



"2013. - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

1894

DISPOSICIÓN N°

BUENOS AIRES, 09 ABR 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008431-12-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO PABLO CASSARA S.R.L. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de



"2013. - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº **1894**

Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

§ Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.



"2013. - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° **1894**

Por ello;

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

DISPONE:

S
ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial BUDESONIDA FORMOTEROL CASSARA y nombre/s genérico/s BUDESONIDA + FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIO PABLO CASSARA S.R.L., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.



"2013. - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N°

1894

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

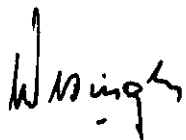
ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-008431-12-6

DISPOSICIÓN N°:

1894


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2013. - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL
inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

1894

Nombre comercial: BUDESONIDA FORMOTEROL CASSARA

Nombre/s genérico/s: BUDESONIDA + FUMARATO DE FORMOTEROL
DIHIDRATADO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: CARHUE 1096, C.A.B.A.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: AEROSOL BUCAL PARA ACCION BRONQUIAL.

Nombre Comercial: BUDESONIDA FORMOTEROL CASSARA.

Clasificación ATC: R03AK07.

Indicación/es autorizada/s: AEROSOL PARA INHALACION ESTA INDICADO EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD OBSTRUCTIVA DE LAS VIAS AEREAS TAL COMO
ASMA BRONQUIAL DONDE ES ADECUADO EL USO DE UNA COMBINACION CON
UN GLUCOCORTICOESTEROIDE INHALADO CON UN BRONCODILATADOR.

Concentración/es: 160 mcg de BUDESONIDA, 4.5 mcg de FORMOTEROL



"2013. - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

FUMARATO DIHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BUDESONIDA 160 mcg, FORMOTEROL FUMARATO DIHIDRATO 4.5 mcg.

Excipientes: LACTOSA 110 mcg, POLIETILENGLICOL 1000 70 mcg, 1,1,1,2,- TETRAFLUOROETANO (HFA 134A) CSP 61.3 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INHALATORIA / ORAL

Envase/s Primario/s: AEROSOL DOSIFICADOR CON ADAPTADOR BUCAL

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 60, 70, 100, 120, 150, 200, 210, 250, 270 Y 300, DOSIS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 60, 70, 100, 120, 150, 200, 210, 250, 270 Y 300, DOSIS.

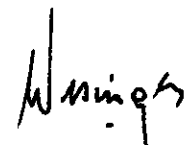
Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°:

1894


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2013. - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°

1894

Orsingher
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

1897



PROYECTO DE PROSPECTO

**BUDESONIDA FORMOTEROL CASSARÁ
BUDESONIDA - FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO**

AEROSOL PARA INHALACIÓN

Agítese antes de usar

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

Fórmula:

Cada dosis contiene:

Budesonida (*)	160	mcg
Fumarato de Formoterol dihidratado	4,5	mcg

Excipientes:

Lactosa	110	mcg
Polietilenglicol 1000	70	mcg
HFA 134 a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) c.s.p.	61,3	mg

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiasmático. Código ATC: R03AK07

INDICACIONES

BUDESONIDA FORMOTEROL CASSARÁ / BUDESONIDA – FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO, Aerosol para inhalación está indicado en pacientes con enfermedad obstructiva de las vías aéreas, tal como el asma bronquial, donde es adecuado el uso de una combinación de un glucocorticoesteroide inhalado con un broncodilatador.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

BUDESONIDA FORMOTEROL CASSARÁ, Aerosol para inhalación contiene budesonida y formoterol, los cuales poseen diferentes modos de acción y demuestran efectos aditivos en caso de enfermedades de obstrucción de las vías aéreas.

Budesonida: es un glucocorticoesteroide con un efecto antiinflamatorio local. El mecanismo de acción preciso de los glucocorticoesteroides en el tratamiento de la enfermedad obstructiva de las vías aéreas no se conoce completamente. La eficacia específica de budesonida, medida por su afinidad con los receptores glucocorticoesteroides, es 15 veces más fuerte en comparación con la prednisolona.

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.

FARMACOCINÉTICA:

No existe evidencia de interacciones farmacocinéticas entre budesonida y formoterol.

Absorción:

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.
MARIA LUZ CASSARÁ
DIRECTORA TÉCNICA Y
REPRESENTANTE LEGAL

1894



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.

Distribución:

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.

Metabolismo:

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 inactivos.

Eliminación:

Los metabolitos se excretan en la orina en forma conjugada o sin conjugar. Se detectaron cantidades despreciables de 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 IV 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 budesonida/formoterol 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.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Información general

BUDESONIDA FORMOTEROL CASSARÁ/ BUDESONIDA – FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO, Aerosol para inhalación se debe usar como mantenimiento regular diario y es necesario un broncodilatador de rápida acción por separado para el alivio de los síntomas.

Para un beneficio óptimo del tratamiento se debe instruir al paciente acerca del uso regular, incluso cuando se encuentre asintomático. La dosis debe ser controlada

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.
MARIA LUZ CASSARÁ
DIRECTORA TÉCNICA Y
REPRESENTANTE LEGAL

regularmente por el médico y debe individualizarse de acuerdo con la severidad de enfermedad.

La dosis inicial debe ajustarse de manera tal que se obtenga el control sintomático eficaz y debe ajustarse a la dosis más baja posible.

Es posible entonces considerar, de pasar a un tratamiento a base de corticosteroide inhalado solamente.

En caso de discontinuar la terapia con BUDESONIDA FORMOTEROL CASSARÁ/ BUDESONIDA – FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO, Aerosol para inhalación se recomienda reducir las dosis gradualmente.

Se debe instruir a los pacientes sobre cómo utilizar el inhalador adecuadamente (*ver Instrucciones de uso*).

Dosis:

Asma

Adolescentes de 12 a 17 años de edad

BUDESONIDA FORMOTEROL CASSARÁ/ BUDESONIDA – FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO, Aerosol: 2 inhalaciones una o dos veces por día. Durante el empeoramiento del asma, la dosis se puede aumentar transitoriamente (1 semana como máximo) hasta un máximo de 4 inhalaciones dos veces por día.

Adultos (18 años de edad y mayores)

BUDESONIDA FORMOTEROL CASSARÁ/ BUDESONIDA– FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO, Aerosol: 2 inhalaciones una o dos veces por día. En algunos casos se puede necesitar hasta un máximo de 4 inhalaciones dos veces por día como dosis de mantenimiento o transitoriamente durante el empeoramiento del asma.

Se debe aconsejar a los pacientes que tengan disponible un broncodilatador de rápida acción en todo momento. El uso creciente de broncodilatadores de rescate indica un empeoramiento de la condición subyacente y justifica una nueva evaluación de la terapia para el asma.

Recomendación especial de dosificación

No se dispone de datos para el uso de budesonida - formoterol 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.

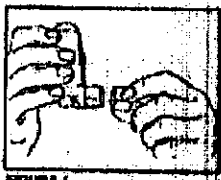
No es necesario ajustar la dosis en ancianos.

Para el caso de pacientes que ya están recibiendo terapia corticoide oral: ver "*Advertencias y precauciones*".

MODO DE ADMINISTRACIÓN:

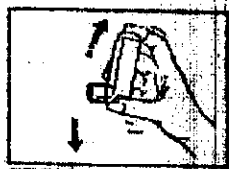
Antes de utilizar este medicamento lea atentamente las siguientes instrucciones:

1.- Quite la tapa del adaptador bucal (Ver Figura 1).



2. Agite el envase (Ver Figura 2).

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.
MARIA LUZ CASSARÁ
DIRECTORA TÉCNICA Y
REPRESENTANTE LEGAL



3.-Exhale el aire. Coloque el extremo libre del adaptador bucal en la boca, apretando los labios alrededor. (Ver Figura 3). Mantenga el aparato como se indica, no olvidando que el envase debe usarse con la base hacia arriba.



4.- Presione hasta liberar una dosis del producto, aspirando profundamente al mismo tiempo.

Mantenga unos segundos la respiración a fin de facilitar la llegada de **BUDESONIDA FORMOTEROL CASSARÁ / BUDESONIDA - FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO**, Aerosol para inhalación Oral con acción bronquial, lo más profundamente posible.

Repetir según indicación médica.

Para un correcto uso del medicamento, presionar el aerosol hasta liberar la dosis en el momento exacto de la inspiración profunda. Si carece de fuerza, debe emplear las dos manos para presionar el envase.

Los pacientes no deben incrementar la dosis prescrita y deben contactar al médico si la sintomatología no mejora o empeora.

Disparo de Prueba:

Como en todos los aerosoles de uso médico, es una sabia precaución hacer un disparo de prueba al aire antes de usarlo por primera vez y en cada ocasión en que el aerosol permanezca sin uso durante una semana o más.

Información al paciente. Higiene del adaptador:

Es muy importante la higiene del adaptador bucal. Si no se realiza una limpieza adecuada el aerosol puede no emitir dosis. Cuando la medicación que sale es poca o nula, es porque el aerosol se ha tapado, entonces debe lavarse el adaptador como se indica en los pasos 1 y 2.

Lave semanalmente el adaptador bucal con agua tibia y séquelo bien.

No trate de desobstruir con objetos puntiagudos tales como un alfiler.

Siga las siguientes instrucciones:

Paso 1.- Quite el bidón de aerosol y la tapa del adaptador. Lave de arriba hacia abajo, de un lado y del otro del adaptador, con agua tibia de la canilla durante 30 segundos al menos una vez a la semana (ver figura B).

No sumergir el bidón en el agua.

Paso 2.- Sacudir y dejar secar al aire libre, por ejemplo durante la noche o descanso. (ver Figura C).

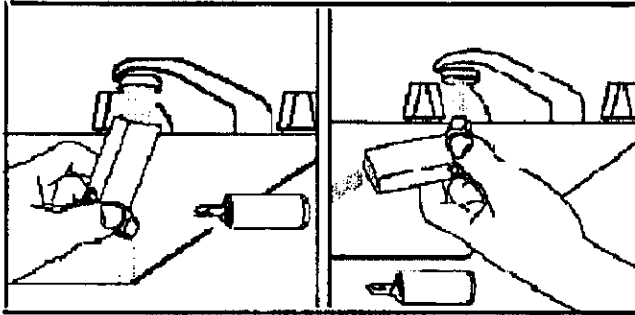
La acumulación de medicamento se produce con más frecuencia si el adaptador no se seca al aire libre.

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.
MARIA LUZ CASSARÁ
DIRECTORA TÉCNICA Y
REPRESENTANTE LEGAL

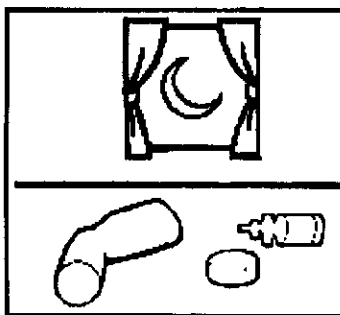
11894



3.- Una vez seco, colocar el bidón y la tapa.



Paso 1.- Figura B



Paso 2.- Figura C

Si necesitara usar el aerosol antes de que éste se seque completamente al aire, sacudir el exceso del agua, colocar el bidón y pulsar el aerosol dos veces al aire lejos del rostro, a fines de arrastrar el resto de agua.

Administrar la dosis y luego lavar nuevamente y secar según los pasos 1.- y 2.-

No sumerja el bidón de aerosol en el agua.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a budesonida, formoterol o a alguno de los otros excipientes, respectivamente.

Taquiarritmia cardíaca, bloqueo atrioventricular de tercer grado.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se debe aconsejar a los pacientes que tengan disponible en todo momento su medicamento de rescate ante un ataque agudo de asma. Cuando las inhalaciones adicionales no producen una mejoría y en caso de un empeoramiento rápido o de disnea, debe orientarse al paciente para que consulte con un médico o que se dirija a un hospital. Un incremento en el uso 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 budesonida - formoterol 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-

LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
MARIA LUZ CASSARA
DIRECTORA TÉCNICA Y
REPRESENTANTE LEGAL

terapia. No se dispone de suficientes datos relativos al uso de budesonida - formoterol durante la crisis de asma aguda.

No debe iniciarse el tratamiento con budesonida - formoterol durante una fase de exacerbación de la enfermedad.

Para minimizar el riesgo de la infección orofaríngea por *Candida* se debe instruir al paciente que se enjuague la boca con agua después de cada dosis de mantenimiento.

Se recomienda tener cuidado en pacientes con cirrosis hepática (ver *POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS*).

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 budesonida - formoterol y se debe instituir una terapia alternativa.

Budesonida

Los efectos sistémicos pueden ocurrir con cualquier corticosteroide inhalado, en especial con altas dosis. Estos efectos son mucho menos probables con el tratamiento por inhalación que con los corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, pero también supresión adrenal con períodos hipoglucémicos, retardo en el crecimiento en niños y adolescentes, disminución en la densidad ósea, cataratas y glaucoma. Por lo tanto, es importante que la dosis de corticosteroide inhalado se ajuste a la dosis más baja en la que se mantiene el control efectivo.

Transferencia de pacientes de una terapia sistémica

Los pacientes que son transferidos de terapia sistémica a terapia de inhalación con budesonida - formoterol se deben controlar de cerca para determinar signos de una insuficiencia adrenal.

Los pacientes que han recibido una terapia de emergencia con alta dosis de corticosteroides o tratamiento prolongado con la dosis más alta recomendada de corticosteroides inhalados, también pueden estar en riesgo de insuficiencia adrenal. De este modo, se recomienda tener especial cuidado cuando se transfiere pacientes a la terapia con budesonida - formoterol.

Se debe producir una reducción de la medicación esteroide oral como también la parenteral con el tratamiento simultáneo con budesonida - formoterol tan pronto como el paciente se encuentre en una fase estable.

La reducción de la dosis de corticoide oral sólo puede realizarse en etapas. En general, se administra budesonida - formoterol en una dosis moderada durante una semana además de la terapia sistémica existente. La dosis diaria de corticoide oral o parenteral luego debe reducirse, dependiendo del bienestar del paciente, en intervalos de 1 semana a 5mg de prednisolona (o equivalente), en los casos severos por etapas, a la mitad (2,5mg). En algunos casos, la reducción de las dosis orales debe realizarse incluso en una velocidad considerablemente más baja.

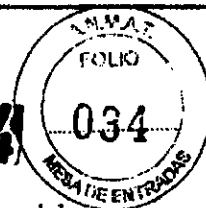
En muchos casos, la inhalación de budesonida - formoterol permite evitar la medicación corticoide oral o, en casos severos, hace posible manejarse con una dosis corticoide sistémica menor.

Durante la transferencia o reducción de corticosteroides sistémicos, algunos pacientes pueden experimentar síntomas como por ejemplo dolor de articulaciones y/o muscular, lasitud y depresión, a pesar del mantenimiento del control del asma o incluso mejoría en la función pulmonar. Estos pacientes deben continuar con budesonida - formoterol pero deben monitorearse para determinar los signos objetivos de insuficiencia adrenal.

Si existiera evidencia de insuficiencia adrenal, tal como cansancio, dolor de cabeza, náuseas y vómitos, las dosis de corticosteroides sistémicos deben aumentarse

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.
MARIA LUZ CASSARÁ
DIRECTORA TÉCNICA Y
REPRESENTANTE LEGAL

1894



transitoriamente. De allí en adelante el retiro de los corticosteroides sistémicos debe continuarse de manera más lenta. Durante los períodos de tensión o ataques severos de asma, los pacientes transferidos a glucocorticosteroides inhalados pueden requerir un tratamiento complementario con corticosteroides sistémicos.

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 corticoides sistémicos.

El reemplazo del tratamiento glucocorticoesteroide 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 corticoesteroide 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, infecciones 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 efecto a largo plazo de esteroides intranasales/inhalados en niños no se conoce completamente. Como norma general, el médico debe vigilar cuidadosamente el crecimiento del niño tratado con glucocorticosteroides durante períodos prolongados.

Un estudio a largo plazo mostró que los niños y adolescentes tratados con dosis bajas a medias de budesonida inhalada alcanzaron finalmente la altura de adulto prevista. Sin embargo, se debe esperar una reducción inicial pequeña pero transitoria en el crecimiento (aprox. 1 cm) en el primer año de tratamiento.

Formoterol

Como con todos los agonistas β_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; hipertirois; diabetes mellitus; infarto de miocardio; hipertensión severa; epilepsia; hipocaliemia no tratada.

Se deben observar estrictamente a los pacientes con prolongación del intervalo QTc. Las altas dosis de agonistas β_2 pueden disminuir el s-potasio induciendo una redistribución de potasio desde el compartimento extracelular al intracelular, a través de la estimulación de $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPasa}$ en las células del músculo. Se recomienda que los niveles séricos de potasio sean monitoreados en tales situaciones.

Los agentes receptores betabloqueantes, incluyendo las gotas oftálmicas, y especialmente aquellos que son *no selectivos*, pueden inhibir parcial o totalmente el

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.
MARIA LUZ CASSARÁ
DIRECTORA TÉCNICA Y
REPRESENTANTE LEGAL



efecto del formoterol. (ver "Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción").

Interacciones

Budesonida

El metabolismo de budesonida está mediado principalmente por CYP3A, una subfamilia del citocromo P450. Los inhibidores de esta enzima, por ejemplo el ketoconazol o el jugo de pomelo pueden por lo tanto, aumentar la exposición sistémica de la budesonida inhalada. Debido a que se desconoce la relevancia clínica del uso simultáneo, 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 (incluyendo agentes con propiedades similares tal como furazolidona o procarbazona) o antidepresivos tricíclicos se debe tener cuidado, ya que el efecto de los estimulantes β_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 β_2 . Los betabloqueantes incluyendo las gotas oftálmicas, y especialmente aquellos que son *no selectivos*, pueden inhibir el efecto del formoterol o incluso tener un efecto antagonista.

El efecto de β -adrenérgicos se puede potenciar en caso del uso concomitante de β -adrenérgicos y formoterol. La hipocaliemia puede resultar de la terapia agonista β_2 y se puede potenciar por medio del tratamiento concomitante con derivados de la xantina, mineralocorticosteroides y diuréticos.

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

Embarazo y lactancia

No se dispone de datos clínicos en mujeres embarazadas. Los datos de un estudio de desarrollo embrio-fetal en la rata, en el que se utilizó la formulación de budesonida - formoterol no mostró evidencia de ningún efecto adicional de la combinación ni evidencia de ningún efecto atribuible en el roedor.

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 ha mostrado riesgo para el feto con niveles de exposición sistémica elevada. No existen datos adecuados de estudio del uso de formoterol en mujeres embarazadas. Bajo estas condiciones, budesonida - formoterol 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

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.
MARIA LUZ CASSARÁ
DIRECTORA TÉCNICA Y
REPRESENTANTE LEGAL



inmediatamente antes del parto, 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 budesonida – formoterol sólo si es indicado de manera imperativa y deben interrumpir la lactancia.

Efecto sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

BUDESONIDA FORMOTEROL CASSARÁ, Aerosol no afecta la capacidad de conducir ni la de utilizar máquinas.

EFFECTOS ADVERSOS

Se pueden producir el mismo tipo e intensidad de efectos adversos que los informados para budesonida y formoterol como monosustancias. No se ha observado una 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 β_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 formoterol, se detallan a continuación.

Infecciones:

Comunes: infecciones por Candida en la orofaringe.

Desórdenes del sistema inmune:

Poco frecuentes: 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 poco frecuentes: ansiedad, depresión y trastornos de conducta.

Sistema nervioso central:

Comunes: dolor de cabeza, temor.

Ocasionales: náuseas, mareos.

Muy poco frecuentes: sabor amargo después del uso de la budesonida. En casos aislados: alteraciones del gusto.

Sistema cardiovascular:

Comunes: palpitations.

Ocasionales: taquicardia.

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

Muy poco frecuentes: angina de pecho.

En 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 poco frecuentes: broncoespasmo paradójal.

Trastornos de la piel.

Poco frecuentes: hematomas en la piel.

Metabolismo

Muy poco frecuentes: hipocaliemia.

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.
MARIA LOZ CASSARÁ
DIRECTORA TÉCNICA Y
REPRESENTANTE LEGAL

En casos aislados: hiperglucemia.

El tratamiento con simpaticomiméticos β_2 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 pituitariohipotalámico.

No se espera que la sobredosis aguda con budesonida, aun en dosis excesivas, constituya un problema clínico. Cuando se usa de manera crónica en dosis excesivas, pueden aparecer efectos glucocorticosteroides sistémicos.

Formoterol

Una sobredosis de formoterol conduciría probablemente a efectos que son típicos de los agonistas β_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 μ g administrada durante tres horas en pacientes con obstrucción bronquial aguda no originó preocupaciones sobre la seguridad.

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.

PRESENTACIONES: Aerosol por 60, 70, 100, 120, 150, 200, 210, 250, 270 y 300 dosis, con adaptador bucal

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente preferentemente inferior a 30°C.

El contenido está bajo presión.

No arrojar al incinerador o al fuego.

No perforar. No congelar.

Mantener alejado del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.

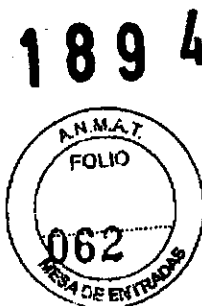
Carhué 1096

C1408CVB - Ciudad de Buenos Aires

DIRECTORA TÉCNICA
MARÍA LUZ CASSARÁ
FARMACÉUTICA

Fecha de actualización del Prospecto: / /

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.
MARÍA LUZ CASSARÁ
DIRECTORA TÉCNICA Y
REPRESENTANTE LEGAL



PROYECTO DE ROTULO

BUDESONIDA FORMOTEROL CASSARÁ
BUDESONIDA - FUMARATO de FORMOTEROL DIHIDRATADO

AEROSOL PARA INHALACIÓN

Agítese antes de usar

INDUSTRIA ARGENTINA
VENTA BAJO RECETA

Contenido: Aerosol por 60, 70, 100, 120, 150, 200,
210, 250, 270 y 300 dosis, con adaptador bucal

Fórmula:

Cada dosis contiene:

Budesonida (*)	160	mcg
Fumarato de Formoterol dihidratado	4,5	mcg

Excipientes:

Lactosa	110	mcg
Polietilenglicol 1000	70	mcg
HFA 134 a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) c.s.p.	61,3	mg

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

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto.

LOTE N° / FECHA DE VENCIMIENTO:

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente preferentemente inferior a 30°C.

El contenido está bajo presión.

No arrojar al incinerador o al fuego.

No perforar. No congelar.

Mantener alejado del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.
Carhué 1096
C1408CVB - Ciudad de Buenos Aires

DIRECTORA TÉCNICA
MARÍA LUZ CASSARÁ
FARMACÉUTICA

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.
MARIA LUZ CASSARÁ
DIRECTORA TÉCNICA Y
REPRESENTANTE LEGAL



"2013. - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-008431-12-6

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 1894 y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por LABORATORIO PABLO CASSARA S.R.L., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: BUDESONIDA FORMOTEROL CASSARA

Nombre/s genérico/s: BUDESONIDA + FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: CARHUE 1096, C.A.B.A.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:



"2013. - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

Forma farmacéutica: AEROSOL BUCAL PARA ACCION BRONQUIAL.

Nombre Comercial: BUDESONIDA FORMOTEROL CASSARA.

Clasificación ATC: R03AK07.

Indicación/es autorizada/s: AEROSOL PARA INHALACION ESTA INDICADO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD OBSTRUCTIVA DE LAS VIAS AEREAS TAL COMO ASMA BRONQUIAL DONDE ES ADECUADO EL USO DE UNA COMBINACION CON UN GLUCOCORTICOESTEROIDE INHALADO CON UN BRONCODILATADOR.

Concentración/es: 160 mcg de BUDESONIDA, 4.5 mcg de FORMOTEROL FUMARATO DIHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

5, Genérico/s: BUDESONIDA 160 mcg, FORMOTEROL FUMARATO DIHIDRATO 4.5 mcg.

Excipientes: LACTOSA 110 mcg, POLIETILENGLICOL 1000 70 mcg, 1,1,1,2,- TETRAFLUOROETANO (HFA 134A) CSP 61.3 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INHALATORIA / ORAL

Envase/s Primario/s: AEROSOL DOSIFICADOR CON ADAPTADOR BUCAL

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 60, 70, 100, 120, 150, 200, 210, 250, 270 Y 300, DOSIS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 60, 70, 100, 120, 150, 200, 210, 250, 270 Y 300, DOSIS.



"2013. - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a LABORATORIO PABLO CASSARA S.R.L. el Certificado N°
57081, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de
09 ABR 2013 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir
de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

1894


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.