

PLUSMUV

ROFLUMILAST 0,50mg

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

Composición cuali-cuantitativa:

Cada comprimido recubierto de PLUSMUV 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 Terapéutica:

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

Indicaciones

PLUSMUV 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

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 la 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 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) $\leq 50\%$ 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 (sabatamol o albuterol) a demanda. El uso de corticosteroides inhalados y de teofilina se prohibió 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 período 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 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 confirmatorios, no se requirió para la inclusión de pacientes un historial de bronquitis crónica ni de exacerbaciones por EPOC. Se utilizaron corticoides inhalados en 809 pacientes 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 corticosteroides 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 VEMS pre-broncodilatador mejoró significativamente en 49 ml (variable principal, $p < 0,0001$) por encima del efecto broncodilatador del tratamiento concomitante con salmeterol en el estudio M2-127 y en 80 ml (variable principal, $p < 0,0001$) por encima del tratamiento concomitante con tiotropio en el estudio M2-128.

No se han realizado estudios que comparen Roflumilast frente a la combinación de agonistas beta de acción prolongada y corticosteroides inhalados o en los que se añadan a la combinación de agonistas beta de acción prolongada mas corticosteroides 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 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 inhibitora de la PDE4 in vivo, las consideraciones farmacocinéticas se basan en la actividad inhibitora 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 inhibitora total de la PDE4, pero retrasa en una hora el tiempo necesario hasta lograr la concentración máxima (t_{max}) de roflumilast y reduce la C_{max} en aproximadamente un 40%. Sin embargo, la C_{max} y el t_{max} 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.

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 inhibitora 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 inhibitora total de la enzima PDE4. Esta actividad disminuyó ligeramente entre los fumadores. 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 inhibitora 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 inhibitora 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 embrionario 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 embrionario, se observaron pérdidas post-implantación. En 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 PLUSMUV por día. (Roflumilast 0,50mg/comprimido)

Puede ser necesario tomar PLUSMUV durante varias semanas para alcanzar su efecto (ver Propiedades Farmacodinámicas). 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

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 Farmacocinéticas) 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.

Trastornos del sueño: Peso corporal menor a 60 kg: El tratamiento con roflumilast puede provocar un mayor riesgo de trastornos del sueño (principalmente insomnio) en pacientes con un peso corporal basal menor a 60 kg debido a que en estos pacientes se ha encontrado un aumento de la actividad inhibitoria total de la PDE4

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 pacientes 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 clínicamente 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 zosteres 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, incluyendo suicidio 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 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 Farmacocinéticas) 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, 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.

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 ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); 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 Inmunológico: 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

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

Trastornos hepato biliares: 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 que comuniquen 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

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:

PLUSMUV. 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 N° 57.399

Fracionado en:

**LABORATORIO
DOSA S.A.**

GIRARDOT 1369 - (C1427AKC)

Ciudad de Buenos Aires

Dir. Téc.: María C. Terzo - Farmacéutica.