



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1723

BUENOS AIRES, 10 MAR 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-020949-10-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones NYCOMED GmbH, representada por NYCOMED S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art.4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto

Handwritten signature and mark.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1723

150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos y Afines, 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.

5
-
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.

17
X



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **1723**

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 DAXAS y nombre/s genérico/s ROFLUMILAST, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.3., por NYCOMED S.A., representante de NYCOMED GmbH, con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

8

ARTICULO 2º - Autorízase 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.

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



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **1723**

misma.

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

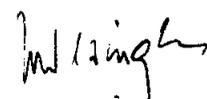
ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

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

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribese 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 Nº:1-0047-0000-020949-10-6

DISPOSICIÓN Nº: **1723**


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



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD

MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: **1723**

Nombre comercial: DAXAS

Nombre/s genérico/s: ROFLUMILAST

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: NYCOMED GmbH.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: BETRIEBSSTATTE ORANIENBURG LEHNITZSTRASSE 70-98, D-16515 ORANIENBURG, ALEMANIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CALLE 3 N° 517 PQUE. INDUSTRIAL, PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO.

Nombre Comercial: DAXAS.

Clasificación ATC: R03DX07.

J

Handwritten signature and mark



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

1723

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA SEVERA (EPOC) (FEV1 POSTBRONCODILATADOR INFERIOR AL 50% DE LOS VALORES NORMALES) EN PACIENTES ADULTOS CON UN HISTORIAL DE EXACERBACIONES FRECUENTES, COMO TERAPIA ADICIONAL A UN TRATAMIENTO CON BRONCODILATADORES.

Concentración/es: 0.500 MG de ROFLUMILAST.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ROFLUMILAST 0.500 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.60 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 198.64 MG, POVIDONA K 90 3.90 MG, DIOXIDO DE TITANIO (E 171) 1.25 MG, MACROGOL 4000 4.00 MG, ALMIDON DE MAIZ 53.56 MG, OXIDO FERRICO AMARILLO E172 0.25 MG, HIPROMELOSA 2910 3.00 MG.

5
-

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC/PVDC/AL.

Presentación: ENVASES CON 10, 30 Y 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10, 30 Y 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

8



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

1723

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:
ALEMANIA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: NYCOMED GmbH.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: BETRIEBSSTATTE ORANIENBURG LEHNITZSTRASSE 70-98, D-16515 ORANIENBURG, ALEMANIA.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: CALLE 3 N° 517 PQUE. INDUSTRIAL, PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN N°:

n

1723

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



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
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 N°: 1723


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



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-020949-10-6

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 1723, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3, por NYCOMED S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: DAXAS

Nombre/s genérico/s: ROFLUMILAST

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: NYCOMED GmbH.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: BETRIEBSSTATTE ORANIENBURG LEHNITZSTRASSE 70-98, D-16515 ORANIENBURG, ALEMANIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CALLE 3 N° 517 PQUE. INDUSTRIAL, PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO.

Nombre Comercial: DAXAS.

Clasificación ATC: R03DX07.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA SEVERA (EPOC) (FEV1 POSTBRONCODILATADOR INFERIOR AL 50% DE LOS VALORES NORMALES) EN PACIENTES ADULTOS CON UN HISTORIAL DE EXACERBACIONES FRECUENTES, COMO TERAPIA ADICIONAL A UN TRATAMIENTO CON BRONCODILATADORES.

Concentración/es: 0.500 MG de ROFLUMILAST.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ROFLUMILAST 0.500 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.60 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 198.64 MG, POVIDONA K 90 3.90 MG, DIOXIDO DE TITANIO (E 171) 1.25 MG, MACROGOL 4000 4.00 MG, ALMIDON DE MAIZ 53.56 MG, OXIDO FERRICO AMARILLO E172 0.25 MG, HIPROMELOSA 2910 3.00 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC/PVDC/AL.

Presentación: ENVASES CON 10, 30 Y 90 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10, 30 Y 90 COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA
30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:
ALEMANIA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: NYCOMED
GmbH.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: BETRIEBSSTATTE
ORANIENBURG LEHNITZSTRASSE 70-98, D-16515 ORANIENBURG,
ALEMANIA.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: CALLE 3 N° 517
PQUE. INDUSTRIAL, PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a NYCOMED S.A. el Certificado N° **56143**, en la
Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de
10 MAR 2011 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a
partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **1723**

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

1723



PROYECTO DE PROSPECTO

Industria Alemana

DAXAS®

ROFLUMILAST 0,500 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Roflumilast	0,500 mg
Lactosa monohidrato.....	198,640 mg
Almidón de maíz.....	53,560 mg
Povidona (K90).....	3,900 mg
Estearato de magnesio.....	2,600 mg
Hipromelosa 2910.....	3,000 mg
Macrogol 4000.....	4,000 mg
Dióxido de titanio (E171).....	1,250 mg
Oxido de hierro amarillo (E172).....	0,250 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

DAXAS® es un fármaco antiinflamatorio no-esteroide, inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), para el tratamiento tanto de la inflamación sistémica como pulmonar asociadas a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

INDICACIONES CLÍNICAS

DAXAS® está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa (EPOC) (FEV1 post-broncodilatador inferior al 50% de los valores normales) en pacientes adultos, con un historial de exacerbaciones frecuentes, como terapia adicional a un tratamiento con broncodilatadores.


NYCOMED S.A.
JORGE FRANCISCO CRUZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO


NYCOMED S.A.
DR. JORGE DIEGO ESPINOSA
AFORERADO

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

El roflumilast es un fármaco antiinflamatorio no esteroide, inhibidor de la PDE4, diseñado para actuar tanto en la inflamación sistémica como pulmonar asociadas a la EPOC. El mecanismo de acción es la inhibición de la PDE4, la principal enzima metabolizadora del adenosin monofosfato cíclico (AMPc) que se encuentra en las células estructurales e inflamatorias, importantes en la patogénesis de la EPOC.

El 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 al roflumilast N-óxido, que es el metabolito activo más importante del roflumilast.

Efectos farmacodinámicos

En modelos experimentales, la inhibición de la PDE4 incrementa los niveles intracelulares de AMPc lo que modera la disfunción ligada a la EPOC de los leucocitos, de las células musculares lisas vasculares de las vías aéreas y del pulmón, de las células endoteliales y de las células epiteliales de las vías aéreas y los fibroblastos. Tras la estimulación *in vitro* de neutrófilos, monocitos, macrófagos o linfocitos humanos, el roflumilast y el roflumilast N-óxido suprimen la liberación de mediadores inflamatorios, tales como leucotrieno B₄, especies reactivas del oxígeno, factor de necrosis tumoral α , interferón γ y granzima B. En pacientes con EPOC, el roflumilast redujo los neutrófilos en el esputo. Además, el roflumilast atenuó el paso de neutrófilos y eosinófilos al interior de las vías respiratorias de voluntarios sanos en pruebas de provocación con endotoxina.

Eficacia clínica

En dos estudios repetidos de confirmación (M2-124 y M2-125) de un año de duración y en dos estudios complementarios de seis meses de duración (M2-127 y M2-128), se distribuyeron al azar y trataron 4.768 pacientes, de los cuales 2.374 fueron tratados con DAXAS®. El diseño de estos estudios se efectuó en grupos paralelos, doble ciego controlados con placebo.

Los estudios de un año de duración incluyeron pacientes con un historial de EPOC severa a muy severa (FEV1 (volumen espiratorio forzado en un segundo) \leq 50% de los valores normales) asociada a bronquitis crónica, con una exacerbación documentada el año anterior como mínimo, y con síntomas en el período basal según lo determinado por la puntuación para la tos y el esputo.

Se permitió el uso de agonistas beta de larga duración, los que fueron utilizados aproximadamente por el 50% de la población estudiada. El empleo de anticolinérgicos de corta duración fue autorizado en aquellos pacientes que no recibieron agonistas beta de larga duración. La medicación de rescate (salbutamol o albuterol) fue autorizada a demanda. Durante el transcurso de los estudios se prohibió el empleo de corticosteroides inhalados y de teofilina. Los pacientes sin historial de exacerbaciones fueron excluidos.


NYCOMED S.A.
JORGE FRANCISCO CRUZ
CO-DIRECTOR TECNICO


NYCOMED S.A.
Dr. JORGE DINCO ESPINOSA
APODERADO

1723



En un análisis combinado de los resultados de los estudios M2-124 y M2-125, se demostró que la administración de 500 microgramos de DAXAS® una vez por día mejoró en forma significativa la función pulmonar en comparación con el placebo, en un promedio de 48 mL (variable principal, FEV1 pre-broncodilatador, $p < 0,0001$) y de 55 mL (post-broncodilatador, FEV1, $p < 0,0001$).

La mejoría de la función pulmonar fue evidente en la primera visita luego de 4 semanas de tratamiento y se mantuvo durante un año (final del período de tratamiento). La tasa (por paciente y año) de exacerbaciones moderadas (que requirieron tratamiento con glucocorticoides sistémicos) o de exacerbaciones severas (que requirieron hospitalización y/o produjeron la muerte) después de un año fue de 1,142 con roflumilast y de 1,374 con placebo, lo que corresponde a una reducción del riesgo relativo del 16,9% (IC 95%: 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 agonistas beta de larga duración. En el subgrupo de pacientes con historial de exacerbaciones frecuentes (por lo menos 2 exacerbaciones durante el último año), la tasa de exacerbaciones fue 1,526 con roflumilast y 1,941 con placebo, lo que corresponde a una reducción del riesgo relativo del 21,3% (IC 95%: 7,5% a 33,1%). En pacientes con EPOC moderada, el roflumilast no redujo en forma significativa el número de exacerbaciones en comparación con el placebo.

La reducción de las exacerbaciones moderadas o severas obtenida con DAXAS® y agonistas beta de larga duración comparadas con las observadas con placebo y agonistas beta de larga duración fue, en promedio, del 21% ($p = 0,0011$). La disminución en las exacerbaciones observada en pacientes sin tratamiento concomitante con agonistas beta de larga duración fue, en promedio, del 15% ($p = 0,0387$). El número de pacientes que falleció por cualquier causa fue igual en los pacientes tratados con placebo o con roflumilast (42 muertes en cada grupo; 2,7% en cada grupo; análisis combinado).

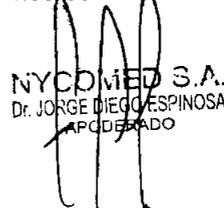
En dos estudios complementarios de un año de duración (M2-111 y M2-112) se incluyó y distribuyó al azar a un total de 2.690 pacientes. A diferencia con los dos estudios de confirmación, no fue requisito de inclusión que los pacientes tuvieran un historial de bronquitis crónica ni de exacerbaciones de la EPOC. Los corticosteroides inhalados fueron utilizados en 806 (61%) de los pacientes tratados con roflumilast, en tanto que no se permitió el uso de agonistas beta de larga duración y de teofilina.

La administración de 500 microgramos de DAXAS® una vez por día mejoró significativamente la función pulmonar en comparación con el placebo en un promedio de 55 mL (FEV1 pre-broncodilatador, $p < 0,0001$) y 53 mL (FEV1 post-broncodilatador, $p < 0,0001$). La tasa de exacerbaciones (definida en los protocolos) no se redujo en forma significativa con el roflumilast en los estudios individuales (reducción del riesgo relativo: 13,3% en el estudio M2-111 y 6,6% en el estudio M2-112; $p = n.s.$)

La incidencia de eventos adversos fue independiente del tratamiento concomitante con corticosteroides inhalados

En dos estudios complementarios de seis meses de duración (M2-127 y M2-128) se incluyeron pacientes con un historial de EPOC en los 12 meses previos al período basal, como mínimo. En ambos estudios se incluyeron pacientes con EPOC moderada a severa


NYCOMED S.A.
JORGE FRANCISCO CRUZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO


NYCOMED S.A.
Dr. JORGE DIEGO ESPINOSA
APC DEBADO



con obstrucción no reversible de las vías respiratorias y un FEV1 entre el 40% y el 70% de los valores normales.

Se agregó 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 cuya duración fue de 6 meses, el FEV1 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.

No se efectuaron estudios para comparar DAXAS® con la combinación de agonistas beta de acción prolongada y corticosteroides inhalados o en los que se añadan a la combinación de agonistas beta de acción prolongada más corticosteroides inhalados.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) no ha exigido presentar los resultados de los estudios efectuados con DAXAS® en todos los subgrupos de la población pediátrica con EPOC. (Véase: Posología y modo de administración para la información sobre el empleo en pediatría).

FARMACOCINÉTICA

Propiedades farmacocinéticas

El roflumilast es ampliamente metabolizado en los seres humanos con la formación de un metabolito principal farmacológicamente activo, el roflumilast N-óxido. Debido a que tanto el roflumilast como el roflumilast N-óxido tienen actividad inhibitoria de la PDE4 *in vivo*, las consideraciones farmacocinéticas se basan en la actividad inhibitoria total sobre la PDE4 (es decir, la exposición total al roflumilast y al N-óxido).

Absorción

La biodisponibilidad absoluta del roflumilast, luego de administrar por vía oral una dosis de 500 microgramos, es aproximadamente del 80%. Las concentraciones plasmáticas máximas de roflumilast se producen aproximadamente una hora después de la ingesta de la dosis en ayunas, (rango entre 0,5 y 2 horas).

Las concentraciones máximas del metabolito N-óxido se alcanzan aproximadamente luego de ocho horas (en un rango de 4 y 13 horas). La ingesta de alimentos no afecta la actividad inhibitoria total de la PDE4 pero retrasa en una hora el tiempo necesario hasta lograr la concentración máxima (tmax) de roflumilast y reduce la Cmax aproximadamente un 40%. Sin embargo, la Cmax y el tmax del roflumilast N-óxido no son afectados.

Distribución

La unión con las proteínas plasmáticas del roflumilast y de su metabolito N-óxido es aproximadamente del 99% y 97%, respectivamente.

El volumen de distribución de una dosis única de 500 microgramos de roflumilast es aproximadamente 2,9 L/kg. Debido a las propiedades fisicoquímicas, el roflumilast es rápidamente distribuido en los órganos y tejidos, incluyendo el tejido graso de ratones, hámsters y ratas. Una fase precoz de distribución con una marcada penetración en los

NYCOMED S.A.
JORGE FRANCISCO CRUZ
COORDINADOR TÉCNICO

NYCOMED S.A.
DR. JORGE DIEGO ESPINOSA
APROBADO



tejidos es seguida por una marcada fase de eliminación desde el tejido graso, muy probablemente debida a una pronunciada transformación del compuesto original en roflumilast N-óxido. Estos estudios efectuados en ratas con roflumilast radiomarcado también indican una escasa penetración a través de la barrera hematoencefálica. No existen evidencias de una acumulación específica ni de retención de roflumilast o de sus metabolitos en los órganos y en el tejido graso.

Biotransformación

El roflumilast es ampliamente metabolizado 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 de los seres humanos. El AUC plasmática del metabolito N-óxido es en promedio 10 veces mayor que el AUC plasmática del roflumilast. Por ello, se considera que el metabolito N-óxido es el que contribuye principalmente a la actividad inhibitoria de la PDE4 *in vivo*.

Los estudios realizados *in vitro* y los estudios clínicos de interacción indican que el metabolismo del roflumilast en su metabolito N-óxido se realiza a través de las isoenzimas CYP1A2 y 3A4. Teniendo en cuenta los resultados de estudios posteriores efectuados *in vitro* en microsomas hepáticos humanos, 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 ó 4A9/11. Por lo tanto, es poco probable que haya interacciones relevantes con sustancias metabolizadas por estas enzimas del citocromo P450. Además, los estudios *in vitro* han demostrado que el roflumilast no produce inducción de las isoenzimas CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19 ó 3A4/5 y sólo una inducción débil de la CYP 2B6.

Eliminación

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

Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio de roflumilast y de su metabolito N-óxido, con la administración de una dosis diaria, se alcanzan aproximadamente después de cuatro días en el caso del roflumilast y de seis días para el roflumilast N-óxido. Tras 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.

Linealidad / No-linealidad

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

Poblaciones especiales

En personas de edad avanzada, las mujeres y los individuos no caucásicos, la actividad inhibitoria total de la PDE4 se incrementó y disminuyó levemente en los fumadores. Ninguno de estos cambios fue considerado clínicamente relevante.

NYCOMED S.A.
JORGE FRANCISCO CRUZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO

NYCOMED S.A.
Dr. JORGE DIEGO ESPINOSA
APODERADO

1723



No se recomienda efectuar un ajuste de la dosis en estos pacientes.

En el caso de mujeres no fumadoras de raza negra puede darse una combinación de factores que puede conducir a un incremento en la exposición y a una intolerancia persistente al fármaco. En este caso el tratamiento con roflumilast debe ser revaluado (Véase: Precauciones y advertencias).

Insuficiencia renal

La actividad inhibitoria total de la PDE4 disminuyó en un 9% en los pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina 10-30 mL/min). No es necesario efectuar un ajuste de la dosis.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de DAXAS®, administrado a razón de una dosis diaria de 250 microgramos, fue estudiada en 8 pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada pertenecientes a las clases A y B de la escala Child-Pugh. En estos pacientes, la actividad inhibitoria total de la PDE4 se incrementó aproximadamente en un 20% en los casos de insuficiencia hepática Child-Pugh A y aproximadamente en un 90% en aquellos con insuficiencia hepática Child-Pugh B.

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

Es necesario tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh A (Véase: Posología y forma de administración). DAXAS® no debe administrarse a pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh B ó C) (Véase: Contraindicaciones).

Datos preclínicos de seguridad

No existen evidencias de un potencial efecto inmunotóxico, de sensibilización cutánea o fototóxico.

En ratas machos se observó una leve disminución de la fertilidad junto con toxicidad en el epidídimo. No se observó toxicidad en el epidídimo o alteraciones en los parámetros seminales en otras especies de roedores y en no roedores, incluyendo monos, a pesar de exposiciones más elevadas al fármaco.

En uno de los dos estudios de desarrollo embrifetal efectuados en ratas, se observó una mayor incidencia de osificación incompleta de los huesos craneales, con dosis que produjeron toxicidad materna.

En uno de los tres estudios de fertilidad y desarrollo embrifetal realizados en ratas, se observaron pérdidas post-implantación. Las pérdidas post-implantación no fueron observadas en conejos. En ratones se observó una prolongación de la gestación. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos.

La mayoría de los hallazgos más importantes observados en los estudios de seguridad farmacológica y toxicología se produjo con dosis y niveles de exposición superiores a los normales para el uso clínico del fármaco.

Estos hallazgos consistieron principalmente en manifestaciones gastrointestinales (vómitos, hipersecreción gástrica, erosiones gástricas e inflamación intestinal) y cardíacos (hemorragias focalizadas, depósitos de hemosiderina e infiltrado celular linfohistiocitario en la aurícula derecha en perros y descenso de la presión sanguínea e incremento de la frecuencia cardíaca en ratas, cobayos y perros).


NYCOMED S.A.
JORGE FRANCISCO CRUZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO


NYCOMED S.A.
DR. JORGE DIEGO ESPINOSA
APC DERIVADO

1723



En los estudios de toxicidad con dosis repetidas y en los estudios de potencial carcinogénico, se observaron efectos tóxicos específicos en la mucosa olfatoria de los roedores. Este efecto parece deberse a la presencia de ADCP (4-amino-3,5-dicloro-piridina) N-óxido, un intermediario específicamente formado en la mucosa olfatoria de los roedores, con una especial afinidad de unión en estas especies (ratón, rata y hámster).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis recomendada es de un comprimido recubierto de 500 microgramos de roflumilast una vez por día. Puede ser preciso administrar DAXAS® durante varias semanas para alcanzar su efecto (Véase: Propiedades farmacodinámicas). DAXAS® ha sido estudiado en investigaciones clínicas de hasta un año de duración.

Poblaciones especiales

Población geriátrica (65 años o mayores)

No es necesario efectuar ajustes en la dosis.

Insuficiencia renal

No es necesario efectuar ajustes en la dosis.

Insuficiencia hepática

Los datos clínicos obtenidos con el empleo de DAXAS® en pacientes con insuficiencia hepática leve clase A según la escala Child-Pugh son insuficientes como para recomendar un ajuste de la dosis (Véase: Farmacocinética). Por lo tanto, DAXAS® debe ser utilizado con precaución en estos pacientes. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave de clase B o C según la escala Child-Pugh no deben tomar DAXAS® (Véase: Contraindicaciones).

Población pediátrica

No es pertinente el empleo de DAXAS® en pacientes pediátricos (menores de 18 años).

Forma de administración

Para uso por vía oral.

Los comprimidos recubiertos deben ser ingeridos con agua y administrados diariamente a la misma hora. El comprimido recubierto puede tomarse con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al roflumilast o a cualquiera de los excipientes de la formulación (Véase: "Fórmula"). Insuficiencia hepática moderada o severa (clase B o C según la escala Child-Pugh).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Se debe informar a todos los pacientes sobre los riesgos de DAXAS® y las precauciones que deben tomarse para un uso seguro. Antes de comenzar el tratamiento con DAXAS® se les debe dar una tarjeta del paciente.

Medicamentos de rescate

NYCOMED S.A.
JORGE FRANCISCO CRUZ
COORDINADOR TÉCNICO

NYCOMED S.A.
DR. JORGE DIEGO ESPINOSA
APODERADO



El roflumilast es un antiinflamatorio indicado para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC severa asociada con bronquitis crónica, en pacientes adultos con un historial de exacerbaciones frecuentes, para ser administrado como una terapia adicional a un tratamiento broncodilatador. 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 con mayor frecuencia una pérdida del peso corporal en los pacientes tratados con DAXAS® en comparación con aquellos que recibieron placebo. A los tres meses de interrumpir el tratamiento con DAXAS®, la mayoría de los pacientes recuperó el peso perdido.

En los pacientes con peso inferior al normal, el peso corporal debe ser controlado en cada visita. Se debe advertir a los pacientes que deben controlar regularmente su peso. En caso de observarse una pérdida de peso clínicamente relevante y sin explicación, debe interrumpirse la administración de DAXAS® y efectuar el seguimiento del peso del paciente.

Condiciones clínicas especiales

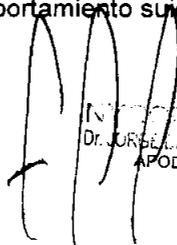
Debido a la falta de experiencia relevante, el tratamiento con DAXAS® no debe iniciarse o debe interrumpirse el tratamiento actual con DAXAS® en el caso de pacientes con enfermedades inmunológicas severas (p.ej.: infección por VIH, esclerosis múltiple, lupus eritematoso, leucoencefalopatía multifocal progresiva), enfermedades infecciosas agudas graves, carcinomas (excepto el carcinoma de células basales), o en pacientes tratados con fármacos inmunosupresores (p.ej.: metotrexato, azatiopirina, infliximab, etenecept o corticosteroides orales administrados por un tiempo prolongado, excepto la administración de corticosteroides sistémicos a corto plazo). La experiencia en pacientes con infecciones latentes, tales como tuberculosis, hepatitis viral, infección viral por herpes y herpes zoster es limitada.

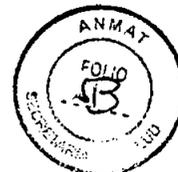
No se ha estudiado el uso de DAXAS® en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (grados 3 y 4 según la NYHA) y, por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en este tipo de pacientes.

Trastornos psiquiátricos

El tratamiento con DAXAS® 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: Eventos adversos / Reacciones tóxicas). Por lo tanto, se deben evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de iniciar o continuar un tratamiento con DAXAS® si los pacientes informan síntomas psiquiátricos existentes o previos al tratamiento o si se prevé el tratamiento con otros medicamentos con posibilidad de causar alteraciones psiquiátricas. Se debe instruir a los pacientes para que informen a su médico la aparición de cualquier cambio en el comportamiento o humor y sobre cualquier ideación suicida. Además, DAXAS® no está recomendado en pacientes con historial de depresión asociada con ideación o comportamiento suicida.


NYCOMED S.A.
JORGE FRANCISCO CRUZ
CO-DIRECTOR TECNICO


NYCOMED S.A.
Dr. JORGE DIEGO ESPINOSA
APODERADO



1723

Intolerancia persistente

Aunque las reacciones adversas tales como diarrea, náuseas, dolor abdominal y cefalea se observan principalmente durante de las primeras semanas de tratamiento, en la mayoría de los casos se resuelven al continuar con el mismo. El tratamiento con DAXAS® deberá reevaluarse en caso de observarse una intolerancia persistente. Esto puede ocurrir en poblaciones especiales que pueden tener una mayor exposición al fármaco, tales como mujeres de raza negra no fumadoras (Véase: Farmacocinética) 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).

Teofilina

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

Lactosa

DAXAS® contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp o mal absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Embarazo

Los datos existentes sobre el empleo de roflumilast en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios efectuados en animales han mostrado toxicidad reproductiva (Véase: Datos preclínicos de seguridad). No se recomienda el empleo de DAXAS® durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no estén utilizando anticonceptivos. Se ha demostrado que el roflumilast atraviesa la barrera placentaria en ratas preñadas.

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. DAXAS® no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

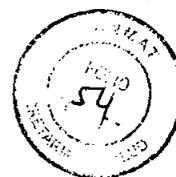
En un estudio sobre espermatogénesis humana, la administración de 500 microgramos de roflumilast no tuvo efecto en los parámetros seminales o en las hormonas reproductivas durante los tres meses de tratamiento ni en los tres meses siguientes una vez terminado.

Efecto sobre la capacidad para la conducción de vehículos y el manejo de maquinaria

DAXAS® no tiene influencia sobre la capacidad para la conducción de vehículos o el manejo de maquinaria.


NYCOMED S.A.
JORGE FRANCISCO CRUZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO


NYCOMED S.A.
CALLE 100 N. # 100-100
BOGOTÁ, COLOMBIA



INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los estudios de interacción sólo han sido efectuados en adultos.

El paso principal en el metabolismo del roflumilast es la N-oxidación del roflumilast en roflumilast N-óxido mediante las CYP3A4 y CYP1A2. Tanto el roflumilast como el roflumilast N-óxido tienen una actividad inhibitoria intrínseca sobre la fosfodiesterasa 4 (PDE4). Por consiguiente, luego de la administración de roflumilast, se considera que la inhibición total de la PDE4 es el efecto combinado de roflumilast y roflumilast N-óxido.

En los estudios clínicos de interacción con los inhibidores de la CYP3A4, tales como la eritromicina y el ketoconazol, se ha demostrado un incremento del 9% en la actividad inhibitoria total de la PDE4 (es decir, la exposición total al roflumilast y el 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 mostrado incrementos de la actividad inhibitoria total de la PDE4 del 59%, 25% y 47%, respectivamente. La asociación de DAXAS® con estas sustancias activas puede ocasionar un aumento de la exposición y una intolerancia persistente. En este caso, el tratamiento con DAXAS® debe ser revaluado. (Véase: Precauciones y advertencias).

La administración de rifampicina, un inductor del citocromo P450, produjo una reducción de la actividad inhibitoria total de la PDE4 de aproximadamente 60%. En consecuencia, el uso de potentes inductores del citocromo P450 (p.ej.: fenobarbital, carbamazepina, fenitoína) puede reducir la eficacia terapéutica del roflumilast.

La administración concomitante con teofilina produjo un aumento del 8% en la actividad inhibitoria total de la PDE4 (Véase: Precauciones y advertencias). En un estudio de interacción con un anticonceptivo oral que contenía gestodeno y etinilestradiol, la actividad inhibitoria total de la PDE4 se incrementó en un 17%.

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 del roflumilast o la del derivado N-óxido.

EFFECTOS ADVERSOS. REACCIONES TÓXICAS

En los estudios clínicos efectuados en pacientes con EPOC, aproximadamente el 16% de los enfermos experimentó reacciones adversas con el roflumilast (en comparación con el 5% de los tratados con placebo). Las reacciones adversas más frecuentes notificadas fueron: diarrea (5,9%), pérdida de peso corporal (3,4%), náuseas (2,9%), dolor abdominal (1,9%) y cefalea (1,7%). 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 con la continuación del tratamiento.

En la tabla siguiente, las reacciones adversas se clasifican 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 < 1.000); 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 severidad

NYCOMED S.A.
JORGE FRANCISCO CRUZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO

NYCOMED S.A.
Dr. JORGE DIEGO ESPINOSA
APODERADO



Tabla 1. Reacciones adversas con roflumilast en los estudios clínicos en EPOC

Frecuencia	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Sistema - Órgano			
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos			Ginecomastia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Pérdida de peso. Pérdida de apetito		
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Ansiedad	Depresión Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Temblor Vértigo Mareos	Disgeusia
Trastornos cardíacos		Palpitaciones	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Infecciones del tracto respiratorio (excluida neumonía)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Dolor abdominal	Gastritis Vómitos Reflujo gastroesofágico Dispepsia	Hematoquezia Constipación
Trastornos hepatobiliares			Aumento de la GGT. Aumento de la AST
Trastornos de la piel y el tejido celular subcutáneo		Rash	Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Espasmos musculares y debilidad Mialgia Dorsalgia	Aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK)
Trastornos generales y patologías en el lugar de la administración		Malestar Astenia Fatiga	

En los estudios clínicos rara vez se informaron casos de ideación y comportamiento suicida, incluyendo el suicido consumado. Se debe instruir a los pacientes para que comuniquen a su médico la aparición de cualquier ideación suicida. (Véase: Precauciones y advertencias).

NYCOMED S.A.
JORGE FRANCISCO CRUZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO

NYCOMED S.A.
DR. JORGE MENDOZA ESPINOSA
AFICERADO

1723



ANTAGONISMOS Y ANTIDOTISMOS

No se conocen hasta el presente

SOBREDOSIFICACIÓN

En los estudios de fase I, luego de la ingestión de una dosis por vía oral de 2.500 microgramos y de una dosis única de 5.000 microgramos (diez veces la dosis recomendada), se observó un aumento de la incidencia de los siguientes síntomas: cefalea, trastornos gastrointestinales, mareos, palpitaciones, sensación de vértigo, sudores e hipotensión arterial.

En caso de sobredosificación se recomienda instaurar las medidas apropiadas de apoyo. Debido a la elevada unión del roflumilast con las proteínas plasmáticas, no es probable que la hemodiálisis constituya un método eficaz para su eliminación. Se desconoce si el roflumilast es dializable mediante diálisis peritoneal.

En la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648/658-7777.

Optativamente con otros Centros de Intoxicaciones.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

PRESENTACIONES

Envases con 10, 30 y 90 comprimidos recubiertos.

DAXAS® se presenta en forma de comprimidos con forma de "D" recubiertos con una película de color amarillo, marcados con una "D" en una de sus caras.

CONSERVACIÓN

Conservar a una temperatura inferior a 30°C

CODIGO ATC: R03DX07

Fecha de la última revisión del texto:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°:

Director Técnico: Silvia G. Peretto - Farmacéutica

Elaborado en: Nycomed GmbH -Betriebsstätte Oranienburg
Lehnitzstrasse 70-98-165 Oranienburg - Alemania

Importado por:

NYCOMED S.A.

Trenador 4890 - Buenos Aires- Argentina.

NYCOMED S.A.
JORGE FRANCISCO CRUZ
COORDINADOR TÉCNICO

NYCOMED S.A.
DR. JOSE FRANCISCO ROSA
AFUQUENADO

1723



PROYECTO DE ROTULO

Industria Alemana

Envases con 10 comprimidos recubiertos

DAXAS®

ROFLUMILAST 0,500 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Roflumilast	0,500 mg
Lactosa monohidrato.....	198,640 mg
Almidón de maíz.....	53,560 mg
Povidona (K90).....	3,900 mg
Estearato de magnesio.....	2,600 mg
Hipromelosa 2910.....	3,000 mg
Macrogol 4000.....	4,000 mg
Dióxido de titanio (E171).....	1,250 mg
Oxido de hierro amarillo (E172).....	0,250 mg

Posología y modo de administración: Ver folleto interno

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

PRESENTACIONES

Nota: Idéntico texto llevarán las presentaciones con 30 y 90 comprimidos recubiertos.

DAXAS® se presenta en forma de comprimidos con forma de "D" recubiertos con una película de color amarillo, marcados con una "D" en una de sus caras.

CONSERVACIÓN

Conservar a una temperatura inferior a 30°C

Fecha de la última revisión del texto:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

Lote/Partida N°:

Fecha de vencimiento:


NYCOMED S.A.
 JORGE FRANCISCO
 CO-DIRECTOR TÉCNICO


NYCOMED S.A.
 Dr. JORGE DIEGO ESPINOSA
 APODERADO

1723



Director Técnico: Silvia G. Peretto – Farmacéutica

Elaborado en: Nycomed GmbH -Betriebsstätte Oranienburg
Lehnitzstrasse 70-98-165 Oranienburg - Alemania

Importado por:
NYCOMED S.A.
Tronador 4890 – Buenos Aires- Argentina.


NYCOMED S.A.
JORGE FRANCISCO CHELIZ
CO-DIRECTOR TÉCNICO


NYCOMED S.A.
Dr. JORGE DI FRANCO
AFULTRALO