



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

DISPOSICIÓN N° **0195**

BUENOS AIRES, 10 ENE 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-019402-12-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada MIFLONIDE / BUDESONIDE, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS CON POLVO PARA INHALAR 200 µg - 400 µg, aprobada por Certificado N° 50.583.

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.



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

DISPOSICIÓN N° **0195**

Que a fojas 150 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 MIFLONIDE / BUDESONIDE, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS CON POLVO PARA INHALAR 200 µg - 400 µg, aprobada por Certificado N° 50.583 y Disposición N° 7259/02, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 25 a 72.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7259/02 los prospectos autorizados por las fojas 25 a 40, 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

8

87



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

DISPOSICIÓN N° **0195**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 50.583 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-019402-12-4

DISPOSICIÓN N° **0195**

js

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



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**0.195**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.583 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: MIFLONIDE / BUDESONIDE, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS CON POLVO PARA INHALAR 200 µg - 400 µg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7259/02.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004147-02-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0066/10.-	Prospectos de fs. 25 a 72, corresponde desglosar de fs. 25 a 40.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de



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

Autorización Nº 50.583 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días..... 10 ENE 2013....., del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-019402-12-4

DISPOSICIÓN Nº **0195**

js

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

ORIGINAL

0195



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO
Novartis

**MIFLONIDE®
BUDESONIDE**

Cápsulas con polvo para inhalar
Venta bajo receta

Industria Holandesa

FORMULA

Cada cápsula contiene:

Budesonide200 µg.

Excipientes: lactosa monohidrato 24,77 mg.

Cada cápsula contiene:

Budesonide400 µg.

Excipientes: lactosa monohidrato 24,54 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Antialérgico corticosteroide. Código ATC: R03B A02.

INDICACIONES

Asma bronquial

Miflonide® está indicado en pacientes asmáticos para:

- El control antiinflamatorio a largo plazo del asma persistente, incluida la prevención de las agudizaciones del asma.

EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica)

Bronquitis obstructiva crónica, cuando la terapia corticosteroidea está indicada.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Acción Farmacológica

Budesonide es un corticosteroide con marcada acción tópica pero prácticamente sin efecto sistémico en humanos. Al igual que otros glucocorticoides inhalados, budesonide ejerce sus efectos farmacológicos a través de la interacción con receptores de glucocorticoides intracelulares. La producción de muchas citocinas, quimiocinas, enzimas y moléculas de adhesión celular diferentes se inhibe. [19] Budesonide utilizada como polvo para inhalar en los pacientes que se benefician con la terapia con corticosteroides, puede controlar el asma generalmente en 10 días tras el inicio del tratamiento. El uso regular de budesonide reduce la inflamación crónica del pulmón en pacientes asmáticos. Por esta razón budesonide mejora la función pulmonar y los síntomas del asma, reduce la hiper-reactividad bronquial y previene las exacerbaciones.

Farmacocinética

Absorción:

Budesonide depositada en los pulmones es rápida y completamente absorbida. Inmediatamente luego de la administración se alcanza en plasma la concentración pico. Luego de la corrección

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521



por la dosis depositada en la orofaringe la biodisponibilidad absoluta es 73%. Solamente del 10 al 13% de la fracción ingerida de una dosis inhalada es biodisponible debido al metabolismo presistémico significativo en el hígado.

Distribución:

Budesonide se une a proteínas plasmáticas en un 85 a 90% en un rango de concentración de 1 a 100 nmol. Se distribuye ampliamente en los tejidos y el volumen de distribución en el estado estable es de aproximadamente 183 a 301 L. En experimentos con animales se observaron altas concentraciones en el bazo, ganglios linfáticos, el timo, la corteza adrenal, los órganos reproductivos y los bronquios. Budesonide atraviesa la barrera placentaria en ratones. Budesonide pasa a la leche materna; la proporción de la concentración en la leche materna respecto al plasma es aproximadamente de 0,46. Se calcula que en el lactante la dosis diaria es el 0,3% de la dosis materna diaria y la concentración plasmática media es 1/600 de las concentraciones en el plasma materno, incluso si se supone que la biodisponibilidad oral en el lactante es completa. [19]

Biotransformación / Metabolismo:

Budesonide no se metaboliza en los pulmones. Luego de su absorción budesonide es inactivada en el hígado dando origen a varios metabolitos inactivos, incluyendo 6 β -hidroxibudesonide y 16 α -hidroxiprednisolona.

El metabolismo de budesonide se efectúa principalmente a través de CYP3A4 y puede alterarse con inhibidores o inductores conocidos de esta enzima (ver "Interacciones").

Excreción:

En voluntarios humanos que inhalaban budesonide con un marcador radioactivo (mediante un inhalador de dosis medida), aproximadamente un 32% de la dosis descargada fue recuperada en la orina y un 15% en las heces. Después de la inhalación, budesonide no se detectó en la orina mientras que se detectó 16- α -hidroxiprednisolona.

Budesonide presenta un aclaramiento plasmático elevado (84 L/h) luego de la administración endovenosa. La vida media de eliminación de budesonide fue de alrededor de 2,8 a 5 hs.

Poblaciones especiales

Pacientes geriátricos

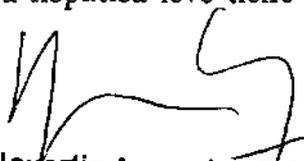
No se ha estudiado la farmacocinética de budesonide en pacientes ancianos. No obstante, considerando los datos limitados obtenidos en pacientes mayores de 65 años, no parece haber diferencias significativas en la farmacocinética en los ancianos en comparación con adultos más jóvenes después de la administración oral e intravenosa de budesonide. [19]

Pacientes pediátricos

No se ha estudiado la farmacocinética de budesonide en la población pediátrica. Sin embargo, los limitados datos obtenidos con otros productos para inhalación que contienen budesonide indican que la depuración normalizada según el peso en los niños mayores de 3 años es aproximadamente un 50% superior en comparación con los adultos. [19]

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado la farmacocinética de budesonide en pacientes con insuficiencia hepática. No obstante, se ha publicado que la biodisponibilidad sistémica de budesonide era 2,5 veces mayor después de la administración oral en pacientes con cirrosis, en comparación con sujetos de referencia sanos. Se ha referido que la insuficiencia hepática leve tiene escaso efecto en la exposición sistémica. [19]


Novartis Argentina S.A.
Farr. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios

ORIGINAL



0195

Pacientes con insuficiencia renal

No se ha estudiado la farmacocinética de budesonide en pacientes con insuficiencia renal. Pese a que se ha publicado que no es previsible que la insuficiencia renal repercuta en la farmacocinética de budesonide oral, los metabolitos de budesonide se excretan por la orina, y por tanto no puede descartarse la posibilidad de que aumente el riesgo de padecer reacciones adversas debido a la acumulación de metabolitos en pacientes con insuficiencia renal grave. [19]

Estudios clínicos

No se han realizado recientemente ensayos clínicos con Miflonide®.

Datos de seguridad preclínicos

Toxicidad de dosis repetidas

Los datos preclínicos de los estudios de la toxicidad con dosis repetidas no revelaron que existieran riesgos específicos para el ser humano con las dosis terapéuticas previstas. [20]

Mutagenia y carcinogenia

Se ha demostrado que budesonide carece de capacidad mutagénica en estudios de la mutagenia realizados *in vitro* e *in vivo*.

Se ha demostrado que budesonide administrada por vía oral aumenta la incidencia de tumores hepáticos en ratas macho a partir de dosis de 25 µg/Kg/d. Estos efectos se observaron también en un estudio de seguimiento que incluyó otros corticoesteroides (prednisolona y acetónido de triamcinolona), y se consideró que era un efecto de clase relacionado con la administración de corticoesteroides. [20]

Toxicidad para la función reproductora

Se ha demostrado que budesonide inhalada reduce el aumento del peso corporal de las crías de rata; sin embargo, no se han notificado efectos teratógenos. [20] Los efectos de la budesonide administrada por vía subcutánea en la disminución de la viabilidad de las crías y la toxicidad materna de budesonide en ratas y su potencial teratogénico y efectos sobre el retardo del crecimiento y la muerte fetal en conejos concuerdan con el conocido como el potencial teratogénico de los glucocorticoides en animales. No hay evidencia de que la budesonide ejerza algún efecto teratogénico y de toxicidad reproductiva en humanos (ver "Mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia y fertilidad"). Budesonide administrada subcutáneamente no tuvo ningún efecto adverso en la fertilidad en ratas. [20]

POSOLOGIA /DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

Posología

La dosis debe ajustarse individualmente a la dosis más baja requerida para la terapia de mantenimiento. Budesonide debe ser administrada regularmente cada día. Cuando el paciente cambie el dispositivo de inhalación por otro distinto, se ha de volver a ajustar la dosis de forma individual. Para reducir el riesgo de una posible infección por *Candida* se recomienda enjuagar bien la boca con agua y expeler ésta luego de cada administración de la dosis (ver "ADVERTENCIAS" y "REACCIONES ADVERSAS"). La higiene bucal puede ayudar también a prevenir la irritación de garganta y reduce posiblemente el riesgo de efectos sistémicos.

La menor dosis de una sola cápsula es de 200 µg, por lo que este producto no puede usarse cuando es preciso administrar una dosis única inferior a 200 µg.

Población destinataria en general

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian

Gte. de Asuntos Regulatorios

Coordinador Técnico



Adultos

El tratamiento de los adultos que padecen asma leve puede iniciarse con la dosis efectiva mínima de 200 µg una vez al día. [17] La dosis usual de mantenimiento es 200-400 µg dos veces al día (que equivalen a 400 a 800 microgramos diarios).

La dosis puede ser incrementada hasta 1600 µg por día en 2 a 4 administraciones durante las exacerbaciones, cuando el paciente es transferido de corticoides orales a terapia inhalatoria con budesonide o cuando la dosis de esteroides orales es reducida.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se dispone de datos que indiquen la necesidad de modificar la pauta posológica en pacientes con insuficiencia renal. Considerando los datos farmacocinéticos de budesonide por vía oral, es improbable que la exposición sistémica al fármaco se modifique hasta alcanzar una concentración clínicamente significativa en tales pacientes (ver "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES"). [17]

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos que indiquen la necesidad de modificar la pauta posológica en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, dado que budesonide se elimina principalmente por metabolismo hepático, se debe utilizar con cautela Miflonide® en pacientes con insuficiencia hepática grave. Teniendo en cuenta los datos farmacocinéticos de budesonide por vía oral, es improbable que en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada se produzca una alteración clínicamente significativa de la exposición al fármaco (ver "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES"). [17]

Pacientes pediátricos (de 6 años o mayores)

Como no se tiene experiencia clínica en niños menores de 6 años, Miflonide® no debe utilizarse en ese grupo de edad.

El tratamiento de los niños con asma leve debe iniciarse con 200 µg una vez al día. [17]

La dosis usual de mantenimiento es 200 µg dos veces al día (que equivalen a 400 microgramos diarios). La dosis máxima diaria es de 800 µg. Miflonide® debe ser utilizado bajo la supervisión de un adulto. El uso del Aerolizer® debe depender de la habilidad del niño para utilizarlo correctamente.

Pacientes geriátricos (de 65 años y mayores)

No hay pruebas que indiquen que la pauta posológica en los pacientes mayores de 65 años deba ser diferente a la utilizada en adultos de menor edad. [17]

Modo de administración

Miflonide® sólo debe ser utilizado junto con el Aerolizer® y es solamente para inhalación oral. Los pacientes deben ser instruidos en el uso apropiado del Aerolizer® de acuerdo con las instrucciones del usuario para asegurarse que el fármaco alcance las áreas objetivo en los pulmones.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a budesonide o cualquier otro componente de la preparación (ver "FORMULA").
- No utilizar en pacientes con tuberculosis pulmonar activa.



ADVERTENCIAS

Carácter profiláctico del tratamiento

Los pacientes deben ser advertidos que la inhalación con budesonide tiene una naturaleza preventiva y debe ser recibido de manera regular inclusive cuando se está asintomático. La budesonide no alivia el broncoespasmo agudo ni tampoco es apropiada para tratamiento primario del status asmático ni otros episodios asmáticos agudos.

Enfermedades concomitantes

Se requiere un cuidado especial en pacientes con tuberculosis pulmonar inactiva y en aquellos con infecciones virales y micóticas de las vías aéreas.

Es necesario tener precaución al tratar pacientes que sufran desórdenes pulmonares como bronquiectasias y neumoconiosis debido a la posibilidad infecciones fúngicas.

Reagudizaciones del asma

En las exacerbaciones agudas del asma puede ser necesario incrementar las dosis de Miflonide® o un tratamiento adicional con un ciclo corto de corticoides orales y/o antibióticos si existe una infección.

Los pacientes siempre deben tener disponible un broncodilatador inhalatorio de acción corta como medicación de rescate para aliviar los síntomas agudos del asma.

En caso de empeoramiento del asma (aumento en la frecuencia del tratamiento con broncodilatador inhalatorio de acción corta o síntomas respiratorios persistentes) debe aconsejarse a los pacientes que se comuniquen con su médico. Se re-evaluará al paciente y considerará la necesidad de incrementar la terapia antiinflamatoria, aumentando la dosis de corticoide inhalatorio u oral. **Broncoespasmo paradójico**

En raras ocasiones el tratamiento inhalatorio puede causar broncoespasmos luego de su administración. En el caso de broncoespasmo paradójico, el tratamiento inhalatorio con Miflonide® debe ser suspendido inmediatamente y en caso necesario se lo reemplazará por otro tratamiento. El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalatorio de acción rápida.

Efectos generales

Pueden ocurrir efectos sistémicos de los corticoides inhalados, especialmente a altas dosis indicadas en tratamientos por periodos prolongados. Estos efectos son mucho menos probables que con corticoides orales. Algunos posibles efectos sistémicos incluyen supresión adrenal, hipercortisolismo /síndrome de Cushing, retardo de crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma, reacciones de hipersensibilidad, en casos más raros se observan diversos efectos psicológicos o conductuales, como hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (sobre todo en niños). [18] Por lo tanto, es importante que la dosis del corticoide inhalatorio se ajuste a la dosis más baja a la cual se mantiene un control efectivo del asma (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Efecto en el crecimiento

Se recomienda controlar regularmente la altura en niños que reciban tratamiento prolongado con corticoides inhalatorios. Si el crecimiento se retrasa, se revisará la terapia con el propósito de reducir la dosis del corticoide inhalatorio, si es posible, a la dosis más baja a la cual se mantiene un control efectivo del asma. Además, debe considerarse la derivación del paciente a un médico pediatra especialista en patología respiratoria. No se conocen los efectos a largo plazo de esta reducción en la velocidad de crecimiento asociada con

corticoides inhalatorios, incluyendo el impacto sobre la altura final del adulto. El potencial de recuperación del crecimiento luego de discontinuar el tratamiento con corticoides inhalados por vía oral no ha sido estudiado adecuadamente.

Medicamentos administrados concomitantemente

Se debe tener cuidado con la administración concomitante a largo plazo de Miflonide® junto con un potente inhibidor de la isoenzima CYP3A4, (como por ejemplo itraconazol, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, amiodarona y claritromicina), (ver "Interacciones").

PRECAUCIONES

Pacientes que inician el tratamiento con corticoesteroides

Habitualmente se alcanza un efecto terapéutico en 10 días. En pacientes con secreción excesiva de moco en los bronquios se puede administrar inicialmente un régimen corto adicional de corticosteroides orales (aproximadamente 2 semanas).

Pacientes corticodependientes

Al iniciar el cambio de tratamiento de esteroides orales a budesonide, el paciente debe encontrarse en una fase relativamente estable. Se administra una dosis alta de budesonide en combinación con el esteroide oral previamente utilizado por alrededor de 10 días. Después, la dosis oral debe ser reducida gradualmente (por ejemplo: 2,5 mg de prednisolona o el equivalente por mes) al nivel más bajo posible.

El tratamiento con esteroides sistémicos complementarios o Miflonide® no debe ser interrumpido abruptamente sino que debe realizarse en forma gradual.

Debe observarse un especial cuidado durante los primeros meses del cambio del corticoide sistémico a budesonide para asegurar que la reserva adrenocortical del paciente sea la adecuada para contrarrestar situaciones críticas específicas como trauma, cirugía o infecciones severas. La función del eje HPA (hipotalámico-pituitario-adrenal) debe controlarse regularmente. Ciertos pacientes necesitan una provisión extra de corticoide en estas circunstancias y se les advierte de llevar consigo una tarjeta de advertencia por su condición potencialmente seria. La sustitución de corticoides sistémicos por budesonide puede revelar alergias previamente suprimidas por los corticoides sistémicos, tales como rinitis alérgica o eczema, y los pacientes pueden sufrir letargo, dolor muscular o articular, y en ocasiones náuseas y vómitos. Estas alergias deben tratarse correctamente con antihistamínicos o corticoides locales.

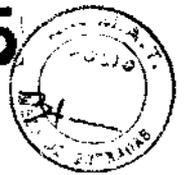
Precauciones adicionales

Para prevenir la candidiasis oral se recomienda al paciente enjuagarse la boca con agua luego de cada administración. Si se desarrolla esta afección, en la mayoría de los casos, responderá a una terapia local antimicótica sin discontinuar el tratamiento con Miflonide® (ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION" y "REACCIONES ADVERSAS").

Puede ocurrir disfonía, pero esta molestia es reversible y desaparece cuando se interrumpe la terapia, se reduce la dosis y/o se reposa la voz (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Interacciones

La ruta metabólica principal de budesonide es por vía del citocromo P450 (CYP) mediante la isoenzima 3A4 (CYP3A4). La administración concomitante de inhibidores conocidos de esta isoenzima (como por ejemplo itraconazol, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, amiodarona y claritromicina), puede inhibir el metabolismo de budesonide y así incrementar su



concentración sistémica. Si estos productos se administran en conjunto debe controlarse la función córtico-adrenal y la dosis de budesonide debe ajustarse de acuerdo con la respuesta ver "ADVERTENCIAS" y "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES".

La administración concomitante de inductores potentes de la isoenzima CYP3A4 (como por ejemplo rifampicina), puede acelerar el metabolismo de budesonide y disminuir la exposición sistémica (ver "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES").

Mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia y fertilidad

Mujeres en edad fértil

Sin recomendaciones especiales.

Embarazo

Debe evitarse la administración en el embarazo a menos que sea estrictamente necesario. Se prefiere la utilización de glucocorticoides de forma inhalatoria antes que los de vía sistémica si es que no puede evitarse su uso durante el período gestacional debido a su menor efecto sistémico comparado con dosis antiasmáticas equipotentes de glucocorticoides orales.

Lactancia

Budesonide inhalada se secreta en la leche materna. Cabe esperar que en los lactantes se alcancen concentraciones plasmáticas que sean aproximadamente 1/600 de la concentración en el plasma materno (ver "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES"). Aunque estas bajas cantidades de budesonide indican que Miflonide® puede usarse durante la lactancia materna, no se conoce qué repercusión clínica pueden tener en los lactantes en caso de tratamiento a largo plazo.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre el uso de budesonide y su efecto en la fecundidad en el ser humano.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas (tabla 1) se enumeran según la clase de órganos, aparatos y sistemas del MedDRA. En cada clase de órganos, aparatos o sistemas, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente, según los siguientes criterios (CIOMS III): *muy frecuentes* ($\geq 1/10$); *frecuentes* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *poco frecuentes* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); *raras* ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); *muy raras* ($< 1/10000$). **Tabla 1 – Reacciones adversas**

Trastornos endocrinos

Raras: supresión adrenal, síndrome de Cushing, hipercorticalismo, retardo de crecimiento en niños y adolescentes.

Trastornos oculares

Raras: catarata, glaucoma.

Trastornos del sistema inmune

Raras: reacciones de hipersensibilidad, erupción, urticaria, angioedema, prurito.

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo

Novartis Argentina S.A.

Farr. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521



Raro: disminución de la densidad mineral ósea.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: tos.

Raros: broncoespasmo paradójico, candidiasis orofaríngea, disfonía, irritación de la garganta.

Reacciones adversas notificadas desde la comercialización (frecuencia desconocida)

Desde la comercialización de Miflonide® se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación. Al tratarse de reacciones notificadas espontáneamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de forma fiable su frecuencia, por lo que se las clasifica como reacciones adversas de frecuencia desconocida.

Trastornos psiquiátricos: Hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión, agresividad, cambios conductuales (predominantemente en niños). [18]

Trastornos del sistema inmunitario: Dermatitis de contacto (una reacción de hipersensibilidad de tipo IV [retardada]). [18]

En la literatura publicada se han informado las siguientes reacciones adversas por formulaciones de budesonide en pacientes con EPOC en ensayos clínicos a largo plazo: hematomas en la piel y neumonía.

SOBREDOSIFICACION

Aguda: La toxicidad aguda de budesonide es baja. El efecto más dañino que sigue a la inhalación de grandes cantidades de budesonide en un breve periodo de tiempo es la supresión del eje hipotalamo-hipofiso-suprarrenal. No es necesario tomar medidas de emergencia especiales. El tratamiento con Miflonide® debe ser continuado según la dosis recomendada para controlar el asma.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247

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

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea cuidadosamente todo este prospecto antes de comenzar el tratamiento con este medicamento.

Conserve este prospecto. Puede que deba volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, por favor, pregunte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescrito solamente para usted. No lo dé a nadie ni lo utilice para curar otras enfermedades.

Si alguno de los efectos secundarios lo afecta severamente o usted nota algún efecto secundario no mencionado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico o farmacéutico.

En este prospecto:

1. Qué es Miflonide® y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Miflonide®
3. Cómo tomar Miflonide®

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
Gle. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521

PS



4. Efectos secundarios posibles

1. QUÉ ES MIFLONIDE® Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Qué es Miflonide®

Miflonide® contiene un principio activo llamado budesonide. Este medicamento pertenece al grupo de medicamentos llamados corticosteroides. Se proporciona como un polvo seco contenido en cápsulas rosa / transparente. El polvo seco se inhala a los pulmones utilizando el Aerolizer® inhalador.

Lo que se utiliza para Miflonide®

- A largo plazo (mantenimiento) en el tratamiento del asma en adultos y niños de 6 años de edad y mayores.
- Bronquitis obstructiva crónica (inflamación de la membrana que recubre los conductos bronquiales, que forma parte de las enfermedades obstructivas crónicas pulmonares llamadas, es decir, EPOC) en adultos.

¿Cómo actúa Miflonide®?

Miflonide® se utiliza para reducir la inflamación en los pulmones y ayuda a mantener abiertas las vías respiratorias para reducir los síntomas del asma. El asma es causada por la inflamación de las vías respiratorias pequeñas de los pulmones. El uso regular de Miflonide® ayuda a prevenir los ataques de asma y aliviar los problemas respiratorios tales como las causadas por la bronquitis obstructiva crónica.

Usted debe continuar usando tomar Miflonide® regularmente incluso si los síntomas desaparecen.

Si usted tiene alguna pregunta acerca de cómo actúa Miflonide® o por qué este medicamento le ha sido recetado a usted, consulte a su médico.

2. ANTES DE TOMAR MIFLONIDE®

Siga cuidadosamente las instrucciones de su médico. Ellas pueden ser diferentes de las instrucciones generales de este prospecto.

No utilice Miflonide®

- Si es alérgico (hipersensible) a la budesonide o a cualquiera de los demás componentes de Miflonide® que figuran al final de este prospecto.
- Si actualmente tiene, o ha tenido tuberculosis (TB).

Si cualquiera de estas situaciones aplica a Ud., informe a su médico sin tomar previamente Miflonide®.

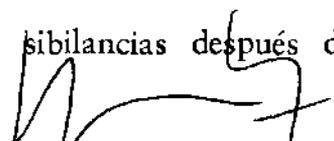
Si usted cree que puede ser alérgico, consulte a su médico.

Sea especialmente cuidadoso con Miflonide®

- Si usted ya está tomando otro medicamento corticosteroide.
- Si usted sufre de problemas respiratorios o respiración que no sean asma.

Si alguno de estos aplica a usted, informe a su médico antes de tomar Miflonide®.

- Si usted desarrolla una infección en los pulmones o las vías respiratorias durante el tratamiento con Miflonide®. Los síntomas pueden incluir aumento de la tos, fiebre o secreciones las vías respiratorias.
- Si tiene dificultad para respirar o tos con sibilancias después de administrarse Miflonide®.


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico M.N. 11521

- Si tiene sarpullido, picazón, urticaria, dificultad para respirar o tragar, mareos o hinchazón de la cara y la garganta durante el tratamiento con Miflonide®.
- Si se produce un cambio de peso, debilidad, obesidad abdominal, náuseas o diarrea persistente durante el tratamiento con Miflonide®.
- Si experimenta visión borrosa o cambios en la visión durante el tratamiento con Miflonide®.
- Si tiene problemas para dormir, depresión o sentirse preocupado, inquieto, nervioso, sobre-estimado o irritado durante el tratamiento con Miflonide®.

Si usted desarrolla cualquiera de los síntomas antes mencionados, informe a su médico inmediatamente.

Otras advertencias especiales

- NO INGERIR LAS CÁPSULAS - SÓLO DEBEN UTILIZARSE CON EL INHALADOR AEROLIZER.
- No se debe tratar de inhalar usando un inhalador diferente.
- Si usted nota que su respiración con silbido o falta de aire es cada vez peor, informe a su médico.
- No utilice Miflonide® para tratar un ataque súbito de la disnea. Usted debe recibir un medicamento diferente para esto.
- No deje repentinamente la ingesta oral de la terapia anti-inflamatoria. Si usted ha sido mantenido en una terapia oral con anti-inflamatorios durante mucho tiempo, su médico puede reducir la dosis de esta gradualmente a medida que se introduce Miflonide® en el tratamiento. Él o ella también le puede pedir que lleve un aviso de tarjeta debido a que, en caso de accidente, cirugía o infección grave, su condición puede requerir la administración complementaria de terapia anti-inflamatoria.
- Usted debe tener un broncodilatador inhalado de acción corta (como albuterol o salbutamol) disponible si es necesario para aliviar los síntomas del asma.
- Su médico puede efectuar una prueba de la función de la glándula suprarrenal de vez en cuando.
- Enjuague bien su boca con agua después de usar el medicamento. Escupe el agua de enjuague. Haciendo esto reducirá la probabilidad de desarrollar una infección micótica (hongos) en la boca.

Uso de otros medicamentos

Dígale a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Esto es particularmente importante para lo siguiente:

- algunos medicamentos utilizados para tratar las infecciones (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, claritromicina, rifampicina).
- algunos medicamentos usados para tratar el VIH (por ejemplo, ritonavir, nelfinavir).
- algunos medicamentos utilizados para tratar las arritmias cardíacas (por ejemplo, amiodarona).

Si usted está tomando cualquiera de estos, su médico puede necesitar cambiar la dosis y/o que necesite tomar otras precauciones.

Niños y adolescentes (6 años en adelante)



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521



Miflonide® no debe utilizarse en niños menores de 6 años.

Si un niño ha estado usando un esteroide inhalado a dosis elevadas durante mucho tiempo, el médico controlará la altura del niño como parte de un chequeo regular.

Mujeres embarazadas

Si está embarazada o pretende quedarse embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento. Su médico hablará con usted sobre los riesgos potenciales del uso de Miflonide® durante el embarazo.

Madres que amamantan

Si usted está amamantando, infórmele a su médico. Su médico hablará con usted sobre los riesgos potenciales del uso de Miflonide® durante la lactancia.

Enfermedad hepática

Si usted tiene alguna enfermedad del hígado o sufre de ictericia, informe a su médico antes de tomar Miflonide®. Su médico le prescribirá la dosis correcta para usted.

Información sobre algunos de los componentes de Miflonide®

Miflonide® contiene lactosa (azúcar de la leche). Si usted tiene intolerancia a la lactosa grave, informe a su médico antes de tomar Miflonide®.

3. CÓMO TOMAR MIFLONIDE

Miflonide® cápsulas están disponibles en dos concentraciones. Su médico le ha prescrito la mejor concentración para usted. Siga las instrucciones de su médico cuidadosamente. No exceda la dosis recomendada.

¿Cuánto Miflonide® tomar?

Asma

Adultos: 200 a 400 microgramos una vez o dos veces al día. Si es necesario, el médico puede aumentar la dosis hasta 1600 microgramos por día.

Niños: 200 microgramos una vez o dos veces al día. Si es necesario, el médico puede aumentar la dosis hasta 800 microgramos por día.

LOS NIÑOS DEBEN SER SUPERVISADOS EN EL USO DEL INHALADOR.

Bronquitis Obstructiva Crónica

Adultos: 200 a 400 microgramos dos veces al día. Si es necesario, el médico puede aumentar la dosis hasta 1600 microgramos por día.

Si no está seguro de cuántas cápsulas Miflonide® utilizar, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Miflonide®.

Dependiendo de cómo responda al tratamiento, su médico puede sugerir una dosis más alta o más baja.

¿Cuándo tomar Miflonide®?

Tomando Miflonide® a la misma hora cada día le ayudará a recordar cuándo debe tomar su medicamento.

¿Cómo utilizar las cápsulas con el inhalador Aerolizer®?

Seguir las instrucciones ilustradas para aprender a utilizar las cápsulas de Miflonide® con el inhalador Aerolizer®.

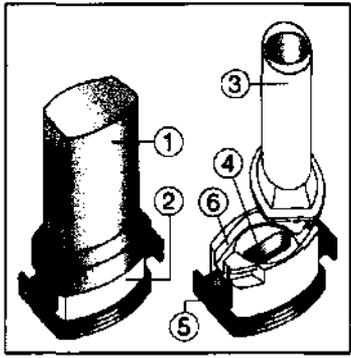
Utilizar las cápsulas de Miflonide® solo con el inhalador provisto en la caja.

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521



No ingerir las cápsulas. El polvo en las cápsulas solo debe ser utilizado para inhalación.

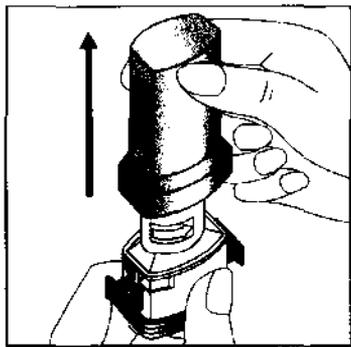


El Aerolizer® consiste en las siguientes partes:

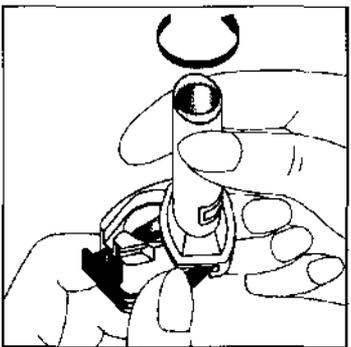
1. Capuchón para proteger la boquilla
2. Base que permite la adecuada liberación de la medicación desde la cápsula

La base consiste en:

3. Boquilla.
4. Cámara para la cápsula.
5. Botón con "aletas" (piezas proyectadas a los costados) y clavijas a cada lado.
6. Canal de aire interno.



1. Quitar el capuchón.

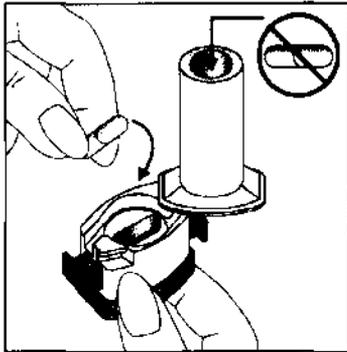


2. Abrir la cámara de la cápsula.
Sujetar firmemente la base del inhalador y girar la boquilla en la dirección de la flecha.

Novartis Argentina S.A.

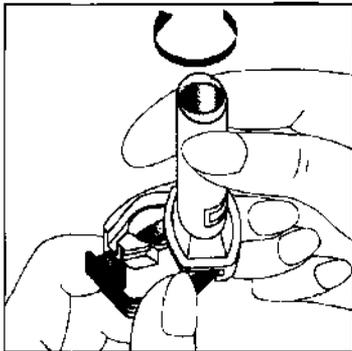
Firm: Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico. M.N. 11521

R/

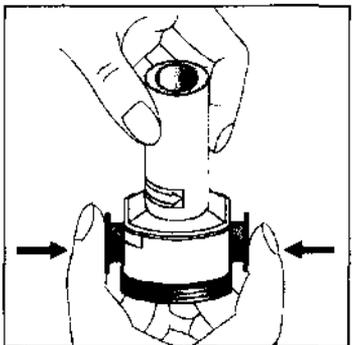


3. Asegurarse que sus dedos estén completamente secos. Remover una cápsula del envase (blister). Colocar la cápsula en el compartimiento que se encuentra en la base del inhalador. Es importante que la cápsula sea removida del envase (blister) sólo inmediatamente antes de utilizarla.

IMPORTANTE: No colocar la cápsula en la boquilla!



4. Cierre la cámara de la cápsula girando nuevamente la boquilla hasta que escuche un 'click'.



5. Para liberar el polvo de la cápsula:

- Mantener el Aerolizer® en posición vertical con la boquilla hacia arriba.
- Atraviese la cápsula presionando firmemente ambos botones al mismo tiempo. Luego libere los botones. Realice esto sólo una vez.

Nota: La cápsula puede astillarse en este paso y una pequeña porción de gelatina puede llegar a su boca o garganta. De todas maneras, esta gelatina es comestible y por lo tanto no causa daños.


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico M.N. 11521



	<p>6. Espirar completamente.</p>
	<p>7. Para inhalar profundamente su medicación en la vía aérea:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Colocar la boquilla en su boca e incline ligeramente la cabeza hacia atrás. • Apretar los labios firmemente alrededor de la boquilla. • Respirar de manera rápida y constante con la mayor profundidad posible. <p>Nota: Usted debería escuchar un sonido zumbante mientras la cápsula gira en el espacio de la cámara. Si usted no escucha este sonido, abra la cámara y chequee que la cápsula se encuentra suelta en la cámara. Luego repita el paso 7. No trate de soltar la cápsula apretando repetidamente los botones.</p>
	<p>8. Luego de inhalar a través del Aerolizer®, mantenga su respiración lo máximo posible sin experimentar molestias mientras extrae el Aerolizer® de su boca. Luego expire a través de su nariz. Abra la cámara para ver si queda polvo en la cápsula. Si así fuera, repita los pasos de 6 a 8.</p> <p>9. Luego de utilizar todo el polvo, abra la cámara de la cápsula (ver paso 2). Extraer la cápsula vacía y remueva el polvo sobrante con un paño seco o un cepillo suave. Nota: NO UTILICE AGUA para limpiar el Aerolizer®.</p>
<p>10. Cerrar la boquilla y volver a colocar el capuchón.</p>	<p> Novartis Argentina S.A. Farm. Sergio Imirtzian Ge. de Asuntos Regulatorios Codirector Técnico M.N. 11521</p>



¿Durante cuánto tiempo tomar Miflonide®?

Es importante que tome Miflonide® regularmente según las instrucciones de su médico. Usted debe continuar tomando Miflonide® incluso si no tienen síntomas de asma, ya que puede ayudar a prevenir los ataques de asma que puedan presentarse.

Si usted tiene preguntas acerca de cuánto tiempo debe tomar Miflonide®, consulte con su médico o farmacéutico.

Siga tomando Miflonide® como su médico se lo indique.

Si toma más Miflonide® del que debiera

Si usted ha tomado demasiado Miflonide®, o alguna otra persona ha tomado accidentalmente sus cápsulas, contacte con su médico o vaya al hospital de inmediato. Muéstreles el envase. Puede ser necesario tratamiento médico.

Si olvidó tomar Miflonide®

Si olvida inhalar una dosis, inhale la siguiente dosis a la hora habitual. No inhale una dosis doble para compensar la que olvidó.

Si deja de tomar Miflonide®

La interrupción del tratamiento con Miflonide® puede aumentar el riesgo de empeorar su asma. No suspenda repentinamente Miflonide® a menos que su médico se lo indique.

4. EFECTOS SECUNDARIOS POSIBLES

Al igual que con todos los medicamentos, los pacientes que toman Miflonide® pueden experimentar efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos efectos secundarios pueden ser graves

(Los siguientes afectan entre 1 y 10 de cada 10000 pacientes)

- Si tiene dificultad para respirar o tos con sibilancias.
- Si sufre graves reacciones alérgicas en la piel con erupciones cutáneas, picazón, urticaria, dificultad para respirar o tragar, mareos y/o hinchazón de la cara o la garganta.
- Si usted presenta extrema debilidad, pérdida de peso, náuseas y diarrea persistentes, ya que pueden ser síntomas de una glándula suprarrenal poco activa.
- Si tiene un aumento de peso, cara de luna llena, debilidad y/o la obesidad abdominal, ya que pueden ser síntomas de un trastorno hormonal llamado síndrome de Cushing o hipercortisolismo.
- Si tiene una visión borrosa o cambios en la vista (opacidad del cristalino del ojo o aumento de la presión en el ojo).

Si usted experimenta alguno de estos síntomas, informe a su médico inmediatamente.

Otros efectos secundarios de gravedad han sido reportados en la literatura publicada sobre los pacientes que tomaron un medicamento similar (con el mismo principio activo que Miflonide®) para tratar la EPOC durante un largo periodo de tiempo (3 años):

- Fiebre, tos, dificultad para respirar, sibilancias (signos de neumonía).

Si usted experimenta alguno de estos síntomas, informe a su médico inmediatamente.

Algunos efectos secundarios son comunes

Estos efectos secundarios pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100 pacientes.

- Tos.

Si alguno de estos le afecta de forma grave, informe a su médico.



Algunos efectos secundarios son raros.

Estos efectos secundarios pueden afectar entre 1 y 10 de cada 10000 pacientes.

- Retraso del crecimiento en niños y adolescentes.
- Adelgazamiento de los huesos. Cuanto más denso son sus huesos, menos probable es que se rompan.
- Infecciones en la boca o garganta (por ejemplo, candidiasis oral).
- Voz ronca.
- Dolor o irritación de la garganta.

Si alguno de estos le afecta de forma grave, informe a su médico.

Algunos otros efectos secundarios también puede ocurrir, pero la frecuencia no conocida

- Problemas de sueño, depresión o sentirse preocupado, inquieto, nervioso, sobre-estimado o irritado. Estas alteraciones de la conducta son más propensas a ocurrir en niños.
- Una enfermedad de la piel llamada dermatitis de contacto, que puede ocurrir cuando la superficie de la piel entra en contacto con una sustancia que se origina fuera del cuerpo.

Si alguno de estos le afecta de forma grave, informe a su médico.

Otros efectos secundarios han sido reportados en la literatura publicada sobre los pacientes que tomaron un medicamento similar (con el mismo principio activo que Miflonide®) para tratar la EPOC durante un largo periodo de tiempo (3 años):

- Moretones en la piel.

Si alguno de estos le afecta de forma grave, informe a su médico.

Si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

PRESENTACIONES

Envases con 30 y 60 cápsulas y 1 inhalador para Miflonide® 200 µg y Miflonide® 400 µg.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado Nro. 50.583

® Marca Registrada

Elaborado en: Pharmachemie BV, Svensweg 5, Haarlem NL - 2003 RN Haarlem, Holanda.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 (C1429DUC), Buenos Aires - Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic - Químico, Farmacéutico.

CDS: 28/11/2012.-


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11521

R/