



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

DISPOSICIÓN N° 1706

BUENOS AIRES, 20 MAR 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-020933-12-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C. 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 Registro.

5



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

DISPOSICIÓN N° 1706

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.

Por ello;



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

DISPOSICIÓN N° 1706

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 LEMAST 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 LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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 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 inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá



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

DISPOSICIÓN N° 1706

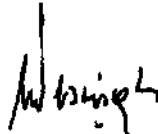
notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

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. Inscribáse 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°:1-0047-0000-020933-12-3

DISPOSICIÓN N°: **1706**


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 Nº: **1706**

Nombre comercial: LEMAST

Nombre/s genérico/s: ROFLUMILAST

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: AVENIDA BOYACA Nº 237/41, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: LEMAST.

Clasificación ATC: R03DX07.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA SEVERA (EPOC) (FEV1 POST-BRONQUIODILATADOR MENOR AL 50% DEL VALOR NORMAL) EN PACIENTES ADULTOS CON UN HISTORIAL DE EXACERBACIONES FRECUENTES, COMO TERAPIA ADICIONAL A UN TRATAMIENTO CON BRONCODILATADORES.



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

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 2.5 mg, LACTOSA 182.250 mg, TALCO 2 mg, POLIETILENGLICOL 6000 0.875 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 3.75 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.250 mg, POVIDONA K 30 8.875 mg, BIOXIDO DE TITANIO 1.9 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 2.1 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 12.5 mg, ALMIDON DE MAIZ 40 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 30, 60, 90, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

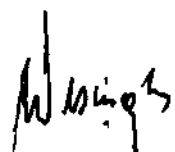
Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 30, 60, 90, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C PROTEGER DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº: **1706**


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° 1706


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°: 1-0047-0000-020933-12-3

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 1706, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: LEMAST

Nombre/s genérico/s: ROFLUMILAST

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: AVENIDA BOYACA N° 237/41, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: LEMAST.

Clasificación ATC: R03DX07.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE



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

MANTENIMIENTO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA SEVERA (EPOC) (FEV1 POST-BRONQUIODILATADOR MENOR AL 50% DEL VALOR NORMAL) EN PACIENTES ADULTOS CON UN HISTORIAL DE EXACERBACIONES FRECUENTES, COMO TERAPIA ADICIONAL A UN TRATAMIENTO CON BRONCODILATADORES.

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 2.5 mg, LACTOSA 182.250 mg, TALCO 2 mg, POLIETILENGLICOL 6000 0.875 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 3.75 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.250 mg, POVIDONA K 30 8.875 mg, BIOXIDO DE TITANIO 1.9 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 2.1 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 12.5 mg, ALMIDON DE MAIZ 40 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 30, 60, 90, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 30, 60, 90, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.



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

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C PROTEGER DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C. el Certificado N°
▶ **57058**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los ____ días del mes de
20 MAR 2013 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de
la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **1706**

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

✓

1706



DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93

RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92

ARTICULO 3° - INCISO c) PROYECTO DE ROTULO

PROYECTO DE ROTULO

LEMAST

ROFLUMILAST, 0,500 mg

Comprimidos recubiertos

Fecha de vencimiento:

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 10 comprimidos recubiertos.

Fórmula:

Cada comprimido recubierto x 0,5 mg. contiene:

ROFLUMILAST	0,500 mg
Excipientes	
Lactosa	182,250 mg
Croscarmelosa sódica	12,500 mg
Povidona K-30	8,875 mg
Almidón de maiz	40,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	3,750 mg
Estearato de magnesio	2,500 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E15	2,100 mg
Polietilenglicol 6000	0,875 mg
Bióxido de titanio	1,900 mg
Talco	2,000 mg
Oxido de hierro amarillo	0,250 mg

Posología: ver prospecto interno.

Forma de conservación:

- Conservar en lugar fresco y seco a temperatura ambiente inferior a 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCIA
APODERADA

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TECNICO
MAT. PROF. 1983

rab

1706



Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Precio de venta: \$

Certificado N°

Lote N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 15, 30, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

rah

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES MARTINA GARCIA
FARMACÉUTICA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.027

1706



DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93

RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92

ARTICULO 3° - INCISO c) PROYECTO DE ROTULO

PROYECTO DE ROTULO

LEMAST

ROFLUMILAST, 0,500 mg

Comprimidos recubiertos

Fecha de vencimiento:

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 500 comprimidos recubiertos.

Fórmula:

Cada comprimido recubierto x 0,5 mg. contiene:

ROFLUMILAST	0,500 mg
Excipientes	
Lactosa	182,250 mg
Croscarmelosa sódica	12,500 mg
Povidona K-30	8,875 mg
Almidón de maíz	40,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	3,750 mg
Estearato de magnesio	2,500 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E15	2,100 mg
Polietilenglicol 6000	0,875 mg
Bióxido de titanio	1,900 mg
Talco	2,000 mg
Oxido de hierro amarillo	0,250 mg

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Posología: ver prospecto interno.

Forma de conservación:

- Conservar en lugar fresco y seco a temperatura ambiente inferior a 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCIA
ABUQUERQUE

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TECNICO
MAT. PAB. 11.937

rab

1706



Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°

Lote N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 1.000 comprimidos recubiertos.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES BORTANA GARCIA
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11137

rab

1706



DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93
RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92
ARTICULO 3° - INCISO d) PROYECTO DE PROSPECTO

PROYECTO DE PROSPECTO

LEMAST

ROFLUMILAST, 0,500 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Fórmula:

Cada comprimido recubierto x 0,5 mg. contiene:

ROFLUMILAST 0,500 mg

Excipientes

Lactosa 182,250 mg

Croscarmelosa sódica 12,500 mg

Povidona K-30 8,875 mg

Almidón de maíz 40,000 mg

Dióxido de silicio coloidal 3,750 mg

Estearato de magnesio 2,500 mg

Hidroxipropilmetilcelulosa E15 2,100 mg

Poliethylenglicol 6000 0,875 mg

Dióxido de titanio 1,900 mg

Talco 2,000 mg

Oxido de hierro amarillo 0,250 mg

Acción Terapéutica: roflumilast es un fármaco 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: está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa (EPOC) (FEV1 post-broncodilatador menor al 50% del valor normal) en pacientes adultos, con un historial de exacerbaciones frecuentes, como terapia adicional a un tratamiento con broncodilatadores.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ROSANA GARCIA
XRODERADA

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

rab

Acción Farmacológica**Propiedades farmacodinámicas****Mecanismo de acción**

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

El roflumilast actúa con igual potencia 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 mejora la disfunción leucocitaria asociada a la EPOC 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 y granzima B. En pacientes con EPOC, el roflumilast disminuye el número de 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 de un año de duración y en dos estudios de seis meses de duración se distribuyeron al azar y trataron 4.768 pacientes, de los cuales 2.374 fueron tratados con roflumilast.

El diseño de estos estudios se efectuó en grupos paralelos, doble ciego controlados con placebo.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES AUSTIANA GARCIA
ABONERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

DR. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 1973

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 al menos una exacerbación documentada el año previo, y con síntomas en el período basal según lo determinado por la puntuación para la tos y el esputo.

En un análisis combinado de los resultados de los estudios se demostró que la administración de 500 microgramos de roflumilast una vez por día mejoró en forma significativa la función pulmonar en comparación con el placebo, en un promedio 48 mL (FEV1, post-broncodilatador).

La mejoría de la función pulmonar fue evidente en la primera visita luego de 4 semanas de tratamiento y se mantuvo durante un año. 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% ($p=0,0003$).

En el subgrupo de pacientes con historial de exacerbaciones frecuentes (por lo menos 2 durante el último año), la reducción del riesgo relativo del 21,3%. En pacientes con EPOC moderada, el roflumilast no redujo en forma significativa el número de exacerbaciones en comparación con el placebo.

En otros dos estudios de un año de duración se incluyó y distribuyó al azar a un total de 2.690 pacientes. En estos estudios no fue criterio de inclusión que los pacientes tuvieran un historial de bronquitis crónica ni de exacerbaciones de la EPOC. La administración de 500 microgramos de roflumilast 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 incidencia de eventos adversos fue independiente del tratamiento concomitante con corticosteroides inhalados.

En dos estudios de seis meses de duración 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 con obstrucción no

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.C.

INES ARIANA GARCIA
APROBADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TECNICO
MAT. PROF. II GRADO

117 0 6



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 (salmeterol o tiotropio). En los dos estudios, el FEV1 pre-broncodilatador mejoró significativamente en 49 mL por encima del efecto broncodilatador del tratamiento concomitante con salmeterol y en 80 mL por encima del tratamiento concomitante con tiotropio.

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

Luego de administrar por vía oral una dosis de 500 microgramos la biodisponibilidad absoluta del roflumilast, es 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 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

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INÉS ADRIANA GARCÍA
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11 232

rab

ratones, hámsters y ratas. Una fase precoz de distribución con una gran penetración tisular es seguida por una marcada fase de eliminación desde el tejido graso, 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 P 450) 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

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.

INES ADRIANA GARCIA
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TECNICO
MAY. PROF. (1987)

rub

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 dosis dependiente 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.

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 evaluado (ver Precauciones y advertencias)

Insuficiencia renal

La actividad inhibitoria total de la PDE4 disminuyó en un 90% en los pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina 10-30 mL/min). No es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de roflumilast, administrado a razón de una dosis diaria de 250 microgramos, fue estudiada en 8 pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada pertenecientes a la clase 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 roflumilast 250 microgramos y 500 microgramos en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCIA
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 12 007

Es necesario tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh A (ver Posología y forma de administración). Roflumilast no debe administrarse a pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh B ó C) (ver 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 seminales en otras especies incluyendo monos, a pesar de exposiciones más elevadas al fármaco.

En uno de los dos estudios de desarrollo embriofetal 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 embriofetal 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 toxicológica 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 cardíacas (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).

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,

rab

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INÉS ADRIANA GARCÍA
ARQUERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAY 1960 - 11.01

rata y hámster).

Posología y Modo de administración: la dosis recomendada es de un comprimido recubierto de 500 microgramos de roflumilast una vez por día. Puede ser preciso administrar roflumilast durante varias semanas para alcanzar su efecto (*ver Propiedades farmacodinámicas*). Roflumilast ha sido estudiado en investigaciones clínicas de hasta un año de duración.

Poblaciones especiales

Población geridátrica (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 roflumilast en pacientes con insuficiencia hepática leve clase A según la escala Child-Pugh son insuficientes como para recomendar un ajuste de la dosis (*ver Farmacocinética*). Por lo tanto, roflumilast 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 roflumilast (*ver Contraindicaciones*)

Población pediátrica

No es pertinente el empleo de roflumilast 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. 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 roflumilast y las precauciones que deben tomarse para su uso seguro.

rab

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.

INES ABRIANA GARCIA
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.

Dr. RICARDO FELIPE COSTA
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAY. 1998 - 1999

Antes de comenzar el tratamiento con roflumilast se les debe dar una tarjeta del paciente.

Medicamentos de rescate

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 un 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 roflumilast en comparación con aquellos que recibieron placebo. A los tres meses de interrumpir el tratamiento con roflumilast, 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 si explicación, debe interrumpirse la administración de roflumilast y efectuar el seguimiento del peso del paciente.

Condiciones clínicas especiales

Debido a la falta de experiencia relevante, el tratamiento con roflumilast no debe iniciarse o debe interrumpirse el tratamiento actual con roflumilast en el caso de pacientes con enfermedades inmunológicas severas (por ej.: infección por HIV, 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 (por ej.: metotrexato, azatiopirina, infliximab, etanercept 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.

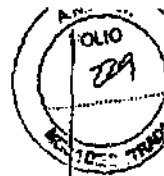
No se ha estudiado el uso de roflumilast en pacientes con insuficiencia cardíaca

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES AURIANA GARCIA
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11 251



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 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 suicido consumado (*ver Reacciones adversas/Reacción tóxicas*). Por lo tanto, se deben evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de iniciar o continuar un tratamiento con roflumilast si los pacientes informan síntomas psiquiátricos existentes o previos al tratamiento o si se prevé el tratamiento con otros medicamentos con potenciabilidad para 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, roflumilast no está recomendado en pacientes con historial de depresión asociada con ideación o comportamiento suicida.

Intolerancia persistente

Aunque las reacciones adversas tales como diarrea, náuseas, dolor abdominal y cefalea se observan principalmente durante las primeras semanas de tratamiento, en la mayoría de los casos se resuelven al continuar con el mismo. El tratamiento con roflumilast 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 (*ver Farmacocinética*) o en pacientes con tratamiento concomitante con el inhibidor de la CYP1A2, fluvoxamina o inhibidores duales de la CYP3A4/1A2 enoxacina y cimetidina (*ver 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

Roflumilast contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES MARIANA GARCIA
MPODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. (1.987)

galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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 CYP 1A2. 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 a 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 roflumilast con estas sustancias activas puede ocasionar un aumento de la exposición y una intolerancia persistente. En este caso, el tratamiento con roflumilast debe ser revaluado (*ver 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 (por 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 (*ver Precauciones y advertencias*). En un estudio de interacción con un anticonceptivo oral que contenía gestodeno y etinilestadiol, 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

raB

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ARIANA GARCIA
APOSEBADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAY. 2000. 1.º P.º

hidróxido de magnesio) no alteró la absorción o la farmacocinética del roflumilast o la del derivado N-óxido.

Embarazo: los datos existentes sobre el empleo de roflumilast en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios efectuados en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver datos preclínicos de seguridad). No se recomienda el empleo de roflumilast 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. Roflumilast 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.

Uso pediátrico: no es pertinente el empleo de roflumilast en pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Reacciones adversas: 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).

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.

MES ADRIANA GARCIA
MODERADA

DR. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
RMT PROF. 11.637

rab

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

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

Frecuencia Sistema - Órgano	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	
Trastornos Endócrinos			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	Tembor Vértigo Mareos	Disgeusia
Trastornos cardiacos		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 tejido celular subcutáneo		Rash	Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Espasmos musculares y debilidad Mialgia Dorsalgia	Aumento de la creatinina 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 (ver *Precauciones y advertencias*).

Antagonismos y antidotismos

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCIA
GOBERNADA

DR. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 47.33

1706



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, vértigo, sudor 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

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

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Presentación: envases con 10, 15, 30, 60, 90, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Fecha de última revisión: .../.../...

Forma de conservación:

- Conservar en lugar fresco y seco a temperatura ambiente inferior a 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

rab

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCIA
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.002