DISPOSICIÓN N° 1905

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos
ANMAT

BUENOS AIRES, **25 DE MARZO DE 2014.-**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0001-000216-13-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO DOSA 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 3º del Decreto Nº 150/92 (t.o. 1993).

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

DISPOSICIÓN N° 1905

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos
ANMAT

Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcriptos 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 LABORATORIO DOSA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

DISPOSICIÓN N° 1905

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos
ANMAT

especialidad medicinal de nombre comercial ROFLUMILAST DOSA 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°.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 25/04/2013 12:28:40, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF - 15/01/2014 12:17:35, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 15/01/2014 12:17:35, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF.

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

DISPOSICIÓN N° 1905

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

en él.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscríbase 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 Nº 1-0047-0001-000216-13-6

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -

PROYECTO DE PROSPECTO

ROFLUMILAST DOSA

ROFLIMILAST 0,50mg

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina | Venta bajo receta

Composición cuali-cuantitativa:

Cada comprimido recubierto de ROFLUMILAST DOSA contiene:

Roflumilast	0,50mg
Lactosa monohidrato	198,5mg
Povidona K-90	4,0mg
Almidón de Maíz	50,0mg
Estearato de Magnesio	2,50mg
Laca aluminica amarillo ocaso	0,15mg
Opadry II White	2,00mg

Acción Terapeutica:

ROFLUMILAST DOSA es un fármaco antiinflamatorio no-esteroide, inhibidor de la fosfodiesteresa 4 (PDE4), para el tratamiento tanto de la inflamación sistémica como pulmonar asociadas a la enfermeda obstructiva crónica (EPOC)

Indicaciones

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Propiedades farmacológicas

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

Mecanismo de acción: Roflumilast es un inhibidor de la PDE4, un agente antiinflamatorio no esteroideo, diseñado para actuar tanto sobre la inflamación sistémica como pulmonar asociadas a la EPOC. El mecanismo de acción es la inhibición de la PDE4, la principal enzima metabolizante del adenosín monofosfato cíclico (AMPc) que se encuentra en células estructurales e inflamatorias, importantes en la patogénesis de la EPOC. Roflumilast actúa con potencia similar sobre las variantes de empalme de la PDE4A, 4B y 4D en el rango nanomolar. La afinidad por las variantes de empalme de PDE4C es de 5 a 10 veces inferior. Este mecanismo de acción y tipo de selectividad también corresponde a roflumilast N-óxido, que es el metabolito activo de roflumilast.

Efectos farmacodinámicos

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

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

Eficacia clínica

En dos estudios confirmatorios iguales de un año de duración (M2-124 y M2-125) y dos estudios complementarios de seis meses de duración (M2-127 y M2-128), se aleatorizaron y trataron un total de 4.768 pacientes. De estos pacientes 2.374 fueron tratados

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

con Roflumilast. El diseño de estos estudios fue de grupos paralelos, doble ciego y controlados con placebo.

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

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

La reducción de exacerbaciones moderadas o graves, con Roflumilast y LABA comparada con placebo y LABA fue de un promedio del 21% (p=0,0011). Respectivamente la reducción de exacerbaciones observadas en pacientes sin tratamiento concomitante con

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

LABA fue de un promedio del 15% (p=0,0387). El número de pacientes que falleció debido a cualquier causa fue igual en los tratados con placebo o con roflumilast (42 muertes en cada grupo; 2,7% en cada grupo; análisis combinado).

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

Dos estudios complementarios de seis meses de duración (M2-127 y M2-128) incluyeron a pacientes con un historial de EPOC de al menos 12 meses previos al comienzo del estudio. En ambos estudios participaron pacientes moderados a graves con obstrucción no reversible de las vías respiratorias y un VEMS entre el 40% y el 70% del previsto. Se añadió roflumilast o placebo al tratamiento continuo con un broncodilatador de acción prolongada, en particular salmeterol en el estudio M2-127 o tiotropio en el estudio M2-128. En los dos estudios de seis meses, el VEMSpre-broncodilatador mejoró significativamente en 49 ml (variable principal, p<0,0001) por encima del efecto broncodilator 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 han realizado estudios que comparen Roflumilast frente a la combinación de agonistas beta de acción prolongada y corticoesteroides inhalados o en los que se añadan a la combinación de agonistas beta de acción prolongada mas corticoesteroides inhalados.

Población pediátrica

La Agencia Europea del Medicamento no ha exigido presentar los resultados de los estudios con Roflumilast en todas las subseries de población pediátrica con enfermedad

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

pulmonar obstructiva crónica (Ver Posología y formas de administración, información en uso pediátrico).

Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de roflumilast tras una dosis oral de 500 microgramos es aproximadamente del 80%. Las concentraciones plasmáticas máximas de roflumilast normalmente se producen aproximadamente una hora después de ingerir la dosis (en un rango de entre 0,5 y 2 horas) en ayunas. Las concentraciones máximas del metabolito N-óxido se alcanzan aproximadamente después de ocho horas (en un rango de 4 y 13 horas). La ingesta de alimentos no afecta la actividad inhibidora total de la PDE4, pero retrasa en una hora el tiempo necesario hasta lograr la concentración máxima (tmax) de roflumilast y reduce la Cmax en aproximadamente un 40%. Sin embargo, la Cmax y el tmax de roflumilast N-óxido no se ven afectados.

Distribución

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Biotransformación

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

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

Eliminación

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

Linealidad/No linealidad

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

Grupos especiales de pacientes

En pacientes ancianos, mujeres y no caucásicos, se incrementó la actividad inhibidora total de la enzima PDE4. Esta actividad disminuyó ligeramente entre los fumadores.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Ninguno de estos cambios se consideraron clínicamente relevantes. No se recomienda ningún ajuste de dosis en estos pacientes. Una combinación de factores como , mujeres no fumadoras, de raza negra, puede llevar a un incremento de la exposición y a una intolerancia persistente. En este caso, se deberá volver a evaluar el tratamiento con Roflumilast (ver Advertencias y precauciones)

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de una dosis diaria de 250 µg de Roflumilast se evaluó en 8 pacientes con insuficiencia hepática entre leve y moderada, pertenecientes a las clases A y B de la escala de Child-Pugh. En estos pacientes el total de la actividad inhibidora de la PDE4 se incrementó en un 20% en los pacientes con Child-Pugh A y un 90% en los pacientes con Child-Pugh B. La simulación sugirió proporcionalidad de dosis entre Roflumilast 250 y 500 microgramos en pacientes con insuficiencia hepática entre leve y moderada. Pacientes con Child-Pugh A deben tener precaución (ver Posología y forma de administración).

Pacientes con insuficiencia hepática entre moderada y grave, pertenecientes a las clases B o C de Child-Pugh no deberán tomar Roflumilast (Ver Contraindicaciones).

Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

En uno de los dos estudios de desarrollo embriofetal realizados en ratas, se observó una incidencia mayor de osificación incompleta de los huesos del cráneo a una dosis que produce toxicidad materna. En uno de los tres estudios que se realizaron en ratas sobre fertilidad y desarrollo embriofetal, se observaron pérdidas post-implantación. En

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

conejos, no se detectaron dichas pérdidas post-implantación. En ratones, se observó una prolongación de la gestación.

No se conoce el alcance de estas observaciones en humanos.

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

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

Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es de 1 comprimido de Roflumilast Dosa por día. (Roflumilast 0,50mg/comprimido)

Puede ser necesario tomar Roflumilast Dosa durante varias semanas para alcanzar su efecto (ver Propiedades Farmacodinamicas) . Roflumilast se ha estudiado en ensayos clínicos de hasta un año de duración.

Población especial

Población de edad avanzada (de 65 años en adelante)

No requiere de ajuste de dosis.

Insuficiencia renal

No requiere de ajuste de dosis.

Insuficiencia hepática

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Los datos clínicos con Roflumilast en pacientes con insuficiencia hepática leve de clase A según la escala Child-Pugh no son suficientes para recomendar un ajuste de dosis (Ver Propiedades Farmacocineticas) y por ello se debe utilizar Roflumilast con precaución en estos pacientes.
Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave de clase B o C según la escala Child-Pugh no deberán tomar Roflumilast (Ver Contraindicaciones).

Población pediátrica
El uso de Roflumilast en población pediátrica no es relevante (menores de 18 años).

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

Contraindicaciones
Hipersensibilidad a roflumilast o alguno de sus excipientes.
Insuficiencia hepática moderada o grave (clase B o C según la escala Child-Pugh).

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

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

Pérdida de peso
En los estudios de un año de duración (M2-124, M2-125), se observó una pérdida de peso más frecuente en pacientes tratados con Roflumilast en comparación con los pa-

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

cientes tratados con placebo. A los tres meses de interrumpir el tratamiento con Roflumilast, la mayoría de los pacientes recuperaron el peso perdido.
En pacientes con peso inferior a lo normal se deberá comprobar su peso en cada visita. Se aconseja a los pacientes una revisión regular del peso. En caso de una pérdida de peso clinicamente relevante y sin explicación se deberá interrumpir la ingesta de Roflumilast y se realizará un seguimiento del peso del paciente.

Condiciones clínicas especiales

Debido a la falta de experiencia, no se deberá iniciar el tratamiento con Roflumilast o se deberá interrumpir el tratamiento actual con Roflumilast en el caso de pacientes con enfermedades inmunológicas graves (ej. infección por VIH, esclerosis múltiple, lupus eritematoso, leucoencefalopatía multifocal progresiva), enfermedades infecciosas agudas y graves, pacientes oncológicos (excepto los pacientes con carcinoma de células basales), o pacientes tratados con medicamentos inmunosupresores (ej.: Metotrexato, azatioprina, infliximab, etanercept, o corticoides orales tomados durante un tiempo prolongado; excepto los corticosteroides sistémicos de acción corta). La experiencia en pacientes con infecciones latentes como tuberculosis, infección viral por herpes y herpes zostes es limitada.
No se ha estudiado su uso 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 uso de Roflumilast está asociado con un incremento en el riesgo de sufrir trastornos psiquiátricos tales como insomnio, ansiedad, nerviosismo y depresión. En los ensayos clínicos se han observado en casos raros ideación y comportamiento suicida, incluyendosuicidio llevado a término (ver sección 4.8). Por lo tanto, se deben evaluar cuidadosamente los beneficios y riesgos de comenzar o continuar el tratamiento con Roflumilast, si los pacientes informan sobre alguno de estos síntomas psiquiátricos existentes o previos al tratamiento o en el caso de tratamientos concomitantes con otros medicamentos con posibilidades de causar alteraciones psiquiátricas esperadas.Se debe instruir a los pacientes a notificar a sus prescriptores sobre cualquier cambio en el comportamiento o humor y sobre cualquier ideación o comportamiento suicida. Por otra

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

parte, Roflumilast no está recomendado en pacientes con un historial de depresión asociado a ideación o comportamiento suicida.

Intolerancia persistente Aunque las reacciones adversas como diarrea, náusea, dolor abdominal y dolor de cabeza se producen principalmente durante las primeras semanas de tratamiento , en la mayoría de los casos se resuelven al continuar con el mismo. En caso de observarse una intolerancia persistente se deberá volver a evaluar el tratamiento con Roflumilast. Esto puede ocurrir en poblaciones especiales que pueden tener una mayor exposición como mujeres de raza negra no fumadoras (Ver Propiedades Farmacocineticas) o en pacientes con tratamiento concomitantes con el inhibidor de CYP1A2, fluvoxamina e inhibidores duales de la CYP3A4/1A2 enoxacina y cimetidina (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Teofilina

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

Lactosa

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Sólo se han realizado estudios de interacción en adultos.

El paso principal del metabolismo de roflumilast es la N-oxidación de roflumilast en roflumilast N-óxido mediante el CYP3A4 y el CYP1A2. Ambos, roflumilast y roflumilast-N-óxido tienen actividad intrínseca inhibidora de la fosfodiesterasa 4 (PDE4). Por lo tanto, tras la administración de roflumilast, se considera que la inhibición total de PDE4 es el efecto combinado de roflumilast y roflumilast N-óxido. Estudios clínicos de interacción con los inhibidores de CYP 3A4 eritromicina y ketoconazol han mostrado un aumento del 9% en la actividad inhibidora total del PDE4 (es decir, la exposición total a roflumilast y roflumilast N-óxido). Estudios de interacción con el inhibidor de CYP1A2,

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

fluvoxamina e inhibidores duales de la CYP3A4/1A2 enoxacina y cimetidina han mostrado un aumento de la actividad inhibidora total de la PDE4 en un 59%, 25% y 47%, respectivamente. Una combinación de Roflumilast con estas sustancias activas puede llevar a un incremento de la exposición y a una intolerancia persistente. En este caso se deberá volver a evaluar el tratamiento con Roflumilast (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

La administración de rifampicina, inductora de la enzima citocromo P450, resultó en una reducción de aproximadamente un 60% de la actividad inhibidora total de la PDE4. Por lo tanto, el uso de potentes inductores del citocromo P450 (ej: fenobarbital, carbamazepina, fenitoína) pueden reducir la eficacia terapéutica de roflumilast.

La coadministración con la teofilina resultó en un aumento del 8% de la actividad inhibidora de la PDE4. En un estudio de interacción con un anticonceptivo oral que contenía gestodeno y etinilestradiol, la actividad inhibidora total de la PDE4 aumentó en un 17%.

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

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver Datos preclínicos sobre seguridad). No se recomienda utilizar Roflumilast durante el embarazo ni en mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas que no estén utilizando anticonceptivos.Se ha demostrado que roflumilast atraviesa la placenta en ratas preñadas.

Lactancia

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Reacciones adversas

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

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

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

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

Reacciones adversas con roflumilast en los estudios clínicos con EPOC

Trastornos del sistema Inmunologico: Poco frecuentes: Hipersensibilidad.

Trastornos endocrinos: Raras: Ginecomastia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuentes: Pérdida de peso; pérdida del apetito.

Trastornos psiquiátricos: *Frecuentes:* Insomnio. *Poco frecuentes* : Ansiedad. *Raras:* Depresión Nerviosismo

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Trastornos del sitema nervioso: *Frecuentes:* Cefalea. *Poco frecuentes*: Temblor, Vértigo; mareos. *Raras:* Disgeusia

Trastornos Cardiacos: *Poco frecuentes:* Cardíacos

Trastornos respiratorio, torácicos y mediastínicos: *Raras:* Infecciones del tracto respiratorio (excluida neumonía)

Trastornos gastroinstestinales: *Frecuentes:* Diarrea; Náuseas; Dolor abdominal; *Poco frecuentes:* Gastritis; Vómitos; reflujo gastroesofágico; Dispepsia. *Raras:* Hematoquezia; Constipación

Trastornos hepatobiliares: *Raras*: Aumenot de la GGT; Aumenot de la AST

Trastornos de la piel y el tejido celular subcutáneo: *Poco frecuentes:* Rash. *Raras:* Urticaria

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: *Poco frecuentes*: Espasmos musculares y debilidad. Mialgia. Dorsalgia. *Raras:* Aumenot de la creatina fosfoquinasa (CPK)

Trastornos generales y patologías en el lugar de la administración: *Poco frecuentes*: Malestar; Astenia; Fatiga.

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

Sobredosis

En los estudio de fase I, luego de la ingestión de una dosis por vía oral de 2,5mg y de una dosis única de 5,0mg (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 elavada unión de 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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Ante 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)4654-6648/4658-7777
Hospital Fernández: (011) 4808-2655/4801-7767
Optativamente otros centros de intoxicaciones.

Conservación: Conservar a temperatura ambiente (menor a 30°C). Mantener el producto en su estuche de venta.

PRESENTACIONES:
ROFLUMILAST DOSA. Envase conteniendo 10; 30 y 90 comprimidos recubiertos. Envase conteniendo 500 comprimidos recubiertos. Uso Hospitalario

Este medicamento no debe utilizarse después de la fecha indicada en el envase.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños

Elaborado en: Virgilio 844/56. Ciudad Autonoma de Buenos Aires

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de Salud.

Certificado Nº En trámite

Director Técnico: María Cecilia Terzo - Farmacéutica

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

Laboratorio DOSA S.A.
Girardot 1369 - (C1427AKC) Buenos Aires

O'CONNOR Juan Tomás
APODERADO
LABORATORIO DOSA S.A.
CUIT: 33580025779

D'ALESSANDRO Carolina Natalia
CO-DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIO DOSA S.A.
CUIT: 33580025779

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ROFLUMILAST DOSA

ROFLUMILAST 0,50mg

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina Venta bajo receta

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

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

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

Contenido del prospecto:

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

1. Qué es Roflumilast Dosa y para qué se utiliza

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

problemas respiratorios.
Roflumilast Dosa se emplea para el tratamiento de matenimiento de la EPOC grave en adultos que en el pasado tuvieron frecuentes empeoramientos de sus síntomas de la EPOC (las llamadas exacerbaciones) y que tienen bronquitis crónica. La EPOC es una enfermedad crónica de los pulmones que tiene como consecuencia el estrechamiento de las vías respiratorias (obstrucción) e hinchazón e irritación de las paredes de las vías aéreas pequeñas de los pulmones (inflamación).
Esto conduce a síntomas, como tos, sibilancias, opresión en el pecho o dificultad para respirar. Roflumilast Dosa se debe emplear junto con broncodilatadores.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Roflumilast Dosa

No tome Roflumilast Dosa

- Si es alérgico a roflumilast o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si tiene un trastorno hepático grave o moderado.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Roflumilast Dosa.

Episodios repentinos de ahogo

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

Peso

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

Otras Enfermedades

No se recomienda Roflumilast Dosa si usted tiene una o mas de las siguientes enfermedades:

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

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

La experencia del uso de Roflumilast Dosa en pacientes con un diagnóstico previo de tuberculosis,

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

hepatitis vírica, herpes vírico o herpes zoster, es también limitada. Consulte con su médico si padece alguna de estas enfermedades.

Síntomas que usted debe tener en cuenta
Durante las primeras semanas de tratamiento con Roflumilast Dosa, puede experimentar diarrea, náuseas y dolores abdominales o de cabeza. Si estos efectos adversos no desaparecen tras las primeras semanas de tratamiento, consulte a su médico.

Roflumilast Dosa no está recomendado en pacientes con un historial de depresión asociada a ideación o comportamiento suicida. También puede experimentar dificultad para dormir, ansiedad, estados de nerviosismo o depresión.
Antes de comenzar el tratamiento con Roflumilast Dosa, informe a su médico si sufre algún síntoma de este tipo o si está tomando algún medicamento adicional que pueda aumentar la probabilidad de sufrir estos efectos adversos. Usted o sus cuidadores deberán informar inmediatamente a su médico sobre cualquier cambio de comportamiento o de humor y sobre cualquier pensamiento suicida que pueda tener.

Niños y adolescentes
Roflumilast Dosa no debe usarse en niños ni adolecentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y Roflumilast Dosa
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o puede utilizar otros medicamentos, especialmente los siguientes:
- un medicamento que contenga teofilina (es un medicamento utilizado para tratar enfermedades de
las vías respiratorias), o
- Un medicamento empleado para el tratamiento de enfermedades inmunológicas, como metotrexato, azatioprina, infliximab, etanercept o toma prolongada de corticoides orales.
- un medicamento que contenga fluvoxamina (un medicamento para tratar los trastornos de ansiedad y depresión), enoxacina (un medicamento para tratar las infecciones bacterianas) o cimetidina (un medicamento para tratar la úlcera de estómago o la acidez).

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

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

Embarazo y lactancia
No tome Roflumilast Dosa si está embarazada, tiene previsto quedarse embarazada, piensa que lo está o se encuentra en periodo de lactancia. No se debe quedar embarazada durante el tratamiento con este medicamento y debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento, ya

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

que Roflumilast Dosa puede ser perjudicial para el feto.

Conducción y uso de máquinas
Roflumilast Dosa no influye en la capacidad de conducir ni de utilizar máquinas.

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

3. Cómo tomar Roflumilast Dosa

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.
Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.
La dosis recomendada es un comprimido de 0,500 miligramos al día. No tome más comprimidos de los indicados por su médico.
Trague el comprimido con agua. Puede tomarlo con o sin alimentos. Ingiéralo a la misma hora todos los días.
Es posible que necesite tomar Roflumilast Dosa durante varias semanas para que produzca su efecto.

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

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

Si interrumpe el tratamiento con Roflumilast Dosa
Es importante que tome Roflumilast Dosa durante el periodo prescrito por su médico incluso cuando deje de tener
síntomas, para controlar la función pulmonar.

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

4. Posibles efectos adversos

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

Usted puede experimentar diarrea, náuseas, dolor de estómago o dolor de cabeza durante las primeras semanas de tratamiento con Roflumilast Dosa. Consulte con su médico si estos efectos adversos no se resuelven en las primeras semanas de tratamiento.

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

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

Otros efectos adversos incluidos los siguientes:

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

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

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

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

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

- ginecomastia (agrandamiento de las glándulas mamarias en el hombre);
- pérdida del sentido del gusto
- infecciones del tracto respiratorio (salvo neumonía)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- heces con sangre, estreñimiento
- elevación de las enzimas hepáticas y musculares (observada en análisis de sangre)
- ronchas (urticaria).

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Roflumilast Dosa

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

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

Este medicamento debe ser alamcenado a temperatura ambiente (Menor a 30ºC).

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Roflumilast Dosa
- El principio activo es roflumilast. Cada comprimido recubierto contiene 0,500 miligramos de roflumilast.
- Los demás componentes son:
- Núcleo: lactosa monohidrato, almidón de maíz, povidona (K90), estearato de magnesio,
- Película: Laca aluminica amarillo ocaso y Opadry II White.

Aspecto del producto y contenido del envase
Los comprimidos de Roflumilast Dosa 0,500 miligramos recubiertos con película son de color naranja y redondos

.

Cada envase contiene 10, 30, o 90 comprimidos recubiertos con película.
Puede que no se comercialicen todos los envases.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños

Elaborado en: Virgilio 844/56. Ciudad Autonoma de Buenos Aires

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de Salud.

Certificado Nº En trámite

Director Técnico: María Cecilia Terzo - Farmacéutica

Laboratorio DOSA S.A.

Girardot 1369 – (C1427AKC) Buenos Aires

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

TERZO María Cecilia
Directora Técnica
Laboratorio DOSA S.A.
33.58002577.9

O'CONNOR Juan Tomás
APODERADO
LABORATORIO DOSA S.A.
CUIT: 33580025779

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Proyecto de Etiqueta

(Rotulo primario)

ROFLUMILAST DOSA

ROFLIMILAST 0,50mg

Comprimidos Recubiertos

Laboratorio DOSA S.A.

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

TERZO María Cecilia
Directora Técnica
Laboratorio DOSA S.A.
33.58002577.9

O'CONNOR Juan Tomás
APODERADO
LABORATORIO DOSA S.A.
CUIT: 33580025779

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Proyecto de Rótulo

ROFLUMILAST DOSA

ROFLIMILAST 0,50mg

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina | Venta bajo receta

Composición cuali-cuantitativa:

Cada comprimido recubierto de ROFLUMILAST DOSA contiene:

Roflumilast	0,50mg
Lactosa monohidrato	198,5mg
Povidona K-90	4,0mg
Almidón de Maíz	50,0mg
Estearato de Magnesio	2,50mg
Laca aluminica amarillo ocaso	0,15mg
Opadry II White	2,00mg

Conservación: Conservar a temperatura ambiente (menor a 30°C). Mantener el producto en su estuche de venta.

Contenido:
Caja conteniendo 10 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este Medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de Salud.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Certificado N°

Elaborado en: Virgilio 844/56. Ciudad Autonoma de Buenos Aires

Fraccionado en:
Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires
Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Proyecto de Rótulo

ROFLUMILAST DOSA

ROFLIMILAST 0,50mg

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina | Venta bajo receta

Composición cuali-cuantitativa:

Cada comprimido recubierto de ROFLUMILAST DOSA contiene:

Roflumilast	0,50mg
Lactosa monohidrato	198,5mg
Povidona K-90	4,0mg
Almidón de Maíz	50,0mg
Estearato de Magnesio	2,50mg
Laca aluminica amarillo ocaso	0,15mg
Opadry II White	2,00mg

Conservación: Conservar a temperatura ambiente (menor a 30°C). Mantener el producto en su estuche de venta.

Contenido:
Caja conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este Medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de Salud.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Certificado N°

Elaborado en: Virgilio 844/56. Ciudad Autonoma de Buenos Aires

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.

Proyecto de Rótulo

ROFLUMILAST DOSA

ROFLIMILAST 0,50mg

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina | Venta bajo receta

Composición cuali-cuantitativa:

Cada comprimido recubierto de ROFLUMILAST DOSA contiene:

Roflumilast	0,50mg
Lactosa monohidrato	198,5mg
Povidona K-90	4,0mg
Almidón de Maíz	50,0mg
Estearato de Magnesio	2,50mg
Laca aluminica amarillo ocaso	0,15mg
Opadry II White	2,00mg

Conservación: Conservar a temperatura ambiente (menor a 30°C). Mantener el producto en su estuche de venta.

Contenido:
Caja conteniendo 90 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este Medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de Salud.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Certificado N°

Elaborado en: Virgilio 844/56. Ciudad Autonoma de Buenos Aires

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Proyecto de Rótulo

ROFLUMILAST DOSA

ROFLIMILAST 0,50mg

USO HOSPITALARIO

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina | Venta bajo receta

Composición cuali-cuantitativa:

Cada comprimido recubierto de ROFLUMILAST DOSA contiene:

Roflumilast	0,50mg
Lactosa monohidrato	198,5mg
Povidona K-90	4,0mg
Almidón de Maíz	50,0mg
Estearato de Magnesio	2,50mg
Laca aluminica amarillo ocaso	0,15mg
Opadry II White	2,00mg

Conservación: Conservar a temperatura ambiente (menor a 30°C). Mantener el producto en su estuche de venta.

Contenido:

Caja conteniendo 500 comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este Medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de Salud.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Certificado N°

Elaborado en: Virgilio 844/56. Ciudad Autonoma de Buenos Aires

Fraccionado en:

Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

O'CONNOR Juan Tomás
APODERADO
LABORATORIO DOSA S.A.
CUIT: 33580025779

D'ALESSANDRO Carolina Natalia
CO-DIRECTOR TÉCNICO
LABORATORIO DOSA S.A.
CUIT: 33580025779

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 25 DE MARZO DE 2014.-

DISPOSICIÓN N° 1905

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 57399

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: LABORATORIO DOSA S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 6954

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ROFLUMILAST DOSA

Nombre Genérico (IFA/s): ROFLUMILAST

Concentración: 0,5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
ROFLUMILAST 0,5 mg

Excipiente (s)
LACTOSA MONOHIDRATO 198,5 mg
ALMIDON DE MAIZ 50 mg
LACA ALUMINICA DE AMARILLO NARANJA S (CI=15,985) 0,15 mg
POVIDONA K 90 4 mg
OPADRY II HP85G28725 2 mg
ESTEARATO DE MAGNESIO 2,5 mg

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC

Contenido por envase primario: 10 UNIDADES POR BLISTER

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: NO CORRESPONDE.

Presentaciones: 10, 30, 90, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 0 ºC hasta 30 ºC

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL AL ABRIGO DE LA LUZ.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: --------- ºC - ---------- ºC

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA (USO EXCLUSIVO PROFESIONAL)

Código ATC: R03DX07

Clasificación farmacológica: AGENTES CONTRA PADECIMIENTOS OBSTRUCTIVOS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

Vía/s de administración: ORAL

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25 506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Indicaciones: ROFLUMILAST DOSA está indicado en el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica EPOC) grave (VEMS postbroncodilatador inferior al 50% del normal) asociada a bronquitis crónica en pacientes adultos con un historial de exacerbaciones frecuentes y como terapia adicional a un tratamiento con broncodilatadores.

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
DONATO, ZURLO & CÍA. S.R.L.	6.879/02	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES -	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO & CÍA. S.R.L.	6.879/02	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES -	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO DOSA S.A.	3.553/10	GIRARDOT 1369	CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES -	REPÚBLICA ARGENTINA

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

Expediente Nº: 1-0047-0001-000216-13-6

firma digital

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003 -