



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-65412323-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-65412323-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DUORESP SPIROMAX / BUDESONIDA - FORMOTEROL FUMARATO DIHIDRATO, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO PARA INHALAR / BUDESONIDA 320 mcg/dosis - FORMOTEROL FUMARATO DIHIDRATO 9 mcg/dosis, y BUDESONIDA 160 mcg/dosis - FORMOTEROL FUMARATO DIHIDRATO 4,5 mcg/dosis; aprobada por Certificado N° 57.916.

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 Circular N° 4/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma IVAX ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DUORESP SPIROMAX / BUDESONIDA - FORMOTEROL FUMARATO DIHIDRATO, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO PARA INHALAR / BUDESONIDA 320 mcg/dosis - FORMOTEROL FUMARATO DIHIDRATO 9 mcg/dosis, y BUDESONIDA 160 mcg/dosis - FORMOTEROL FUMARATO DIHIDRATO 4,5 mcg/dosis; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-86172257-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-86172374-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.916, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2020-65412323-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.01.13 18:27:00 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.01.13 18:27:03 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

DUORESP SPIROMAX

BUDESONIDA 160 microgramos + FORMOTEROL FUMARATO 4.5 microgramos

BUDESONIDA 320 microgramos + FORMOTEROL FUMARATO 9 microgramos

Polvo para inhalación

Industria Irlandesa

Venta bajo receta

FORMULA

Cada dosis administrada de DUORESP SPIROMAX 160 mcg- 4,5 mcg (la dosis que sale por la boquilla del Spiromax) contiene: 160 microgramos de Budesonida y 4,5 microgramos de Formoterol fumarato dihidrato. Esto equivale a una dosis medida de 200 microgramos de Budesonida y 6 microgramos de Formoterol fumarato dihidrato.

Excipientes: Cada dosis contiene aproximadamente 5 miligramos de lactosa (como monohidrato).

Cada dosis administrada de DUORESP SPIROMAX 320 mcg- 9 mcg (la dosis que sale por la boquilla del Spiromax) contiene 320 microgramos de Budesonida y 9 microgramos de Formoterol fumarato dihidrato. Esto equivale a una dosis medida de 400 microgramos de Budesonida y 12 microgramos de Formoterol fumarato dihidrato.

Excipientes: Cada dosis contiene aproximadamente 10 miligramos de lactosa (como monohidrato).

ACCION TERAPEUTICA

Grupo farmacoterapéutico: fármacos para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, adrenérgicos y otros fármacos para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias. Código ATC: R03AK07

INDICACIONES

Asma

DuoResp Spiromax está indicado en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad para el tratamiento habitual del asma cuando sea adecuado el uso de una combinación (un corticosteroide por vía inhalatoria y un agonista de los receptores adrenérgicos β_2 de acción prolongada):

- En pacientes no controlados adecuadamente con corticosteroides administrados por vía inhalatoria y con agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 de acción corta inhalados a demanda.

- En pacientes ya controlados adecuadamente con corticosteroides y con agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 de acción prolongada administrados por vía inhalatoria.

EPOC

DuoResp Spiromax es indicado en adultos, mayores de 18 años, para el tratamiento sintomático de pacientes con EPOC grave (VEMS < 70 % de lo normal previsto) y antecedentes

de exacerbaciones repetidas, que continúan presentando síntomas significativos a pesar del tratamiento regular con broncodilatadores de acción prolongada.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o al excipiente.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

DuoResp Spiromax contiene Formoterol y Budesonida, que poseen mecanismos de acción distintos y muestran efectos aditivos en cuanto a reducción de las exacerbaciones del asma. Las propiedades específicas de la Budesonida y del Formoterol permiten usar la combinación como terapia de mantenimiento y de alivio, o como terapia de mantenimiento para el asma. A continuación, se tratan los mecanismos de acción de las dos sustancias farmacéuticas respectivamente:

Budesonida

La Budesonida es un glucocorticosteroide que, mediante su uso por vía inhalatoria, ejerce una acción antiinflamatoria dependiente de la dosis en las vías respiratorias, lo que reduce los síntomas y las exacerbaciones del asma. La Budesonida inhalada causa menos reacciones adversas graves que los corticosteroides sistémicos. Se desconoce el mecanismo exacto responsable del efecto antiinflamatorio de los glucocorticosteroides.

Formoterol

El Formoterol es un agonista selectivo de los receptores adrenérgicos β_2 cuya inhalación provoca una relajación rápida y de acción prolongada de la musculatura lisa bronquial en pacientes con obstrucción reversible de las vías respiratorias. El efecto broncodilatador depende de la dosis y tarda en producirse entre 1 y 3 minutos. La duración del efecto es de al menos 12 horas después de administrar una sola dosis.

Eficacia clínica y seguridad

Asma

Eficacia clínica del tratamiento de mantenimiento con budesónida/formoterol

Se ha demostrado en estudios clínicos con adultos que cuando se añade formoterol a budesónida mejoran los síntomas y la función pulmonar y se reducen las exacerbaciones del asma. El efecto de budesonida/formoterol sobre la función pulmonar fue el mismo que el de la combinación no fija de budesónida y formoterol y mayor que el de la budesonida sola en dos estudios de 12 semanas de duración. En todos los grupos de tratamiento se utilizó un agonista β_2 adrenérgico de acción corta a demanda. No se produjo ningún signo de que el efecto antiasmático se perdiera con el paso del tiempo.

Se han llevado a cabo dos estudios pediátricos de 12 semanas de duración, en los que se administró una dosis de mantenimiento de budesonida/formoterol (2 inhalaciones de 80/4,5 microgramos dos veces al día) y un agonista β_2 adrenérgico de acción corta a demanda a 265 niños de 6-11 años de edad. En ambos estudios, se demostró una mejoría en la función pulmonar de los niños, junto con una buena tolerancia del tratamiento en comparación con la dosis correspondiente de budesonida sola.

Eficacia clínica del tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con budesonida/formoterol

En 5 estudios doble ciego de eficacia y seguridad de 6 o 12 meses de duración se incluyeron un total de 12.076 pacientes asmáticos (4.447 aleatorizados al tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con budesonida/formoterol). Como requisito, los pacientes debían presentar síntomas a pesar de utilizar glucocorticoides inhalados.

En todas las comparaciones en los 5 estudios, el tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con budesonida/formoterol produjo una reducción estadística y clínicamente significativa de las exacerbaciones graves. Se incluyó una comparación de budesonida/formoterol a la dosis mayor de mantenimiento con terbutalina como tratamiento a demanda (estudio 735), y budesonida/formoterol a la misma dosis de mantenimiento con formoterol o con terbutalina como tratamiento a demanda (estudio 734) (Tabla 1). En el estudio 735, la función pulmonar, el control de los síntomas y el uso de medicación a demanda fueron similares en todos los grupos de tratamiento. En el estudio 734, se redujeron los síntomas y el uso de medicación a demanda, y mejoró la función pulmonar al comparar con los otros dos tratamientos. En los 5 estudios combinados, los pacientes con budesonida/formoterol como tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas, no usaron por término medio ninguna inhalación a demanda en el 57% de los días de tratamiento. No se produjeron signos de desarrollo de tolerancia con el tiempo.

Tabla 1 Visión global de las exacerbaciones graves

Nº de estudio (Duración)	Grupos de tratamiento	n	Exacerbaciones graves ^a	
			Episodios	Episodios/ paciente- año
Estudio 735 (6 meses)	Budesonida/formoterol 160/4,5 µg 2 veces al día + a demanda	1.103	125	0,23 ^b
	Budesonida/formoterol 320/9 µg 2 veces al día + terbutalina 0,4 mg a demanda	1.099	173	0,32
	Salmeterol/fluticasona 2 x 25/125 µg 2 veces al día + terbutalina 0,4 mg a demanda	1.119	208	0,38
Estudio 734 (12 meses)	Budesonida/formoterol 160/4,5 µg 2 veces al día + a demanda	1.107	194	0,19 ^b
	Budesonida/formoterol 160/4,5 µg 2 veces al día + formoterol 4,5 µg a demanda	1.137	296	0,29
	Budesonida/formoterol 160/4,5 µg 2 veces al día + terbutalina 0,4 mg a demanda	1.138	377	0,37

^aHospitalización/ tratamiento de urgencia o tratamiento con corticoides orales

^bDisminución estadísticamente significativa en la tasa de exacerbaciones (P <0,01) para ambas comparaciones

En 6 estudios doble ciego se demostró una eficacia y seguridad comparable entre adultos y adolescentes, comprendiendo los 5 estudios mencionados anteriormente y un estudio adicional en el que se usó una dosis de mantenimiento alta de 160/4,5 microgramos, dos inhalaciones dos veces al día. Estas evaluaciones se basaron en un total de 14385 pacientes con asma de los cuales 1847 eran adolescentes. El número de pacientes adolescentes que

usaron más de 8 inhalaciones al menos un día como parte de la terapia de mantenimiento y a demanda con budesonida/formoterol fue limitado, y este uso fue infrecuente.

En otros 2 estudios con pacientes que acudieron al médico debido a síntomas agudos de asma, budesonida/formoterol proporcionó un alivio rápido y eficaz de la broncoconstricción, similar a salbutamol y a formoterol.

EPOC

En dos estudios de doce meses en pacientes con EPOC de moderada a 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). El criterio de inclusión para ambos estudios fue un valor del FEV1 pre-broncodilatador inferior al 50% del normal. En el momento de inclusión en los ensayos, la mediana del FEV1 post-broncodilatador era del 42% del normal. El número promedio de exacerbaciones por año (tal como se ha definido anteriormente), mostró una reducción significativa con budesonida/formoterol 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 budesonida/formoterol (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 FEV1, el tratamiento con budesonida/formoterol no fue superior al tratamiento con formoterol sólo.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tanto la combinación de dosis fija de Budesonida y Formoterol como los productos correspondientes por separado han demostrado ser bioequivalentes con respecto a la exposición sistémica de Budesonida y Formoterol, respectivamente. A pesar de esto, se ha observado un pequeño aumento de la inhibición del cortisol tras la administración de la combinación a dosis fija en comparación con los productos por separado. Sin embargo, se considera que esta diferencia no afecta a la seguridad clínica. No hubo indicios de interacciones farmacocinéticas entre la Budesonida y el Formoterol. Los parámetros farmacocinéticos de ambas sustancias fueron similares después de la administración de Budesonida y Formoterol por separado o como combinación de dosis fija. En el caso de la Budesonida, el área bajo la curva (AUC) fue ligeramente mayor, su tasa de absorción más rápida y su concentración plasmática máxima más alta después de la administración de la combinación de dosis fija. En el Formoterol, la concentración plasmática máxima fue similar tras administrar la combinación de dosis fija. La Budesonida inhalada se absorbe rápidamente y la concentración plasmática máxima se alcanza a los 30 minutos de la inhalación. En los estudios, el depósito pulmonar medio de la Budesonida después de la inhalación a través del inhalador de polvo osciló entre el 32 y el 44 % de la dosis administrada. La biodisponibilidad sistémica es de aproximadamente el 49 % de la dosis administrada. En niños de 6 a 16 años, el depósito pulmonar se mantiene dentro del mismo margen que en los adultos tras la administración de una misma dosis. Sin embargo, no se han hallado las concentraciones plasmáticas resultantes. El Formoterol inhalado se absorbe rápidamente, y la concentración plasmática máxima se alcanza a los 10 minutos de la inhalación. En los estudios, el depósito pulmonar medio del Formoterol después de la inhalación a través del inhalador de polvo osciló entre el 28 y el 49 % de la dosis administrada. La biodisponibilidad sistémica es de aproximadamente el 61 % de la dosis administrada.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente del 50 % en el caso del Formoterol y del 90% en la Budesonida. El volumen de distribución es de unos 4 l/kg en el Formoterol y de 3 l/kg para la Budesonida. El Formoterol se inactiva a través de reacciones de conjugación (se forman metabolitos activos O-desmetilado y desformilado, pero se observan principalmente como conjugados inactivos). La Budesonida experimenta un amplio grado de biotransformación (aproximadamente del 90 %) en su primer paso por el hígado hacia metabolitos de baja actividad glucocorticosteroide. La actividad glucocorticosteroide de los metabolitos principales, 6- β -hidroxi-Budesonida y 16- α -hidroxiprednisolona, es inferior al 1 % de la que muestra la Budesonida. No hubo indicios de interacciones metabólicas ni de reacciones de desplazamiento entre el Formoterol y la Budesonida.

Eliminación

La mayor parte de la dosis de Formoterol se transforma a través del metabolismo hepático y después se elimina por el riñón. Tras la inhalación, entre un 8 y un 13 % de la dosis administrada de Formoterol se excreta sin metabolizar en la orina. El Formoterol muestra un elevado aclaramiento sistémico (aproximadamente 1,4 l/min), y su semivida de eliminación terminal es de 17 horas por término medio.

La Budesonida se elimina a través de un proceso metabólico catalizado principalmente por la enzima CYP3A4. Los metabolitos de la Budesonida se eliminan como tales o en forma conjugada en la orina. En la orina se han detectado solo cantidades insignificantes de Budesonida no modificada. La Budesonida muestra un elevado aclaramiento sistémico (aproximadamente 1,2 l/min) y su semivida de eliminación plasmática tras la administración intravenosa es de 4 horas por término medio.

Relación(es) farmacocinéticas/farmacodinámica(s)

Se desconoce la farmacocinética de la Budesonida o del Formoterol en pacientes con insuficiencia renal. La exposición a la Budesonida y al Formoterol podría incrementarse en pacientes con enfermedades hepáticas.

Perfil farmacocinético de DuoResp Spiromax

En estudios farmacocinéticos con y sin bloqueo con carbón vegetal se comparó DuoResp Spiromax con un producto alternativo autorizado por vía inhalatoria con una combinación de dosis fija que contiene los mismos principios activos, Budesonida y Formoterol, y demostró ser equivalente en cuanto a exposición sistémica (seguridad) y depósito pulmonar (eficacia).

Linealidad / no linealidad

La exposición sistémica para budesonida y formoterol se correlaciona de manera lineal con la dosis administrada.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Posología

Asma

DuoResp Spiromax no está indicado para el tratamiento inicial del asma.

DuoResp Spiromax no es un tratamiento adecuado para pacientes adultos que solo presenten asma leve no controlada adecuadamente con un corticoesteroide inhalado y con agonistas de los receptores adrenérgicos β 2 de acción corta inhalados a demanda.

La dosificación de DuoResp Spiromax es individual y debe ajustarse a la gravedad de la enfermedad. Esto debe tenerse en cuenta no solo al iniciar un tratamiento con medicamentos combinados, sino también cuando se ajuste la dosis de mantenimiento. Si un paciente en concreto requiere una combinación de dosis distintas a las existentes en el inhalador combinado, deben prescribirse dosis adecuadas de agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 o corticosteroides mediante el uso de inhaladores individuales.

Una vez controlados los síntomas del asma, podrá contemplarse reducir gradualmente la dosis de DuoResp Spiromax. Es preciso que el médico o el profesional sanitario reevalúen periódicamente a los pacientes para que la dosis de DuoResp Spiromax siga siendo la óptima. Deberá buscarse una dosis lo más baja posible pero que permita mantener un control eficaz de los síntomas.

Cuando resulte adecuado ajustar la dosis hasta una concentración menor que la de DuoResp Spiromax, será necesario cambiar a una combinación alternativa de dosis fija con Budesonida y fumarato de Formoterol que contenga una dosis menor del corticosteroide inhalado. Cuando se mantenga un control a largo plazo de los síntomas con la dosis más baja recomendada, el paso siguiente puede consistir en realizar una prueba con el corticosteroide inhalado solamente.

En el caso de DuoResp Spiromax existen dos enfoques terapéuticos:

- Terapia de mantenimiento con DuoResp Spiromax: DuoResp Spiromax se toma como terapia de mantenimiento regular con un broncodilatador de acción rápida adicional como inhalador de alivio.
- Terapia de mantenimiento y de alivio con DuoResp Spiromax: DuoResp Spiromax se toma como terapia de mantenimiento regular y a demanda en respuesta a los síntomas.

Terapia de mantenimiento con DuoResp Spiromax

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

Dosis recomendadas:

DuoResp Spiromax 160 mcg- 4,5mcg:

- Adultos (de 18 años en adelante): 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 en combinación con un corticoide inhalado para mantener el control de los síntomas, se puede reducir la dosis hasta la mínima eficaz administrando una sola inhalación al día de DuoResp Spiromax.

El uso creciente de un broncodilatador adicional de acción rápida indica un empeoramiento de la enfermedad subyacente y exige reevaluar el tratamiento contra el asma.

DuoResp Spiromax 320 mcg- 9mcg:

- Adultos (de 18 años en adelante): 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 DuoResp administrada sea siempre la óptima. La dosis debería ajustarse hasta la 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 con un corticoide inhalado solo.

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 DuoResp Spiromax.

El uso creciente de un broncodilatador adicional de acción rápida indica un empeoramiento de la enfermedad subyacente y exige reevaluar el tratamiento contra el asma. DuoResp Spiromax de 320 microgramos/9 microgramos solo debe utilizarse como terapia de mantenimiento. Existen concentraciones más bajas de DuoResp Spiromax para tratamientos de mantenimiento y alivio.

Terapia de mantenimiento y de alivio con DuoResp Spiromax

DuoResp Spiromax 160 mcg- 4,5mcg:

Los pacientes toman una dosis de mantenimiento de DuoResp Spiromax y además DuoResp Spiromax a demanda en respuesta a los síntomas. Es necesario advertir a los pacientes que tengan siempre disponible DuoResp Spiromax para su uso como rescate.

Para los pacientes que usen DuoResp Spiromax para el alivio de los síntomas, el médico y el paciente deberán comentar el uso preventivo de DuoResp Spiromax para la broncoconstricción inducida por alérgenos o por el ejercicio; el uso recomendado debe tener en cuenta la frecuencia con la que se necesita. En caso de una necesidad frecuente de broncodilatación sin la necesidad correspondiente de aumento de dosis de corticoides inhalados, se deberá usar un tratamiento alternativo para el alivio de los síntomas.

Debe contemplarse especialmente la terapia de mantenimiento y de alivio con DuoResp Spiromax en aquellos pacientes con:

- Control inadecuado del asma y que necesiten frecuentemente un medicamento inhalador de alivio;
- Exacerbaciones del asma en el pasado que hayan requerido intervención médica.

Es preciso vigilar estrechamente las reacciones adversas relacionadas con la dosis en los pacientes que realicen un gran número de inhalaciones de DuoResp Spiromax a demanda.

Dosis recomendadas:

DuoResp Spiromax 160 mcg- 4,5mcg

Adultos y adolescentes (a partir de 12 años): la dosis de mantenimiento recomendada es de 2 inhalaciones diarias, administradas en una inhalación por la mañana y otra por la noche o en 2 inhalaciones por la mañana o por la noche. En algunos pacientes puede ser adecuada una dosis de mantenimiento de 2 inhalaciones dos veces al día. Los pacientes deben realizar 1 inhalación adicional a demanda en respuesta a los síntomas. Si los síntomas persisten después de unos minutos, deberán realizar una inhalación adicional. En una misma ocasión no deben realizarse más de 6 inhalaciones.

Normalmente no se necesita una dosis diaria total superior a 8 inhalaciones; sin embargo, se puede utilizar una dosis total diaria de hasta 12 inhalaciones durante un período limitado. A los pacientes que se realicen más de 8 inhalaciones al día se les debe insistir en que acudan al médico. Es preciso reevaluarles y replantear su terapia de mantenimiento.

Niños menores de 12 años:

El tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas con DuoResp Spiromax no está recomendando en niños.

EPOC

Dosis recomendadas:

DuoResp Spiromax 160 mcg- 4,5mcg:

Adultos (de 18 años en adelante): 2 inhalaciones dos veces al día.

DuoResp Spiromax 320 mcg- 9mcg:

Adultos (de 18 años en adelante): 1 inhalación dos veces al día

Poblaciones especiales:

-Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años): No existen requisitos de dosificación especiales para pacientes de edad avanzada.

-Pacientes con insuficiencia renal o hepática: No se dispone de datos para el uso de una combinación de dosis fija a base de Budesonida y Formoterol fumarato dihidrato en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Dado que la Budesonida y el Formoterol se eliminan principalmente a través del metabolismo hepático, cabe esperar un aumento de la exposición en pacientes con cirrosis hepática grave.

Forma de administración

Vía inhalatoria.

Spiromax es un inhalador impulsado por el flujo inspiratorio de la respiración, lo que significa que los principios activos se liberan en las vías respiratorias cuando el paciente inhala a través de la boquilla. Se ha visto que los pacientes con asma moderada y grave podían generar un caudal inspiratorio suficiente para que *Spiromax* administrara la dosis terapéutica.

DuoResp *Spiromax* debe utilizarse correctamente para conseguir un tratamiento eficaz. Así pues, es preciso advertir a los pacientes que lean el prospecto de información para el paciente con atención y que sigan las instrucciones de uso que en él se especifican.

El uso de DuoResp *Spiromax* requiere tres pasos sencillos que se explican a continuación: abrir, inhalar y cerrar.

Abrir: sujetar el *Spiromax* de manera que la tapa de la boquilla quede abajo y abrir la tapa de la boquilla replegándola hacia abajo hasta que se abra del todo cuando se oiga un clic.

Inhalar: colocar la boquilla entre los dientes con los labios cerrados alrededor de la boquilla, no morder la boquilla del inhalador. Inspirar con fuerza y profundamente a través de la boquilla. Retirar el *Spiromax* de la boca y retener la respiración 10 segundos o todo el tiempo que puedan los pacientes sin sentirse incómodos.

Cerrar: espirar suavemente y cerrar la tapa de la boquilla.

También es importante advertir a los pacientes que no agiten el inhalador antes de usarlo, que no exhalen a través del *Spiromax* y que no bloqueen las entradas de aire cuando estén preparando el paso de "Respirar".

Debe aconsejarse igualmente a los pacientes que se enjuaguen la boca con agua después de la Inhalación. El paciente puede notar un sabor al utilizar DuoResp Spiromax debido al uso de lactosa como excipiente.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

General

Se recomienda ir reduciendo progresivamente la dosis a la hora de interrumpir el tratamiento en lugar de suspenderlo bruscamente. No se debe considerar la retirada completa de los corticoides inhalados, a menos que sea necesario hacerlo temporalmente para confirmar el diagnóstico de asma.

Si los pacientes consideran que el tratamiento es ineficaz o superan la dosis máxima recomendada de DuoResp Spiromax, deben recibir asistencia médica (ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION). Un empeoramiento repentino y progresivo en el control del asma o de la EPOC puede poner en peligro la vida del paciente, y este debe ser examinado por un médico de inmediato. En este caso, debe estudiarse la necesidad de incrementar el tratamiento con corticosteroides, p. ej., con un ciclo de corticosteroides orales o con antibioterapia si existe infección. Es necesario advertir a los pacientes que tengan disponible su inhalador de rescate en todo momento, ya sea DuoResp Spiromax (para los pacientes con asma que utilicen DuoResp Spiromax como terapia de mantenimiento y alivio) o un broncodilatador adicional de acción rápida (para los pacientes con asma que utilicen DuoResp Spiromax solo como terapia de mantenimiento). Debe recordarse a los pacientes que se administren su dosis de mantenimiento de DuoResp Spiromax según lo prescrito, aunque no tengan síntomas. No se ha investigado el uso preventivo de DuoResp Spiromax, p. ej., antes de hacer ejercicio. Las inhalaciones de alivio de DuoResp Spiromax deben realizarse en respuesta a los síntomas, pero no están pensadas para un uso preventivo regular, p. ej., antes de hacer ejercicio. En esos casos debe sopesarse el uso de un broncodilatador adicional de acción rápida.

Síntomas de asma

Es preciso que el médico o el profesional sanitario reevalúen periódicamente a los pacientes para que la dosis de DuoResp Spiromax siga siendo la óptima. Se debe buscar una dosis lo más baja posible pero que permita mantener un control eficaz de los síntomas. Una vez controlados los síntomas del asma, se debe sopesar la posibilidad de reducir gradualmente la dosis de DuoResp Spiromax.

Es importante vigilar con regularidad a los pacientes a medida que se vaya reduciendo el tratamiento. Los pacientes no deben iniciar el tratamiento con DuoResp Spiromax durante las exacerbaciones o si muestran un empeoramiento significativo o un deterioro agudo del asma. Pueden producirse exacerbaciones y reacciones adversas graves relacionadas con el asma durante el tratamiento con DuoResp Spiromax. Debe pedirse a los pacientes que continúen el tratamiento, pero que acudan al médico si los síntomas del asma siguen sin estar controlados o empeoran. No existen datos disponibles de estudios clínicos con DuoResp Spiromax en pacientes con EPOC con un FEV1 pre-broncodilatador > 50% del normal y con un FEV1 post-broncodilatador < 70% del normal.

Pueden producirse broncoespasmos paradójicos, con un aumento inmediato de las sibilancias y de la disnea después de administrar la dosis. Si el paciente experimenta un broncoespasmo paradójico, es preciso suspender de inmediato DuoResp Spiromax, evaluar al paciente e instaurar un tratamiento alternativo, si fuera necesario. El broncoespasmo paradójico responde a los broncodilatadores inhalados de acción rápida y debe tratarse de inmediato.

Efectos sistémicos

Pueden aparecer efectos sistémicos con cualquier corticosteroide inhalado, especialmente con la administración de dosis elevadas durante períodos prolongados. La probabilidad de que estos efectos aparezcan con un tratamiento por vía inhalatoria es mucho menor que con los corticosteroides por vía oral. Entre los posibles efectos sistémicos se incluyen síndrome de Cushing, manifestaciones cushingoides, inhibición suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma y, con menos frecuencia, diversos efectos psicológicos o conductuales, como hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en niños).

Se recomienda vigilar regularmente la estatura de los niños que reciban tratamientos prolongados con corticoesteroides inhalados. Si se ralentiza el crecimiento, debe reevaluarse el tratamiento con el fin de reducir la dosis de corticoesteroide inhalado al mínimo necesario para mantener un control eficaz del asma, si es posible. Es preciso sopesar cuidadosamente las ventajas del tratamiento con corticosteroides y el riesgo de inhibición del crecimiento. Asimismo, debe contemplarse remitir al paciente a un especialista en neumología pediátrica. Los escasos datos que existen procedentes de estudios a largo plazo indican que la mayoría de los niños y de los adolescentes tratados con Budesonida inhalada acaban por alcanzar su estatura de adultos. Sin embargo, se ha observado una reducción inicial pequeña pero transitoria en el crecimiento (aproximadamente de 1 cm). Por lo general esto se produce durante el primer año de tratamiento.

Efectos sobre la densidad ósea

Es preciso tener en cuenta los posibles efectos sobre la densidad ósea, particularmente en pacientes tratados con dosis elevadas durante períodos prolongados que presenten factores de riesgo de osteoporosis coexistentes. Los estudios a largo plazo realizados en niños con Budesonida inhalada a dosis medias diarias de 400 microgramos (dosis medida) o en adultos a dosis diarias de 800 microgramos (dosis medida) no han mostrado ningún efecto significativo sobre la densidad mineral ósea. No se dispone de información acerca del efecto de una combinación de dosis fija de Budesonida/Formoterol fumarato dihidrato a dosis más altas.

Funcionamiento suprarrenal

Si hubiera algún motivo para suponer que se ha producido insuficiencia suprarrenal con tratamientos anteriores a base de corticosteroides sistémicos, se debe tener cuidado cuando los pacientes pasen a recibir un tratamiento combinado de dosis fija a base de Budesonida/fumarato de Formoterol. Las ventajas del tratamiento con Budesonida inhalada normalmente minimizarían la necesidad de corticosteroides por vía oral, pero los pacientes que provengan de un tratamiento con corticosteroides por vía oral pueden seguir presentando riesgo de insuficiencia de la reserva suprarrenal durante un período considerable. La recuperación puede prolongarse durante un período considerable una vez suspendidos los corticosteroides por vía oral, de manera que los pacientes con dependencia de los corticosteroides por vía oral que cambien a la Budesonida por vía inhalatoria pueden seguir presentando riesgo de insuficiencia suprarrenal durante un período considerable. En estas circunstancias, es preciso vigilar con regularidad el funcionamiento del eje hipotalámico-pituitarioadrenal (HPA).

Altas dosis de corticosteroides

El tratamiento prolongado con dosis elevadas de corticosteroides inhalados, particularmente si se trata de dosis superiores a las recomendadas, también puede producir una inhibición

suprarrenal clínicamente significativa. Por tanto, debe sopesarse la instauración de cobertura sistémica adicional con corticosteroides durante períodos de estrés, como por ejemplo, en caso de infecciones graves o de intervenciones quirúrgicas programadas. Una reducción rápida en la dosis de corticosteroides puede provocar una crisis suprarrenal aguda. Los síntomas y los signos que pueden observarse en las crisis suprarrenales agudas tal vez sean vagos, pero pueden incluir, entre otros, anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio, cefalea, náuseas, vómitos, disminución del nivel de consciencia, convulsiones, hipotensión e hipoglucemia.

El tratamiento con Budesonida inhalada o corticosteroides sistemáticos complementarios no debe interrumpirse bruscamente.

Transferencia desde un tratamiento por vía oral

Durante el paso de un tratamiento por vía oral a uno combinado de dosis fija de Budesonida/fumarato de Formoterol se experimenta una acción sistémica de los corticosteroides generalmente más baja que puede dar lugar a la aparición de síntomas alérgicos o artríticos, como rinitis, eccema y dolor muscular y articular. Debe instaurarse tratamiento específico para estas enfermedades. Debe sospecharse un efecto insuficiente en general de los glucocorticosteroides si, en casos aislados, se producen síntomas como cansancio, cefalea, náuseas y vómitos. En estos casos puede ser necesario incrementar temporalmente la dosis de glucocorticosteroides orales.

Infecciones bucales

Para minimizar el riesgo de infección bucofaringea por cándida, debe indicarse al paciente que se enjuague la boca con agua después de inhalar la dosis. En caso de candidiasis bucofaringea, los pacientes también deben enjuagarse la boca con agua después de las inhalaciones necesarias.

Neumonía en pacientes con EPOC (aplicable a corticoides inhalados con una indicación para EPOC)

Un aumento en la incidencia de neumonía, incluyendo neumonía que requiere hospitalización, ha sido observado en pacientes con EPOC que reciben corticoesteroides inhalados. Se puede encontrar algo de evidencia sobre un riesgo aumentado de neumonía con dosis más altas de esteroides, pero esto no ha sido demostrado a lo largo de los estudios.

No hay evidencia clínica concluyente para diferentes clases en el riesgo de neumonía por corticoesteroides inhalados.

Los profesionales de la salud deben vigilar el desarrollo de una posible neumonía en pacientes con EPOC ya que las características clínicas de tal infección pueden solaparse con los síntomas de las exacerbaciones del EPOC.

Los factores de riesgo para neumonía en pacientes con EPOC incluyen fumador activo, edad avanzada, bajo índice de masa corporal (IMC) y EPOC severo.

Interacción con otros medicamentos.

Debe evitarse el tratamiento concomitante con itraconazol, ritonavir u otros inhibidores potentes del CYP3A4. Si esto no es posible, el período de separación entre administraciones de los medicamentos que interactúen debe ser lo más largo posible. No se recomienda el uso de tratamientos combinados con dosis fija de Budesonida/fumarato de Formoterol en los pacientes que estén consumiendo inhibidores potentes del CYP3A4.

Precaución con enfermedades especiales

La combinación de dosis fija a base de Budesonida y Formoterol fumarato dihidrato debe administrarse con precaución en pacientes que presenten tirotoxicosis,, feocromocitoma, diabetes mellitus, hipopotasemia sin tratar, miocardiopatía obstructiva hipertrófica, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión grave, aneurisma u otros trastornos cardiovasculares graves, como isquemia cardíaca, taquiarritmias o insuficiencia cardíaca grave. Es preciso tener cuidado al tratar a pacientes con prolongación del intervalo QTc. El propio Formoterol puede provocar prolongación del intervalo QTc. Es preciso reevaluar la necesidad del tratamiento y la dosis de los corticosteroides inhalados en pacientes con tuberculosis pulmonar activa o latente, o con infecciones fúngicas y víricas en las vías respiratorias. En los pacientes diabéticos deben efectuarse controles de glucemia adicionales. Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Agonistas de los receptores adrenérgicos β_2

Puede producirse hipopotasemia grave con la administración de dosis elevadas de agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 . El tratamiento concomitante de agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 con medicamentos que puedan producir hipopotasemia o potenciar un efecto hipopotasiémico, p. ej., los derivados de la xantina, los corticosteroides y los diuréticos, puede incrementar el posible efecto hipopotasiémico del agonista de los receptores adrenérgicos β_2 . El tratamiento con agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 puede provocar un incremento de los niveles sanguíneos de insulina, ácidos grasos libres, glicerol y cuerpos cetónicos. Se recomienda precaución especial en caso de asma inestable con el uso variable de broncodilatadores de rescate, en el asma grave aguda (ya que el riesgo asociado puede incrementarse por la hipoxia) y en otras enfermedades en las que exista una mayor probabilidad de desarrollar hipopotasemia. Se recomienda vigilar los niveles séricos de potasio en estas circunstancias.

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento. El excipiente lactosa contiene pequeñas cantidades de proteínas lácteas que pueden provocar reacciones alérgicas

INTERACCION CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

Interacciones farmacocinéticas

Los inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona e inhibidores de la proteasa del VIH) pueden incrementar considerablemente los niveles plasmáticos de Budesonida, y debe evitarse su uso concomitante. Si esto no es posible, el período de separación entre administraciones del inhibidor y la Budesonida debe ser lo más largo posible (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO). No se recomienda el uso de una terapia de mantenimiento y de alivio con una combinación de dosis fija a base de Budesonida y Formoterol fumarato dihidrato en pacientes que consuman inhibidores potentes del CYP3A4.

El potente inhibidor del CYP3A4 ketoconazol, a una dosis de 200 mg diarios, multiplicó por seis por término medio los niveles plasmáticos de Budesonida (una sola dosis de 3 mg) administrada concomitantemente por vía oral. Cuando se administró el ketoconazol 12 horas después de la Budesonida, la concentración únicamente se triplicó por término medio, lo que muestra que la separación de los momentos de administración puede reducir el incremento en los niveles plasmáticos. Algunos datos acerca de esta interacción con dosis elevadas de Budesonida inhalada indican que pueden producirse incrementos considerables de los niveles plasmáticos (del cuádruple, por término medio) al administrar 200 mg una vez al día de itraconazol junto con Budesonida inhalada (dosis única de 1000 microgramos). Se espera que el co-tratamiento con inhibidores de CYP3A, incluyendo cobicistat, aumente el riesgo de producir efectos secundarios sistémicos. La combinación debe evitarse, a menos que el beneficio supere el riesgo de los efectos secundarios sistémicos producidos por los corticosteroides. En este caso, debe realizarse el seguimiento de tales efectos.

Interacciones farmacodinámicas

Los bloqueantes adrenérgicos β pueden debilitar o inhibir el efecto del Formoterol. Así pues, una combinación de dosis fija a base de Budesonida y Formoterol fumarato dihidrato no debe administrarse junto con bloqueantes adrenérgicos β (incluidos los colirios), a menos que existan motivos importantes para ello. El tratamiento concomitante con quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas, antihistamínicos (terfenadina), inhibidores de la monoaminoxidasa y antidepresivos tricíclicos puede prolongar el intervalo QTc e incrementar el riesgo de arritmias ventriculares. Asimismo, la levodopa, la levotiroxina, la oxitocina y el alcohol pueden alterar la tolerancia cardíaca hacia los simpaticomiméticos β 2. El tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa, incluidos los medicamentos con propiedades similares, como la furazolidona y la procarbazina, puede precipitar reacciones hipertensivas. Existe un riesgo elevado de arritmias en pacientes que reciben anestesia concomitante con hidrocarburos halogenados.

El uso concomitante de otros adrenérgicos β y anticolinérgicos puede tener un efecto broncodilatador aditivo. La hipopotasemia puede incrementar la tendencia a las arritmias en pacientes tratados con glucósidos digitálicos. El tratamiento con beta2-agonistas puede producir hipocalcemia, la cual puede ser potenciada por el tratamiento concomitante con derivados de xantina, corticosteroides y diuréticos (ver Advertencias y Precauciones). No se ha observado que la Budesonida y el Formoterol interactuaron con ningún otro medicamento utilizado en el tratamiento del asma.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos con exposición a una combinación de dosis fija a base de Budesonida y Formoterol fumarato dihidrato o al tratamiento concomitante con Formoterol y Budesonida. Los datos procedentes de un estudio sobre desarrollo embrionario en ratas no mostraron pruebas de efectos adicionales con la combinación. No existen datos adecuados sobre el uso de Formoterol en mujeres embarazadas. En estudios reproductivos con animales, el Formoterol ha provocado reacciones adversas a niveles de exposición sistémica muy elevados. Los datos de aproximadamente 2000 gestaciones con exposición no indican un mayor riesgo teratógeno asociado al uso de la Budesonida inhalada. En estudios con

animales se ha demostrado que los glucocorticosteroides provocan malformaciones. Es probable que esto no sea relevante para los seres humanos dadas las dosis recomendadas. Los estudios realizados en animales han detectado también la intervención de los niveles excesivos prenatales de glucocorticosteroides en el aumento del riesgo de retraso del desarrollo intrauterino, de enfermedades cardiovasculares en adultos y de cambios permanentes en la densidad de los receptores de glucocorticosteroides, en el ciclo metabólico de los neurotransmisores y en el comportamiento a exposiciones inferiores al intervalo de dosis terapéuticas. Durante el embarazo, una combinación de dosis fija a base de Budesonida y Formoterol fumarato dihidrato solo debe utilizarse cuando las ventajas superen a los riesgos. Se debe utilizar la dosis eficaz más baja de Budesonida necesaria para mantener un control adecuado del asma.

Lactancia

La Budesonida se excreta en la leche materna. Sin embargo, a dosis terapéuticas no se prevén efectos sobre los niños lactantes. Se desconoce si el Formoterol pasa a la leche materna. Se han detectado pequeñas cantidades de Formoterol en la leche materna de ratas. Solo debe estudiarse la administración de una combinación de dosis fija a base de Budesonida y Formoterol fumarato dihidrato en mujeres lactantes si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier riesgo para el hijo.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto potencial de la Budesonida sobre la fertilidad. Los estudios de reproducción en animales con Formoterol han demostrado una cierta pérdida de la fertilidad en ratas macho cuando son sometidas a alta exposición sistémica.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINAS

La influencia de DuoResp Spiromax sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Dado que DuoResp Spiromax contiene tanto Budesonida como Formoterol, puede producirse el mismo patrón de reacciones adversas descrito con estas sustancias. No se ha observado un incremento en la incidencia de reacciones adversas con la administración simultánea de ambos compuestos. Las reacciones adversas más frecuentes son las predecibles desde el punto de vista farmacológico con los tratamientos de agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 , como temblor y palpitaciones. Estas tienden a ser leves y por lo general desaparecen a los pocos días del tratamiento.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se han asociado a la Budesonida o al Formoterol figuran a continuación aparecen ordenadas según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Candidiasis bucofaríngeas
	Común	Neumonía (en pacientes con EPOC)
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones de hipersensibilidad inmediatas y tardías, p. ej., exantema, urticaria, prurito, dermatitis, angioedema y reacción anafiláctica
Trastornos endocrinos	Muy raros	Síndrome de Cushing, inhibición suprarrenal, retraso del crecimiento y disminución de la densidad mineral ósea
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Raras	Hipopotasemia
	Muy raras	Hiperglucemia
Trastornos psiquiátricos	Poco Frecuentes	Agresividad, hiperactividad psicomotora, ansiedad y trastornos del sueño.
	Muy raras	Depresión y cambios conductuales (predominantemente en niños)
Trastornos del sistema Nervioso	Frecuentes	Cefalea y temblor
	Poco frecuentes	Mareos
	Muy raras	Alteraciones del gusto
Trastornos oculares	Muy raras	Cataratas y glaucoma
	Poco comunes	Visión borrosa
	No conocida	Retinopatía serosa central
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Palpitaciones
	Poco frecuentes	Taquicardia
	Raros	Arritmias cardíacas, p. ej., fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístoles
	Muy raros	Angina pectoris, prolongación del intervalo QTc.
Trastornos vasculares	Muy raras	Variaciones en la tensión arterial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Irritación leve de garganta, tos y ronquera

	Raras	Broncoespasmo
	Muy raras	Broncoespasmo paradójico
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Nauseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Hermatomas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Calambres musculares

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La candidiasis bucofaríngea se debe al depósito de principio activo. Indicar al paciente que se enjuague la boca con agua después de cada dosis minimizará el riesgo. Las candidiasis bucofaríngeas suelen responder al tratamiento con antifúngicos tópicos sin necesidad de suspender el corticosteroide inhalado.

En muy raras ocasiones pueden producirse broncoespasmos paradójicos, que afectan a menos de 1 por cada 10.000 personas y que producen un aumento inmediato de las sibilancias y de la disnea después de administrar la dosis. El broncoespasmo paradójico responde a los broncodilatadores inhalados de acción rápida y debe tratarse de inmediato. Es preciso suspender de inmediato el DuoResp Spiromax, evaluar al paciente e instaurar un tratamiento alternativo, si es necesario.

Pueden aparecer efectos sistémicos con los corticosteroides inhalados, especialmente con la administración de dosis elevadas durante períodos prolongados. La probabilidad de que estos efectos aparezcan es mucho menor que con los corticosteroides por vía oral. Entre los posibles efectos sistémicos se incluyen síndrome de Cushing, manifestaciones cushingoides, inhibición suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. También pueden producirse aumento de la susceptibilidad a las infecciones y alteración de la capacidad para adaptarse al estrés. Es probable que los efectos dependan de la dosis, del tiempo de exposición, de la exposición concomitante y previa a corticosteroides y de la sensibilidad individual. El tratamiento con agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 puede provocar un incremento de los niveles sanguíneos de insulina, ácidos grasos libres, glicerol y cuerpos cetónicos.

Población pediátrica

Se recomienda llevar a cabo una monitorización regular de la estatura de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticoides inhalados (ver sección Advertencias y Precauciones).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas al Laboratorio Ivax Argentina SA a través del teléfono 0800-666-3342 o DepartamentoMedico.TEVAAR@tevapharm.com o al Sistema Nacional de Farmacovigilancia a través del teléfono (+54-11) 4340-0866 o la página web <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>.

SOBREDOSIFICACION

Una sobredosis de Formoterol podría producir efectos típicos de los agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 : temblor, cefalea y palpitaciones. Los síntomas descritos en casos aislados fueron taquicardia, hiperglucemia, hipopotasemia, prolongación del intervalo QTc, arritmia, náuseas y vómitos. Puede estar indicado un tratamiento complementario y sintomático. Una dosis de 90 microgramos administrados durante tres horas a pacientes con obstrucción bronquial aguda no produjo problemas de seguridad. No se prevé que las sobredosis repentinas con Budesonida, incluso a dosis excesivas, supongan un problema clínico. En caso de uso crónico en dosis excesivas, pueden aparecer efectos sistémicos de los glucocorticosteroides, como hipercortisolismo e inhibición suprarrenal. Si fuera preciso suspender el tratamiento con DuoResp Spiromax por sobredosis del componente de Formoterol del medicamento, debe contemplarse la instauración de un tratamiento adecuado con corticosteroides inhalados.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,

Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,

Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

MODO DE CONSERVACION:

Conservar en su envase original entre 15°C y 25°C.

Mantener la tapa de la boquilla cerrada después de retirar el envoltorio laminado.

Usar dentro de los 6 meses de abierto el envoltorio laminado.

PRESENTACIONES:

DuoResp Spiromax 160 mcg- 4,5 mcg:

Envases conteniendo 1, 2 y 3 dispositivos inhaladores dentro de una folia de aluminio cada uno. Cada inhalador contiene 120 inhalaciones.

DuoResp Spiromax 320 mcg- 9 mcg:

Envases conteniendo 1, 2 y 3 dispositivos inhaladores dentro de una folia de aluminio cada uno. Cada inhalador contiene 60 inhalaciones.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N° 57.916

IVAX ARGENTINA S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Elaborado en: Norton (Waterford) Limited T/A TEVA Pharmaceuticals Ireland – Unit 27/35 IDA

Industrial Park, Cork Road, Waterford, Ireland

Importado por: IVAX Argentina S.A.

Directora Técnica: Rosana Colombo (Farmacéutica)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:

[Logo]



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-65412323 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.12.11 12:20:38 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.12.11 12:20:39 -03:00

PROSPECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

DUORESP SPIROMAX

BUDESONIDA 160 microgramos + FORMOTEROL FUMARATO 4.5 microgramos

BUDESONIDA 320 microgramos + FORMOTEROL FUMARATO 9 microgramos

Polvo para inhalación

Industria Irlandesa

Venta bajo receta

FORMULA

Cada dosis administrada de DUORESP SPIROMAX 160 mcg- 4,5 mcg (la dosis que sale por la boquilla del Spiromax) contiene: 160 microgramos de Budesonida y 4,5 microgramos de Formoterol fumarato dihidrato. Esto equivale a una dosis medida de 200 microgramos de Budesonida y 6 microgramos de Formoterol fumarato dihidrato.

Excipientes: Cada dosis contiene aproximadamente 5 miligramos de lactosa (como monohidrato).

Cada dosis administrada de DUORESP SPIROMAX 320 mcg- 9 mcg (la dosis que sale por la boquilla del Spiromax) contiene 320 microgramos de Budesonida y 9 microgramos de Formoterol fumarato dihidrato. Esto equivale a una dosis medida de 400 microgramos de Budesonida y 12 microgramos de Formoterol fumarato dihidrato.

Excipientes: Cada dosis contiene aproximadamente 10 miligramos de lactosa (como monohidrato).

Lea atentamente este prospecto antes de usar este medicamento y conserve el prospecto por si necesita leerlo nuevamente. Esta información no reemplaza la información brindada por su médico. Ante cualquier duda consulte a su médico.

Si presenta algún efecto adverso descrito o efecto adverso no reportado, CONSULTE E INFORMESELO A SU MEDICO

Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO.

Este medicamento ha sido prescrito solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

DUORESP® SPIROMAX® contiene dos diferentes sustancias activas: Budesonida y Formoterol fumarato dihidrato. Budesonida pertenece a un grupo de fármacos llamado corticosteroides. Trabaja reduciendo y previniendo la inflamación de los pulmones ayudando a respirar más fácilmente.

Formoterol fumarato dihidrato pertenece a un grupo de fármacos llamado agonistas β_2 de larga duración o también llamados broncodilatadores. Trabaja relajando los músculos en la vía aérea, esto ayuda a abrir la vía aérea, ayudando a respirar mejor.

DUORESP® SPIROMAX® está indicado para pacientes con asma, mayores de 12 años y para pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) mayores de 18 años.

Su médico le ha prescrito este medicamento para el tratamiento de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Asma

DUORESP® SPIROMAX® puede ser prescrito en asma para dos tipos de indicaciones:

- Su médico puede prescribirle dos inhaladores: DUORESP® SPIROMAX® 160 mcg- 4,5 mcg ó DUORESP® SPIROMAX® 320 mcg- 9 mcg, según corresponda, junto a otro inhalador para aliviar los síntomas (por ejemplo salbutamol). Use DUORESP® SPIROMAX® todos los días. Esto ayuda a prevenir síntomas como ser falta de aire y sibilancias. Use el segundo inhalador como aliviador cuando presente síntomas relacionados al asma para poder respirar más fácilmente.
- Si su médico le indico DUORESP® SPIROMAX® como su único inhalador: Use DUORESP® SPIROMAX® 160 mcg- 4,5 mcg todos los días. Esto ayuda a prevenir síntomas como ser falta de aire y sibilancias. Use DUORESP® SPIROMAX® 160 mcg- 4,5 mcg cuando necesite inhalaciones extra

para aliviar síntomas relacionados al asma para poder respirar más fácilmente. No necesita un segundo inhalador para esto.

No use DUORESP® SPIROMAX® 320 mcg- 9 mcg como un inhalador aliviador de síntomas.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

EPOC es una enfermedad crónica de los pulmones, la cual es habitualmente causada por el tabaquismo. Los síntomas incluyen falta de aire, tos, molestias en el pecho y expectoración mucosa. DUORESP® SPIROMAX® puede ser usado para tratar los síntomas del EPOC severo en adultos.

¿QUE ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE USAR DUORESP® SPIROMAX® Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

¿Quiénes no deben usar DUORESP® SPIROMAX®?

No use DUORESP® SPIROMAX® si es alérgico a Budesonida, Formoterol fumarato dihidrato, o a cualquier excipiente en este medicamento (ver FÓRMULA).

¿Qué debo informar a mi médico antes de usar DUORESP® SPIROMAX®?

Informe a su médico si usted:

- Presenta diabetes, infecciones pulmonares, hipertensión arterial, algún problema cardíaco (incluso palpitaciones) o insuficiencia cardíaca.
- Tiene problemas de tiroides o de las glándulas adrenales.
- Tiene bajos niveles de potasio en sangre.
- Tiene problemas hepáticos severos.

Si ha estado tomando corticoides orales, su médico probablemente realice un ajuste de su dosis al iniciar DUORESP® SPIROMAX®.

¿Puedo usar DUORESP® SPIROMAX® con otros medicamentos?

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que está consumiendo o planea consumir. Ello incluye medicamentos bajo receta, medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

Usar DUORESP® SPIROMAX® con ciertos medicamentos puede causar efectos adversos.

Especialmente informe a su médico si está usando:

- Betabloqueantes (como atenolol o propranolol por hipertensión arterial o algún problema cardíaco). Incluyendo gotas para los ojos como timolol para glaucoma.
- Antiarrítmicos como quinidina.
- Diuréticos como furosemida. Corticoides orales como prednisolona,
- Xantinas como aminofilina o teofilina.
- Otros broncodilatadores como salbutamol.
- Antidepresivos tricíclicos como amitriptilina o nefazodona.
- Medicamentos fenotiazínicos (como clorpromazina y proclorperazina).
- Antirretrovirales (inhibidores de proteasas) usados para el tratamiento del VIH.
- Medicamentos para tratar infecciones como ketoconazol, itraconazol, claritromicina.
- Medicamentos para el Parkinson como levodopa.
- Medicamentos para el hipotiroidismo como la levotiroxina.

También avísele a su médico si va a ser sometido a anestesia general o a un tratamiento odontológico.

Algunos medicamentos pueden aumentar los efectos de DUORESP® SPIROMAX® y su médico tal vez deseen monitorearlo. Tenga cuidado si está tomando estos medicamentos (incluyendo algunos medicamentos para el VIH como ritonavir, cobicistat).

Si no está seguro pregunte a su médico o farmacéutico la lista de estos medicamentos. Es importante que usted conozca y pueda describir todos los medicamentos que usted toma.

¿CÓMO DEBO USAR DUORESP® SPIROMAX®?

Use DUORESP® SPIROMAX® exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan, respetando las dosis y duración del tratamiento.

Es importante usar DUORESP® SPIROMAX® todos los días, aún si no tiene síntomas de asma o EPOC.

Asma

DUORESP® SPIROMAX® puede ser indicado como tratamiento único o en conjunto a otro inhalador.

Si su médico le prescribió DUORESP® SPIROMAX® 160 mcg- 4,5 mcg ó DUORESP® SPIROMAX® 320 mcg- 9 mcg en conjunto con otro inhalador:

Use DUORESP® SPIROMAX® todos los días, esto ayuda a prevenir síntomas.

Adultos mayores de 18 años:

- Duoresp® Spiromax® 160 mcg- 4,5 mcg: 1 o 2 inhalaciones dos veces por día.

Su médico puede aumentarlas a 4 inhalaciones dos veces por día.

Si sus síntomas están bien controlados puede ser que su médico le indique su medicamento una vez al día.

- Duoresp® Spiromax® 320 mcg- 9 mcg: 1 inhalación dos veces al día.

Su médico puede aumentarlas a 2 inhalaciones dos veces por día.

Si sus síntomas están bien controlados puede ser que su médico le indique su medicamento una vez al día.

Adolescentes (de 12 a 17 años de edad)

- Duoresp® Spiromax® 160 mcg- 4,5 mcg: 1 o 2 inhalaciones dos veces por día.

Si sus síntomas están bien controlados puede ser que su médico le indique su medicamento una vez al día.

- Duoresp® Spiromax® 320 mcg- 9 mcg: 1 inhalación dos veces al día.

Si sus síntomas están bien controlados puede ser que su médico le indique su medicamento una vez al día.

Su médico le ajustará la dosis a la menor posible que controle sus síntomas.

No ajuste el número de inhalaciones que le ha recetado su médico sin hablar primero con él.

Use su segundo inhalador como aliviador de síntomas cuando estos ocurran. Siempre mantenga con usted su segundo inhalador para control de síntomas y úselo ante la aparición súbita de ataques de falta de aire o sibilancias.

No use DUORESP® SPIROMAX® para controlar estos síntomas.

Si su médico le prescribió DUORESP® SPIROMAX® 160 mcg – 4,5 mcg como su único inhalador:

Úselo de esta forma sólo si su médico se lo indicó. Use DUORESP® SPIROMAX® 160 mcg- 4,5 mcg todos los días. Esto ayuda a prevenir la aparición de síntomas.

Adultos mayores de 18 años:

La dosis recomendada para pacientes mayores de 18 años es de:

- 1 inhalación por la mañana y 1 inhalación por la tarde ó
- 2 inhalaciones por la mañana ó
- 2 inhalaciones por la tarde.

Su médico puede incrementar la dosis a 2 inhalaciones 2 veces al día.

Adolescentes (de 12 a 17 años de edad)

La dosis recomendada para pacientes entre 12 y 17 años es de:

- 1 inhalación por la mañana y 1 inhalación por la tarde.

También use DUORESP® SPIROMAX® como aliviador de síntomas cuando estos ocurran. Si presenta falta de aire o sibilancias realice una inhalación y espere unos minutos. Si no se siente mejor realice otra inhalación. No realice más de 6 inhalaciones juntas. Siempre mantenga junto a usted su inhalador de DUORESP® SPIROMAX®.

Normalmente no se requiere una dosis total diaria superior a 8 inhalaciones. De todos modos su médico puede prescribirle hasta 12 inhalaciones diarias por un período limitado de tiempo.

Si usted requiere diariamente más de 8 inhalaciones al día solicite una consulta con su médico.

No use más de 12 inhalaciones en un periodo de 24 hs.

Si está realizando ejercicio y comienza con síntomas de asma use DUORESP® SPIROMAX® como se describió aquí. Sin embargo no use DUORESP® SPIROMAX® después de realizar actividad física para prevenir la aparición de síntomas.

EPOC

La dosis recomendada para adultos mayores de 18 años es de 2 inhalaciones dos veces al día.

Su médico puede también prescribirle otro broncodilatador adicional como tiotropio o ipratropio para el control de su enfermedad.

Preparación de su nuevo de DUORESP® SPIROMAX®

Antes de usar su DUORESP® SPIROMAX® por primera vez, usted necesita prepararlo para su uso de la siguiente manera:

- Abra la bolsa de aluminio desgarrando la muesca ubicada en la parte superior y sacar el inhalador.
- Revise el indicador de dosis para ver que hay:
 - 120 para Duoresp® Spiromax® 160 mcg- 4,5 mcg.
 - 60 para Duoresp® Spiromax® 320 mcg- 9 mcg.
- Escriba la fecha en la que abrió la bolsa de aluminio en la etiqueta del inhalador.
- No agite el inhalador antes de usarlo.

¿Cómo usar el inhalador?

- 1) Sujetar el inhalador de modo que la tapa quede en la parte inferior.



- 2) Abrir la tapa hasta escuchar un suave click. El inhalador está listo para usar.



- 3) Exhale suavemente (tanto como pueda), no exhale a través del inhalador.

- 4) Coloque la pieza bucal (con la tapa ya abierta), entre sus dientes. No la muerda. Selle la pieza bucal con sus labios por fuera. Respire por la boca tan profundo como pueda.



- 5) Remueva el inhalador de su boca. Puede notar cierto sabor mientras inhala.
 6) Contenga la respiración por 10 segundos de ser posible.
 7) Luego exhale suavemente (no lo haga a través del inhalador). Cierre la tapa.



Si necesita realizar una segunda inhalación repita los pasos 1 a 7.
 Enjuague su boca con agua luego de cada inhalación.

Limpieza del Spiromax:

Mantenga el SPIROMAX® seco y limpio.

Si es necesario, pase un paño o un pañuelo seco por la boquilla del SPIROMAX® después de usarlo.

¿Cuándo usar un nuevo inhalador?

El indicador de dosis, situado en la parte trasera del dispositivo, le indica el número de inhalaciones que quedan en su inhalador solo con los números pares. Empezando con:

- 120 para DUORESP® SPIROMAX® 160 mcg- 4,5 mcg cuando está lleno.
- 60 para DUORESP® SPIROMAX® 320 mcg- 9 mcg cuando está lleno.

Cuando resten 20 inhalaciones (o menos) serán mostradas en rojo y debe consultar a su médico y obtener un nuevo inhalador.



¿QUÉ DEBO HACER SI OLVIDO APLICAR UNA DOSIS DE DUORESP® SPIROMAX®?

Aplique la dosis olvidada tan pronto como se acuerde.

Saltéese la dosis olvidada si ya casi es hora para la siguiente dosis.

No utilice una dosis mayor para compensar la dosis olvidada.
No deje de usar el inhalador sin hablar primero con su médico.

¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS?

Busque atención médica de emergencia.

Los síntomas y signos más habituales que pueden producirse tras una sobredosis son temblores, dolor de cabeza y latidos rápidos del corazón.

Si consume más de la dosis recetada de DUORESP® SPIROMAX®, consulte a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese a los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

¿QUÉ PRECAUCIONES DEBO TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada, o en lactancia, o piensa que puede estar embarazada o está planeando estarlo pregunte a su médico antes de usar DUORESP® SPIROMAX®. No use este medicamento salvo que su médico se lo indique.

Si queda embarazada mientras usa este medicamento, no suspenda DUORESP® SPIROMAX® pero hable con su médico inmediatamente.

Manejo y uso de maquinarias

DUORESP® SPIROMAX® no afecta la habilidad para manejar o usar herramientas o maquinarias.

DUORESP® SPIROMAX® contiene Lactosa

Este producto contiene lactosa. Si posee intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o absorción insuficiente de glucosa o galactosa, no debe consumir este producto.

¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE PRODUCIR DUORESP® SPIROMAX®?

Al igual que todos los medicamentos, DUORESP® SPIROMAX® puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Busque atención médica de emergencia si usted tiene alguno de estos síntomas que pueden indicar una reacción alérgica: ronchas, dificultad para respirar, hinchazón de su cara, labios, lengua o garganta.

Los efectos adversos más severos incluyen:

- Síntomas del asma que empeoran.
- Dolor de pecho
- Palpitaciones cardíacas rápidas o fuertes
- Temblores, nerviosismo
- Sibilancias, irritación de garganta, u otros problemas respiratorios después de usar este medicamento
- Síntomas de infección como: fiebre, escalofríos, dolor garganta, síntomas gripales
- Moretones o sangrado fácil, debilidad inusual
- Visión borrosa, dolor de los ojos o ver aureolas alrededor de luces
- Parches blancos o llagas dentro de su boca o garganta
- Presión arterial alta (dolor de cabeza severo, visión borrosa, zumbido en sus oídos, ansiedad, confusión, dolor de pecho, falta de aire al respirar, latidos cardiacos desiguales, convulsiones).

Llame de inmediato a su médico si usted tiene alguno de estos efectos secundarios de gravedad. También de aviso si detectan una infección en sus pulmones (neumonía), en especial si tiene EPOC.

Los efectos indeseados más frecuentes pueden incluir:

- Dolor de cabeza
- Náuseas, vómito, diarrea, malestar estomacal
- Dolor de espalda, dolor muscular o de las articulaciones
- Cambios en su voz.

Los corticosteroides inhalados pueden afectar la producción normal de hormonas esteroideas en su cuerpo, especialmente si los utiliza durante mucho tiempo. Los efectos incluyen:

- Cambios en la densidad mineral ósea (adelgazamiento de los huesos).
- Cataratas (nubosidad de la lente en el ojo).
- Glaucoma (aumento de la presión en el ojo).
- Una disminución de la tasa de crecimiento de los niños y adolescentes
- Un efecto en la glándula suprarrenal (una pequeña glándula junto al riñón).

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

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

¿CÓMO DEBO CONSERVAR DUORESP® SPIROMAX®?

Conservar en su envase original entre 15°C y 25°C.

Mantener la tapa de la boquilla cerrada después de retirar el envoltorio laminado.

Usar dentro de los 6 meses de abierto el envoltorio laminado.

PRESENTACIONES:

DuoResp Spiromax 160 mcg- 4,5 mcg:

Envases conteniendo 1, 2 y 3 dispositivos inhaladores dentro de una folia de aluminio cada uno.

Cada inhalador contiene 120 inhalaciones.

DuoResp Spiromax 320 mcg- 9 mcg:

Envases conteniendo 1, 2 y 3 dispositivos inhaladores dentro de una folia de aluminio cada uno.

Cada inhalador contiene 60 inhalaciones.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N° 57.916

IVAX ARGENTINA S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Elaborado en: Norton (Waterford) Limited T/A TEVA Pharmaceuticals Ireland – Unit 27/35 IDA

Industrial Park, Cork Road, Waterford, Ireland

Comercializado por: IVAX Argentina S.A.

Directora Técnica: Rosana Colombo (Farmacéutica)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:

[Logo]



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-65412323 INF PAC

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.12.11 12:20:51 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.12.11 12:20:51 -03:00