



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

DISPOSICIÓN N° 5756

BUENOS AIRES,

11 AGO 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003536-14-1 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: AEROSOL 100 mcg, autorizado por el Certificado N° 33.535.

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 88 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° 5756

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 64 a 87, desglosando de fojas 64 a 71, para la Especialidad Medicinal denominada VENTOLIN / SALBUTAMOL, forma farmacéutica y concentración: AEROSOL 100 mcg, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 33.535 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° 1-0047-0000-003536-14-1

DISPOSICIÓN N° 5756

nc


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

CA T

5756



PROYECTO DE PROSPECTO

VENTOLIN®
SALBUTAMOL 100 mcg
Aerosol

Venta bajo receta

Industria Española

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada dosis contiene:

Salbutamol (como sulfato).....100,000 mcg

HFA 134a.....c.s.p. 75 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Broncodilatador de acción corta (Código ATC: R03AC02).

INDICACIONES:

VENTOLIN® aerosol está indicado en adultos, adolescentes y niños de 4 a 11 años.

VENTOLIN® aerosol debe ser utilizado para tratar los síntomas cuando éstos aparecen y para prevenirlos en aquellas circunstancias en las cuales el paciente sabe que se desencadenará un ataque asmático (por ejemplo, antes del ejercicio o frente a una exposición inevitable a alérgenos).

VENTOLIN® aerosol está particularmente indicado como medicación de rescate en el asma leve, moderada o grave. Sin embargo, la seguridad que proporciona no debe retrasar la introducción y utilización de la terapia regular corticosteroidea por vía inhalatoria.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Salbutamol es un agonista selectivo de los receptores β_2 adrenérgicos. A dosis terapéuticas actúa sobre los receptores β_2 adrenérgicos del músculo bronquial, con una pequeña o nula acción sobre los receptores β_1 adrenérgicos del músculo cardíaco.

Salbutamol es un agonista selectivo de los receptores β_2 adrenérgicos que proporciona una broncodilatación de corta duración (4 - 6 horas) con un rápido comienzo de acción (en 5 minutos) en la obstrucción reversible de las vías respiratorias.

Poblaciones especiales de pacientes

Niños menores de 4 años

Los estudios clínicos pediátricos realizados a las dosis recomendadas (SB020001, SB030001, SB030002), en pacientes menores de 4 años con broncoespasmo asociado a obstrucción reversible de las vías respiratorias, demostraron que VENTOLIN® aerosol tiene un perfil de seguridad comparable al de los niños de 4 años o mayores, adolescentes y adultos.

Propiedades farmacocinéticas

Salbutamol, administrado por vía intravenosa, presenta una vida media de 4 a 6 horas y es eliminado, en parte, por vía renal y, en parte, es metabolizado, dando lugar al derivado inactivo 4'-O-sulfato (sulfato fenólico), el cual se excreta principalmente en orina. La excreción en heces es minoritaria. La mayor parte de la dosis de salbutamol administrada por vía intravenosa, oral o inhalatoria es excretada a las 72 horas. Salbutamol se une en un 10% a proteínas plasmáticas. Después de la administración por vía inhalatoria, entre un 10% y un 20% de la dosis alcanza las vías respiratorias inferiores. La dosis restante es retenida en el dispositivo o es depositada en la

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

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

CH

5756



zona orofaríngea de donde es ingerido. La fracción depositada en las vías respiratorias es absorbida por los tejidos pulmonares y por la circulación, pero no es metabolizada en pulmón. Al alcanzar la circulación sistémica, puede ser metabolizado en el hígado y excretado, principalmente en orina, como fármaco inalterado y como sulfato fenólico.

La porción ingerida de la dosis inhalada, es absorbida del tracto gastrointestinal y sufre un considerable metabolismo de primer paso dando lugar al sulfato fenólico. Tanto el fármaco inalterado como el conjugado son excretados principalmente en orina.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Posología

Adultos

Tratamiento del broncoespasmo agudo:

Dosis habitual: 100 microgramos o 200 microgramos, a demanda.

Prevención del broncoespasmo inducido por alérgenos o por ejercicio:

Dosis habitual: 200 microgramos antes de la exposición o del ejercicio.

Tratamiento crónico:

Dosis habitual: 200 microgramos hasta cuatro veces al día.

Población pediátrica

Los bebés y los niños pequeños pueden beneficiarse del uso de **VENTOLIN**[®] aerosol mediante el uso de un dispositivo espaciador pediátrico con una máscara (Ver **Propiedades farmacodinámicas**).

Tratamiento del broncoespasmo agudo:

La dosis habitual en niños menores de 12 años: 100 microgramos. La dosis puede aumentarse hasta 200 microgramos si es necesario.

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

La utilización de **VENTOLIN**[®] aerosol a demanda no debe exceder de cuatro veces al día. La necesidad de uso adicional o un aumento repentino en la dosis indican un empeoramiento de la enfermedad asmática (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Prevención del broncoespasmo inducido por alérgenos o por ejercicio:

La dosis habitual en niños menores de 12 años: 100 microgramos antes de la exposición o del ejercicio. La dosis puede aumentarse hasta 200 microgramos si es necesario.

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

Tratamiento crónico:

La dosis habitual en niños menores de 12 años: hasta 200 microgramos cuatro veces al día.

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

Forma de administración

VENTOLIN[®] aerosol se administra únicamente por vía inhalatoria a través de la boca.

Salbutamol presenta una duración de acción de 4 a 6 horas en la mayoría de los pacientes.

El aumento en la utilización de β_2 agonistas puede ser un signo de empeoramiento del asma. Bajo estas condiciones, puede ser necesaria una nueva valoración de la terapia del paciente y debe

5756



considerarse una terapia glucocorticosteroidea concomitante (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Debido a que pueden producirse acontecimientos adversos asociados con una dosificación excesiva, la dosis o frecuencia de administración solamente debe ser aumentada bajo prescripción médica. Los pacientes que encuentren dificultad en la coordinación del aerosol, pueden utilizar una cámara de inhalación con **VENTOLIN®** aerosol.

Comprobación del inhalador:

Antes de usar por primera vez el inhalador, quitar el protector de la boquilla apretando suavemente por los lados, agitar el inhalador enérgicamente y liberar al aire dos dosis para asegurar, de esta manera, el funcionamiento del inhalador. Si el inhalador no ha sido utilizado durante 5 o más días, agitarlo enérgicamente y liberar al aire dos dosis para asegurar su funcionamiento.

1. Quitar el protector de la boquilla, presionando suavemente a ambos lados.



2. Comprobar que no hay partículas extrañas por dentro y por fuera del inhalador, incluyendo la boquilla.
3. Agitar bien el inhalador para asegurar que cualquier partícula extraña sea eliminada y que el contenido del inhalador sea mezclado adecuadamente.



4. Sujetar el inhalador verticalmente entre los dedos índice y pulgar, colocando el pulgar sobre la base, debajo de la boquilla. Espirar tanto aire como razonablemente se pueda.



5. Introducir a continuación la boquilla en la boca, entre los dientes, cerrando los labios, pero sin morderlo.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larraque
Co-Directora Técnica
M.P. 1657

5756



6. Inmediatamente después de comenzar a tomar aire por la boca, pulsar el inhalador para liberar el salbutamol, y continuar tomando aire profunda y constantemente.



7. Contener la respiración, sacar el inhalador de la boca y quitar el dedo índice colocando la parte superior del inhalador. Continuar conteniendo la respiración tanto como razonablemente se pueda.



8. Si se va a administrar otra inhalación, mantener el inhalador derecho y esperar durante aproximadamente medio minuto antes de repetir los pasos a 3 a 7.
9. Colocar el protector de la boquilla empujando firmemente y cerrando de un golpe para que la tapa quede en su sitio.

Importante

No efectuar rápidamente los pasos 5, 6 y 7. Es importante iniciar la respiración tan lentamente como se pueda, justamente antes de pulsar el inhalador. Practicar delante del espejo las primeras veces. Si se observa una "especie de niebla" saliendo de la parte superior de la parte superior del inhalador o de los lados de la boca, comenzar de nuevo desde el paso 2.

Los niños pequeños pueden necesitar ayuda, teniendo un adulto que manejar el inhalador por ellos. Animar al niño a espirar el aire y pulsar el inhalador justo después que comience a tomar aire. Practicar la técnica.

Los niños mayores o las personas con manos frágiles, deberán sujetar el inhalador con ambas manos, para cual, se pondrán los dos dedos índice en la parte superior del inhalador y los dos pulgares en la base, por debajo del aplicador bucal.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

Página 4 de 8

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larregue
Co-Directora Técnica
M.F. 15571



Limpieza

Limpia al menos el inhalador una vez por semana.

- 1- Sacar el cartucho de la carcasa de plástico del inhalador y quitar el protector de la boquilla.
- 2- Limpiar la carcasa plástica y el protector de la boquilla con un paño húmedo.
- 3- Dejar secar en un lugar templado, evitando el calor excesivo.
- 4- Volver a poner el cartucho y el protector de la boquilla.

NO PONER EL CARTUCHO EN AGUA

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al salbutamol o a cualquiera de los excipientes.

ADEVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

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.

La utilización creciente de broncodilatadores de corta duración de acción por vía inhalatoria, particularmente de agonistas β_2 para aliviar los síntomas, indica un empeoramiento en el control del asma. Bajo estas condiciones, debe valorarse de nuevo la terapia del paciente.

Los broncodilatadores no deberán ser el tratamiento único o principal en pacientes con asma grave o inestable. El asma grave requiere una vigilancia médica regular por el posible riesgo al que puede verse sometida la vida del paciente. Los pacientes que padecen asma grave presentan síntomas constantes y frecuentes exacerbaciones, y su capacidad física se encuentra limitada y presentan unos valores de Flujo Espiratorio Máximo (FEM) por debajo del 60% del basal y con más de un 30% de variabilidad. Normalmente, estos pacientes no retornan completamente a la normalidad después de la administración de un broncodilatador. Estos pacientes requerirán una terapia corticoidea a dosis altas por vía inhalatoria (por ejemplo, >1mg/día de dipropionato de beclometasona) o vía oral. Con la terapia corticosteroidea de fondo, **VENTOLIN**[®] aerosol proporciona un tratamiento de rescate esencial para la exacerbación aguda asmática. La ausencia de una respuesta rápida o total a tal medicación de rescate señala la necesidad de consulta médica urgente y de tratamiento.

Un empeoramiento repentino y progresivo en el control del asma puede poner en peligro la vida del paciente y debe considerarse el hecho de iniciar o incrementar la terapia corticosteroidea. En los pacientes considerados en situación de riesgo, puede instituirse un control diario del flujo espiratorio máximo.

En el caso de que una dosis previamente eficaz de salbutamol por vía inhalatoria no proporcionara alivio durante al menos tres horas, se aconsejará al paciente que consulte al médico a fin de que puedan tomarse medidas adicionales.

Deberá comprobarse la técnica de inhalación del paciente para asegurar que la pulsación del aplicador va sincronizada con la inspiración, a fin de asegurar una óptima entrada del fármaco en los pulmones.

Es posible que algunos pacientes puedan notar alguna sensación o sabor diferente con respecto a la formulación en inhalador de **VENTOLIN**[®] que anteriormente utilizaban.

Salbutamol debe ser administrado cuidadosamente a pacientes con tirotoxicosis.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

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

C4



5756

La terapia con agonistas β_2 puede dar lugar a una hipopotasemia potencialmente seria, principalmente tras la administración de presentaciones parenterales y nebulizadas. Se recomienda una precaución especial en asma aguda grave, ya que este efecto puede ser potenciado por tratamientos concomitantes con derivados de la xantina, esteroides, diuréticos y por la hipoxia. Se recomienda que en dichas situaciones sean controlados los niveles séricos de potasio.

Al igual que con otras terapias por vía inhalatoria, se puede producir un broncoespasmo paradójico (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se debe interrumpir inmediatamente la administración de **VENTOLIN[®]** aerosol, evaluar de nuevo al paciente y, si es necesario, instituir una terapia alternativa.

Se pueden presentar efectos cardiovasculares con cualquier medicamento simpaticomimético, incluido salbutamol. Hay algunas evidencias obtenidas a partir de datos post-comercialización y publicaciones científicas 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 valorarse con atención síntomas tales como disnea y dolor torácico, ya que pueden tener un origen tanto respiratorio como cardíaco.

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene salbutamol, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control del dopping.

INTERACCIONES:

Salbutamol y los fármacos β -bloqueantes no selectivos, como propranolol, normalmente no deben ser administrados concomitantemente. Salbutamol no está contraindicado en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Solamente debe considerarse la administración de fármacos durante el embarazo si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier posible riesgo para el feto.

Durante la amplia experiencia de comercialización mundial, se han descrito contados casos de diferentes anomalías congénitas, incluyendo paladar hendido y defectos en los miembros, en la descendencia de pacientes tratadas con salbutamol. Algunas madres recibían múltiples medicamentos durante el embarazo. Debido a que no es posible discernir un perfil consistente de defectos con salbutamol y que el porcentaje basal de anomalías congénitas en la población general de embarazadas es del 2-3%, no puede establecerse ninguna relación con salbutamol.

Lactancia

Como salbutamol se excreta, probablemente, por la leche, no se recomienda su utilización en madres lactantes, a no ser que los beneficios esperados sean mayores que cualquier posible riesgo. Se desconoce si salbutamol en leche materna presenta un efecto perjudicial sobre el recién nacido.

En estudios con animales, el nuevo propelente norflurano (1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a)) no ha producido efectos sobre el feto, pero no hay estudios en el hombre. Se desconoce si el nuevo propelente HFA 134a o sus metabolitos pasan a la leche materna.

Datos preclínicos sobre seguridad

En común con otros potentes agonistas selectivos de los receptores β_2 adrenérgicos, salbutamol ha mostrado ser teratogénico en ratones al ser administrado por vía subcutánea. En un estudio de reproducción, se observó que el 9,3% de los fetos presentaban paladar hendido con 2,5 mg/kg, cuatro veces la dosis máxima por vía oral en el hombre. En ratas, el tratamiento con 0,5, 2,32, 10,75 y 50 mg/kg/día por vía oral durante la gestación, no produjo anomalías fetales significativas.



56

El único efecto tóxico observado fue un aumento en la mortalidad de las crías con la dosis más alta, como resultado de la falta de cuidado materno. Un estudio de reproducción realizado con conejos reveló malformaciones craneales en el 37% de los fetos con 50 mg/kg/día, 78 veces la dosis máxima por vía oral en el hombre. El propelente no clorofluorocarbonado 1,1,1,2-tetrafluoroetano ha mostrado carecer de efecto tóxico a concentraciones del gas muy elevadas, muy superiores a aquéllas que probablemente reciban los pacientes, en una amplia variedad de especies animales expuestas diariamente durante periodos de dos años.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas que se relacionan han sido clasificadas por órgano, sistema y frecuencia. Las frecuencias se han definido de la siguiente forma: 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 $< 1/1.000$) y Muy raras ($< 1/10.000$) incluyendo informes aislados. A partir de los datos de los ensayos clínicos se han identificado las reacciones muy frecuentes, frecuentes y poco frecuentes. Los acontecimientos raros y muy raros proceden de datos notificados espontáneamente.

Trastornos del sistema inmunológico

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raras: Hipopotasemia.

La terapia con agonistas β_2 puede dar lugar a una hipopotasemia potencialmente seria.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Temblor, cefaleas.

Muy raras: Hiperactividad.

Trastornos cardíacos

Frecuentes: Taquicardia.

Poco frecuentes: Palpitaciones.

Muy raras: Arritmias cardíacas (incluyendo fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístoles).

Desconocida: isquemia miocárdica* (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

* Notificaciones espontáneas de datos post-comercialización, por lo que la frecuencia se clasifica como desconocida.

Trastornos vasculares

Raras: Vasodilatación periférica.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Muy raras: Broncoespasmo paradójal.

Como en cualquier terapia inhalada se puede producir un broncoespasmo paradójal con un aumento inmediato en las sibilancias después de la administración. Esto debe tratarse inmediatamente con una presentación alternativa o un broncodilatador inhalado diferente de acción rápida. Se debe interrumpir inmediatamente la administración de **VENTOLIN**[®] aerosol, evaluar de nuevo al paciente y, si es necesario, instituir una terapia alternativa (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Irritación de boca y garganta.



5756

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Poco frecuentes: Calambres musculares.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Síntomas y signos

Los signos y síntomas más frecuentes de una sobredosis con salbutamol son los efectos farmacológicos transitorios debido a la acción beta agonista (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS**).

Puede producirse hipotasemia después de una sobredosificación con salbutamol. Los niveles séricos de potasio deben ser controlados.

Tratamiento

Se debe considerar la discontinuación del tratamiento así como una apropiada terapia sintomática, como beta-bloqueantes cardioselectivos en pacientes que presenten síntomas cardiacos (por ejemplo taquicardia, palpitaciones). Los compuestos beta-bloqueantes deben ser utilizados con precaución en pacientes con antecedentes de broncoespasmo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777. Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

CONSERVACIÓN:

Colocar el protector de la boquilla empujando firmemente y cerrando de un golpe para que la tapa quede en su sitio.

A una temperatura inferior a los 30°C.

Proteger de la luz directa del sol y del congelamiento.

Como con la mayoría de los medicamentos en aerosol, el efecto terapéutico puede disminuir cuando el envase está frío. El envase no debe ser perforado o arrojado al fuego, aún cuando esté aparentemente vacío.

Presentación:

200 y 300 dosis con aplicador.

Elaborado por: Glaxo Wellcome S.A., España.

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

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 33.535.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A LA DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. (011) 4725-8900.

SmPC España – Junio 2013

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

EL NUEVO PROPELENTE NO AFECTA LA CAPA DE OZONO.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Claudia A. Scasserra
Apoderada

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

GH