



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° **17511**

BUENOS AIRES, **16 ABR 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-019245-09-2 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 prospectos para la Especialidad Medicinal, denominada SYMBICORT TURBUHALER – SYMBICORT M TURBUHALER / BUDESONIDA - FORMOTEROL, Forma farmacéutica: POLVO PARA INHALAR, aprobada por Certificado N° 49.282.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 122 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

1751

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada SYMBICORT TURBUHALER - SYMBICORT M TURBUHALER / BUDESONIDA - FCRMOTEROL, aprobada por Certificado N° 49.282 y Disposición N° 939/01, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 61 a 80, 81 a 100 y 101 a 120.

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 939/01 los prospectos autorizados por las fojas 61 a 80, de las aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3°. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 49.282 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

751

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifiqúese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-019245-09-2

DISPOSICION N°

js

751

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **1751** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.282 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: SYMBICORT TURBUHALER – SYMBICORT M TURBUHALER / BUDESONIDA - FORMOTEROL, Forma farmacéutica: POLVO PARA INHALAR.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 939/01.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-009941-00-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1860/06.-	Prospectos de fs. 61 a 80, 81 a 100 y 101 a 120, corresponde desglosar de fs. 61 a 80.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma
ASTRAZENECA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 49.282 en la Ciudad de
Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....de 2010

Expediente N° 1-0047-0000-019245-09-2

DISPOSICIÓN N°

js

751

**DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**

PROSPECTO DE PROYECTO

SYMBICORT® TURBUHALER®

SYMBICORT® M TURBUHALER®

Budesonida

Formoterol

Polvo para inhalar

Venta Bajo Receta

Industria Sueca

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

	<i>SYMBICORT M</i>	<i>SYMBICORT</i>
Budesonida	80 µg *	160 µg**
Fumarato de formoterol dihidratado	4,5 µg*	4,5 µg**
Lactosa monohidrato	810,0 µg	730,0 µg

*La dosis liberada corresponde a 100 µg de budesonida y 6 µg de fumarato de formoterol dihidratado medidos en el TURBUHALER®

** La dosis liberada corresponde a 200 µg de budesonida y 6 µg de fumarato de formoterol dihidratado medidos en el TURBUHALER®

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: R03AK

Antiasmático

INDICACIONES

Asma

Tratamiento regular del asma, donde es apropiado el uso de una combinación (corticosteroide inhalado y beta agonista de acción prolongada).




ADRIANA G. JIMENEZ
 Farmacéutica
 Co-Director Técnico-Apoderada
 M.N. 15.577
AstraZeneca S.A.

EPOC

Tratamiento sintomático de pacientes con EPOC severo ($FEV_1 < 50\%$ del normal predictivo) y con antecedentes de exacerbaciones repetidas, quienes presentan síntomas significativos a pesar de una terapia regular con broncodilatadores de acción prolongada.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Acción Farmacológica

SYMBICORT® contiene budesonida y formoterol, los cuales poseen diferentes modos de acción y demuestran efectos aditivos en términos de reducción de las exacerbaciones asmáticas. Los mecanismos de acción de ambas drogas, respectivamente, se exponen a continuación.

Budesonida

Budesonida es un glucocorticosteroide con un efecto antiinflamatorio local. El mecanismo de acción preciso de los glucocorticosteroides en el tratamiento del asma no se conoce completamente.

La eficacia específica de budesonida, medida por su afinidad con los receptores glucocorticosteroides, es 15 veces más fuerte en comparación con la prednisolona. Los efectos fueron aparentes en 800 µg (reducción del nivel de cortisol a aproximadamente el 80 % de lo normal) con pacientes aislados que muestran una caída intensa en los niveles de cortisol.

Formoterol

El formoterol, como un racemato, es un potente estimulante β_2 adrenérgico selectivo que produce la relajación del músculo liso bronquial en pacientes con obstrucción reversible de las vías aéreas. El efecto broncodilatador se establece rápidamente (en 1-3 minutos después de la inhalación) y tiene una duración de 12 horas después de una dosis única.

Eficacia clínica de SYMBICORT®:

Asma

Tratamiento de mantenimiento y de rescate con SYMBICORT®

En estudios de 6-12 meses de duración en pacientes desde los 4 años de edad, el uso a demanda de SYMBICORT® TURBUHALER®, como un agregado a la dosis de

mantenimiento, se comparo con el tratamiento con la misma dosis de mantenimiento de SYMBICORT® o una dosis de 2-4 veces más elevada de budesonida, ambos con terbutalina según fuera necesario. Se observó un mejor control del asma a partir de los primeros días de tratamiento, y la mejoría fue mayor que la observada en los tratamientos comparadores. Los pacientes tomaron, en promedio, 1 inhalación a demanda de SYMBICORT® por día y alcanzaron reducciones estadística y clínicamente significativas en exacerbaciones severas y mejorías en la función pulmonar y síntomas. Estas mejoras fueron obtenidas con dosis inhaladas o ingeridas de corticosteroides inferiores a las de los tratamientos de comparación. No se observó ningún signo de reducción de la actividad antiasmática en el transcurso del tiempo.

Un estudio de corta duración realizado en pacientes con crisis de asma aguda no demostró diferencias respecto a una mejora de la función pulmonar durante las tres primeras horas entre el tratamiento con SYMBICORT® TURBUHALER® por una parte y el tratamiento con salbutamol pMDI (nebulizador – dosificador) + cámara de inhalación por otra parte.

Tratamiento de mantenimiento regular

Los ensayos clínicos demostraron que formoterol asociado a budesonida conducía a una mejora de los síntomas asmáticos y de la función pulmonar, así como a una reducción de las exacerbaciones de la enfermedad.

En los ensayos clínicos, el agregado de formoterol a budesonida mejora los síntomas del asma y la función pulmonar y reduce las exacerbaciones. El efecto sobre la función pulmonar de SYMBICORT® TURBUHALER® en adultos fue igual al de la combinación de budesonida y formoterol en inhaladores separados y fue superior al de budesonida sola en adultos y niños. No hubo signos de reducción del efecto antiasmático con el transcurso del tiempo.

El TURBUHALER® es un inhalador multidosis de polvo seco conducido por el flujo inspiratorio. Cuando el paciente inhala a través de la boquilla, la sustancia seguirá el aire inspirado en las vías aéreas.

EPOC

En dos estudios de 12 meses de duración, se evaluó el efecto sobre la función pulmonar y la frecuencia de exacerbación (definido como cursos de esteroides orales



y/o curso de antibióticos y/u hospitalizaciones) en pacientes con EPOC severo. El FEV₁ promedio en la inclusión en los ensayos fue del 36% del normal predictivo. La cantidad media de exacerbaciones por año (según se definió anteriormente) se redujo significativamente con SYMBICORT® según se comparó con el formoterol solo o con el placebo (índice medio de 1,4 en comparación con 1,8-1,9 en el grupo placebo/formoterol). La cantidad media de días de corticosteroides orales/ pacientes durante 12 meses se redujo levemente en el grupo SYMBICORT® (7-8 días/paciente/año en comparación con 11-12 y 9-12 días en los grupos de placebo y formoterol, respectivamente). Para los cambios en los parámetros de la función pulmonar, tales como FEV₁, SYMBICORT® fue superior al tratamiento con formoterol solo.

Propiedades Farmacocinéticas

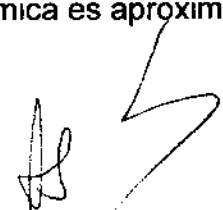
Los parámetros farmacocinéticos para las sustancias respectivas fueron comparables después de la administración de budesonida y formoterol como monoproductos o como combinación fija.

Absorción

Específicamente para budesonida, el ABC fue levemente superior, la velocidad de absorción más rápida y la concentración plasmática máxima fue superior después de la administración de la combinación fija. Para formoterol, la concentración plasmática máxima fue levemente menor después de la administración de la combinación fija.

La deposición pulmonar media de budesonida después de la inhalación a través del TURBUHALER® varió del 25 % al 30 % de la dosis medida. La concentración plasmática máxima después de la inhalación oral de una dosis única de 800 µg de budesonida es aproximadamente de 4 nmol/L y se alcanza dentro de los 30 minutos. La biodisponibilidad sistémica de budesonida a través del TURBUHALER® es aproximadamente del 38 % de la dosis medida. La cinética de budesonida es proporcional a la dosis en dosis clínicamente relevantes.

El formoterol inhalado se absorbe en forma rápida y la concentración plasmática máxima se alcanza dentro de los 10 minutos después de la inhalación. En estudios, la deposición pulmonar media de formoterol después de la inhalación a través del TURBUHALER® osciló en el rango de 21 % - 37 % de la dosis medida. La biodisponibilidad sistémica es aproximadamente del 46 % de la dosis medida.



Distribución y Metabolismo

El volumen de distribución es de aproximadamente de 3 L/ kg para budesonida y aproximadamente de 4 L/ kg para formoterol. La unión media a proteínas plasmáticas es del 90 % para budesonida y de aproximadamente el 50 % para formoterol.

No existen indicaciones de ninguna interacción metabólica ni reacciones de desplazamiento entre formoterol y budesonida.

Budesonida se somete a un extenso grado (aproximadamente 90 %) de biotransformación en un primer pasaje a través del hígado a metabolitos de baja actividad glucocorticosteroide. La actividad glucocorticosteroide de los metabolitos principales, 6 β -hidroxibudesonida y 16 α -hidroxiprednisolona, es menos que el 1 % de la de budesonida. Budesonida se elimina a través del metabolismo, principalmente por la enzima CYP3A, una subfamilia del citocromo P450.

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

Eliminación

Los metabolitos se excretan en la orina en forma conjugada o sin conjugar. No se detectó budesonida sin alteraciones en la orina. Budesonida tiene una alta depuración sistémica en adultos sanos (aproximadamente 1,2 L/ min) y la vida media de eliminación plasmática tras dosificación i.v promedia las 4 horas.

La mayor parte de una dosis de formoterol se elimina a través del metabolismo. Entre el 6% y el 10 % de la dosis administrada de formoterol se excreta en la orina en forma no metabolizada; aproximadamente el 20 % de una dosis intravenosa se excreta en la orina en forma no metabolizada. Formoterol tiene una alta depuración sistémica (aproximadamente 1,4 L/ min) y una vida media de eliminación terminal que promedia las 17 horas.

Cinética en niños desde los 6 años de edad.

La farmacocinética de la combinación fija de budesonida/ formoterol en niños no ha sido estudiada. Comparada con la de los adultos, no existen razones para esperar una farmacocinética diferente con budesonida o formoterol en niños

Cinética en situaciones clínicas especiales

No se dispone de datos para el uso de SYMBICORT® en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Como budesonida y formoterol se eliminan principalmente a través del metabolismo hepático, puede esperarse una exposición aumentada en pacientes con cirrosis hepática severa.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

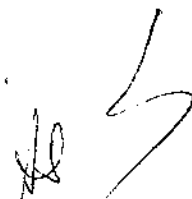
Información general

Se debe instruir al paciente acerca de que el SYMBICORT® TURBUHALER® debe utilizarse de manera regular incluso cuando sea asintomático para un beneficio óptimo.

La dosis de SYMBICORT® TURBUHALER® debe individualizarse de acuerdo con la severidad de la enfermedad. La dosis inicial debe adaptarse de manera tal que se obtenga el control sintomático eficaz. Cuando se logra el control, la dosis debe ajustarse a la dosis más baja en la cual se mantiene el control eficaz del asma. Es posible, entonces, considerar de pasar a un tratamiento a base de corticosteroide inhalado solamente. Durante la interrupción del tratamiento con SYMBICORT® TURBUHALER®, se recomienda reducir progresivamente la posología.

SYMBICORT® TURBUHALER® es sólo para inhalación oral. La medicación de SYMBICORT® TURBUHALER® se distribuye en los pulmones mientras el paciente inhala. Por lo tanto, un manejo correcto es importante. Se debe instruir a los pacientes sobre cómo utilizar el inhalador adecuadamente (ver Instrucciones de Uso del TURBUHALER®)

En el asma severo y EPOC severo, son necesarios controles regulares, dado que es posible la aparición de situaciones que amenazan el pronóstico vital. En los pacientes afectados con asma severa se observa una sintomatología permanente, exacerbaciones frecuentes, valores del flujo pico espiratorio (peak flow) inferiores a 60% del valor normal con una variabilidad de peak flow de más de 30%, estos síntomas no se normalizan a pesar de la administración de un broncodilatador. En estos pacientes, está indicado una corticoterapia inhalada a altas dosis o por vía oral. Un deterioro súbito de los síntomas necesita un aumento de la dosis de corticosteroides que debe hacerse bajo control médico. Sin embargo, esta situación



no responde a la administración más frecuente de una asociación. Si la situación se comprueba inestable, se evaluará de recurrir a monosustancias.

A- Asma

Se distinguen dos posibilidades de tratamiento del asma con SYMBICORT® TURBUHALER®:

- 1- TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO Y DE RESCATE CON SYMBICORT® TURBUHALER® (SYMBICORT® Maintenance And Reliever Therapy): los pacientes utilizan SYMBICORT® TURBUHALER® para su tratamiento de mantenimiento (una o dos aplicaciones por día) y proceden a inhalaciones suplementarias, si es necesario, para un alivio rápido de los síntomas y un mejor control del asma.

Niños a partir de 6 años

SYMBICORT® TURBUHALER® 80/4,5 µg: la dosis de mantenimiento habitual es de 1 inhalación antes de acostarse por la noche. Si es necesario, esta dosis puede ser aumentada a 1 inhalación dos veces por día. Si es necesario, se pueden inhalar dosis suplementarias, pero no más de 4 dosis a la vez. En forma transitoria, la dosis diaria máxima puede alcanzar a 8 inhalaciones.


SYMBICORT® TURBUHALER® 160/4,5 µg: no se recomienda para el tratamiento de mantenimiento y de alivio en niños.

Adultos y adolescentes desde 12 años

SYMBICORT® TURBUHALER® 80/4,5 µg y SYMBICORT® TURBUHALER® 160/4,5 µg: la dosis de mantenimiento habitual es 1 inhalación dos veces por día o de 2 inhalaciones una vez por día. Los pacientes deberían administrarse inhalaciones adicionales según necesidad de acuerdo a los síntomas. Si es necesario, se pueden inhalar dosis suplementarias, pero no más de 6 dosis a la vez. En forma transitoria, la dosis diaria máxima puede alcanzar 12 inhalaciones.

Se debe informar a los pacientes de tener siempre consigo su medicamento SYMBICORT®. No es necesario otro medicamento de rescate.

Una dosis de mantenimiento de 320/9 µg permite un buen control de la enfermedad en la mayoría de los pacientes. Si son necesarias dosis de mantenimiento más elevadas para controlar bien el asma, el médico deberá reconsiderar la conveniencia del tratamiento.


ADRIAN G. JIMENEZ
Farmacéutica
Co-Director Técnico-Apoderada
M.N. 15.577
AstraZeneca S.A.

El tratamiento debe ser reconsiderado cuando un paciente siempre necesita dosis más elevadas para aliviar sus síntomas y cuando no se obtiene una mejora del control del asma luego de 2 semanas. Generalmente, no es necesaria una dosis cotidiana superior a 8 inhalaciones en los adultos y adolescentes, y superior a 4 inhalaciones en los niños. Excepcionalmente y en forma transitoria, los adultos y los adolescentes pueden utilizar hasta un máximo de 12 inhalaciones por día, y los niños hasta un máximo de 8 inhalaciones por día.

2- **TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO REGULAR:**

Los pacientes utilizan una dosis de mantenimiento diaria de **SYMBICORT® TURBUHALER®** y, si es necesario, un broncodilatador de acción rápida para un alivio de los síntomas.

Niños a partir de 6 años

SYMBICORT® TURBUHALER® 80/4,5 µg: 1-2 inhalaciones dos veces por día. La dosis de mantenimiento máxima de 4 inhalaciones a 80/4,5 µg no debería superarse.

SYMBICORT® TURBUHALER® 160/4,5 µg: 1 inhalación 2 veces por día. La dosis de mantenimiento máxima de 2 inhalaciones de 160/4,5 µg por día no debería superarse.

Adultos, pacientes de edad avanzada y adolescentes desde 12 años

SYMBICORT® TURBUHALER® 80/4,5 µg: 1-2 inhalaciones 2 veces por día o 2 inhalaciones 1 vez por día antes de acostarse por la noche.

SYMBICORT® TURBUHALER® 160/4,5 µg: 1-2 inhalaciones 2 veces por día o 1-2 inhalaciones 1 vez por día antes de acostarse por la noche.

En caso de agravarse los síntomas asmáticos, la dosis en el adulto puede ser aumentada hasta un máximo de 4 inhalaciones de 160/4,5 µg 2 veces por día en forma transitoria o como tratamiento de mantenimiento. En el adolescente entre 12 y 17 años, la dosis puede ser aumentada en forma transitoria (como máximo durante 1 semana) hasta 4 inhalaciones de 160/4,5µg 2 veces por día.

En presencia de síntomas asmáticos, nocturnos, se puede administrar **SYMBICORT® TURBUHALER®** en forma de inhalación única durante la noche. El formoterol actúa durante un lapso de alrededor de 12 horas.




ADRIANA G. JIMENEZ
Farmacéutica
Co-Director Técnico-Apoderada
M.N. 15.577
AstraZeneca S.A.

Es necesario un medicamento de rescate. Se debe informar a los pacientes de llevar siempre consigo un broncodilatador de acción rápida. El uso incrementado del medicamento de rescate indica un deterioro de la enfermedad subyacente y exige la reconsideración del tratamiento antiasmático.

B- Epop

Adultos:

2 inhalaciones de SYMBICORT® 160/4.5 µg dos veces al día

Recomendación especial de dosificación.

No se dispone de datos para el uso de SYMBICORT® en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Como budesonida y formoterol se eliminan principalmente a través del metabolismo hepático, puede esperarse una exposición aumentada en pacientes con cirrosis hepática severa.

No es necesario ajustar la dosis en ancianos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a budesonida, formoterol o lactosa inhalada. Sin embargo, es poco probable que esta pequeña cantidad de lactosa pueda producir una incompatibilidad del paciente sensible a la lactosa.

Taquiarritmia cardíaca, bloqueo atrioventricular de tercer grado.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se debe informar a los pacientes de llevar siempre consigo un broncodilatador de acción rápida para poder hacer frente a una crisis asmática. El uso incrementado del medicamento de rescate indica un deterioro de la enfermedad subyacente y exige la reconsideración del tratamiento antiasmático. En caso de dificultad respiratoria que se agrave rápidamente y si las inhalaciones adicionales no conducen rápidamente a una mejora suficiente, el paciente debe consultar un médico o acercarse al hospital más próximo.

El uso incrementado de los broncodilatadores de acción rápida indica un deterioro de la enfermedad subyacente y exige la reconsideración del tratamiento. El médico debe considerar una evaluación de la situación si el tratamiento con SYMBICORT® TURBUHALER® no se comprueba lo suficientemente eficaz o si el número de



inhalaciones necesarias es superior al número máximo recomendado. El deterioro rápido y progresivo del asma o de la EPOC puede amenazar el pronóstico vital y el paciente debe ser inmediatamente tratado por un médico. En esta situación, la administración de un corticosteroide suplementario por inhalación o por vía oral es eventualmente necesaria. En presencia de una infección, está indicada una antibiótico terapia.

No se dispone de suficientes datos relativos al uso de SYMBICORT® TURBUHALER® durante la crisis de asma agudas. No debe iniciarse el tratamiento con SYMBICORT® TURBUHALER® durante una fase de exacerbación de la enfermedad.

Se recomienda enjuagarse bien la boca luego de su uso a fin de reducir el riesgo de micosis a nivel de la mucosa buco-faríngea.

SYMBICORT® TURBUHALER® contiene lactosa (<1mg/inhalación). Esta cantidad normalmente no causa problemas en pacientes intolerantes a la lactosa.

Se recomienda que luego de largos períodos de terapia con SYMBICORT® TURBUHALER® no debe discontinuarse la terapia abruptamente.

Como con otras terapias de inhalación, puede ocurrir broncoespasmo paradójico con un aumento de la dificultad para respirar y sibilancias inmediatamente después de la administración. En este caso se debe discontinuar la terapia con SYMBICORT® y se debe instituir una terapia alternativa. Los pacientes que son transferidos de terapia sistémica a terapia inhalatoria con SYMBICORT®, se deben controlar de cerca para determinar signos de una insuficiencia adrenal.

Si existe alguna razón para suponer que la función adrenal se encuentra deteriorada por una terapia corticosteroide sistémica previa, debe tenerse especial cuidado cuando se transfieren pacientes a la terapia de SYMBICORT®.

Budesonida

Se indica tener particular cuidado en pacientes cuyo tratamiento se cambia de sistémico a glucocorticoides inhalados ya que su función adrenal puede deteriorarse. Se puede producir insuficiencia adrenal durante la intervención quirúrgica, infección (particularmente gastroenteritis), trauma o bajo condiciones que involucren pérdida severa de electrolitos. En esta situación se requiere una terapia adicional de corticoide sistémico.



Pueden aparecer efectos sistémicos con cualquier corticosteroide inhalado, especialmente con dosis elevadas durante períodos prolongados. Existe una probabilidad mucho menor de que estos efectos ocurran con el tratamiento por inhalación que con corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen la supresión de la función suprarrenal, retardo del crecimiento de niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Los efectos potenciales sobre los huesos deben considerarse de manera especial en pacientes con EPOC severo quienes a menudo son pacientes geriátricos con disminución de la densidad mineral ósea. Por lo tanto, es importante que la dosis inhalada de corticosteroides se ajuste a la dosis mínima con la cual se mantiene un efectivo control de los síntomas.

Como resultado de la reducción en la dosificación esteroide oral durante la fase de cambio, los pacientes pueden sentirse mal. Se pueden producir síntomas tales como dolores musculares y de las articulaciones. Se debe considerar un efecto glucocorticosteroide insuficiente general si se producen síntomas tales como cansancio, cefalea, náuseas y vómitos. En estos casos es necesario un aumento temporario de la dosis de glucocorticosteroides orales.

El reemplazo del tratamiento glucocorticosteroide sistémico con terapia de inhalación en algunas ocasiones desenmascara alergias, por ejemplo, rinitis y eczema, que fueron previamente enmascaradas con el alto efecto sistémico. Estas alergias se deben controlar de manera sintomática con un antihistamínico y/o preparaciones tópicas.

En pocos casos la terapia de corticosteroide inhalado puede desenmascarar un trastorno eosinofílico subyacente (por ejemplo, síndrome de Churg-Strauss). Estos casos por lo general se asociaban con la discontinuación o reducción de la dosis de la terapia corticoide sistémica. No se ha confirmado una relación causal directa.

Se recomienda especial cuidado en pacientes con tuberculosis pulmonar, infección fúngicas o virales.

Los niños que están siendo tratados con inmunosupresores, son más susceptibles a las infecciones que los niños sanos. Por ejemplo, la varicela o el sarampión pueden tener un curso severo incluso fatal en niños que reciben corticosteroides. En estos niños, o adultos que todavía no han experimentado estas enfermedades, se debe



tener especial cuidado para no exponerlos. Si están expuestos, se debe considerar la terapia con inmunoglobulina de varicela-zoster o un tratamiento con un "pool" de inmunoglobulina intravenosa. Si existen signos de una infección de varicela, se debe considerar una medicación antiviral.

Si existe una infección por virus del tracto respiratorio superior, se debe conservar la medicación regular del asma. En pacientes en quienes se conoce que una infección por virus del tracto respiratorio causa un rápido empeoramiento del asma, se debe considerar un tratamiento corticoide oral a corto plazo.

El uso de dosis excesivas de, o un tratamiento a largo plazo con glucocorticosteroides puede conducir a efectos colaterales sistémicos, incluyendo el retardo del crecimiento en niños. El efecto a largo plazo de esteroides intranasales/inhalados en niños no se comprende completamente. Como norma general, el médico debe vigilar cuidadosamente el crecimiento del niño tratado con glucocorticosteroides durante períodos prolongados.


Formoterol

Como con todos los agonistas beta 2, se debe tener cuidado en pacientes con las siguientes enfermedades (ver "*Contraindicaciones*"): Trastorno cardiovascular severo, tal como enfermedad cardíaca isquémica, taquiarritmia o insuficiencia cardíaca severa. Hipertiroidismo. Infarto de miocardio. Hipertensión severa. Epilepsia.

Los pacientes con prolongación del intervalo QTc se deben observar con atención. Debido a los efectos hiperglucemiantes de los agonistas beta 2, se recomiendan los controles adicionales de glucosa en sangre en pacientes diabéticos durante el tratamiento con formoterol. La hipocaliemia potencialmente seria puede resultar de la terapia agonista beta 2. Se recomienda especial cuidado en el asma severo ya que el riesgo asociado se puede aumentar por la hipoxia y por tratamientos concomitantes (ver "*Interacciones*"). Se recomienda que los niveles séricos de potasio sean controlados en tales situaciones.

Los agentes receptores betabloqueantes (incluyendo las gotas oftálmicas), especialmente aquellos que son no selectivos, pueden inhibir parcial o totalmente el efecto del formoterol (ver "*Interacciones*").




ADRIANA G. JIMENEZ
Farmacéutica
Co-Director Técnico-Apoderada
M.N. 15.577
AstraZeneca S.A.

INTERACCIÓN CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Budesonida

El metabolismo de budesonida está mediado principalmente por CYP3A, una subfamilia del citocromo P450. Los inhibidores de esta enzima, por ejemplo ketoconazol, pueden por lo tanto aumentar la exposición sistémica de la budesonida ingerida oralmente. Debido a que se desconoce la relevancia clínica del uso concomitante de **SYMBICORT®**, y ketoconazol, se recomienda tener cuidado en la administración concomitante.

La cimetidina posee un ligero efecto inhibitorio en el metabolismo hepático de la budesonida.

Con la administración concomitante de cimetidina, se pueden producir ligeras interacciones con parámetros farmacocinéticos de budesonida. Sin embargo, esto es clínicamente insignificante dentro de los límites de la dosis recomendada.

Formoterol

No se han llevado a cabo estudios específicos de interacción con formoterol.

Las drogas tales como la quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas, agentes antihistamínicos (terfenadina), inhibidores de la monoamino oxidasa y los antidepresivos tricíclicos se han asociado con un intervalo QTc prolongado y un mayor riesgo de arritmia ventricular (ver "*Contraindicaciones*").

La administración concomitante de sustancias simpaticomiméticas puede aumentar los efectos cardiovasculares no deseados.

Cuando se administra formoterol a pacientes que son tratados con inhibidores MAO o antidepresivos tricíclicos se debe tener cuidado, ya que el efecto de los estimulantes beta 2 en el sistema cardiovascular puede aumentarse.

La administración concomitante de L-Dopa, L-tiroxina, oxitocina y alcohol puede influenciar de manera negativa la tolerancia cardíaca hacia los simpaticomiméticos beta 2.

Los betabloqueantes (incluyendo las gotas oftálmicas), especialmente aquellos que son no selectivos, pueden debilitar el efecto del formoterol o incluso tener un efecto antagonista.



El efecto de beta-adrenérgicos se puede potenciar en caso del uso concomitante de beta-adrenérgicos y formoterol.

La hipocaliemia puede resultar de la terapia agonista beta 2 y se puede potenciar por medio del tratamiento concomitante con derivados de la xantina, mineralocorticosteroides y diuréticos (ver "Precauciones").

La hipocaliemia puede aumentar el riesgo de arritmia en pacientes que son tratados con glicósidos digitales.

No se dispone de datos específicos de interacción con los alimentos.

Embarazo y lactancia

No se dispone de datos clínicos sobre mujeres embarazadas para SYMBICORT® TURBUHALER®.

Los estudios en animales realizados con budesonida han mostrado efectos no deseados en el desarrollo fetal. Por el contrario, no se observó un riesgo aumentado de malformaciones en mujeres embarazadas con el uso clínico. En los estudios de reproducción en animales el formoterol no ha mostrado riesgo alguno para el feto. Bajo estas condiciones, SYMBICORT® sólo debe administrarse si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier posible riesgo para el feto. Especialmente durante el primer trimestre e inmediatamente antes del parto, SYMBICORT® sólo debe utilizarse después de una especial consideración.

Los extensos datos científicos muestran un bajo riesgo para los efectos adversos fetales en caso de exposición inadvertida.

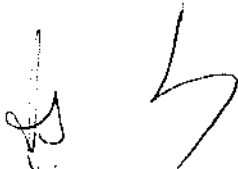
No se sabe si la budesonida o el formoterol pasan a la leche materna. Por lo tanto, las madres en período de lactancia deben utilizar SYMBICORT® TURBUHALER® sólo si es indicado de manera imperativa y deben interrumpir la lactancia.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

SYMBICORT® TURBUHALER® no afecta la capacidad de conducir ni la de utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Debido a que SYMBICORT® TURBUHALER® contiene las sustancias activas budesonida y formoterol, se puede producir el mismo tipo e intensidad de efectos adversos que los informados para estas monosustancias. No se ha observado una


ADRIANA G. JIMENEZ
Farmacéutica
Co-Director Técnico-Apoderada
M.N. 15.577
AstraZeneca S.A.

incidencia aumentada de reacciones adversas después de la administración concurrente de los dos compuestos. Las reacciones adversas más comunes son los efectos colaterales farmacológicamente predecibles de la terapia agonista beta 2, tal como temblores y palpitations. Estos tienden a ser leves y desaparecen dentro de los pocos días de tratamiento.

Las reacciones adversas, que se han asociado con budesonida o formoteról, se detallan a continuación.

Infecciones

Comunes: Infecciones por Cándida en la orofaringe.

Desórdenes del Sistema Inmune

Raros: reacciones de hipersensibilidad inmediata o tardía, incluyendo exantema, urticaria, prurito, dermatitis por contacto, rash y angioedema.

Desórdenes Psiquiátricos

Ocasionales: agitación, intranquilidad, nerviosismo, alteraciones del sueño.

Muy raros: ansiedad, depresión y trastornos de conducta.

Sistema Nervioso Central

Comunes: dolor de cabeza, temor

Ocasionales: náuseas, mareos.

Muy raros: sabor amargo después del uso de la budesonida.

Casos aislados: alteraciones del gusto.

Sistema Cardiovascular

Comunes: palpitations.

Ocasionales: taquicardia

Raros: arritmias cardíacas, por ejemplo, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, extrasístoles.

Muy raros: angina de pecho.

Casos aislados: variaciones en la presión sanguínea.

Sistema Musculoesquelético

Ocasionales: calambres musculares, mialgia.

Trastornos respiratorios

Comunes: leve irritación en la garganta con dificultades para tragar, tos, ronquera.

Muy raro: broncoespasmo paradójal.



Desórdenes de la piel

Raros: equimosis.

Metabolismo

Muy raros: hipocaliemia.

Casos aislados: hiperglucemia.

El tratamiento con simpaticomiméticos beta2 puede dar como resultado un aumento en los niveles sanguíneos de insulina, ácidos grasos libres, glicerol y cuerpos cetónicos.

Con muy poca frecuencia, cuando se utilizan glucocorticoides inhalados, se pueden producir signos o síntomas de un efecto glucocorticoide sistémico, incluyendo una insuficiencia de la glándula adrenal y disminución en el porcentaje de crecimiento en niños y adolescentes, cataratas o glaucoma. Se supone que esto está relacionado con la dosis administrada, el tiempo de exposición y la terapia esteroide precedente así como también la sensibilidad individual.

SOBREDOSIS

Budesonida

La inhalación de dosis más altas que las recomendadas puede conducir a la inhibición a corto plazo o incluso a plazos más prolongados del eje adrenal-pituitario-hipotalámico.

Formoterol.

Una sobredosis de formoterol conduciría probablemente a efectos que son típicos de los agonistas beta 2 adrenérgicos: temblores, cefalea, náuseas, vómitos, palpitaciones, taquicardia así como también hipotensión, acidosis metabólica, hipocaliemia e hiperglucemia. El tratamiento de soporte y sintomático se puede indicar en caso de una sobredosis. Una dosis de 90 µg administrada durante tres horas en pacientes con obstrucción bronquial aguda no originó preocupaciones sobre la seguridad.

En la sobredosis severa:

Si la droga se administró por vía oral hace menos de 1 hora y si la intoxicación severa es una posibilidad potencial:




ADRIANA G. JIMENEZ
Farmacéutica
Co-Directora Técnico-Apoderada
M.N. 15.677
AstraZeneca S.A.

- a) lavado gástrico seguido de la de la administración posiblemente repetida de carbón activado,
- b) monitoreo y corrección de electrolitos y balance ácido-base,
- c) administración de betabloqueantes cardiosselectivos sujeta a las precauciones correspondientes, teniendo en cuenta la posible aparición de asma.

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.

MODO DE USO

Turbuhaler es un inhalador multidosis que administra pequeñas cantidades de polvo. Al inspirar a través del Turbuhaler el polvo es liberado a los pulmones. Por lo tanto es importante inhalar fuerte y profundamente a través de la boquilla.

Como utilizar el Turbuhaler por primera vez

Antes de usar el turbuhaler por primera vez, el inhalador debe prepararse para su uso.

- 1- Desenrosque y quite la tapa.
- 2- Mantenga el inhalador en posición vertical con la rosca hacia abajo. No sostener el inhalador por la boquilla durante esta preparación.
- 2a- Gire la rosca en la dirección que así lo permita, hasta que haga tope.
- 2b- Luego gire en dirección opuesta hasta escuchar un "click"

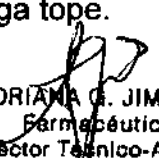
Nota: Puede ocurrir que durante el primer giro que realice al inhalador escuche un "click". En este caso continúe con el paso 2c.

2c- Ejecute 2a y 2b nuevamente. El inhalador se encuentra listo para usar.

Uso del inhalador

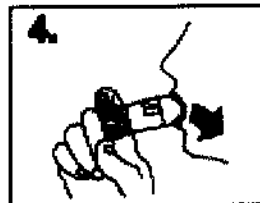
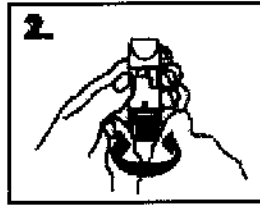
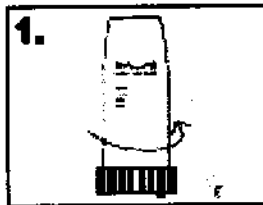
Seguir las siguientes instrucciones para administrar una dosis:

- 1- Desenrosque y quite la tapa.
- 2- Mantenga el inhalador en posición vertical con la rosca hacia abajo. No sostener el inhalador por la boquilla durante esta preparación.
- 2a- Gire la rosca en la dirección que así lo permita, hasta que haga tope.
- 2b- Luego gire en dirección opuesta hasta escuchar un "click"


ADRIANA G. JIMENEZ
Farmacéutica
Co-Directora Técnico-Apoderada
M.N. 15.577
AstraZeneca S.A.

Nota: Puede ocurrir que durante el primer giro que realice al inhalador escuche un "click". El dispositivo ya está listo para usar.

- 3- Largue todo el aire. Nunca sople a través de la boquilla.
- 4- Coloque la boquilla suavemente entre los dientes, apriete los labios alrededor de la misma y aspire fuerte y profundamente por la boca. No muerda la boquilla.
- 5- Retire el inhalador de la boca antes de largar el aire.
- 6- Si se ha indicado más de una inhalación, repita los pasos 2 a 5.
- 7- Coloque la tapa.
- 8- Enjuague la boca con agua sin tragar.

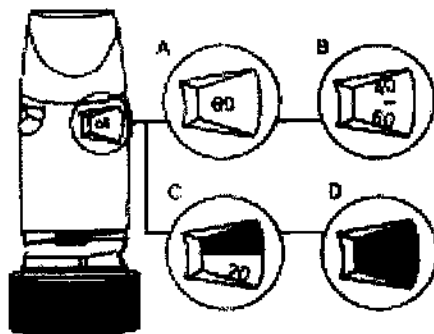


Limpieza

Limpiar regularmente (1 vez por semana) la boquilla por fuera con un paño seco. No usar agua ni líquidos para limpiar la boquilla.

Mientras no lo usa mantenga el inhalador siempre con la tapa bien ajustada. Esto evitará que el polvo dentro del mismo se humedezca y puede trabar su mecanismo de funcionamiento.

Lectura del contador de dosis



A: Indica inhalador lleno.

ADRIANA G. JIMENEZ
Farmacéutica
Co-Directora Técnico-Apoderada
M.N. 15.577
AstraZeneca S.A.

B: El indicador está marcado en intervalos de 10 dosis y muestra la cantidad de dosis remanentes.

C: Cuando una marca roja se visualiza en el indicador, dignifica que restan 10 dosis en el inhalador.

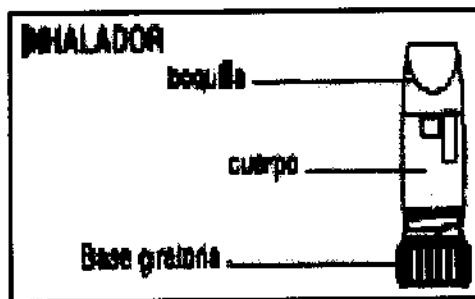
D: Cuando se visualiza el cero en la mitad de la ventana del indicador de dosis deberá cambiar el inhalador. Indica inhalador vacío.

NOTA: si por error usted ejecuta el procedimiento de carga más de una vez (ver uso del inhalador paso 2), antes de inhalar la dosis (ver uso del inhalador pasos 3,4 y 5), tenga en cuenta que usted solo inhalará una dosis.

Nunca sople a través de la boquilla, tape siempre adecuadamente después de su uso. No intente quitar la boquilla o girarla innecesariamente, la misma está fija al inhalador y no debe ser quitada.

Dado que la cantidad de polvo dispensada es muy pequeña, no se percibirá su sabor. Sin embargo, si sigue las instrucciones, puede estar seguro que la dosis será correctamente inhalada.

El sonido que se escucha al agitar el inhalador no es producido por la droga sino por un agente desecante.



Información especial para fumadores

La eficacia de SYMBICORT® TURBUHALER® puede sustentarse evitando fumar, especialmente en pacientes que padecen enfisema.

PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 30, 60 ó 120 dosis de polvo para inhalar

CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30°C. Almacenar con la tapa firmemente cerrada.

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 49.482

Elaborado en AstraZeneca AB, Suecia.

AstraZeneca S.A., Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires.

Teléfono: 0800-333-1247

Director Técnico: Dr Germán D. Pezzenati, Farmacéutico.

Fecha de última revisión: Nov- 2009 (SmPC 04-2005)

Disposición ANMAT Nro.


ADRIANA S. JIMENEZ
Farmacéutica
Co-Director Técnico-Apoderada
M.N. 15.577
AstraZeneca S.A.