



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N°

5713

BUENOS AIRES, 08 AGO 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003439-14-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto VENTOLIN / SALBUTAMOL, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN PARA NEBULIZAR 0,50 g/100 ml, autorizado por el Certificado N° 33.890.

S. Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 70 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y 1271/13.



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

DISPOSICIÓN N° 5713

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 55 a 69, desglosando de fojas 55 a 59, para la Especialidad Medicinal denominada VENTOLIN / SALBUTAMOL, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN PARA NEBULIZAR 0,50 g/100 ml, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 33.890 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-003439-14-7

DISPOSICIÓN N° 5713

nc

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



5713

PROYECTO DE PROSPECTO

VENTOLIN®
SALBUTAMOL 0,50 g
Solución para nebulizar
No Inyectable

5713
Industria Argentina

Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA:

Cada 100 ml contiene:

- Salbutamol base (como Sulfato de Salbutamol) 0,50 g
- Solución de cloruro de benzalconio (50%) 0,02 ml
- Ácido sulfúrico diluido c.s.p. pH 3,5
- Agua purificada c.s.p. 100 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Agonista β_2 adrenérgico. Código ATC: R03AC02.

INDICACIONES:

Ventolin® solución para nebulizar está indicado en adultos, adolescentes y niños de 4 a 11 años.

Ventolin® solución para nebulizar está indicado para el tratamiento habitual del broncoespasmo crónico que no responde a la terapia convencional, y para el tratamiento del asma agudo grave.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:

Salbutamol es un agonista selectivo de los receptores β_2 -adrenérgicos proporcionando una broncodilatación de corta duración de acción (4 a 6 horas) con un rápido comienzo (dentro de los 5 minutos) en la obstrucción reversible de las vías aéreas. A dosis terapéuticas actúa sobre los receptores β_2 adrenérgicos del músculo bronquial. Debido a su rápida acción, es particularmente adecuado para el manejo y prevención de los ataques de asma.

Propiedades farmacocinéticas:

Salbutamol administrado por vía endovenosa tiene una vida media de 4-6 hs. y es depurado parcialmente por vía renal y parcialmente metabolizado al derivado inactivo 4'-O-sulfato (sulfato fenólico) inactivo que también es excretado principalmente en la orina. Las heces son un camino menor de excreción. La mayor parte de la dosis de salbutamol administrado por vía intravenosa, oral o por inhalación, se excreta dentro de las 72 hs. Está ligado a las proteínas del plasma en un 10%.

Luego de la administración por vía inhalatoria, entre el 10% y 20% de la dosis alcanza las vías respiratorias inferiores. El resto es retenido en el nebulizador o es depositado en la orofaringe desde donde es ingerido. La fracción depositada en las vías aéreas se absorbe en el tejido pulmonar y la circulación, pero no es metabolizado por el pulmón. Al llegar a la circulación sistémica sufre metabolismo hepático y se excreta principalmente en la orina como droga inalterada o como sulfato fenólico. La porción ingerida se absorbe en el tracto gastrointestinal y es considerablemente metabolizada en el primer paso a sulfato fenólico. Tanto la droga inalterada como la conjugada, se excretan principalmente en la orina.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Ventolin® solución para nebulizar debe administrarse sólo mediante inhalación oral, para ser inhalado a través de la boca. La solución no debe ser inyectada ni ingerida.

Ventolin® solución para nebulizar debe ser utilizado con un nebulizador bajo orientación médica.

Ventolin® solución para nebulizar puede ser administrada de manera intermitente o continua.

Salbutamol tiene una duración de acción de 4-6 hs. en la mayoría de los pacientes.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15671

Handwritten initials 'Gh' in the bottom left corner.

5713



Administración intermitente:

Adultos:

Diluir 0,5 ml (2,5 mg de salbutamol) de **Ventolin**[®] solución para nebulizar hasta un volumen final de 2,0 ml utilizando solución salina común estéril. Puede incrementarse **Ventolin**[®] solución para nebulizar a 1 ml (5 mg de salbutamol) diluyendo hasta un volumen final de 2,5 ml. La solución resultante es inhalada con un nebulizador hasta que se termine. Con un buen manejo de un nebulizador adecuado esto puede demorar cerca de 10 minutos.

Ventolin[®] solución para nebulizar puede ser usado sin diluir para administración intermitente. Colocar 2 ml de **Ventolin**[®] solución para nebulizar (10 mg de salbutamol) en el nebulizador permitiendo que el paciente inhale la solución nebulizada hasta alcanzar la broncodilatación. Habitualmente esto se realiza entre 3 y 5 minutos.

Algunos adultos pueden requerir dosis más altas de salbutamol, hasta 10 mg, en este caso la nebulización puede continuar hasta que se termine la nube de aerosol.

Niños:

Ventolin[®] solución para nebulizar se puede administrar de la misma manera que la administración intermitente para adultos.

La mínima dosis inicial en niños menores de 12 años es 0,5 ml (2,5 mg de salbutamol) diluidos hasta 2,0 ml ó 2,5 ml utilizando una solución salina normal estéril como diluyente. Sin embargo, algunos niños (mayores de 18 meses) pueden necesitar dosis superiores de salbutamol, de hasta 5,0 mg. La administración intermitente puede repetirse hasta cuatro veces al día.

En niños de 12 años y mayores: utilizar la misma dosis que en la población adulta.

La eficacia clínica de **Ventolin**[®] solución para nebulizar en niños menores de 18 meses de edad es incierta. Como pueden darse casos de hipoxemia transitoria, se debe tener en cuenta la posibilidad de administrar oxigenoterapia de forma suplementaria.

Otras formas farmacéuticas pueden ser más apropiadas para la administración en niños menores de 4 años.

Administración Continua:

Ventolin[®] solución para nebulizar es diluido usando solución salina común estéril hasta alcanzar 50-100 µg de salbutamol/ml (1-2 ml de solución puede formar 100 ml con el diluyente). La solución diluida es administrada como un aerosol por medio de un nebulizador. La velocidad habitual de administración es de 1-2 mg/hora.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a salbutamol o a cualquiera de sus componentes.
Amenaza de aborto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Ventolin[®] solución para nebulizar debe administrarse sólo mediante inhalación oral, para ser inhalado a través de la boca. La solución no debe ser inyectada ni ingerida.

Los broncodilatadores no deben ser el único o principal tratamiento en pacientes con asma severo o inestable.

El tratamiento del asma normalmente debe seguir un programa escalonado, donde la respuesta del paciente debe controlarse clínicamente y mediante las pruebas de función pulmonar. El asma severo requiere una evaluación médica regular, incluyendo el testeo de la función pulmonar, ya que los pacientes pueden estar en riesgo de ataques severos e incluso la muerte. En esto pacientes, el médico debería considerar el uso de la dosis máxima recomendada de corticosteroides inhalados y/ tratamiento corticosteroide oral.

Se debe advertir a los pacientes que reciben tratamiento en su hogar que busquen consejo médico si el tratamiento con **Ventolin**[®] solución para nebulizar se vuelve menos efectivo. Debido a que pueden ocurrir

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasseria
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Maria Victoria Lanague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571



efectos adversos asociados con dosis excesivas, la dosis o la frecuencia de la administración sólo deberán ser incrementadas bajo supervisión médica.

Los pacientes tratados con **Ventolin**[®] solución para nebulizar pueden recibir también otros broncodilatadores inhalatorios de corta acción para aliviar los síntomas.

El aumento en la utilización de broncodilatadores, en particular de los β_2 -agonistas de acción corta por vía inhalatoria para aliviar los síntomas, indica una pérdida del control del asma. Se recomienda evaluación médica si el tratamiento con broncodilatadores de corta acción es menos efectivo o se requieren más inhalaciones de las usuales. Desde ese punto de vista se recomienda evaluar nuevamente el plan terapéutico del paciente. Por lo tanto, debe iniciarse o aumentarse la terapéutica con antiinflamatorios (dosis más altas de corticosteroides inhalatorios o corticosteroides por vía oral).

Las exacerbaciones del asma deben ser tratadas de la manera habitual.

Se pueden presentar efectos cardiovasculares con medicamentos simpaticomiméticos, incluido salbutamol. Hay algunas evidencias obtenidas a partir de datos post-comercialización y publicaciones científicas de raros episodios de isquemia miocárdica asociada a salbutamol. Debe advertirse a los pacientes con enfermedades cardíacas subyacentes graves (ej. isquemia cardíaca, arritmia o insuficiencia cardíaca grave) que están siendo tratados con salbutamol que deben acudir al médico si experimentan dolor torácico u otros síntomas de empeoramiento de la enfermedad cardíaca. Deben evaluarse con atención síntomas tales como disnea y dolor torácico, ya que pueden tener un origen tanto respiratorio como cardíaco.

Ventolin[®] solución para nebulizar debe utilizarse con cuidado en pacientes que hayan recibido dosis elevadas de otros fármacos simpaticomiméticos.

El tratamiento con β_2 -agonistas puede producir una hipopotasemia potencialmente grave, principalmente después de la administración de presentaciones parenterales y nebulizadas. Se recomienda una precaución especial en el asma agudo grave, ya que este efecto puede ser potenciado por tratamientos concomitantes con derivados de la xantina, esteroides y diuréticos. Se recomienda que en dichas situaciones sean controlados los niveles séricos de potasio.

Al igual que otros agonistas β -adrenérgicos, **Ventolin**[®] solución para nebulizar puede producir alteraciones metabólicas reversibles, por ejemplo, aumentos de los niveles de glucosa en sangre. El paciente diabético puede ser incapaz de compensar esto, habiéndose comunicado casos de cetoacidosis. La administración concomitante de corticosteroides puede incrementar este efecto.

Acidosis láctica ha sido reportada asociada a altas dosis terapéuticas de terapia β -agonista de corta duración administrada de forma intravenosa o en forma de nebulizaciones, mayormente en pacientes que eran tratados por una exacerbación aguda del asma (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). Aumentos en los niveles de lactato pueden conducir a disnea e hiperventilación compensatoria, lo que puede ser mal interpretado como un signo de falla en el tratamiento para el asma, y conducir a una intensificación inapropiada del tratamiento β -agonista de corta duración. Por lo tanto, en este entorno está recomendado que los pacientes sean monitoreados por el desarrollo de incrementos en las concentraciones séricas de lactato y la acidosis metabólica consecuente.

Ha sido informado un pequeño número de casos de glaucoma de ángulo cerrado agudo, tratados concomitantemente con nebulizaciones de salbutamol y bromuro de ipratropio; por lo tanto deberán utilizarse con precaución las nebulizaciones conjuntas con salbutamol y drogas anticolinérgicas. Los pacientes deberán ser instruidos adecuadamente sobre la administración correcta, y orientados para que eviten que la solución o la nebulización penetre en los ojos.

Salbutamol debe ser administrado con precaución a pacientes con tirotoxicosis.

Este medicamento puede provocar broncoespasmo porque contiene cloruro de benzalconio.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scarserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Carráque
Sub-Directora Técnica
M.P. 15571

GH



Como ocurre con otros tratamientos inhalatorios, puede ocurrir broncoespasmo paradójico con un incremento inmediato en el jadeo luego de la dosis. Esto debe ser tratado inmediatamente con una presentación alternativa o un broncodilatador de acción corta inhalatorio diferente.

Ventolin® solución para nebulizar debe ser inmediatamente interrumpido e instituirse otra alternativa terapéutica.

Interacciones:

Ventolin® solución para nebulizar no debe administrarse habitualmente en combinación con drogas β -bloqueantes no selectivas, tales como propranolol.

Datos preclínicos sobre seguridad:

En un estudio en el que se evaluó el desempeño en la fertilidad y reproducción en general en ratas con dosis orales de 2 y 50 mg/kg/día, a excepción de la reducción en el número de neonatos sobrevivientes al día 21 luego del parto con dosis de 50 mg/kg/día, no hubo efectos adversos en la fertilidad, desarrollo embrionofetal, tamaño de las crías, peso al nacimiento o velocidad de crecimiento.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo: La administración de salbutamol durante el embarazo sólo debe ser considerada si se espera que el beneficio para la madre sea mayor que cualquier riesgo posible para el feto. Como con la mayoría de los medicamentos, existe poca evidencia publicada sobre el salbutamol en los estadios tempranos del embarazo en humanos, pero se dispone de evidencia de estudios en animales de efectos dañinos en el feto a dosis muy altas.

Lactancia: Dado que salbutamol puede ser excretado por la leche materna, se recomienda especial consideración durante la lactancia. Se desconoce si el salbutamol tiene efecto dañino en los neonatos, y su uso debe ser restringido a menos que los beneficios esperados para la madre superen cualquier riesgo potencial para el lactante.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas detalladas a continuación se clasifican por sistema de órgano y frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$), raramente ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$) y muy raramente ($< 1/10.000$) incluyendo los reportes aislados. Los eventos muy comunes y comunes fueron determinados generalmente de los estudios clínicos. Los eventos raramente y muy raramente fueron determinados generalmente de datos espontáneos.

- *Trastornos del sistema inmune:*

Muy raramente: Reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema, urticaria, broncoespasmo, hipotensión y colapso.

- *Trastornos metabólicos y nutricionales:*

Raramente: *Hipopotasemia.

*Puede presentarse hipopotasemia como resultado de la terapia con β_2 -agonistas.

Frecuencia desconocida: Acidosis láctica (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

- *Trastornos del sistema nervioso:*

Comunes: Temblor, cefalea.

Muy raramente: Hiperactividad.

- *Trastornos cardíacos:*

Comunes: Taquicardia.

Poco comunes: Palpitaciones.

Muy raramente: Arritmias cardíacas (incluyendo fibrilación atrial, taquicardia supraventricular y extrasístoles).

Frecuencia desconocida: Isquemia cardíaca* (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

- *Trastornos vasculares:*

Raramente: Vasodilatación periférica.

- *Trastornos del sistema respiratorio, torácico y del mediastino:*

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Penagüe
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

5713



Muy raramente: Broncoespasmo paradójal.

- *Trastornos gastrointestinales:*
Poco comunes: Irritación en la boca y garganta.

- *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:*
Poco comunes: Calambres musculares.

*reportados de manera espontánea en la etapa post-comercialización, por lo que la frecuencia es desconocida.

SOBREDOSIS:

Los signos y síntomas más comunes de sobredosis con **Ventolin®** son los eventos transitorios β -agonista farmacológicamente mediados, incluyendo taquicardia, temblor, hiperactividad y efectos metabólicos como hipopotasemia y acidosis láctica (Ver **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS** y **REACCIONES ADVERSAS**).

Con posterioridad a la sobredosis de salbutamol, puede presentarse hipopotasemia, por lo que deberán vigilarse las concentraciones séricas de potasio. Se ha reportado acidosis láctica asociada con altas dosis y sobredosis de β -agonistas de acción corta, por lo que está indicado en la evaluación de la sobredosificación, el monitoreo del aumento del lactato sérico y la consecuente acidosis metabólica (particularmente si persiste o empeora la taquicardia, a pesar de la resolución de los síntomas del broncoespasmo como el jadeo).

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.

PRESENTACIÓN: Frasco por 20 ml.

CONSERVACIÓN: A una temperatura inferior a los 25°C. Proteger de la luz.
Descartar cualquier contenido remanente un mes después de abrir el frasco.

No utilizar este producto si el precinto de seguridad no se encuentra intacto.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 33.890.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Elaborado por: GlaxoSmithKline, Argentina.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**, Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A LA DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. - 4725-8900.

SmPC UK – 08/01/14

Fecha de última revisión: .../.../.... Disp. N° .

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Aptoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larraque
Co-Directora Técnica
M.P. 15571