



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 5409

BUENOS AIRES, 02 AGO 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011145-11-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada NEUMOTEROL 200 y NEUMOTEROL 400 / BUDESONIDE - FORMOTEROL FUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS CON POLVO PARA INHALAR; 200mcg - 6,268 mcg, respectivamente, aprobada por Certificado N° 49.588.

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 y 2349/97.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 5409

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 118 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada NEUMOTEROL 200 y NEUMOTEROL 400 / BUDESONIDE - FORMOTEROL FUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS CON POLVO PARA INHALAR; 200mcg - 6,268 mcg, aprobada por Certificado N° 49.588 y Disposición N° 2018/01, propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., cuyos textos constan de fojas 26 a 67.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 5409

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2018/01 los prospectos autorizados por las fojas 26 a 39, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - 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° 49.588 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese 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° 1-0047-0000-011145-11-4

DISPOSICION N° 5409

nc

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



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **5409** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.588 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: NEUMOTEROL 200 y NEUMOTEROL 400 / BUDESONIDE - FORMOTEROL FUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS CON POLVO PARA INHALAR; 200mcg - 6,268 mcg, respectivamente.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 49.588.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010540-00-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0586/04.-	Prospectos de fs. 26 a 67, corresponde desglosar de fs. 26 a 39.-

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



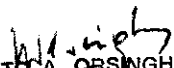
"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., Titular del Certificado de Autorización N° 49.588 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días, del mes de
02 AGO 2011

Expediente N° 1-0047-0000-011145-11-4

DISPOSICIÓN N° 5 4 0 9


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

nc





PROYECTO DE PROSPECTO

NEUMOTEROL 200
NEUMOTEROL 400
BUDESONIDE
FORMOTEROL FUMARATO
Cápsulas con polvo para inhalar

Industria Argentina
Venta bajo receta

Fórmula

Cada cápsula con polvo para inhalar de NEUMOTEROL 200 contiene:

Budesonide micronizado 200 mcg, formoterol fumarato dihidrato micronizado (equivalente a 6 mcg de formoterol fumarato) 6,268 mcg.

Excipientes: lactosa monohidrato micronizada 3,010 mg, lactosa monohidrato cristalina 16,770 mg.

Cada cápsula con polvo para inhalar de NEUMOTEROL 400 contiene:

Budesonide 400 mcg, formoterol fumarato dihidrato micronizado (equivalente a 12 mcg de formoterol fumarato) 12,536 mcg.

Excipientes: lactosa monohidrato micronizada 2,980 mg, lactosa monohidrato cristalina 16,590 mg..

Acción terapéutica

Antiinflamatorio bronquial, broncodilatador.

Código ATC: R03BA02 / R03AK07.

Indicaciones

NEUMOTEROL 200 – NEUMOTEROL 400 está indicado en el tratamiento habitual del asma, cuando es adecuado combinar un corticoide inhalado y un agonista β_2 de acción larga:

- pacientes que no estén controlados adecuadamente con corticoides inhalados y con agonistas β_2 de acción corta inhalados "a demanda".
- ó
- pacientes que estén adecuadamente controlados con corticoides inhalados y con agonistas β_2 de acción larga.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

El tratamiento sintomático de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) severa [VEF₁ (volumen espiratorio forzado) inferior al 50% de los valores normales], y un historial de exacerbaciones repetidas, que presenten síntomas significativos a pesar de encontrarse bajo tratamiento habitual con broncodilatadores de larga acción.

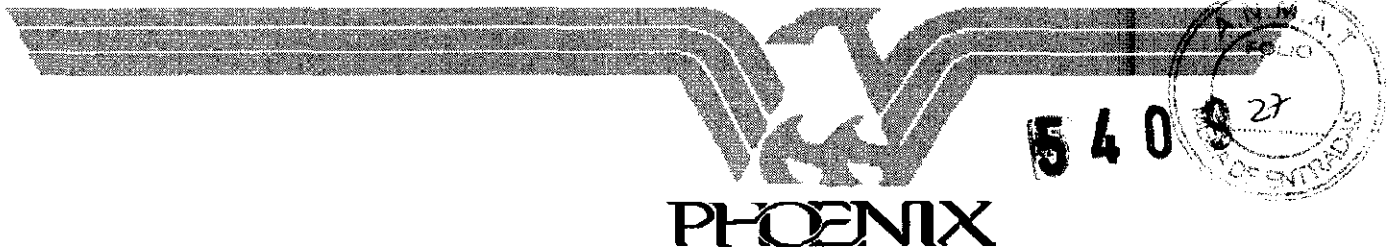
Propiedades farmacológicas

Acción farmacológica

Mecanismos de acción y efectos farmacodinámicos

Este medicamento contiene formoterol y budesonide; ambos componentes tienen diferentes mecanismos de acción y sus efectos son aditivos en la reducción de las exacerbaciones del asma.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / M.P. 15571
APODERADA



Las propiedades específicas de budesonide y formoterol permiten que la combinación se utilice tanto en la terapia de mantenimiento como de alivio, ó en el tratamiento de mantenimiento del asma. El mecanismo de acción de ambos se describe a continuación.

Budesonide

El budesonide es un glucocorticoide que tras la inhalación presenta una acción antiinflamatoria en las vías respiratorias dependiente de la dosis, lo que produce una reducción de los síntomas y un menor número de exacerbaciones. El budesonide inhalado presenta menos efectos adversos graves que los corticoides sistémicos. No se conoce el mecanismo exacto responsable del efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides.

Formoterol

El formoterol es un agonista selectivo β_2 adrenérgico que por vía inhalatoria produce una relajación rápida y duradera del músculo liso bronquial en pacientes con obstrucción reversible de las vías respiratorias. El efecto broncodilatador es dependiente de la dosis y se inicia a los 1-3 minutos tras la inhalación. La duración del efecto es de al menos 12 horas después de la inhalación de una dosis única.

Asma

Eficacia clínica del tratamiento de mantenimiento

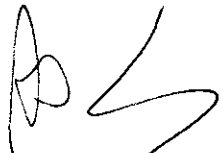
Se ha demostrado en estudios clínicos con adultos que cuando se añade formoterol a budesonide mejoran los síntomas y la función pulmonar y se reducen las exacerbaciones del asma.

El efecto de esta droga sobre la función pulmonar fue el mismo que el de la combinación libre de budesonide y formoterol y mayor que el del budesonide solo en dos estudios de 12 semanas de duración. En todos los grupos de tratamiento se utilizó un agonista β_2 de acción corta a demanda. No se produjo ningún signo de que el efecto antiasmático se perdiera con el paso del tiempo.

En un estudio pediátrico de 12 semanas de duración realizado con 85 niños de 6-11 años, en el que se administró una dosis de mantenimiento de budesonide / formoterol fumarato (2 inhalaciones de 80/4,5 microgramos dos veces al día) y un agonista β_2 de acción corta a demanda, se demostró una mejoría en la función pulmonar de los niños con una buena tolerancia al tratamiento en comparación con la dosis correspondiente de budesonide.

EPOC

En dos estudios de doce meses en pacientes con EPOC grave, se evaluó el efecto sobre la función pulmonar y la tasa de exacerbaciones (definido como cursos de esteroides orales y/o cursos de antibióticos y/o hospitalizaciones). En el momento de inclusión en los ensayos, la mediana del VEF₁ era del 36% de los valores normales previstos. El número promedio de exacerbaciones por año (tal como se ha definido anteriormente), mostró una reducción significativa con budesonide / formoterol fumarato en comparación con el tratamiento con formoterol sólo o placebo (tasa media de 1,4 en comparación con 1,8-1,9 en el grupo placebo/formoterol). El número medio de días con tratamiento corticoide oral por paciente durante los 12 meses, se redujo ligeramente en el grupo tratado con budesonide / formoterol fumarato (7-8 días/paciente/año comparado con 11-12 y 9-12 días en los grupos placebo y formoterol respectivamente). En cuanto a los cambios en los parámetros de la función pulmonar, tales como VEF₁, el tratamiento con budesonide / formoterol fumarato no fue superior al tratamiento con formoterol sólo.


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Carrague
Co-Directora Técnica / MIP. 15571
APODERADA



Farmacocinética

Absorción

Budesonide / formoterol fumarato y los correspondientes productos por separado han demostrado ser bioequivalentes con respecto a la exposición sistémica de budesonide y formoterol, respectivamente. A pesar de esto, se observó un pequeño aumento de la supresión de cortisol tras la administración de budesonide / formoterol fumarato en comparación con los productos por separado, aunque se considera que la diferencia no afecta a la seguridad clínica del producto.

No se evidenciaron interacciones farmacocinéticas entre el budesonide y el formoterol.

Los parámetros farmacocinéticos del budesonide y el formoterol por separado y el de budesonide / formoterol fumarato, son comparables, aunque tras la administración de la combinación fija, el ABC (área bajo la curva) del budesonide es ligeramente mayor, su tasa de absorción más rápida y su $C_{máx}$ más alta que la de los componentes por separado. En el caso del formoterol, la $C_{máx}$ fue similar tras la administración de la combinación fija. El budesonide inhalado se absorbe rápidamente y la $C_{máx}$ se alcanza a los 30 minutos de la inhalación. En estudios clínicos se ha observado que después de la inhalación a través del inhalador, entre el 32% y el 44% de la dosis liberada se deposita en los pulmones. La biodisponibilidad sistémica es de aproximadamente el 49% de la dosis liberada.

El formoterol inhalado se absorbe rápidamente, y la $C_{máx}$ se alcanza a los 10 minutos de la inhalación. En estudios clínicos se ha observado que después de la inhalación a través del inhalador entre el 28% y el 49% de la dosis liberada se deposita en los pulmones. La biodisponibilidad sistémica es de aproximadamente el 61% de la dosis liberada.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas del formoterol es aproximadamente del 50%, y su volumen de distribución de 4 l/kg; la unión a proteínas plasmáticas del budesonide es del 90%, y el volumen de distribución de aproximadamente 3 l/kg.

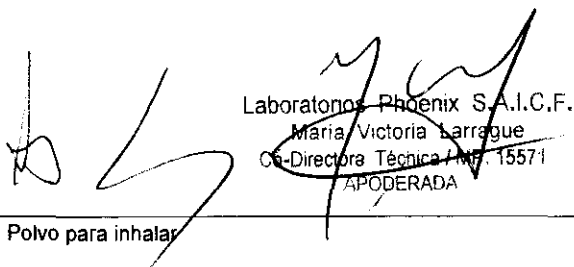
Metabolismo

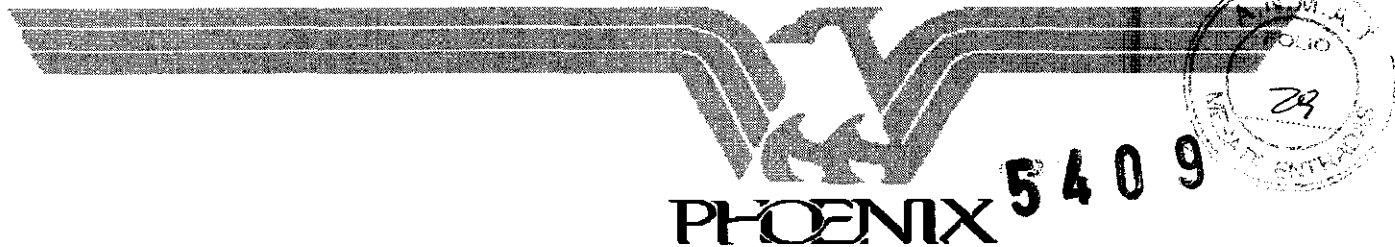
El formoterol se inactiva a través de reacciones de conjugación (se forman los metabolitos activos O-desmetilado y desformilado, pero se presentan principalmente como conjugados inactivos). El budesonide experimenta un amplio grado (aproximadamente el 90%) de biotransformación de primer paso por el hígado, obteniéndose metabolitos de baja actividad glucocorticoide. La actividad glucocorticoide de los metabolitos principales, 6- β -hidroxi-budesonide y 16- α -hidroxi-prednisolona, es inferior a un 1% del presentado por budesonide. No existen indicios de interacciones metabólicas ni de reacciones de desplazamiento entre el formoterol y el budesonide.

Eliminación

La mayor parte de una dosis de formoterol se transforma por metabolismo hepático y se elimina vía renal. Tras la inhalación de formoterol, del 8% al 13% de la dosis liberada se excreta sin metabolizar en la orina. El formoterol posee un alto grado de clearance sistémico (aproximadamente 1,4 l/minuto) y una vida media de eliminación de 17 horas promedio.

El budesonide se elimina a través de un proceso metabólico catalizado principalmente por la enzima CYP3A4. Los metabolitos del budesonide se eliminan como tales o en forma conjugada en la orina, habiéndose detectado solamente cantidades insignificantes de budesonide no modificado en la orina. El budesonide posee un alto grado de clearance sistémico (aproximadamente 1,2 l/minuto) y una vida media de eliminación tras la administración intravenosa de 4 horas.


Laboratorio Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
C6-Directora Técnica / M.F. 15571
APODERADA



Características en grupos especiales de pacientes

Se desconoce la farmacocinética del budesonide o formoterol en niños y en pacientes con insuficiencia renal. Dado que el budesonide y el formoterol se metabolizan fundamentalmente en el hígado, sus niveles plasmáticos pueden aumentar en pacientes con enfermedad hepática.

Posología y modo de administración

Asma

NEUMOTOROL no está recomendado en el tratamiento inicial del asma. La dosis de los componentes de NEUMOTOROL debe ser individualizada y ajustarse a la gravedad de la enfermedad. Esto debe tenerse en cuenta no sólo cuando se inicie el tratamiento de combinación sino también cuando se ajuste la dosis de mantenimiento. Es decir, si un paciente precisa una combinación de dosis distintas a las contenidas en el inhalador de la combinación, se le debe prescribir dosis apropiadas de agonistas β_2 y/o corticoides en inhaladores individuales.

NEUMOTOROL 200

La dosis debería ajustarse a la dosis mínima necesaria para mantener un control efectivo de los síntomas. El médico deberá evaluar periódicamente a los pacientes de tal forma que la dosis de NEUMOTOROL administrada sea siempre la óptima. Cuando se mantenga el control de los síntomas a largo plazo con la dosis mínima recomendada, el siguiente paso sería probar una monoterapia de corticoesteroides inhalados.

Existen dos formas de tratamiento con NEUMOTOROL 200:

A. *NEUMOTOROL 200 como tratamiento de mantenimiento*: se utiliza NEUMOTOROL 200 como tratamiento de mantenimiento habitual, y por separado un broncodilatador de acción rápida para rescate.

B. *NEUMOTOROL 200 como tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas*: se utiliza NEUMOTOROL 200 como tratamiento de mantenimiento habitual y a demanda en respuesta a los síntomas.

A. NEUMOTOROL 200 como tratamiento de mantenimiento

Debe aconsejarse a los pacientes que tengan siempre disponible su broncodilatador de acción rápida por separado para su uso a demanda para rescate.

Dosis recomendadas

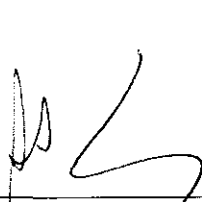
Adultos (a partir de 18 años): 1-2 inhalaciones, dos veces al día. Algunos pacientes pueden requerir hasta un máximo de 4 inhalaciones dos veces al día.

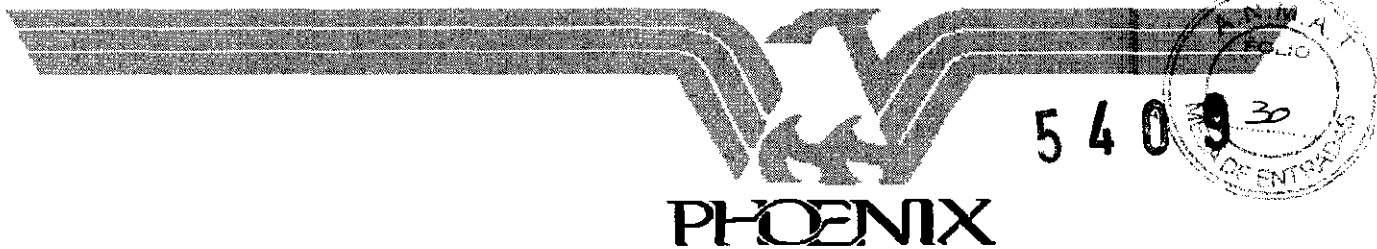
Adolescentes (de 12 a 17 años de edad): 1-2 inhalaciones, dos veces al día.

En la práctica habitual, cuando se ha conseguido controlar los síntomas con dos inhalaciones al día, y cuando el médico considere que es necesario un broncodilatador de acción larga para mantener el control de los síntomas, se puede reducir la dosis hasta la mínima eficaz administrando una sola inhalación al día de NEUMOTOROL 200.

El incremento del uso de broncodilatadores de acción rápida por separado indica un empeoramiento de la enfermedad de base y justificaría una reevaluación del tratamiento del asma.

Niños (de 6 a 11 años): existe una concentración menor disponible para niños de 6-11 años.


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Maria Victoria Larague
Co-Directora Técnica / M.P. 15574
APODERADA



B. NEUMOTEROL 200 como tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas

Los pacientes utilizarán la dosis de mantenimiento diaria de NEUMOTEROL 200 y además NEUMOTEROL 200 a demanda en respuesta a los síntomas. Debe aconsejarse a los pacientes que tengan siempre disponible su inhalador de NEUMOTEROL 200 para su uso a demanda.

El tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con NEUMOTEROL 200 debería considerarse especialmente en los pacientes:

- que presenten un control inadecuado del asma y necesiten utilizar frecuentemente su medicación a demanda.
- que hayan presentado con anterioridad exacerbaciones del asma que hayan requerido atención médica.

En los pacientes que utilicen con frecuencia un número elevado de inhalaciones a demanda de NEUMOTEROL 200, se necesita realizar una estrecha monitorización de las reacciones adversas relacionadas con la dosis.

Dosis recomendadas

Adultos (a partir de 18 años): la dosis de mantenimiento recomendada es de 2 inhalaciones al día, administradas como una inhalación por la mañana y otra por la noche, o bien como 2 inhalaciones por la mañana o por la noche. En algunos pacientes puede resultar adecuada una dosis de mantenimiento de 2 inhalaciones 2 veces al día. En respuesta a los síntomas, los pacientes realizarán 1 inhalación extra a demanda. Si los síntomas persisten pasados unos minutos, se realizará otra inhalación adicional. No se deberán realizar más de 6 inhalaciones de una sola vez.

Normalmente no se requiere una dosis diaria total superior a 8 inhalaciones. Sin embargo, se podría usar una dosis total de hasta 12 inhalaciones diarias durante un periodo de tiempo limitado. A los pacientes que utilicen más de 8 inhalaciones al día se les deberá recomendar que acudan a su médico para su reevaluación, reconsiderando el tratamiento de mantenimiento.

Niños y adolescentes menores de 18 años: el tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con NEUMOTEROL 200 no está recomendando en niños y adolescentes.

NEUMOTEROL 400

Dosis recomendadas

Adultos (a partir de 18 años): 1 inhalación, dos veces al día. Algunos pacientes pueden requerir hasta un máximo de 2 inhalaciones dos veces al día.

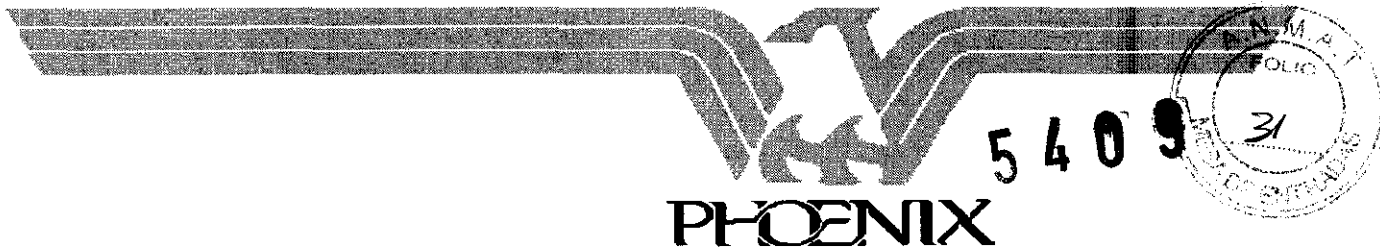
Adolescentes (de 12 a 17 años de edad): 1 inhalación, dos veces al día

El médico deberá evaluar periódicamente a los pacientes de tal forma que la dosis de NEUMOTEROL 400 administrada sea siempre la óptima. La dosis debería ajustarse a la dosis mínima necesaria para mantener un control efectivo de los síntomas. Cuando se mantenga el control de los síntomas a largo plazo con la dosis mínima recomendada, el paso siguiente sería probar una monoterapia de corticoesteroides inhalados.

En la práctica habitual, cuando se ha conseguido controlar los síntomas con dos inhalaciones al día, y cuando el médico considere que es necesario un broncodilatador de larga acción para mantener el control de los síntomas, se puede reducir la dosis a la mínima eficaz administrando una única inhalación al día de NEUMOTEROL 400.

Niños (a partir de 6 años): existe una concentración menor para niños de 6 a 11 años.

Laboratorio Phoenix S.A.I.C.E.
María Victoria Lirrague
Co-Directora Técnica, MP. 15571
APDDERABA



NEUMOTEROL 400 sólo deberá utilizarse como tratamiento de mantenimiento, pero existen otras concentraciones menores para su utilización como tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas.

EPOC

NEUMOTEROL 200

Dosis recomendadas

Adultos: 2 inhalaciones, dos veces al día.

NEUMOTEROL 400

Dosis recomendadas

Adultos: 1 inhalación, dos veces al día.

Información general

NEUMOTEROL 200 - NEUMOTEROL 400

Poblaciones especiales

No existen requisitos especiales de dosificación en ancianos.

No se dispone de datos sobre el empleo de NEUMOTEROL en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Dado que el budesonide y el formoterol se eliminan principalmente a través de metabolismo hepático, se puede esperar que la exposición de ambos sea mayor en los pacientes con cirrosis hepática grave.

Instrucciones sobre el uso correcto del inhalador

Es un inhalador que se activa por la inspiración del paciente, es decir, que cuando el paciente inspira a través de la boquilla, el fármaco es transportado con el aire inspirado por las vías respiratorias.

Nota: Es importante instruir al paciente para que:

- lea cuidadosamente las instrucciones del prospecto que acompaña a cada inhalador.
- inspire fuerte y profundamente a través de la boquilla para asegurar que en los pulmones se alcance una dosis óptima liberada.
- nunca espire a través de la boquilla.
- vuelva a colocar la tapa del inhalador después de su uso.
- enjuague la boca con agua tras haber inhalado la dosis de mantenimiento para disminuir el riesgo de aparición de candidiasis orofaríngea. Si esta infección se produce, el paciente también deberá enjuagarse la boca con agua después de las inhalaciones a demanda.

Debido a la pequeña cantidad de fármaco administrada por el inhalador, los pacientes no suelen notar sabor a ningún medicamento. Ver *Técnica de administración*.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad (alergia) a budesonide, formoterol o lactosa (que contiene pequeñas cantidades de proteínas de la leche).

Advertencias y precauciones

Se recomienda reducir gradualmente la dosis cuando se interrumpa el tratamiento, no debiendo interrumpirse éste bruscamente.

Los pacientes deben consultar con su médico si consideran que el tratamiento no es eficaz o sobrepasan la dosis máxima recomendada de budesonide / formoterol fumarato. El uso creciente de broncodilatadores de rescate indica un empeoramiento de la enfermedad subyacente e implica una



reevaluación de la terapia del asma. Debe advertirse a los pacientes que el empeoramiento repentino y progresivo del control del asma o EPOC supone una amenaza potencial para la vida y que deben buscar atención médica urgente. En estos casos puede ser necesario aumentar la dosis de corticoides, por ejemplo, corticoides orales, o bien tratamiento antibiótico, si hay signos de infección.

Se debe aconsejar a los pacientes que tengan siempre disponible un broncodilatador de acción rápida por separado como terapia de rescate.

Se debe recordar a los pacientes que utilicen las dosis de mantenimiento de budesonide / formoterol fumarato que les hayan prescrito, incluso en periodos asintomáticos. El uso preventivo de budesonide / formoterol fumarato, por ejemplo antes del ejercicio, no se ha estudiado. Las inhalaciones a demanda de budesonide / formoterol fumarato deberán realizarse en respuesta a los síntomas del asma, no estando indicadas para una utilización preventiva habitual, por ejemplo antes del ejercicio. Para estos casos se deberá considerar el uso de un broncodilatador de acción rápida por separado.

Una vez controlados los síntomas del asma, se podrá considerar la reducción gradual de la dosis de budesonide / formoterol fumarato. Es importante revisar periódicamente a los pacientes mientras se está reduciendo la dosis. Se deberá utilizar la dosis mínima eficaz de budesonide / formoterol fumarato.

El tratamiento con budesonide / formoterol fumarato no deberá iniciarse en los pacientes durante una exacerbación, o si presentan un empeoramiento significativo o un deterioro agudo del asma.

Durante el tratamiento con budesonide / formoterol fumarato, pueden aparecer acontecimientos adversos y exacerbaciones graves relacionados con el asma. Se deberá indicar a los pacientes que continúen con el tratamiento y que consulten con su médico si los síntomas del asma no permanecen controlados o empeoran tras el inicio del tratamiento con budesonide / formoterol fumarato.

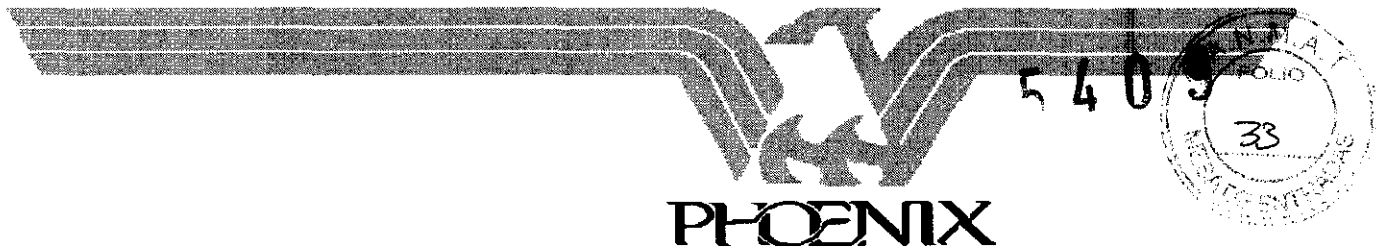
Después de la inhalación se puede producir broncoespasmo paradójico con aumento inmediato de las sibilancias, tal como sucede con otros tratamientos inhalados. En tal caso, se debe interrumpir el tratamiento con budesonide / formoterol fumarato reevaluándose el tratamiento y, de ser necesario, implementar una terapia alternativa.

Cualquier corticoide inhalado puede producir efectos sistémicos, sobre todo cuando se prescriben dosis altas durante largos periodos de tiempo. La probabilidad es menor cuando el tratamiento se inhala que cuando se administra vía oral. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, inhibición de la función suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, descenso en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma.

Se recomienda llevar a cabo una monitorización regular de la estatura de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticoides inhalados. En caso de una ralentización del crecimiento, se debe volver a evaluar el tratamiento con el objetivo de reducir la dosis de corticoide inhalado. Hay que comparar con criterio los beneficios de la terapia con corticosteroides y los riesgos posibles para el crecimiento. Además, debe considerarse derivar al paciente a un neumólogo pediatra.

De los limitados datos obtenidos en estudios de largo plazo, surge que con el tiempo la mayoría de los niños y adolescentes tratados con budesonide inhalatorio alcanzan la estatura adulta esperada.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larraque
Co-Directora Técnica IMP. 15571
APODERADA



Sin embargo, se ha observado una pequeña y transitoria reducción del crecimiento inicial de aproximadamente 1 cm. Esto suele suceder durante el primer año del tratamiento. En aquellos pacientes tratados a dosis elevadas durante períodos prolongados y con factores concomitantes de riesgo de osteoporosis, se debe prestar especial atención a los posibles efectos óseos. Los estudios a largo plazo llevados a cabo en niños con dosis diarias medias de 400 mcg (cantidad dosificada) de budesonide inhalado o en adultos con dosis diarias de 800 mcg (cantidad dosificada), no han mostrado ningún efecto significativo sobre la densidad mineral ósea. No existe información disponible de budesonide / formoterol fumarato a dosis más altas.

Si hay alguna razón para suponer que la función suprarrenal es alterada por la administración previa de corticoides sistémicos, se debe tener cuidado al transferir pacientes a una terapia con budesonide / formoterol fumarato.

Los beneficios de una terapia con budesonide inhalado normalmente minimizan la necesidad de administrar corticoesteroides orales, aunque los pacientes que han recibido corticoides orales pueden mantener el riesgo de aparición de insuficiencia suprarrenal durante un tiempo considerable. También se encuentran en riesgo los pacientes que en el pasado han recibido altas dosis de corticoides como medicación de urgencia o un tratamiento prolongado con dosis altas de corticoides inhalados. Ante períodos de estrés o cirugía programada debe considerarse una terapia adicional con corticoides sistémicos.

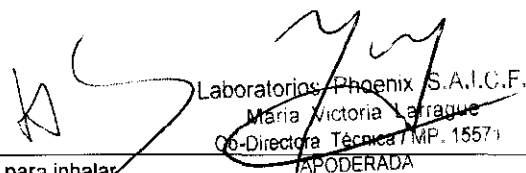
Se debe instruir al paciente para que se enjuague la boca con agua después de inhalar la dosis de mantenimiento con el fin de minimizar el riesgo de infección orofaríngea por *Candida*. Si esta infección se produce, el paciente también deberá enjuagarse la boca con agua después de las inhalaciones a demanda.

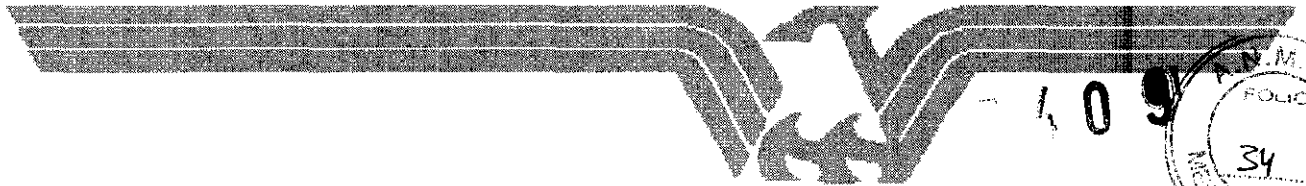
Debe evitarse el tratamiento concomitante con itraconazol, ritonavir u otros inhibidores potentes de CYP3A4 (ver apartado de *Interacciones medicamentosas*). Si esto no fuera posible, debe pasar el mayor tiempo posible entre la administración de medicamentos que interactúan entre sí. El tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con budesonide / formoterol fumarato no está recomendado en pacientes en tratamiento con inhibidores potentes de CYP3A4.

Budesonide / formoterol fumarato debe administrarse con precaución en pacientes con tirotoxicosis, feocromocitoma, diabetes mellitus, hipocalcemia no tratada, miocardiopatía obstructiva hipertrófica, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión arterial grave, aneurisma u otras alteraciones cardiovasculares graves, tales como cardiopatía isquémica, taquiarritmias o insuficiencia cardíaca grave.

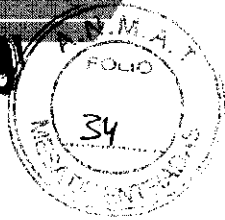
Se debe tener precaución con los pacientes con intervalo QTc prolongado, ya que el formoterol puede prolongar por sí solo este intervalo.

En pacientes con tuberculosis pulmonar latente o activa, o infecciones fúngicas o víricas de las vías respiratorias se debe reconsiderar la dosis e incluso la necesidad de corticosteroides inhalatorios. Las dosis elevadas de agonistas β_2 pueden provocar hipopotasemias graves. El tratamiento concomitante con fármacos que pudieran inducir hipopotasemia o potenciar los efectos hipopotasémicos, como los derivados xantínicos, los esteroides y los diuréticos, puede incrementar los efectos hipopotasémicos de los agonistas β_2 . En los casos de asma inestable, en los que el paciente debe utilizar broncodilatadores de rescate con una frecuencia variable, así como en los casos de asma grave y aguda, se debe poner especial cuidado, pues la hipoxia y otras patologías


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA



PHOENIX



que impliquen un mayor riesgo de hipopotasemia también pueden aumentar el riesgo asociado. En tales casos, se recomienda controlar los niveles séricos de potasio. Debido al efecto hiperglucémico de los agonistas β_2 , se recomiendan controles adicionales de la glucemia en diabéticos.

Budesonide / formoterol fumarato contiene lactosa. El excipiente lactosa contiene pequeñas cantidades de proteínas de la leche que pueden provocar reacciones alérgicas.

Interacciones medicamentosas

Interacciones farmacocinéticas

El metabolismo del budesonide se ve afectado por las sustancias que son metabolizadas por el CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol y ritonavir). La administración concomitante de estos inhibidores potentes del CYP3A4 puede incrementar los niveles plasmáticos del budesonide, por lo que deberá evitarse el empleo simultáneo de estos fármacos a no ser que el beneficio sea superior al incremento en el riesgo de efectos adversos sistémicos. El tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con budesonide / formoterol fumarato no está recomendado en pacientes en tratamiento con inhibidores potentes de CYP3A4.

Interacciones farmacodinámicas

Los bloqueantes β -adrenérgicos pueden reducir o inhibir el efecto del formoterol. Por tanto, budesonide / formoterol fumarato no debe administrarse junto a bloqueantes β -adrenérgicos (incluyendo colirios), salvo que su uso esté justificado.

La administración simultánea de quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas, antihistamínicos (terfenadina), inhibidores de la monoaminoxidasa y antidepresivos tricíclicos pueden prolongar el intervalo QTc y aumentar el riesgo de arritmias ventriculares.

Asimismo, la L-dopa, L-tiroxina, oxitocina y el alcohol pueden reducir la tolerancia cardíaca a los fármacos β_2 simpaticomiméticos.

La administración simultánea de inhibidores de la monoaminoxidasa, incluyendo los medicamentos con propiedades similares como la furazolidona y procarbazona, pueden provocar reacciones de hipertensión.

Existe un riesgo elevado de arritmias en pacientes que sean anestesiados con hidrocarburos halogenados.

El uso concomitante de otros fármacos β -adrenérgicos puede tener un efecto potencialmente aditivo. La hipocalcemia puede aumentar el riesgo de arritmias en pacientes tratados con glucósidos digitálicos.

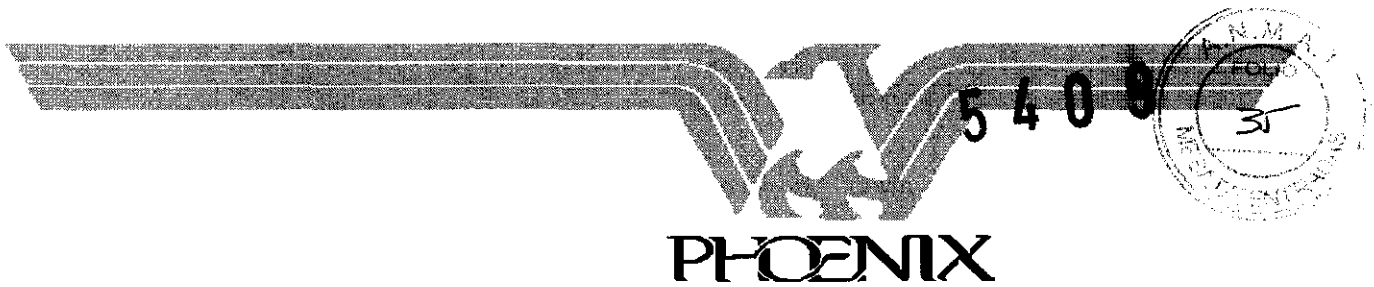
No se ha observado que el budesonide y el formoterol interactúen con otros fármacos indicados en el tratamiento del asma.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

La toxicidad que se observó en estudios en animales tras la administración del budesonide y el formoterol en combinación o por separado fueron efectos asociados a una actividad farmacológica exagerada.

En estudios de reproducción en animales se ha demostrado que los corticoides como el budesonide inducen malformaciones (como paladar hendido o malformaciones esqueléticas) aunque estos resultados experimentales no parecen ser relevantes en el hombre a las dosis recomendadas. Los estudios de reproducción con formoterol han demostrado una reducción de la fertilidad en ratas macho tras la administración sistémica de altas dosis de formoterol, así como pérdidas de implantación del óvulo, menor supervivencia post-natal temprana y menor peso al nacimiento con

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.E.
María Victoria Carrague
Co-Directora Técnica / M.P. 1557:
APODERADA



dosis de formoterol considerablemente más altas de las habitualmente utilizadas en la clínica. Sin embargo, estos resultados experimentales en animales no parecen ser relevantes en el hombre.

Efectos teratogénicos

No se ha encontrado teratogenia asociada al budesonide inhalado en los datos procedentes de aproximadamente 2000 embarazos expuestos. En estudios en animales, los glucocorticoides han producido malformaciones, pero es probable que esto no sea relevante para humanos tratados con las dosis recomendadas.

Los estudios en animales han demostrado que el exceso de glucocorticoides durante el periodo prenatal se relaciona con un riesgo mayor de retraso del crecimiento intrauterino, enfermedad cardiovascular en el adulto y cambios permanentes en la densidad del receptor glucocorticoideo, en la producción de neurotransmisores y en el comportamiento, incluso con dosis por debajo de la teratogénica.

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre la administración de budesonide / formoterol fumarato o del tratamiento simultáneo de formoterol y budesonide durante el embarazo. Los datos obtenidos en un estudio del desarrollo embrifetal en ratas, no han mostrado evidencias de efectos adicionales debidos a la combinación.

No se dispone de datos suficientes del empleo del formoterol en mujeres embarazadas. En estudios de reproducción en animales, el formoterol produjo reacciones adversas cuando el nivel de exposición sistémica al fármaco fue muy alto.

Lactancia

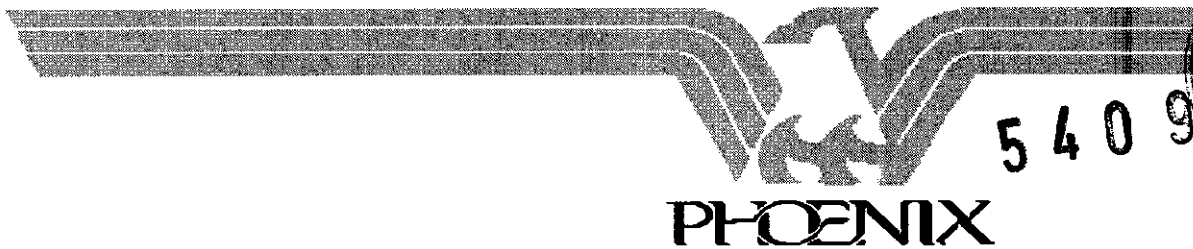
El budesonide se excreta en la leche materna. Sin embargo, no se esperan efectos en niños lactantes a dosis terapéuticas. No se sabe si el formoterol se excreta en la leche materna, aunque se han detectado pequeñas cantidades de formoterol en la leche de las ratas lactantes. Budesonide / formoterol fumarato sólo se debería administrar a mujeres en periodo de lactancia si el beneficio esperado para la madre supera cualquier posible riesgo para el niño.

Reacciones adversas

Puesto que el producto contiene budesonide y formoterol, puede presentar el mismo perfil de reacciones adversas que para éstos dos fármacos. No se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas tras la administración simultánea de los dos fármacos. Las reacciones adversas más frecuentes son una extensión del efecto farmacológico de los agonistas β_2 , como temblor y palpitations, que suelen ser leves y habitualmente desaparecen a los pocos días de iniciar el tratamiento. En un ensayo clínico de 3 años de duración con budesonide en EPOC, se observó la aparición de hematomas en la piel y neumonía con una frecuencia del 10% y 6% respectivamente, en comparación con el 4% y 3% del grupo placebo ($p < 0,001$ y $p < 0,01$, respectivamente).

Las reacciones adversas que se han asociado a budesonide y formoterol se indican a continuación, clasificadas por sistemas/órganos y frecuencias. Las diferentes frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); y muy raras ($< 1/10000$).

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Varragüe
Co-Directora Técnica IMP. 15571
APDDERADA



5409



<i>Trastornos cardíacos</i>	Frecuentes	Palpitaciones.
	Poco frecuentes	Taquicardia.
	Raras	Arritmias cardíacas, como fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, extrasístoles.
	Muy raras	Angina de pecho, prolongación del intervalo QTc.
<i>Trastornos endocrinos</i>	Muy raras	Síndrome de Cushing, supresión adrenal, retraso del crecimiento, disminución de la densidad mineral ósea.
<i>Trastornos oculares</i>	Muy raras	Cataratas y glaucoma.
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Poco frecuentes	Náuseas.
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Raras	Reacciones de hipersensibilidad inmediata y retardada, como exantema, urticaria, prurito, dermatitis, angioedema y reacción anafiláctica.
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Frecuentes	Infecciones orofaríngeas por <i>Candida</i> .
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Raras	Hipocalemia.
	Muy raras	Hiper glucemia
<i>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos</i>	Poco frecuentes	Calambres musculares
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes	Cefalea, temblor.
	Poco frecuentes	Mareo
	Muy raras	Alteraciones del gusto
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Poco frecuentes	Agitación, inquietud, nerviosismo, alteraciones del sueño.
	Muy raras	Depresión, alteraciones del comportamiento (principalmente en niños).
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Frecuentes	Irritación leve de garganta, tos, ronquera.
	Raras	Broncoespasmo
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Poco frecuentes	Hematomas
<i>Trastornos vasculares</i>	Muy raras	Variaciones en la presión arterial

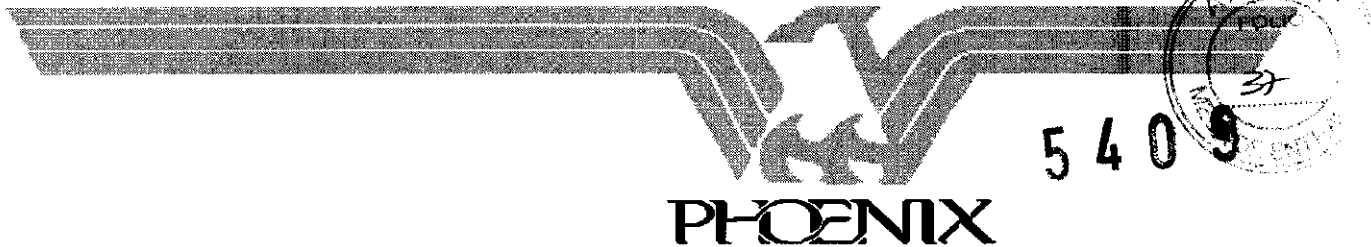
Al igual que sucede con otros tratamientos inhalados, en casos muy raros se puede producir un broncoespasmo paradójico (ver apartado *Advertencias y precauciones*).

El tratamiento con agonistas β_2 puede provocar un incremento en los niveles séricos de insulina, ácidos grasos libres, glicerol y cuerpos cetónicos.

Sobredosificación

La sobredosis de formoterol probablemente producirá los efectos típicos de los agonistas β_2 -adrenérgicos: temblor, cefalea y palpitaciones. Los síntomas registrados en casos aislados son

[Handwritten signature]
 Laboratorios Phoenix S de RL
 María Victoria Larraque
 Co-Directora Técnica / M.P. 15573
 APODERADA



taquicardia, hiperglucemia, hipocalemia, prolongación del intervalo QTc, arritmias, náuseas y vómitos. En esta situación podría estar indicado tratamiento de soporte y sintomático. No obstante, la administración de dosis de 90 mcg durante 3 horas a pacientes con obstrucción bronquial aguda no ocasionó problemas de seguridad.

No se espera que la sobredosis aguda con budesonide, incluso con dosis muy elevadas, produzca problemas de carácter clínico. Cuando se utiliza crónicamente a dosis muy altas, pueden aparecer efectos propios de la administración sistémica de corticoides, como hipercorticismismo y supresión adrenal.

Si el tratamiento con budesonide / formoterol fumarato ha de ser interrumpido debido a una sobredosis de formoterol, debe considerarse instaurar un tratamiento apropiado con corticoides inhalados.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital Dr. A Posadas. Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital General de Agudos J. A. Fernández. Tel.: (011) 4808-2655.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555

Conservación

Conservar a temperaturas de hasta 30 °C.

Presentación

NEUMOTEROL 200 se presenta en envases con 30, 50, 60, 90, 120, 500 y 1000 cápsulas con polvo para inhalar con y sin aplicador, siendo las dos últimas presentaciones para uso hospitalario exclusivo.

NEUMOTEROL 400 se presenta en envases con 20, 30, 40, 50, 60, 500 y 1000 cápsulas con polvo para inhalar con y sin aplicador, siendo las dos últimas presentaciones para uso hospitalario exclusivo.

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 49.588

Director Técnico: Omar E. Villanueva - Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.

Laboratorios PHOENIX S. A. I. C. y F. Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809 (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires.

e-mail: info@phoenix.com.ar

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

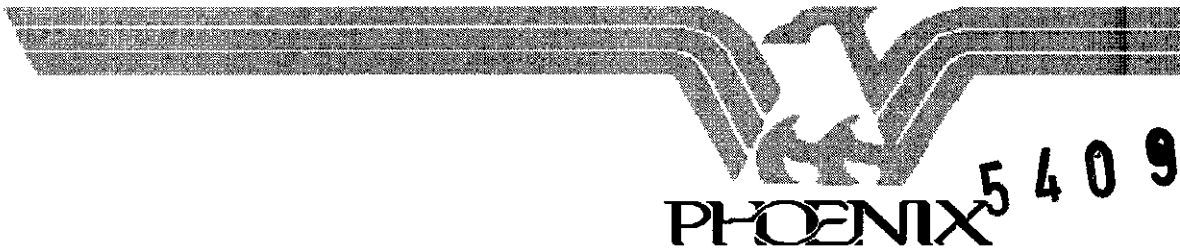
Fecha de última revisión: .../.../...

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

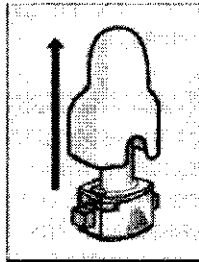
Maria Victoria Larrague

Co-Directora Técnica T.M.P. 1557

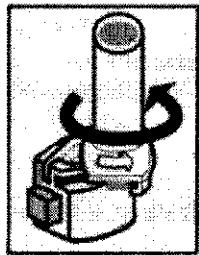
APODERADA



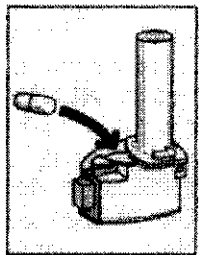
Técnica de administración



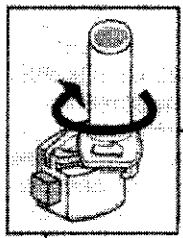
1- Quitar el capuchón



2- Sujetar firmemente la base y girar la boquilla en la dirección de la flecha para abrir el inhalador.

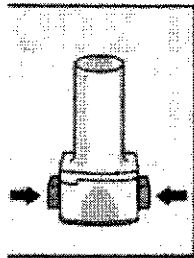


3- Retirar la cápsula con polvo para inhalar de su envase original y colocarla en el compartimiento que tiene su misma forma y se encuentra en la base del inhalador. Es importante que la cápsula quede bien ubicada en la base del compartimiento para asegurar su correcta perforación por las agujas al accionar ambos botones.

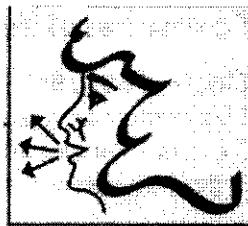


4- Girar la boquilla hacia la posición de cierre.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA



5- Apretar los botones manteniendo el inhalador en posición vertical para perforar la cápsula. Soltar los botones.



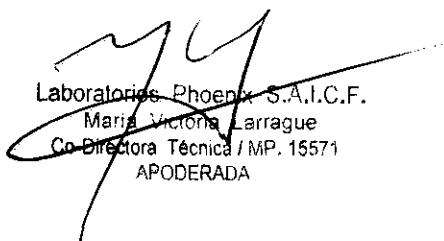
6- Exhalar completamente.



7- Introducir la boquilla en la boca y rodearla con los labios y dientes e inclinar la cabeza ligeramente hacia atrás. Apretar los labios alrededor de la boquilla e inspirar una vez en forma enérgica y profunda.

8- Retener la respiración lo máximo posible sin sentir molestia, retirar el inhalador de la boca y exhalar el aire. Abrir el inhalador para comprobar si queda polvo en la cápsula; si es así repetir los pasos 5-6-7 y 8.

9- Luego del empleo, retirar la cápsula vacía, limpiar la boquilla y el compartimiento de la cápsula con un paño seco o un cepillo blando limpio.



Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA