato cíclico (AMPc) en los tejidos pulmonares) por parte de roflumilast y roflumilast N-óxido conlleva a la acumulación de AMPc intracelular, y esto a su vez a la inhibición de varios procesos inflamatorios. Aunque el mecanismo de acción por el cual roflumilast produce su acción terapéutica en pacientes con EPOC no está bien definido, se supone que está relacionado al incremento de AMPc en las células pulmonares.



Luego de la estimulación *in vitro* de neutrófilos, monocitos, macrófagos o linfocitos humanos, roflumilast y roflumilast N-óxido suprimieron la liberación de mediadores inflamatorios (por ejemplo, leucotrieno B<sub>4</sub>, especies reactivas del oxígeno, factores de necrosis tumoral  $\alpha$ , interferón  $\gamma$  y granzima B).

En pacientes con EPOC, tratamientos de 4 semanas con roflumilast 500 mcg una vez por día, vía oral, redujeron los neutrófilos y eosinófilos del esputo en 31% y 42% respectivamente. En un estudio farmacodinámico en pacientes voluntarios sanos, roflumilast 500 mcg una vez por día, vía oral, redujo el número de células totales, neutrófilos y eosinófilos encontrados en líquido de lavado broncoalveolar luego de la provocación segmentaria pulmonar con lipopolisacárido en 35%, 38% y 73% respectivamente.

#### FARMACOCINÉTICA

Roflumilast es ampliamente metabolizado en los seres humanos con la formación de un metabolito activo principal (roflumilast N-óxido). Dado que roflumilast y roflumilast N-óxido contribuyen a la actividad inhibitoria de la PDE4 *in vivo*, las consideraciones farmacocinéticas se basan en la actividad inhibitoria total sobre la PDE4 (o sea, la exposición total a roflumilast y a roflumilast N-óxido).

#### Absorción

La biodisponibilidad absoluta de roflumilast, luego de la administración oral de una dosis de 500 mcg, es del 80% aproximadamente. Las concentraciones plasmáticas máximas de roflumilast se producen aproximadamente una hora después de la ingesta de la dosis en ayunas (entre 0,5 y 2 horas). Las concentraciones máximas de roflumilast N-óxido se alcanzan luego de ocho horas aproximadamente (entre 4 y 13 horas). La ingesta de alimentos no afecta la absorción total de la droga, pero retrasa en una hora el tiempo necesario hasta lograr la concentración máxima ( $t_{máx}$ ) de roflumilast y reduce la  $C_{máx}$  aproximadamente un 40%. Sin embargo, la  $C_{máx}$  y el  $t_{máx}$  de roflumilast N-óxido no son afectados.

---



### Distribución

La unión a proteínas plasmáticas de roflumilast y de roflumilast N-óxido es aproximadamente del 99% y 97%, respectivamente. El volumen de distribución de una dosis única de 500 mcg de roflumilast es aproximadamente 2,9 L/kg. Estudios con roflumilast radiomarcado en ratas, indican baja penetración a través de la barrera hematoencefálica.

### Metabolismo

El roflumilast es ampliamente metabolizado por medio 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 de los seres humanos.

En conjunto, roflumilast y roflumilast N-óxido, representan en plasma la mayor parte de la dosis total administrada (87,5%). En orina, roflumilast no fue detectado, mientras que sólo se detectaron trazas (menos del 1%) de roflumilast N-óxido. Otros metabolitos conjugados, como roflumilast N-óxido glucurónido y 4-amino-3,5-dicloropiridin N-óxido fueron encontrados en orina.

Mientras que roflumilast es tres veces más potente que roflumilast N-óxido en la inhibición de la enzima PDE4 *in vitro*, el ABC plasmático de roflumilast N-óxido es en promedio 10 veces mayor que el ABC plasmático de roflumilast. Por ello, se considera que roflumilast N-óxido es el contribuyente principal a la actividad inhibitoria de la PDE4 *in vivo*.

Los estudios *in vitro* y los estudios clínicos de interacción sugieren que el metabolismo de roflumilast en su metabolito N-óxido se realiza por medio de las isoenzimas CYP1A2 y 3A4. En estudios posteriores *in vitro* realizados en microsomas hepáticos humanos, se observó que las concentraciones plasmáticas terapéuticas de roflumilast y de roflumilast N-óxido no inhiben las isoenzimas CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 o 4A9/11. Es poco probable que haya interacciones considerables con sustancias metabolizadas por estas enzimas del citocromo P450. Los estudios *in vitro* han



demostrado que roflumilast no produce inducción de las isoenzimas CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 o 3A4/5 y que sólo produce una inducción débil de la CYP 2B6.

#### Eliminación

El clearance plasmático luego de una infusión intravenosa corta de roflumilast es aproximadamente de 9,6 L/h. Luego de la administración de una dosis por vía oral, las medias de las semividas plasmáticas efectivas de roflumilast y su N-óxido son aproximadamente de 17 y 30 horas, respectivamente.

Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de roflumilast y de su N-óxido, con la administración de una dosis diaria, se alcanzan aproximadamente después de cuatro días en el caso de roflumilast y de seis días para roflumilast N-óxido. Luego de la administración oral o intravenosa de roflumilast radiomarcado, aproximadamente el 20% de la radiactividad se recuperó en las heces y el 70% en la orina como metabolitos inactivos.

La farmacocinética de roflumilast y de roflumilast N-óxido es dependiente de la dosis en un rango entre 250 mcg y 1.000 mcg.

#### Poblaciones especiales

##### *Insuficiencia renal*

En doce sujetos con insuficiencia renal severa se administró una dosis única de 500 mcg de roflumilast, y el ABC de roflumilast y roflumilast N-óxido disminuyó en 21% y 7% respectivamente, y la  $C_{m\acute{a}x}$  se redujo en 16% y 12% respectivamente.

##### *Insuficiencia hepática*

Roflumilast 250 mcg diarios fue estudiado en sujetos con leve a moderada disfunción hepática clasificada como Child-Pugh A y B (8 sujetos en cada grupo).

El ABC de roflumilast y roflumilast N-óxido aumentó en 51% y 24% respectivamente en sujetos Child-Pugh A y 92% y 41% respectivamente en sujetos Child-Pugh B en comparación con sujetos sanos de igual edad, peso y sexo. La  $C_{m\acute{a}x}$  de roflumilast y roflumilast N-óxido se incrementó en 3% y 26% respectivamente en sujetos Child-Pugh A

---





y 26% y 40% respectivamente en sujetos Child-Pugh B, en comparación con sujetos sanos.

Roflumilast a dosis de 500 mcg no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática.

Las simulaciones sugieren una proporcionalidad de dosis entre roflumilast 250 mcg y 500 mcg en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

Debe considerarse el riesgo-beneficio de administrar roflumilast a pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A).

*Edad:*

Se estudió la administración de roflumilast 500 mcg diarios durante 15 días en voluntarios sanos jóvenes, de mediana edad y ancianos. La exposición en ancianos (mayores de 65 años de edad) fue 27% mayor en términos de ABC y 16% mayor en la  $C_{máx}$  para roflumilast y 19% mayor en el ABC y 13% mayor en la  $C_{máx}$  para roflumilast N-óxido en comparación con voluntarios jóvenes (18-45 años de edad).

*Género:*

En un estudio de Fase I que evaluaba el efecto de la edad y el género en la farmacocinética de roflumilast y roflumilast N-óxido, se observó un aumento del 39% y 33% en el ABC de roflumilast y roflumilast N-óxido en sujetos sanos femeninos, en comparación con sujetos sanos masculinos. No es necesario un ajuste de dosis basado en el género.

*Fumadores:*

La farmacocinética de roflumilast y roflumilast N-óxido fue comparable entre fumadores y no fumadores. No hubo diferencia en la  $C_{máx}$  entre fumadores y no fumadores cuando una dosis única de roflumilast 500 mcg fue administrada a 12 fumadores y 12 no fumadores. El ABC de roflumilast en fumadores fue 13% menor que en no fumadores, mientras que el ABC de roflumilast N-óxido en fumadores fue 17% mayor que en no fumadores.

*Raza:*



Comparando la población caucásica, afro-americana, hispana y japonesa, se observó un ABC 16%, 41% y 15% mayor, respectivamente, para roflumilast y 43%, 27% y 16% mayor, respectivamente, para roflumilast N-óxido. Asimismo, se observó una  $C_{máx}$  8%, 21% y 5% mayor, respectivamente, para roflumilast y 43%, 27% y 17% mayor, respectivamente, para roflumilast N-óxido. No es necesario un ajuste de dosis teniendo en cuenta la raza.

### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:**

La dosis recomendada de RO13.01.24 es 0,50 miligramos, una vez al día.

Puede ser preciso administrar RO13.01.24 durante varias semanas para alcanzar su efecto.

#### Poblaciones especiales

##### *Población geriátrica (65 años o mayores)*

No es necesario un ajuste de la dosis.

##### *Población pediátrica*

La EPOC no se presenta normalmente en niños. La seguridad y eficacia de roflumilast en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

##### *Insuficiencia renal*

No es necesario un ajuste de la dosis.

##### *Insuficiencia hepática*

Los datos clínicos obtenidos con el empleo de roflumilast en pacientes con insuficiencia hepática leve clase A según la escala Child-Pugh son insuficientes para recomendar un ajuste de la dosis (Véase **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES**). Roflumilast debe ser utilizado con precaución en estos pacientes. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (Child-Pugh B o C) no deben utilizar roflumilast (Véase **CONTRAINDICACIONES**).

#### Forma de administración

Los comprimidos de RO13.01.24 deben administrarse con agua, siempre a la misma hora, con o sin alimentos.

---



**CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Insuficiencia hepática moderada a severa (Child-Pugh B o C)

**PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:**

Broncoespasmo:

Roflumilast no está indicado como medicamento de rescate para el alivio del broncoespasmo agudo.

Pérdida de peso

En estudios clínicos se observó pérdida de peso corporal con mayor frecuencia en los pacientes tratados con roflumilast en comparación con aquellos que recibieron placebo. A los tres meses de interrumpir el tratamiento con roflumilast, la mayoría de los pacientes recuperó parte del peso perdido.

En los pacientes con peso por debajo del normal, el peso corporal debe ser controlado en cada visita al médico. Asimismo, los pacientes deben controlar regularmente su peso. En caso de observarse una pérdida de peso clínicamente significativa y sin explicación, la misma debe ser evaluada y se considerará la discontinuación de roflumilast.

Condiciones clínicas especiales

Debido a la falta de experiencia relevante, el tratamiento con roflumilast no debe iniciarse o debe interrumpirse el tratamiento en curso con roflumilast en el caso de pacientes con enfermedades inmunológicas severas (tales como: infección por VIH, esclerosis múltiple, lupus eritematoso, leucoencefalopatía multifocal progresiva), enfermedades infecciosas agudas graves, carcinomas (con excepción del carcinoma de células basales), o en pacientes tratados con medicamentos inmunosupresores (p.ej.: metotrexato, azatioprina, infliximab, etanercept o corticosteroides orales administrados por un tiempo prolongado, a excepción de la administración de corticosteroides sistémicos por corto plazo).

La experiencia en pacientes con infecciones latentes, tales como tuberculosis, hepatitis viral, infección viral por herpes y herpes zoster es limitada.

---



No se recomienda el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (grados 3 y 4 según la NYHA) ya que no se ha estudiado el uso de roflumilast en este tipo de pacientes.

#### Trastornos psiquiátricos

El tratamiento con roflumilast se asocia con un aumento del riesgo de aparición de trastornos psiquiátricos, tales como insomnio, ansiedad, nerviosismo y depresión. En los estudios clínicos se han observado, en casos raros, ideación y comportamiento suicida, incluyendo el suicidio consumado (Véase **REACCIONES ADVERSAS**). Deben evaluarse cuidadosamente los riesgos y beneficios del tratamiento con roflumilast en pacientes con antecedentes de depresión y/o pensamientos o comportamientos suicidas, o si se prevé el tratamiento con otros medicamentos con posibilidad de causar alteraciones psiquiátricas. Los pacientes, sus cuidadores y familiares deben ser advertidos sobre la necesidad de estar alerta a la aparición de insomnio, ansiedad, depresión, pensamientos suicidas u otros cambios del humor, y en caso de que esto ocurra, deberán contactar al médico tratante, quien evaluará cuidadosamente los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con roflumilast. No se recomienda el empleo de roflumilast en pacientes con antecedentes de depresión asociada con ideación o comportamiento suicida.

#### Intolerancia persistente

Las reacciones adversas tales como diarrea, náuseas, dolor abdominal y cefalea se observan principalmente durante las primeras semanas de tratamiento, y generalmente se resuelven al continuar el mismo. El tratamiento con roflumilast deberá reevaluarse en caso de observarse una intolerancia persistente. En poblaciones especiales puede ocurrir una mayor exposición al fármaco, como en el caso de mujeres de raza negra no fumadoras o en pacientes con tratamiento concomitante con el inhibidor de la CYP1A2, fluvoxamina, o inhibidores duales de la CYP3A4/1A2 enoxacina y cimetidina (Véase **Interacciones medicamentosas**).

#### Intolerancia a la lactosa:

RO13.01.24 contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de la enzima lactasa Lapp o que posean mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar RO13.01.24.

#### Embarazo:



Roflumilast no fue teratogénico en ratones, ratas ni conejos. No existen estudios adecuados y bien controlados de roflumilast en mujeres embarazadas. Roflumilast puede ser usado durante el embarazo sólo si los potenciales beneficios para la madre justifican el potencial riesgo para el feto.

**Trabajo de parto y parto:**

Roflumilast no debe ser usado durante el trabajo de parto y el parto. No se ha estudiado en humanos el efecto de roflumilast en el trabajo de parto pretérmino o a término.

**Lactancia:**

Roflumilast y/o sus metabolitos son excretados en la leche materna de ratas. Es probable la excreción de roflumilast y/o sus metabolitos en la leche materna humana. No existen estudios en humanos que hayan investigado el efecto de roflumilast en lactantes. Roflumilast no debe ser usado en mujeres que estén amamantando.

**Fertilidad**

En un estudio sobre espermatogénesis humana, la administración de 500 mcg de roflumilast no tuvo efecto en los parámetros seminales o en las hormonas reproductivas durante los tres meses de tratamiento, ni en los tres meses siguientes una vez terminado.

***Interacciones medicamentosas:***

**Inhibidores de la CYP3A4**

En los estudios clínicos de interacción con inhibidores de la CYP3A4 (p.ej, eritromicina y ketoconazol), se ha observado un aumento del 9% en la actividad inhibitoria total de la PDE4 (y por consiguiente, en la exposición total a roflumilast y a roflumilast N-óxido).

Los estudios de interacción con fluvoxamina, inhibidor de la CYP1A2, y con enoxacina y cimetidina, inhibidores duales de las CYP3A4 y CYP1A2, han demostrado aumentos de la actividad inhibitoria total de la PDE4 del 59%, 25% y 47%, respectivamente. La asociación de roflumilast con estas sustancias activas puede ocasionar un aumento de la exposición y una intolerancia persistente. El riesgo del uso concurrente debe ser evaluado cuidadosamente teniendo en cuenta los beneficios.

**Inductores de la CYP3A4**

---



La administración de rifampicina, un inductor del citocromo P450, produjo una disminución de la actividad inhibitoria total de la PDE4 en 60% aproximadamente. El uso de inductores potentes del citocromo P450 (tales como: fenobarbital, carbamazepina, fenitoína) puede reducir la exposición sistémica a roflumilast, y disminuir su eficacia terapéutica.

Por lo tanto, el uso de inductores potentes de la CYP3A4 con roflumilast no está recomendado.

#### Teofilina

La administración concomitante con teofilina produjo un aumento del 8% en la actividad inhibitoria total de la PDE4. No existen datos clínicos que respalden el tratamiento concomitante con teofilina para la terapia de mantenimiento. No se recomienda el tratamiento concomitante con teofilina.

#### Anticonceptivos orales

La co-administración de roflumilast con anticonceptivos orales conteniendo gestodeno y etinilestradiol puede incrementar la exposición sistémica de roflumilast, y puede resultar en un aumento de los efectos adversos. El riesgo del uso concurrente debe ser evaluado cuidadosamente teniendo en cuenta los beneficios.

#### Otros:

No se observaron interacciones con salbutamol, formoterol y budesonida inhalados ni con montelukast, digoxina, warfarina, sildenafil y midazolam administrados por vía oral. La administración concomitante con un antiácido (combinación de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio) no alteró la absorción o la farmacocinética de roflumilast o de roflumilast N-óxido.

#### **REACCIONES ADVERSAS:**

En los estudios clínicos efectuados en pacientes con EPOC, el 16% de los pacientes, aproximadamente, experimentó reacciones adversas con roflumilast (en comparación con el 5% de los tratados con placebo). La mayoría de estas reacciones adversas fueron leves o moderadas y se produjeron principalmente en las primeras semanas de tratamiento. En su mayoría se resolvieron al progresar el tratamiento.

Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la discontinuación del tratamiento fueron diarrea y náuseas.



Las reacciones adversas reportadas en estudios clínicos en  $\geq 2\%$  de los pacientes fueron: Diarrea, pérdida de peso (véase **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**), náuseas, cefalea, dorsalgia, influenza, insomnio, mareos, disminución del apetito.

Las reacciones adversas que ocurrieron en el 1-2% de los pacientes fueron:

- Trastornos gastrointestinales: Dolor abdominal, dispepsia, gastritis, vómitos.
- Infecciones e infestaciones: Rinitis, sinusitis, infecciones del tracto urinario.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Espasmos musculares
- Trastornos del sistema nervioso: Temor
- Trastornos psiquiátricos: Ansiedad, depresión

En raros casos se han reportado pensamientos y/o comportamientos suicidas (véase **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**).

#### **SOBREDOSIFICACIÓN:**

En estudios en Fase I se observaron los siguientes síntomas luego de la administración de una dosis única de 2500 mcg y 5000 mcg de roflumilast: dolor de cabeza, trastornos gastrointestinales, vértigo, palpitaciones, mareos, sudoración e hipotensión.

En caso de sobredosificación, los pacientes deben buscar ayuda médica inmediata; se deben instaurar las medidas de soporte adecuadas. Debido a que roflumilast se une en alta proporción a proteínas plasmáticas, es probable que la hemodiálisis no sea un método eficiente para remover la droga. Se desconoce si roflumilast es dializable mediante diálisis peritoneal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hosp. Posadas (TE 4654-6648 / 4658-7777) y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. 4962-2247/6666).

#### **PRESENTACIÓN:**

RO13.01.24 envase con 10, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

*Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.*

*Conservación:* Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30° C.

---



BALIARDA S.A.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° ...

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

Última revisión: .../.../...



firma  
Digital

**FERREYRA Margarita Estela**  
Apoderada  
Baliarda S.A.  
30521092501



firma  
Digital



**Felisindo Carlos Alberto**  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
ANMAT







**Proyecto**  
Información para el paciente

**RO13.01.24**  
**ROFLUMILAST**  
Comprimidos recubiertos

Antes de comenzar a tomar el producto, lea detenidamente esta información.

Si tiene alguna duda CONSULTE A SU MÉDICO.

Este medicamento ha sido indicado sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas, aún si poseen su mismo problema, ya que puede perjudicarlas.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si tiene cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, INFÓRMELO INMEDIATAMENTE A SU MÉDICO.

**¿Que contiene RO13.01.24?**

Contiene *roflumilast*, una sustancia perteneciente a la familia de los inhibidores de la fosfodiesterasa 4, que se utiliza para disminuir el proceso inflamatorio pulmonar y el consecuente estrechamiento de las vías respiratorias asociado a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), aliviando de esta manera los problemas respiratorios.

**¿En qué pacientes está indicado el uso de RO13.01.24?**

RO13.01.24 está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC severa, en pacientes adultos que presentan bronquitis crónica con antecedentes de empeoramiento frecuente de sus síntomas. RO13.01.24 debe utilizarse conjuntamente con un broncodilatador.

RO13.01.24 **no** está indicado para el alivio del broncoespasmo agudo (episodios repentinos de ahogo).

**¿En qué casos no debo tomar RO13.01.24?**

No debe tomarlo si Usted:

- Sufre alergia al roflumilast o a cualquiera de los demás componentes del producto (ver "Información adicional").
- Sufre intolerancia a la lactosa o a la galactosa.
- Presenta problemas moderados o graves en el hígado.

**¿Debo informarle a mi médico si padezco algún otro problema de salud?**

Sí, Usted debe informarle si:

- Padece enfermedades inmunológicas como infección por VIH, esclerosis múltiple, lupus eritematoso, leucoencefalopatía multifocal progresiva.



- Padece enfermedades infecciosas agudas o crónicas tales como tuberculosis, hepatitis viral, herpes simple y herpes zoster.
- Padece cáncer.
- Padece alguna enfermedad cardíaca.
- Ha presentado alguna vez depresión o ideación suicida.

**¿Debo informarle a mi médico si estoy embarazada o podría estarlo?**

Sí, debe informarle si está embarazada o presume estarlo, como asimismo si planea quedar embarazada, ya que el uso de RO13.01.24 no está recomendado durante el embarazo.

**¿Debo informarle a mi médico si estoy amamantando?**

Sí, debe informarle, ya que el uso de RO13.01.24 no está recomendado durante la lactancia.

**¿Debo informarle a mi médico si estoy tomando otros medicamentos?**

Sí, incluyendo todos aquellos de venta libre, vitaminas o suplementos dietarios. En especial infórmele si está bajo tratamiento con: eritromicina (un tipo de antibiótico), ketoconazol (antimicótico); fluvoxamina (para el tratamiento de los trastornos de ansiedad y depresión); enoxacina (para el tratamiento de las infecciones bacterianas), cimetidina (para el tratamiento de úlcera de estómago o acidez); rifampicina (un tipo de antibiótico); fenobarbital, carbamazepina o fenitoína (utilizados para tratar la epilepsia); teofilina (para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias); anticonceptivos orales conteniendo gestodeno y etinilestradiol; metotrexato, azatioprina, infliximab, etanercept o corticosteroides orales por un tiempo prolongado (inmunosupresores).

**¿Qué dosis debo tomar de RO13.01.24 y por cuánto tiempo?**

Debe tomar la dosis exacta y durante el tiempo que su médico le ha indicado.

Como dosis orientativa se recomienda un comprimido al día, siempre a la misma hora.

Es posible que necesite tomar RO13.01.24. durante varias semanas para que se produzca su efecto.

**¿Si padezco problemas de riñón, es necesario modificar la dosis de RO13.01.24?**

No es necesario modificar la dosis de RO13.01.24.

**¿Si padezco problemas de hígado, es necesario modificar la dosis de RO13.01.24?**

Si usted padece de insuficiencia hepática leve, probablemente no será necesario modificar la dosis de RO13.01.24. El producto está contraindicado en casos de insuficiencia hepática moderada a severa.

**¿En los pacientes ancianos, es necesario modificar la dosis de RO13.01.24?**

No es necesario modificar la dosis de RO13.01.24.

**¿Cómo debo tomar RO13.01.24?**



RO13.01.24 deben administrarse con agua, con o fuera de las comidas.

**¿Qué debo hacer si necesito interrumpir el tratamiento con RO13.01.24?**

Si usted necesita interrumpir el tratamiento, su médico le indicará como proceder de manera segura.

**¿Qué debo hacer si olvido tomar una dosis de RO13.01.24?**

Si usted olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde; en caso de alcanzar el horario de la siguiente toma, no ingiera más que una dosis.

**¿Qué debo hacer si tomo una dosis de RO13.01.24 mayor a la indicada por mi médico?**

Si toma más de la cantidad indicada de RO13.01.24, consulte a su médico.

**¿Cuáles son los efectos indeseables que puede ocasionarme el tratamiento con RO13.01.24?**

Como todos los medicamentos, RO13.01.24 puede causar efectos indeseables en algunos pacientes.

Los efectos indeseables más frecuentemente observados, incluyen: diarrea, pérdida de peso, náuseas, vómitos, dolor abdominal, dispepsia, dolor de cabeza, dolor de espalda, espasmos musculares, síntomas similares a los de la gripe, rinitis, sinusitis, infecciones urinarias, insomnio, mareos, disminución del apetito, temblor, ansiedad, humor depresivo.

En raros casos se han presentado reacciones alérgicas en la piel (como urticaria) y angioedema (hinchazón alrededor de los párpados, cara, labios, lengua, que puede asociarse a dificultad para respirar y/o disminución de la presión arterial y taquicardia).

Controle su peso periódicamente; si observa una disminución importante del mismo (no atribuible a una dieta o ejercicio) mientras toma RO13.01.24, consulte a su médico.

Si alguno de estos efectos indeseables persiste en el tiempo o si Usted presenta cualquier otro efecto adverso no mencionado aquí, consulte a su médico.

**¿Qué debo hacer si mi estado de ánimo empeora?**

Consulte a su médico inmediatamente si usted nota los siguientes síntomas: dificultad para dormir o permanecer dormido, ansiedad, depresión, cambios del humor o piensa en hacerse daño.

Cerciórese que sus familiares o la persona encargada de cuidarlo conozcan estos síntomas, de modo que puedan llamar al médico si usted no puede buscar ayuda por sí mismo.

**¿Cómo debo conservar RO13.01.24?**

Consérvelo a una temperatura no superior a los 30° C, en su envase original y en un lugar seco.

No utilice RO13.01.24 después de su fecha de vencimiento.

Mantenga este y todo otro medicamento fuera del alcance de los niños.

**INFORMACIÓN ADICIONAL**

RO13.01.24 contiene: Roflumilast 0,50 mg.



**BALIARDA S.A.**

Excipientes: almidón pregelatinizado, ludipress (lactosa + povidona + crospovidona), estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona, polietilenglicol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio.

### **Contenido del envase**

RO13.01.24 envase con 10, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

*Para más información puede consultar el prospecto de RO13.01.24 en la página web de Baliarda:*  
[www.baliarda.com.ar](http://www.baliarda.com.ar)

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión: .../.../...

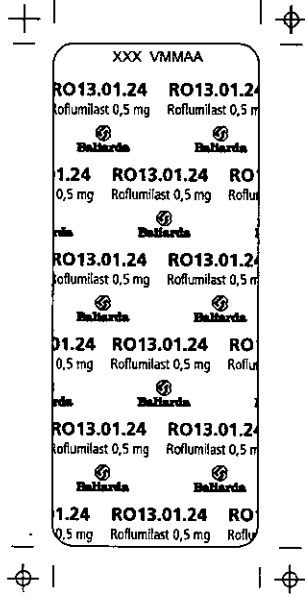



**FERREYRA Margarita Estela**  
Apoderada  
Baliarda S.A.  
30521092501




**RODRIGUEZ Felisindo**  
Director  
Baliarda S.A.  
30521092501

CHIALE Carlos Alberto  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
ANMAT  
poderado




**FERREYRA Margarita Estela**  
 Apoderada  
 Baliarda S.A.  
 30521092501


**RODRIGUEZ Felisindo**  
 Director Tecnico y Apoderado  
 Baliarda S.A.  
 30521092501

CHIALE Carlos Alberto  
 Administrador Nacional  
 Ministerio de Salud  
 ANMAT





BALIARDA S.A.

Proyecto de Rótulo  
**RO13.01.24**  
**ROFLUMILAST**  
Comprimidos recubiertos  
Expendio bajo receta

Industria Argentina

Contenido: 10 comprimidos recubiertos

**FÓRMULA:**

Cada comprimido recubierto de RO13.01.24 contiene: Roflumilast 0,50 mg.

Excipientes: Almidón pregelatinizado, Ludipress (Lactosa + Povidona + Crospovidona), Estearato de Magnesio, Hidroxipropilmetilcelulosa, Povidona, Polietilenglicol 6000, Propilenglicol, Talco, Dióxido de Titanio, c.s.p. 1 comprimido.

**POSOLOGÍA:**

Según prospecto interno

*Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.*

*Conservación:* Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30° C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro.

Partida N°

Vencimiento:

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

*Igual rótulo para el envase con: 30 y 60 comprimidos recubiertos*



*firma Digital*

**FERREYRA Margarita Estela**  
Apoderada  
Baliarda S.A.  
30521092501



*firma Digital*

*firma Digital*

**RODRIGUEZ Felisindo**  
Director Técnico y Apoderado  
Baliarda S.A.  
30521092501

CHIALE Carlos Alberto  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
ANMAT



Buenos Aires, 27 DE FEBRERO DE 2014.-

**DISPOSICIÓN N° 1405**

**ANEXO**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 57.381**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: BALIARDA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6890

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: RO.13.01.24

Nombre Genérico (IFA/s): ROFLUMILAST

Concentración: 0,50 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caserós 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

ROFLUMILAST 0,50 mg

**Excipiente (s)**

ALMIDON PREGELATINIZADO 40 mg NÚCLEO  
LACTOSA MONOHIDRATO 146,5 mg NÚCLEO  
POVIDONA K 30 5,5 mg NÚCLEO  
CROSPVIDONA 5,5 mg NÚCLEO  
ESTEARATO DE MAGNESIO 2 mg NÚCLEO  
TALCO 2,3 mg CUBIERTA 1  
DIOXIDO DE TITANIO 1,15 mg CUBIERTA 1  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 1,15 mg CUBIERTA 1  
POVIDONA K 30 0,23 mg CUBIERTA 1  
POLIETILENGLICOL 6000 0,58 mg CUBIERTA 1  
PROPILENGLICOL 0,6 mg CUBIERTA 1

Solventes: No corresponde

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PE-PVDC

Contenido por envase primario: BLISTER X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (1 BLISTER X 10 COMPRIMIDOS)

30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (3 BLISTERS X 10 COMPRIMIDOS CADA UNO)

60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (6 BLISTERS X 10 COMPRIMIDOS CADA UNO)

Presentaciones: 10, 30, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15 °C hasta 30 °C

Otras condiciones de conservación: MANTENER EN LUGAR SECO

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: --- °C - -- °C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caserós 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA





Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: R03DX07

Clasificación farmacológica: AGENTES CONTRA PADECIMIENTOS OBSTRUCTIVOS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) severa (VEF1 post-broncodilatador inferior al 50% del normal) asociada a bronquitis crónica, en pacientes adultos con historia de exacerbaciones frecuentes, y como terapia adicional a un tratamiento broncodilatador.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	5418/11	SAAVEDRA 1260/62	C.A.B.A. -	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	5418/11	SANTA CRUZ 240/44/46/48/50	C.A.B.A. -	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
BALIARDA S.A.	5418/11	SANTA CRUZ 240/44/46/48/50	C.A.B.A. -	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



El presente Certificado tendrá una validez de Cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-0001-000201-13-8



CHIALE Carlos Alberto  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
ANMAT

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA