



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-76263154-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-76263154-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada FREVIA 80/4,5 – FREVIA 160/4,5 / BUDESONIDA – FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSION PRESURIZADA PARA INHALACION ORAL, FREVIA 80/4,5: BUDESONIDA 80 g – FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 4,5 g (Corresponde a 100 g de Budesonida y 6 g de Fumarato de Formoterol dihidratado); FREVIA 160/4,5: BUDESONIDA 160 g – FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 4,5 g (Corresponde a 200 g de Budesonida y 6 g de Fumarato de Formoterol dihidratado); aprobado por Certificado N° 54.881.

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, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma ASTRAZENECA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada FREVIA 80/4,5 – FREVIA 160/4,5 / BUDESONIDA – FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSION PRESURIZADA PARA INHALACION ORAL, FREVIA 80/4,5: BUDESONIDA 80 g – FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 4,5 g (Corresponde a 100 g de Budesonida y 6 g de Fumarato de Formoterol dihidratado); FREVIA 160/4,5: BUDESONIDA 160 g – FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 4,5 g (Corresponde a 200 g de Budesonida y 6 g de Fumarato de Formoterol dihidratado); el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-32341559-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2022-32341585-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54.881 cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2021-76263154-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.05.05 13:23:41 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.05.05 13:23:44 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

(Información para el paciente)

Frevia® 80/4,5

Frevia® 160/4,5

Budesonida y Fumarato de Formoterol dihidratado

Suspensión presurizada para inhalación oral

Industria Francesa

Venta Bajo Receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a utilizar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No se lo de a otras personas. Puede perjudicarles, incluso si presentan los mismos síntomas que los suyos.
- Si considera que alguno de los efectos adversos se torna grave o si experimenta algún efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es **Frevia®** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de utilizar **Frevia®**
3. Cómo utilizar **Frevia®**
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar **Frevia®**
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Frevia® y para qué se utiliza

Frevia® contiene dos ingredientes activos budesonida y formoterol, que actúan de diversas formas sobre su enfermedad respiratoria (por ejemplo, asma u otras enfermedades respiratorias inflamatorias). Su enfermedad es causada por la inflamación de las vías respiratorias. La budesonida reduce y previene esta inflamación. El formoterol ensancha las vías respiratorias, alivia los espasmos de los músculos bronquiales y, como resultado, le ayuda a respirar mejor. Notará este efecto dentro de los 1 a 3 minutos posteriores a la inhalación de **Frevia®**.

Al inhalar **Frevia®**, los ingredientes activos llegan directamente a los pulmones, donde comienzan a actuar.

Frevia® es un medicamento de venta con receta y debe usarse bajo la supervisión constante de un médico.

2. Qué necesita saber antes de utilizar Frevia®

Información importante para fumadores: Puede aumentar la eficacia de **Frevia®** al no fumar. Esto aplica particularmente a los pacientes que ya padecen enfisema.

No use **Frevia®**:

- si es alérgico a la budesonida, el formoterol o a cualquier otro componente de este medicamento.

- con ciertas afecciones cardíacas graves (latidos cardíacos irregulares y bloqueo cardíaco).

Advertencias y precauciones

Si su dificultad para respirar empeora repentinamente o si las inhalaciones adicionales no producen una mejoría rápida y suficiente, debe consultar a un médico o al hospital más cercano de inmediato. Si tiene dificultad para respirar o falta de aire, debe seguir usando **Frevia**[®], pero póngase en contacto con su médico lo antes posible.

El uso de principios activos del tipo corticosteroide (budesonida en **Frevia**[®]) reduce la resistencia del organismo a las enfermedades infecciosas. El riesgo de una enfermedad infecciosa es menor con el uso del inhalador **Frevia**[®] que con el tratamiento oral con otros corticosteroides (p. Ej., Comprimidos). No obstante, debe tener cuidado de evitar posibles focos de infección durante el tratamiento con **Frevia**[®].

Informe a su médico de inmediato si aparece alguna enfermedad infecciosa durante el tratamiento con **Frevia**[®]. Especialmente en el caso de la varicela y el sarampión, esto puede volverse grave y debe ser tratado por un médico en consecuencia.

Consulte a su médico antes de empezar a usar **Frevia**[®] si:

- Tiene diabetes.
- Presenta alguna infección pulmonar, incluyendo tuberculosis pulmonar e infecciones pulmonares por hongos (micosis pulmonar)
- Tiene la presión arterial alta o alguna vez ha tenido alguna enfermedad cardíaca (incluyendo latidos irregulares, pulso acelerado, estrechamiento de las arterias o insuficiencia cardíaca).
- Tiene problemas de tiroides.
- Tiene epilepsia.

Comuníquese con su médico si presenta visión borrosa u otras alteraciones visuales.

Niños y adolescentes

El uso excesivo o prolongado en niños puede provocar un posible retraso en el crecimiento. Por lo tanto, su médico controlará cuidadosamente el desarrollo del crecimiento de los niños tratados con **Frevia**[®] durante períodos de tiempo prolongados.

*Otros medicamentos y **Frevia**[®]*

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría utilizar algún otro medicamento.

Hable con su médico si actualmente está tomando ciertos medicamentos para el tratamiento de ciertas enfermedades hepáticas, depresión o enfermedades cardiovasculares, ya que podrían afectar el funcionamiento de **Frevia**[®]. También debe evitar beber jugo de pomelo durante el tratamiento, ya que esto podría afectar al funcionamiento de **Frevia**[®].

Si está tomando otros medicamentos al mismo tiempo, esto puede provocar una mayor incidencia de efectos secundarios. Se debe prestar especial atención al tomar los siguientes medicamentos al mismo tiempo:

- Medicamentos que inhiben el sistema inmunológico
- Medicamentos para tratar infecciones por hongos (por ejemplo, medicamentos que contienen itraconazol y ketoconazol)
- Medicamentos para el tratamiento de infecciones por VIH (medicamentos como ritonavir o cobicistat)

Si se encuentra en cualquiera de estas situaciones o si no está seguro, pregunte a su médico antes de utilizar **Frevia**[®].

Si está usando **Frevia**[®] para tratar su EPOC, debe informar a su médico si tiene alguno de los siguientes síntomas, que podrían ser signos de neumonía (infección del pulmón): fiebre o escalofríos, aumento de la producción de moco o cambios en la color de la mucosidad, aumento de la tos o aumento de las dificultades para respirar.

Informe a su médico o farmacéutico si

- padece otras enfermedades,
- tiene alergias o
- está tomando cualquier otro medicamento (incluidos los medicamentos sin receta).

Embarazo, lactancia y fertilidad

- Informe a su médico antes de usar este medicamento si está embarazada, o planea estarlo; no utilice **Frevia**[®] a menos que su médico se lo indique.
- En caso de quedar embarazada durante el tratamiento con **Frevia**[®], no deje de utilizarlo y consulte con su médico inmediatamente.
- Si se encuentra en período de lactancia, hable con su médico antes de utilizar **Frevia**[®].

Uso en deportistas

Se informa a los deportistas que el uso del fármaco sin necesidad terapéutica constituye dopaje y, en cualquier caso, puede dar lugar a pruebas de dopaje positivas.

Frevia[®] no contiene Lactosa.

Frevia[®] no contiene Gluten.

3. Cómo utilizar Frevia[®]

Utilice siempre este medicamento exactamente como lo indica su médico. En caso de duda consulte a su médico. No aumente la dosis sin antes consultar con su médico.

Es importante utilizar **Frevia**[®] todos los días, aun cuando no presente síntomas de EPOC en ese momento.

Asma:

Niños mayores de 6 años:

Frevia[®] 80/4,5: 2 inhalaciones dos veces al día. La dosis diaria máxima es de 4 inhalaciones.

Adultos y Adolescentes de más de 12 años:

Frevia[®] 80/4,5: 2 inhalaciones una o dos veces al día. La dosis puede incrementarse hasta un máximo de 4 inhalaciones dos veces al día.

Frevia[®] 160/4,5: 2 inhalaciones una o dos veces al día. La dosis puede incrementarse hasta un máximo de 4 inhalaciones dos veces al día.

EPOC

Adultos:

Frevia[®] 160/4,5: 2 inhalaciones dos veces al día.

Enjuagase la boca con agua después de cada uso.

Si olvidó utilizar su Frevia[®]

- Si olvida aplicar una dosis, hágalo tan pronto como lo recuerde. Sin embargo, si es casi el horario de su siguiente dosis, saltee la dosis olvidada.
- **No** aplique una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si utiliza más Frevia[®] que la cantidad indicada

Es importante que emplee la dosis que se indica en el prospecto o la que su médico le ha prescrito. No debe aumentar la dosis prescrita sin consultar con su médico.

Los síntomas que puede presentar son temblor, dolor de cabeza o frecuencia cardíaca acelerada.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962- 6666/2247.

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

Si deja de utilizar Frevia[®]

Antes de suspender el uso **Frevia**[®] debe consultarlo con su médico. Si suspende el uso de **Frevia**[®] los signos y síntomas de EPOC podrían agravarse.

Si tiene más preguntas sobre el uso de este medicamento, consulte con su médico.

Instrucciones de uso:

Antes de usarlo por primera vez, cuando el inhalador no se ha utilizado durante más de una semana o cuando se ha caído al suelo, agitar suavemente el inhalador y realizar 2 descargas al aire.

Modo de empleo

1. Sostenga el inhalador entre el pulgar y el dedo índice y agítelo suavemente.
2. Presionando suavemente los laterales y tirando hacia afuera, retire la tapa protectora (Figura A). Sostenga el envase en posición vertical (Figura B o C).
3. Espire profundamente y luego introduzca la boquilla en su boca y cierre los labios alrededor de la misma (Figura D).
4. Mientras inspira lenta y profundamente, presione el envase firmemente para liberar el medicamento. Continúe inspirando.
5. Retenga la respiración lo más que pueda sin sentirse incómodo. Retire el inhalador y deje de presionar el envase.

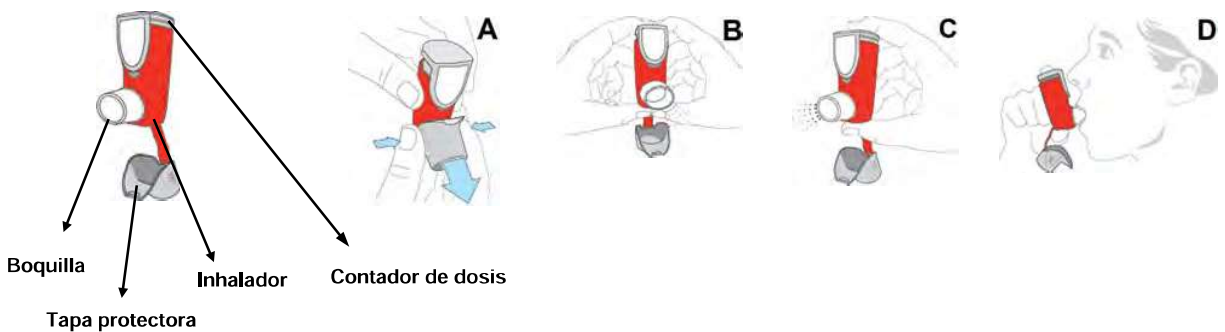
6. Agite nuevamente el inhalador y repita los pasos 3, 4 y 5.

7. Coloque nuevamente la tapa protectora.

Para limpiar el inhalador, debe retirar la tapa protectora y limpiar la boquilla por dentro y por fuera con un paño seco. No sumerja el inhalador en agua. Límpielo al menos una vez a la semana.

Para minimizar el riesgo de aftas orofaríngeas, enjuague su boca con agua después de inhalar la dosis prescrita.

La flecha que se encuentra sobre el contador en el extremo del inhalador señala el número de inhalaciones (descargas) que quedan en el inhalador. Cuando el contador llegue a cero ("0"), el inhalador debe descartarse, incluso cuando parezca que no está vacío.



¿Cuándo reemplazar el inhalador?

- El envase contiene 120 inhalaciones (actuaciones) cuando está lleno. el contador de dosis ubicado en la parte superior indica cuantas inhalaciones (actuaciones) quedan en el envase.
- Cada vez que usted se administra una inhalación, o libera una actuación, la flecha del contador se mueve hacia el 0.



- Cuando la flecha se posiciona en el área amarilla-quedan aprox. 20 inhalaciones (actuaciones).
- Cuando la flecha alcanza el 0, usted debe comenzar a utilizar un nuevo inhalador.



4. Posibles efectos adversos

Posibles efectos adversos:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Palpitaciones (percepción de sus latidos cardíacos), temblores o agitación.
- Muguet (una infección por hongos) en la boca.
- Dolor de garganta leve, tos y voz ronca.
- Dolor de cabeza.
- Neumonía (infección del pulmón) en pacientes con EPOC.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Sensación de inquietud, nerviosismo o agitación.
- Alteración del sueño.
- Sensación de mareos.
- Náuseas.
- Latidos cardíacos rápidos.
- Formación de moretones (hematomas) en la piel.
- Calambres musculares.
- Visión borrosa.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Erupción, picazón (prurito)
- Broncoespasmo (tensión de los músculos de las vías respiratorias, que produce silbidos en el pecho).
- Latidos cardíacos irregulares.
- Reacciones alérgicas graves.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- Depresión.
- Cambios de conducta.
- Hinchazón facial.
- Dolor o tensión en el pecho (angina de pecho).
- Aumento de la cantidad de azúcar (glucosa) en la sangre.

Si experimenta cualquier efecto adverso, comuníquese con su médico. Esto incluye cualquier posible efecto adverso no enumerado en este prospecto.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

A través de la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Cómo conservar Frevia®

Conservar por debajo de 30°C, en su envase original. Almacenar con la tapa firmemente cerrada.

No utilice **FREVIA®** después de la fecha de vencimiento especificada en el envase.

El envase contiene un líquido presurizado. No se debe exponer a temperaturas por encima de los 50°C, o ser dañado, o abierto con fuerza o quemado.

El paciente puede utilizar el producto una vez abierto durante un periodo de hasta 3 meses.

6. Contenido del envase e Información adicional

Cada dosis efectiva por actuación de **FREVIA® 80/4,5** contiene: Budesonida 80 mcg*; Fumarato de Formoterol dihidratado 4,5 mcg*. Excipientes: Povidona K25; Polietilenglicol 1000; Heptafluoropropano (HFA 227).

* La dosis liberada del envase (por actuación) corresponde a 100 mcg de Budesonida y 6 mcg de fumarato de Formoterol dihidratado.

Cada dosis efectiva por actuación de **FREVIA® 160/4,5** contiene: Budesonida 160 mcg*; Fumarato de Formoterol dihidratado 4,5 mcg*. Excipientes: Povidona K25; Polietilenglicol 1000; Heptafluoropropano (HFA 227).

* La dosis liberada del envase (por actuación) corresponde a 200 mcg de Budesonida y 6 mcg de fumarato de Formoterol dihidratado.

Presentaciones de Frevia®: Envase (inhalador) conteniendo 120 inhalaciones.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Elaboración y acondicionamiento en: AstraZeneca Dunkerque Production, 224 Avenue de la Dordogne BP41, 59944 Dunkerque Cedex 2, Francia.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54.881. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

Frevia® es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT Nro.



FIORI Julian
CUIL 20207299627



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-76263154- ASTRAZENECA - inf pacientes - Certificado N54.881

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.04.05 05:05:17 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.05 05:05:18 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

(Prospecto para Prescribir)

Frevia® 80/4,5

Frevia® 160/4,5

Budesonida y fumarato de Formoterol dihidratado

Suspensión presurizada para inhalación oral

Industria Francesa

Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN

Cada dosis efectiva por actuación de **Frevia® 80/4,5** contiene: Budesonida 80 µg*; Fumarato de Formoterol dihidratado 4,5 µg*. Excipientes: Povidona K25 (E1201); Polietilenglicol 1000 (E1521); Heptafluoropropano (HFA 227).

* La dosis liberada del envase (por actuación) corresponde a 100 µg de Budesonida y 6 µg de fumarato de Formoterol dihidratado.

Cada dosis efectiva por actuación de **Frevia® 160/4,5** contiene: Budesonida 160 µg*; Fumarato de Formoterol dihidratado 4,5 µg*. Excipientes: Povidona K25 (E1201); Polietilenglicol 1000 (E1521); Heptafluoropropano (HFA 227).

* La dosis liberada del envase (por actuación) corresponde a 200 µg de Budesonida y 6 µg de fumarato de Formoterol dihidratado.

ACCIÓN TERAPEUTICA

Código ATC: R03AK07.

Antiasmático

INDICACIONES

Frevia® está indicado en:

Asma

Pacientes con enfermedad obstructiva de la vía aérea como asma bronquial, cuando el uso de una combinación de glucocorticosteroides inhalados y broncodilatadores es apropiado.

EPOC

Frevia® 160/4,5 está indicado en el tratamiento sintomático de mantenimiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) severa con un volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF1) <50% del valor normal previsto (luego del broncodilatador) con síntomas frecuentes y antecedentes de exacerbaciones a pesar del tratamiento broncodilatador habitual.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS

Propiedades Farmacodinámicas:

Frevia® contiene Budesonida y Formoterol, los cuales tienen distintos mecanismos de acción y ejercen efectos aditivos en el caso de las enfermedades obstructivas de la vía aérea.

Frevia® contiene una suspensión para inhalación. Al accionar el inhalador se expulsa a gran velocidad una parte de la suspensión contenida en el envase. Cuando el paciente acciona el inhalador y al mismo tiempo inhala a través de la boquilla, la sustancia alcanza la vía aérea.

Mecanismo de acción:

A continuación, se comentan los mecanismos de acción respectivos de los dos fármacos.

Budesonida:

La Budesonida es un glucocorticosteroide con efecto antiinflamatorio local. El mecanismo de acción preciso de los glucocorticosteroides en el tratamiento de las enfermedades obstructivas de la vía aérea no se conoce completamente.

La efectividad específica de la Budesonida, medida en función de su afinidad por los receptores de glucocorticosteroides, es 15 veces más potente en comparación con la de la prednisolona.

Los efectos sistémicos se manifestaron con la dosis de 800 µg (reducción de los niveles de cortisol a aproximadamente un 80% de lo normal), con casos aislados de pacientes que mostraron una caída abrupta de los niveles de cortisol. Un estudio a largo plazo mostró que los niños y adolescentes tratados con dosis bajas a intermedias de Budesonida inhalatoria alcanzan finalmente su estatura prevista para la edad adulta. Sin embargo, durante el primer año de tratamiento debe preverse una pequeña disminución inicial y transitoria del crecimiento (de aproximadamente 1 cm).

Formoterol:

El Formoterol, en su forma de racemato, es un estimulante β_2 selectivo que produce relajación del músculo liso bronquial en los pacientes con obstrucción reversible de la vía aérea. El efecto broncodilatador se produce rápidamente (dentro de 1 a 3 minutos luego de la inhalación) y tiene una duración de 12 horas luego de una dosis única.

Eficacia clínica de Frevia®:

Asma

La equivalencia terapéutica entre **Frevia®** y Symbicort Turbuhaler se demostró en dos estudios clínicos de eficacia y seguridad con dosis intermedias y altas, los cuales incluyeron pacientes asmáticos de 6 a 79 años. La equivalencia clínica se fortaleció mediante un estudio de seguridad a largo plazo que también demostró que el perfil de seguridad y la tolerabilidad de **Frevia®** eran similares a los de Symbicort Turbuhaler.

Los estudios clínicos en adultos demostraron que el agregado de Formoterol a la Budesonida mejora los síntomas del asma y la función pulmonar y disminuye las exacerbaciones asmáticas.

El efecto de Symbicort Turbuhaler sobre la función pulmonar en adultos, administrado sólo como dosis de mantenimiento, fue igual al de la combinación de Budesonida y Formoterol en inhaladores separados y superó el de Budesonida sola en adultos y niños. Todas las ramas de tratamiento usaron un agonista β_2 de acción corta según necesidad. El efecto terapéutico se mantuvo a lo largo del tiempo.

EPOC

La eficacia y seguridad de **Frevia®** en el tratamiento de pacientes con EPOC moderada a severa (VEF_1 previo al broncodilatador $\leq 50\%$ del normal previsto) fueron evaluadas en: un estudio de 12 meses y en un estudio de 6 meses (estudios 001 y 002, respectivamente).

Estudios 001 y 002: En ambos estudios, **Frevia®** 160/4,5 se comparó con placebo y Formoterol Turbuhaler 6 µg y, en el Estudio 002, también se comparó con Budesonida pMDI 200 µg, todos administrados en dos inhalaciones dos veces al día. Se aleatorizó un total de 1.964 y 1.704 pacientes con EPOC principalmente grave, respectivamente, de los cuales 494 y 277 fueron tratados con **Frevia®** 160/4,5. Al momento de la visita basal, las poblaciones del estudio tenían una edad promedio de 63 años y un VEF_1 medio de 1,04-1,05 litros o del 34% del normal previsto.

Estudio 001:

En el Estudio 001, la eficacia se evaluó durante 12 meses usando las variables de eficacia coprimarias del cambio en el VEF_1 medio predosis y 1 hora posdosis desde la visita basal y durante el periodo de tratamiento.

Frevia[®] 160/4,5 mejoró significativamente el VEF1 predosis en comparación con el Formoterol y el placebo en 0,04 litros ($p=0,008$) y 0,09 litros ($p<0,001$), respectivamente.

Frevia[®] 160/4,5 mejoró significativamente el VEF1 de 1 hora posdosis en comparación con el Formoterol y el placebo en 0,03 litros ($p=0,023$) y 0,18 litros ($p<0,001$), respectivamente.

En un subconjunto de pacientes ($N=491$) se obtuvieron mediciones seriadas del VEF1 durante 12 horas. En los pacientes que recibían **Frevia**[®] 160/4,5 ($N=121$), la mediana del tiempo transcurrido hasta el comienzo de la broncodilatación (mejoría del VEF1 $>15\%$) medida al final del tratamiento se observó dentro de los 5 minutos. La mejoría máxima del VEF1 ocurrió aproximadamente a las 2 horas posdosis y se mantuvo una mejoría clínicamente significativa durante 12 horas.

Frevia[®] disminuyó significativamente el número de exacerbaciones severas (definidas como el empeoramiento de la EPOC que requería el uso de esteroides orales y/o la hospitalización) en comparación con el placebo y con Formoterol en un 37% ($p<0,001$) y un 25% ($p=0,004$), respectivamente.

Frevia[®] prolongó significativamente el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación severa de la EPOC en comparación con el placebo, disminuyendo el riesgo inmediato de experimentar una exacerbación severa de la EPOC un 26% ($p=0,009$). **Frevia**[®] proporcionó una mejoría estadísticamente significativa de la calidad de vida de los pacientes (medida mediante el puntaje total del Cuestionario Respiratorio de St. George) en comparación con el placebo (-2,39 unidades; $p=0,006$).

Estudio 002:

En el Estudio 002, la eficacia se evaluó durante 6 meses usando las variables de eficacia coprimarias del cambio en el VEF1 promedio predosis y 1 hora posdosis desde la visita basal y durante el periodo de tratamiento.

Frevia[®] 160/4,5 mejoró significativamente el VEF1 predosis en comparación con el Formoterol en 0,04 litros ($p=0,026$) y en comparación con placebo y Budesonida en 0,08 litros ($p<0,001$) para ambos comparadores.

Frevia[®] 160/4,5 mejoró significativamente el VEF1 1 hora posdosis en comparación con el Formoterol en 0,04 litros ($p=0,039$) y en comparación con placebo y Budesonida en 0,17 litros ($p<0,001$) para ambos comparadores.

El Estudio 002 no tuvo el poder como para demostrar efectos sobre las exacerbaciones severas de la EPOC. Sin embargo, aunque no fueron estadísticamente significativos, los cálculos de las diferencias de los tratamientos fueron compatibles con el Estudio 001, con un 20% menos de exacerbaciones con **Frevia**[®] 160/4,5 en comparación con el placebo y con Formoterol.

En un subconjunto de pacientes ($N=618$) se obtuvieron mediciones seriadas del VEF1 durante 12 horas. En los pacientes que recibían **Frevia**[®] 160/4,5 ($N=101$), la mediana del tiempo transcurrido hasta el comienzo de la broncodilatación (mejoría del VEF1 $>15\%$) se observó dentro de los 5 minutos medido al final del tratamiento. La mejoría máxima del VEF1 ocurrió aproximadamente a las 2 horas posdosis y se mantuvo una mejoría clínicamente significativa durante 12 horas.

Frevia[®] 160/4,5 proporcionó una mejoría estadísticamente significativa de la calidad de vida de los pacientes (medida mediante el puntaje total del Cuestionario Respiratorio de St. George) en comparación con el placebo (-3,12 unidades; $p=0,003$), con la Budesonida (-2,42 unidades; $p=0,024$) y con el Formoterol (-2,56 unidades; $p=0,017$).

Propiedades farmacocinéticas:

Los parámetros farmacocinéticos luego de la administración de Budesonida y Formoterol como monodroga y de la combinación fija de aerosol fueron comparables.

No hay ninguna evidencia de interacciones farmacocinéticas entre la Budesonida y el Formoterol.

Absorción:

Luego de la administración de la combinación fija, Budesonida evidenció una AUC ligeramente mayor, velocidad de absorción más rápida y concentración plasmática máxima más elevada. Para el Formoterol, la concentración plasmática máxima fue ligeramente inferior.

Budesonida:

Tras la inhalación de budesonida a través del aerosol, aproximadamente del 25% al 30% de la dosis administrada se deposita en los pulmones.

Después de la inhalación oral de una dosis única de 800 µg de Budesonida, la concentración plasmática máxima es de aproximadamente 4 nmol/l y se alcanza dentro de los 30 minutos.

La biodisponibilidad sistémica de la Budesonida a través del aerosol es aproximadamente del 38% de la dosis medida.

Dentro del rango de dosis clínicamente relevantes, la cinética de la Budesonida es dosis dependiente.

Formoterol:

El Formoterol inhalado se absorbe rápidamente y el pico de la concentración plasmática máxima se alcanza dentro de los 10 minutos después de la inhalación.

La cantidad media de Formoterol depositada en los pulmones después de la inhalación a través del aerosol dosificador varía entre el 21%-37% de la dosis medida. La biodisponibilidad sistémica es cercana al 46% de la dosis medida.

Distribución:

Budesonida:

El volumen de distribución de la Budesonida es de aproximadamente 3 l/kg. La unión a las proteínas plasmáticas es en promedio del 90%.

Formoterol:

El volumen de distribución del Formoterol es de aproximadamente 4 l/kg. La unión a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 50%.

Metabolismo:

No existe ningún indicio de alguna interacción metabólica ni reacción de desplazamiento entre el Formoterol y la Budesonida.

Budesonida:

La Budesonida es objeto de una extensa biotransformación hepática de primer paso (aproximadamente del 90%), convirtiéndose en metabolitos con una baja actividad glucocorticosteroide. La actividad glucocorticosteroide de los principales metabolitos, la 6-β-hidroxi-budesonida y la 16-α-hidroxiprednisolona, es inferior al 1% de la de Budesonida. La Budesonida se elimina a través del metabolismo, principalmente mediante la enzima CYP3A4, una subfamilia del citocromo P450.

Formoterol:

El Formoterol se metaboliza mediante glucuronización directa y O-desmetilación. Los metabolitos son principalmente conjugados inactivados.

Eliminación

Budesonida:

Los metabolitos se excretan en la orina principalmente en forma conjugada. Sólo se han detectado cantidades insignificantes de Budesonida intacta en la orina.

La Budesonida tiene una elevada depuración sistémica en adultos sanos (aproximadamente 1,2 l/min) y la vida media de eliminación plasmática después de la administración intravenosa es en promedio de 4 horas.

Formoterol:

La mayor parte de una dosis de Formoterol se elimina a través del metabolismo. Del 6 al 10% de la dosis de Formoterol suministrada se excreta en la orina sin metabolizarse; aproximadamente el 20% de una dosis intravenosa se excreta en la orina sin metabolizarse. El Formoterol tiene una elevada depuración sistémica (aproximadamente 1,4 l/min) y la vida media de eliminación terminal es en promedio de 17 horas.

Cinética en niños a partir de los 6 años de edad

No se ha estudiado la farmacocinética de la combinación fija de Budesonida /Formoterol en niños. En comparación con los adultos, no hay motivos para esperar una farmacocinética diferente con Budesonida o Formoterol en los niños.

Cinética en situaciones clínicas especiales

No se dispone de información sobre el uso de **Frevia**[®] en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Dado que la Budesonida y el Formoterol se eliminan básicamente por metabolismo hepático, puede esperarse una mayor exposición en pacientes con cirrosis hepática severa.

Datos preclínicos:

La toxicidad observada en los estudios en animales con Budesonida y Formoterol se asocia a una mayor actividad farmacológica, independientemente de la administración separada o conjunta de la Budesonida y el Formoterol.

Los estudios de reproducción animal mostraron que los corticoides como la Budesonida inducen malformaciones (paladar hendido, malformaciones del esqueleto). Los estudios de reproducción animal con Formoterol mostraron una ligera disminución de la fertilidad en las ratas macho con altas exposiciones sistémicas y pérdidas de la implantación, así como también una menor supervivencia posnatal temprana y del peso al nacer con exposiciones sistémicas considerablemente mayores que las que alcanzadas durante el uso clínico. Sin embargo, estos resultados experimentales en animales con Budesonida y Formoterol no parecen ser relevantes en el ser humano.

Frevia[®] contiene como excipientes povidona (polivinilpirrolidona) K25, macrogol (polietilenglicol) 1000 y el propelente líquido presurizado apafurano (HFA227). El uso seguro del apafurano ha sido evaluado exhaustivamente en estudios preclínicos. La povidona tiene una historia de muchos años de uso seguro en el ser humano, lo que respalda la visión de que las povidonas son esencialmente inertes desde el punto de vista biológico. Se ha reconocido que los macrogoles son excipientes seguros en los productos farmacéuticos, alimenticios y cosméticos. Por otra parte, los estudios de toxicidad llevados a cabo usando **Frevia**[®] no mostraron ninguna evidencia de toxicidad local o sistémica ni de irritación atribuibles a los excipientes.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Información general:

Debe instruirse al paciente que, para obtener un beneficio óptimo, **Frevia**[®] debe usarse de forma regular aun estando asintomático.

La medicación de **Frevia**[®] se distribuye en los pulmones durante la inhalación del paciente. Por lo tanto, es muy importante manipular **Frevia**[®] correctamente. Los pacientes deben ser instruidos conforme a esto (ver Otras recomendaciones/instrucciones de uso).

Para obtener los mejores beneficios terapéuticos, debe instruirse al paciente a usar **Frevia**[®] en forma regular, o sea, estando asintomático.

Asma:

El médico debe controlar regularmente la dosificación de **Frevia**[®], la cual debe ser individualizada conforme a la severidad de la enfermedad (para ello, véanse los lineamientos actuales, por ej. GINA, www.ginasthma.com). La dosis inicial debe ajustarse con el fin de obtener un control sintomático efectivo. Una vez alcanzado el efecto clínico deseado, debe

reducirse la dosis hasta la dosis mínima con la cual se mantenga un control efectivo del asma. Si es necesario, se podría considerar un cambio a un corticosteroide inhalado solo.

En caso de discontinuar la terapia con **Frevia**[®], se recomienda reducir las dosis paso a paso. En casos de asma severa y en vista del posible desarrollo de situaciones potencialmente fatales, se indica realizar evaluaciones médicas reiteradas y a intervalos regulares. Los pacientes que sufren de asma severa muestran síntomas continuos, exacerbaciones frecuentes, valores de FEM (flujo espiratorio máximo) por debajo del 60% del normal con una variabilidad del flujo máximo superior al 30% y que no vuelve a valores normales a pesar de la administración de un broncodilatador. En estos pacientes está indicada la terapia inhalatoria con corticosteroides en dosis altas o por vía oral. Un empeoramiento repentino de los síntomas puede necesitar un incremento de la dosis del corticosteroide, pero sólo bajo supervisión médica.

Sin embargo, esto no debe tomar la forma de una administración más frecuente del producto combinado. En situaciones inestables, se debe considerar un cambio a productos de agente único.

Frevia[®] es sólo para uso inhalatorio.

Dosificación:

Asma:

Frevia[®] debe usarse como dosis de mantenimiento diaria y para el alivio sintomático es necesario un broncodilatador de acción rápida por separado.

Niños (de 6 a 11 años):

Frevia[®] 80/4,5: 2 inhalaciones dos veces al día. La dosis diaria máxima es de 4 inhalaciones.

Adolescentes (de 12 a 17 años):

Frevia[®] 80/4,5: 2 inhalaciones una o dos veces al día. Durante el empeoramiento del asma, la dosis puede incrementarse temporariamente (como máximo 1 semana) hasta un máximo de 4 inhalaciones dos veces al día.

Frevia[®] 160/4,5: 2 inhalaciones una o dos veces al día. Durante el empeoramiento del asma, la dosis puede incrementarse temporariamente (como máximo 1 semana) hasta un máximo de 4 inhalaciones dos veces al día.

Adultos (18 años y mayores):

Frevia[®] 80/4,5: 2 inhalaciones una o dos veces al día. En algunos casos puede requerirse hasta un máximo de 4 inhalaciones dos veces al día como dosis de mantenimiento o en forma temporaria durante el empeoramiento del asma.

Frevia[®] 160/4,5: 2 inhalaciones una o dos veces al día. En algunos casos puede requerirse hasta un máximo de 4 inhalaciones dos veces al día como dosis de mantenimiento o en forma temporaria durante el empeoramiento del asma.

Se ha confirmado estadísticamente la equivalencia entre Symbicort Turbuhaler y **Frevia**[®] para las dosis de 2 inhalaciones de 80/4,5 o 160/4,5 µg dos veces al día, pero no se ha demostrado para todas las dosis.

Para el uso como rescate se requiere un inhalador por separado. Se debe indicar a los pacientes que lleven consigo su broncodilatador de acción rápida en todo momento. Un incremento en el uso de broncodilatadores como rescate indica un empeoramiento de la patología subyacente y requiere una reevaluación de la terapia del asma.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC):

Frevia[®] 160/4,5: 2 inhalaciones dos veces al día. Dosis diaria máxima: 4 inhalaciones.

Recomendaciones especiales sobre dosificaciones

No se dispone de datos sobre el uso de **Frevia**[®] en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Como la eliminación de Budesonida y Formoterol es principalmente a través del

metabolismo hepático, puede esperarse una mayor exposición en pacientes con enfermedad hepática severa. Estos pacientes deben ser controlados estrechamente.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos.

Para el cambio de tratamiento de los pacientes que ya están recibiendo terapia con corticoides orales, ver Advertencias y precauciones.

Instrucciones de uso:

Antes de usarlo por primera vez, cuando el inhalador no se ha utilizado durante más de una semana o cuando se ha caído al suelo, agitar suavemente el inhalador y realizar 2 descargas al aire.

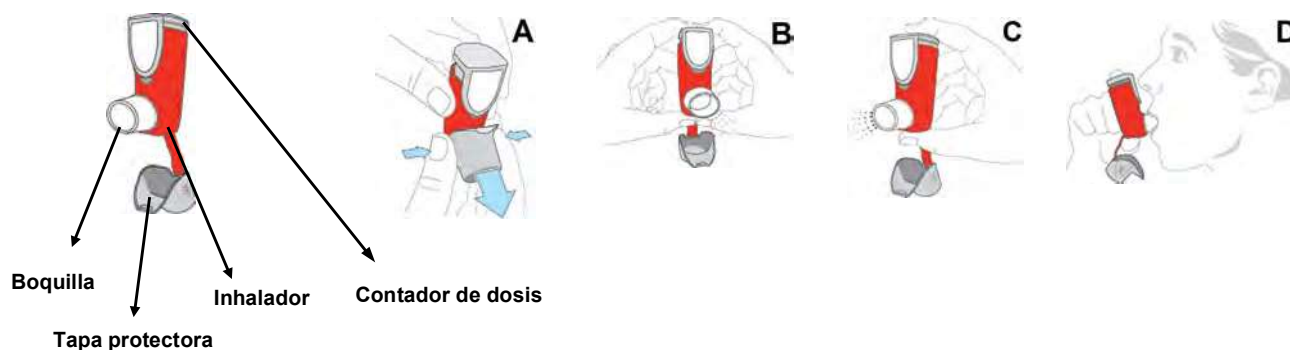
Modo de empleo

1. Sostenga el inhalador entre el pulgar y el dedo índice y agítelo suavemente.
2. Presionando suavemente los laterales y tirando hacia afuera, retire la tapa protectora (Figura A). Sostenga el envase en posición vertical (Figura B o C).
3. Espire profundamente y luego introduzca la boquilla en su boca y cierre los labios alrededor de la misma (Figura D).
4. Mientras inspira lenta y profundamente, presione el envase firmemente para liberar el medicamento. Continúe inspirando.
5. Retenga la respiración lo más que pueda sin sentirse incómodo. Retire el inhalador y deje de presionar el envase.
6. Agite nuevamente el inhalador y repita los pasos 3, 4 y 5.
7. Coloque nuevamente la tapa protectora.

Para limpiar el inhalador, debe retirar la tapa protectora y limpiar la boquilla por dentro y por fuera con un paño seco. No sumerja el inhalador en agua. Límpielo al menos una vez a la semana.

Para minimizar el riesgo de aftas orofaríngeas, enjuague su boca con agua después de inhalar la dosis prescrita.

La flecha que se encuentra sobre el contador en el extremo del inhalador señala el número de inhalaciones (descargas) que quedan en el inhalador. Cuando el contador llegue a cero ("0"), el inhalador debe descartarse, incluso cuando parezca que no está vacío.



¿Cuándo reemplazar el inhalador?

- El envase contiene 120 inhalaciones (actuaciones) cuando está lleno. el contador de dosis ubicado en la parte superior indica cuantas inhalaciones (actuaciones) quedan en el envase.

- Cada vez que usted se administra una inhalación, o libera una actuación, la flecha del contador se mueve hacia el 0.



- Cuando la flecha se posiciona en el área amarilla, quedan aprox. 20 inhalaciones (actuaciones).
- Cuando la flecha alcanza el 0, usted debe comenzar a utilizar un nuevo inhalador.



CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a Budesonida, Formoterol o a alguno de los excipientes.
Taquiarritmia cardiaca, bloqueo auriculoventricular de tercer grado.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Debe recomendarse a los pacientes llevar en todo momento su producto medicinal para ser usado para el alivio en caso de un ataque agudo de asma.

Un incremento en el uso de broncodilatadores de acción corta podría indicar un empeoramiento de la enfermedad subyacente y requiere una reevaluación del tratamiento. Debe buscarse consejo médico si el tratamiento con **Frevia**[®] demuestra ser inefectivo o si se requieren más inhalaciones que las de la dosis máxima recomendada. Un deterioro repentino y progresivo del control del asma puede ser potencialmente fatal y el paciente debe someterse a una evaluación médica urgente. En esta situación, debe considerarse la necesidad de incrementar la terapia con corticosteroides o con un ciclo de corticosteroides orales. Si ocurre una infección, está indicada la terapia con antibióticos.

Un estudio estadounidense a gran escala controlado con placebo que comparó la seguridad del salmeterol, un agonista β_2 de acción prolongada utilizado para el asma, o placebo al añadirlos al tratamiento habitual del asma, mostró que la mortalidad debida al asma fue mayor en los pacientes que recibieron salmeterol que en los pacientes que recibieron placebo (13/13176 [0,10%] frente a 3/13179 [0,02%]). Sin embargo, no existen estudios que determinen la incidencia de muertes debidas al asma en pacientes tratados con Formoterol, uno de los ingredientes activos de **Frevia**[®]. No obstante, es posible que el aumento del riesgo de muerte debido al asma que se observó durante el tratamiento con salmeterol constituya una evidencia de un efecto de clase de los agonistas β_2 de acción prolongada, incluyendo al formoterol.

Debe advertirse a los pacientes que dispongan en todo momento de su medicación de rescate. No se debe iniciar el tratamiento con **Frevia**[®] para tratar una exacerbación grave. A fin de minimizar el riesgo de candidiasis orofaríngea, debe indicarse al paciente enjuagar su boca con agua después de cada dosis.

Se recomienda un cuidado especial en pacientes con cirrosis hepática (ver *Recomendaciones especiales sobre dosificación y Cinética en situaciones clínicas especiales*).

Al igual que con otros tratamientos inhalados, debe tenerse en cuenta que pueden presentarse broncoespasmos paradójicos (mayor dificultad para respirar y ruidos respiratorios sibilantes justo después de la administración). En este caso debe suspenderse la terapia con **Frevia**[®].

Budesonida

Los efectos sistémicos pueden ocurrir con cualquier corticosteroide inhalado, sobre todo con las dosis altas. Es mucho menos probable que ocurran estos efectos con el tratamiento inhalatorio que con los corticosteroides orales. Los efectos sistémicos potenciales incluyen síndrome de Cushing, así como supresión suprarrenal con periodos de hipoglucemia, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Por lo tanto, es importante ajustar la dosis del corticosteroide inhalado a la mínima dosis que mantenga un control efectivo.

Ciertos estudios clínicos y metaanálisis mostraron que el tratamiento de la EPOC con corticosteroides inhalados puede incrementar el riesgo de neumonía. El médico debe estar atento dado que a menudo los síntomas clínicos de la neumonía coinciden con los de una exacerbación de la EPOC.

Cambio del tratamiento en pacientes con terapia sistémica:

Los pacientes que pasan de un tratamiento con corticoide sistémico al inhalatorio con **Frevia**[®] deben ser controlados estrechamente para detectar signos de insuficiencia suprarrenal.

También existe el riesgo de insuficiencia suprarrenal en los pacientes que han recibido con anterioridad una terapia de emergencia con dosis altas de corticosteroides o un tratamiento prolongado con la máxima dosis recomendada de corticosteroides inhalados. Por lo tanto, se recomienda una atención especial al cambiar el tratamiento de un paciente a **Frevia**[®].

Una vez que el paciente se encuentre en una fase estable, debe reducirse la dosis del esteroide oral o parenteral, administrando **Frevia**[®] simultáneamente.

La dosis del corticoide oral debe reducirse de manera progresiva. En general, se administra una dosis moderada de **Frevia**[®] durante una semana junto con el tratamiento sistémico existente. Dependiendo del bienestar del paciente, la dosis diaria del corticoide oral o parenteral debe disminuirse, respectivamente y a intervalos de 1 semana, a 5 mg de prednisolona (o su equivalente) y en los casos severos, por etapas y con la mitad (2,5 mg). En muchos casos, la inhalación de **Frevia**[®] permite evitar por completo la medicación con corticoides orales o utilizar, en los casos severos, una dosis menor del corticoide sistémico.

Al cambiar de un tratamiento con corticosteroides sistémicos o al reducir la dosis de los mismos, algunos pacientes pueden presentar síntomas como dolor articular y/o muscular, decaimiento y depresión, pese al mantenimiento del control del asma o incluso a la mejoría de la función pulmonar. Debe alentarse a estos pacientes a continuar con **Frevia**[®], pero debe controlarse la aparición de signos objetivos de insuficiencia suprarrenal (cansancio, cefalea, náuseas y vómitos).

Si hay indicios de insuficiencia suprarrenal tales como cansancio, cefalea, náuseas y vómitos, debe aumentarse temporariamente la dosis del corticosteroide sistémico. Posteriormente debe continuarse con la suspensión progresiva del corticosteroide sistémico más lentamente. Los pacientes que cambian al tratamiento con glucocorticosteroides inhalatorios pueden requerir, durante los periodos de estrés o de ataques severos de asma, un tratamiento suplementario con corticosteroides sistémicos.

Durante una intervención quirúrgica, una infección (especialmente una gastroenteritis), un traumatismo o una situación asociada a una mayor pérdida de electrolitos puede producirse

una insuficiencia suprarrenal. En esta situación se requiere un tratamiento adicional con corticosteroides sistémicos.

El reemplazo del tratamiento con glucocorticosteroides sistémicos por una terapia inhalatoria a veces revela alergias ocultas como rinitis o eccema previamente enmascarados por el potente efecto sistémico. Estas alergias deben tratarse sintomáticamente con antihistamínicos y / o preparaciones tópicas.

En casos raros, el corticosteroide inhalatorio puede revelar trastornos eosinofílicos subyacentes (p. ej., síndrome de Churg-Strauss). Estos casos se han asociado generalmente con la suspensión o con la disminución de la dosis del tratamiento con corticoides sistémicos. No se ha confirmado una relación causal directa.

En los pacientes con tuberculosis pulmonar, micosis o infecciones virales se recomienda tomar precauciones especiales.

Los niños que reciben inmunosupresores son más susceptibles a las infecciones que los niños sanos. Por ejemplo, la evolución de la varicela y el sarampión puede ser grave o incluso mortal en los niños que reciben corticosteroides. En estos niños, o en adultos que aún no han tenido estas enfermedades, se debe tener especial cuidado para evitar la exposición. Si se produce exposición, se debe considerar la terapia con inmunoglobulina contra varicela-zóster o el tratamiento con inmunoglobulina combinada intravenosa. Si se presentan signos de una infección por varicela, se debe considerar un medicamento antiviral. Si se presenta una infección viral de la vía aérea superior, debe continuarse la administración de la medicación habitual contra el asma. En pacientes que se sabe que experimentan una exacerbación rápida del asma durante una infección viral del tracto respiratorio, se debe considerar el tratamiento con corticosteroides orales a corto plazo.

El efecto a largo plazo de los esteroides intranasales/inhalatorios en niños y adolescentes no se comprende completamente. Como regla general, el médico debe controlar estrechamente el crecimiento de los niños y adolescentes tratados con glucocorticosteroides durante periodos prolongados y ponderar los beneficios del tratamiento con corticosteroides frente al riesgo potencial de supresión del crecimiento.

También pueden aparecer trastornos visuales relacionados con el uso de corticosteroides sistémicos. En caso de visión borrosa o de cualquier otro trastorno visual, será necesario realizar un examen oftalmológico para detectar cataratas, glaucoma o lesiones menos frecuentes, tales como una coriorretinopatía serosa central (CSC), que en ocasiones se presentan tras la administración de corticosteroides sistémicos o locales.

Debe evitarse el uso concomitante de **Frevia**[®] con inhibidores potentes del CYP3A4 (ver sección *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Formoterol

Como con todos los agonistas β_2 , debe tenerse precaución en los pacientes con las siguientes enfermedades (ver también *Contraindicaciones*):

Trastornos cardiovasculares severos tales como cardiopatía isquémica, taquiarritmia o insuficiencia cardíaca severa.

Hipertiroidismo,

Diabetes mellitus,

Infarto de miocardio,

Hipertensión severa,

Epilepsia,

Hipopotasemia no tratada.

Los pacientes con prolongación del intervalo QTc deben controlados estrechamente.

Las dosis elevadas de agonistas β_2 puede disminuir las concentraciones séricas de potasio induciendo una redistribución del potasio desde el compartimiento extracelular al intracelular

a través de la estimulación de la ATPasa Na^+/K^+ de las células musculares. Se recomienda monitorear los niveles séricos de potasio en dichas situaciones.

Los betabloqueantes (incluidos las gotas oftálmicas), especialmente los no selectivos, pueden inhibir parcial o totalmente el efecto del Formoterol o incluso ejercer un efecto antagonista. (ver sección *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Otras recomendaciones

Incompatibilidades: No corresponde.

Influencia sobre métodos diagnósticos: No corresponde.

Información especial para fumadores

La eficacia de **Frevia**[®] puede potenciarse evitando el tabaquismo, especialmente en los pacientes que sufren de enfisema.

Uso en deportistas:

Se informa a los deportistas que el uso del fármaco sin necesidad terapéutica constituye dopaje y, en cualquier caso, puede dar lugar a pruebas de dopaje positivas.

Frevia[®] no contiene Lactosa.

Frevia[®] no contiene Gluten.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

Budesonida

La Budesonida es metabolizada principalmente por el citocromo CYP3A4. Por lo tanto, los inhibidores de esta enzima, por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, ritonavir, productos que contienen cobicistat o el jugo de pomelo, puede resultar en una mayor exposición a los corticosteroides y, por lo tanto, en un mayor riesgo de efectos secundarios con los corticosteroides sistémicos. Dado que se desconoce la relevancia clínica del uso concomitante de **Frevia**[®] y ketoconazol u otros inhibidores del CYP3A como el jugo de pomelo, se recomienda tomar precauciones durante la coadministración concomitante.

La cimetidina ejerce un ligero efecto inhibitor del metabolismo hepático de la Budesonida. La administración concomitante de cimetidina puede causar interacciones leves con los parámetros farmacocinéticos de la Budesonida. Sin embargo, estas no son clínicamente significativas dentro de los límites de las dosis recomendadas.

Formoterol

No se han realizado estudios específicos de interacciones con Formoterol.

Fármacos como la quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas, antihistamínicos (terfenadina), inhibidores de la monoamino-oxidasa y antidepresivos tricíclicos se han asociado a una prolongación del intervalo QTc y a un mayor riesgo de arritmia ventricular (ver *Contraindicaciones*).

La administración concomitante de sustancias simpaticomiméticas puede incrementar los efectos cardiovasculares indeseables.

Es necesario tomar precauciones al administrar Formoterol en pacientes tratados con inhibidores de la MAO (incluyendo agentes con propiedades similares tales como la Furazolidona o la Procarbazina) o con antidepresivos tricíclicos, ya que puede incrementarse el efecto estimulante β_2 sobre el sistema cardiovascular.

La administración concomitante de Levodopa, Levotiroxina, Oxitocina y alcohol puede influenciar en forma negativa la tolerancia cardiaca a los simpaticomiméticos β_2 .

Los betabloqueantes (incluyendo las gotas oftálmicas), especialmente los no selectivos, pueden atenuar el efecto del Formoterol o incluso ejercer un efecto antagonista.

El efecto adrenérgico β puede potenciarse en casos de uso concomitante de adrenérgicos β y Formoterol.

La terapia con agonistas β_2 puede provocar hipopotasemia y esta puede ser potenciada por el tratamiento concomitante con derivados de las xantinas, mineralocorticosteroides y diuréticos (ver *Advertencias y precauciones*).

La hipopotasemia puede aumentar el riesgo de arritmias en pacientes tratados con glucósidos digitálicos.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de **Frevia**[®] ni sobre el tratamiento concomitante con Budesonida y Formoterol en mujeres embarazadas.

Los datos de un estudio sobre el desarrollo embrionario-fetal en ratas usando la formulación de **Frevia**[®] no mostró ninguna evidencia de efectos adicionales debidos al uso de la combinación ni evidencias de algún efecto atribuible a los excipientes en los roedores.

Los estudios en animales con Budesonida han mostrado efectos indeseables sobre el desarrollo fetal. Por otra parte, durante el uso clínico no se ha observado un mayor riesgo de malformaciones en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción en animales con Formoterol han mostrado efectos adversos en el feto con niveles de exposición sistémica muy elevados. No existen datos de estudios adecuados sobre el uso del Formoterol en mujeres embarazadas.

Bajo estas condiciones, **Frevia**[®] debe administrarse únicamente si el beneficio esperado para la madre supera cualquier riesgo potencial para el feto. Especialmente durante el primer trimestre y poco antes del parto, **Frevia**[®] sólo debe usarse tras considerarlo especialmente.

Existen datos científicos exhaustivos que muestran un bajo riesgo de efectos adversos para el feto en caso de exposición accidental.

Lactancia

Un estudio de farmacología clínica demostró que la Budesonida inhalatoria se excreta en la leche materna. Sin embargo, no se detectó Budesonida en las muestras de sangre de los lactantes. Basado en los parámetros farmacocinéticos, se calcula que la concentración plasmática en niños es menor del 0,17% de la concentración plasmática materna. Por consiguiente, no se espera ningún efecto causado por la Budesonida en los niños que son amamantados por mujeres que reciben dosis terapéuticas de **Frevia**[®].

No se sabe si el Formoterol pasa a la leche materna humana. En las ratas se han detectado pequeñas cantidades de Formoterol en la leche materna. Por lo tanto, las mujeres que están amamantando no deben usar **Frevia**[®] a menos que esté claramente indicado.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha llevado a cabo ningún estudio clínico.

REACCIONES ADVERSAS

Como **Frevia**[®] contiene los principios activos Budesonida y Formoterol, puede ocurrir el mismo tipo e intensidad de efectos indeseables informados para dichas monodrogas. No se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas después de la administración concomitante de los dos compuestos. Las reacciones adversas más frecuentes son efectos colaterales farmacológicamente previsibles de la terapia con agonistas β_2 , tales como temblor y palpitaciones. Éstos tienden a ser leves y desaparecer después de algunos días de tratamiento.

A continuación, se detallan las reacciones adversas que se han asociado con Budesonida o Formoterol.

Infecciones y enfermedades parasitarias

Frecuentes: Infecciones orofaríngeas por Cándida (aftas), neumonía (en pacientes con EPOC)

Trastornos del sistema inmune

Pocos frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad inmediata o tardía, incluyendo exantema, urticaria, prurito, dermatitis de contacto, erupción transitoria, angioedema y reacciones anafilácticas.

Trastornos metabólicos y nutricionales

Muy poco frecuentes: hipopotasemia.

Casos aislados: hiperglucemia.

Trastornos psiquiátricos

Ocasionalmente: Agitación, inquietud, nerviosismo, trastornos del sueño.

Muy poco frecuentes: Depresión, trastornos del comportamiento, ansiedad.

Sistema Nervioso Central

Frecuentes: Cefalea, temblor.

Ocasionalmente: Náuseas, mareos.

Muy poco frecuente: Sabor amargo después del uso de Budesonida.

En casos aislados: Alteraciones del gusto.

Trastornos oculares

Ocasionalmente: visión borrosa

Sistema cardiovascular

Frecuentes: Palpitaciones.

Ocasionalmente: Taquicardia.

Poco frecuente: Arritmias cardiacas, p. ej., fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, extrasístoles.

Muy poco frecuente: Angina de pecho.

En casos aislados: Variaciones de la presión arterial.

Sistema musculoesquelético y tejido conjuntivo

Ocasionalmente: Calambres musculares, mialgia.

Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino

Frecuentes: Irritación leve de la garganta con dificultad para tragar, tos, ronquera.

Muy raros: Broncoespasmos paradójicos.

Trastornos cutáneos y subcutáneo

Poco frecuente: Equimosis cutánea (moretones).

Trastornos del músculo esquelético, del tejido conectivo y de los huesos

Ocasionales: espasmos musculares, mialgia.

En casos aislados: Hiperglucemia.

El tratamiento con simpaticomiméticos β_2 puede provocar un aumento de los niveles sanguíneos de insulina, ácidos grasos libres, glicerol y cuerpos cetónicos.

En raros casos, el uso de glucocorticoides inhalados puede provocar signos o síntomas de efectos glucocorticoides sistémicos, incluyendo la insuficiencia de las glándulas suprarrenales y un retraso del crecimiento en niños y adolescentes, cataratas o glaucoma. Probablemente estos efectos dependan de la dosis administrada, la duración del tratamiento, los tratamientos anteriores con corticosteroides y la sensibilidad de cada paciente.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

SOBREDOSIS

Budesonida

La inhalación de dosis mayores a las recomendadas puede provocar la inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal a corto plazo o incluso durante un periodo más prolongado.

No se prevé que una sobredosis aguda con Budesonida, incluso con dosis elevadas, represente un problema clínico. Cuando se utilizan dosis excesivas en forma crónica, pueden presentarse efectos glucocorticosteroideos sistémicos.

Formoterol

Una sobredosis de Formoterol probablemente provoque efectos que son característicos de los agonistas adrenérgicos β_2 : temblor, cefalea, náuseas, vómitos, palpitaciones, taquicardia, así como hipotensión, acidosis metabólica, hipopotasemia e hiperglucemia. En caso de sobredosis puede estar indicado el tratamiento de soporte y sintomático. La administración de una dosis de 90 μ g durante tres horas en pacientes con obstrucción bronquial aguda no planteó problemas de seguridad.

Sobredosis severa

En caso de ingestión oral con menos de 1 hora de antelación, que pudiera dar lugar a una intoxicación grave, se deben tomar las siguientes medidas:

- Lavado gástrico seguido de la administración (posiblemente repetida) de carbón vegetal,
- Monitoreo y corrección del equilibrio electrolítico y ácido-base,
- Administración de betabloqueantes cardioselectivos sujeto a las precauciones correspondientes, ya que posiblemente se desencadene asma.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de:

Hospital R. Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

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

MODO DE CONSERVACION

Conservar por debajo de 30°C, en su envase original. Almacenar con la tapa firmemente cerrada.

El envase contiene un líquido presurizado. No se debe exponer a temperaturas por encima de los 50°C, o ser dañado, o abierto con fuerza o quemado.

El paciente puede utilizar el producto una vez abierto durante un periodo de hasta 3 meses.

PRESENTACIONES

Envase (inhalador) conteniendo 120 inhalaciones.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado y acondicionamiento en: AstraZeneca Dunkerque Production, 224 Avenue de la Dordogne BP41, 59944 Dunkerque Cedex 2, Francia.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536 - B1706EQL - Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800 333 1247.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54.881. Director Técnico: Julián Fiori- Farmacéutico.

Frevia® es una marca registrada del grupo AstraZeneca.

Fecha de revisión:

Disposición ANMAT N°



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-76263154- ASTRAZENECA - Prospectos - Certificado N54.881

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.04.05 05:05:03 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.04.05 05:05:05 -03:00