



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **1813**

BUENOS AIRES, 14 MAR 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002288-09-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada FREVIA / BUDESONIDA 160µg – FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 4,5µg, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN PRESURIZADA PARA INHALACIÓN ORAL, BUDESONIDA 160µg – FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 4,5µg, aprobada por Certificado N° 54.881.

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 1 8 1 3

Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 221 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 FREVIA / BUDESONIDA 160µg – FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 4,5µg, aprobada por Certificado N° 54.881 y Disposición N° 0389/09, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 64 a 117.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0389/09 los prospectos autorizados por las fojas 64 a 81 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



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

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

DISPOSICIÓN N° 1813

ARTICULO 3°. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.881 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-002288-09-5

DISPOSICION N° 1813

js

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**1813**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.881 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: FREVIA / BUDESONIDA 160µg – FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 4,5µg, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN PRESURIZADA PARA INHALACIÓN ORAL, BUDESONIDA 160µg – FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 4,5µg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0389/09.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-008481-08-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1366/09.-	Prospectos de fs. 64 a 117, corresponde desglosar de fs. 64 a 81.-

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ASTRAZENECA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 54.881 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de..... 14 MAR 2011.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-002288-09-5

DISPOSICIÓN N° **1 8 1 3**

js

Dr. OTTO A. QRSINGHER
SUB-INTERVENIOR
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO

FREVIA®

160/4,5

Budesonida 160 µg

Fumarato de formoterol dihidratado 4,5 µg

Suspensión presurizada para inhalación oral

Venta Bajo Receta

Industria Francesa

COMPOSICIÓN

Cada dosis efectiva por actuación contiene:

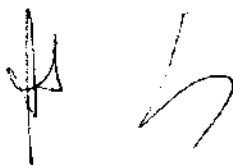
	<u>FREVIA®</u>
	<u>160/4,5*</u>
Budesonida	160 µg*
Fumarato de formoterol dihidratado	4,5 µg*
Povidona K25	0,75 µg
Polietilenglicol 1000	223,8 µg
Heptafluoropropano (HFA 227)	a 74,6 mg

* La dosis liberada del envase (por actuación) corresponde a 200 µg de budesonida y 6 µg de fumarato de formoterol dihidratado .

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: R03AK07

Antiasmático



GERMAN D. PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

PROYECTO DE PROSPECTO

INDICACIONES

FREVIA® está indicado en pacientes con enfermedad obstructiva de las vías aéreas, tal como el asma bronquial, donde es adecuado el uso de una combinación (glucocorticosteroide inhalado y broncodilatador)

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

FREVIA® contiene budesonida y formoterol, los cuales poseen diferentes modos de acción y demuestran efectos aditivos en caso de enfermedades de obstrucción de las vías aéreas.

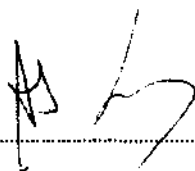
FREVIA® contiene una suspensión para inhalación. Al accionar el inhalador, un volumen de la suspensión se expelle del envase a alta velocidad. Cuando el paciente inhala a través de la boquilla al mismo tiempo que activa el inhalador, la sustancia alcanzará las vías aéreas

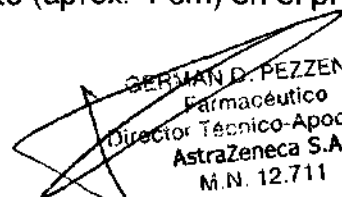
Los mecanismos de acción de ambas drogas, respectivamente, se exponen a continuación.

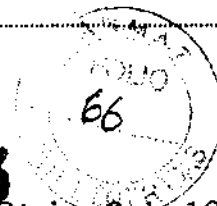
Budesonida

Budesonida es un glucocorticosteroide con un efecto antiinflamatorio local. El mecanismo de acción preciso de los glucocorticosteroides en el tratamiento de la enfermedad obstructiva de las vías aéreas no se conoce completamente.

La eficacia específica de budesonida, medida por su afinidad con los receptores glucocorticosteroides, es 15 veces más fuerte en comparación con la prednisolona. Los efectos fueron aparentes en 800 µg (reducción del nivel de cortisol a aproximadamente el 80 % de lo normal) con pacientes aislados que muestran una caída intensa en los niveles de cortisol. Un estudio a largo plazo mostró que los niños y adolescentes tratados con dosis bajas a medias de budesonida inhalada alcanzaron finalmente la altura de adulto prevista. Sin embargo, se debe esperar una reducción inicial pequeña pero transitoria en el crecimiento (aprox. 1 cm) en el primer año de tratamiento.




GERMAN D. PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711



PROYECTO DE PROSPECTO

Formoterol

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

Eficacia clínica

Asma

La equivalencia terapéutica entre FREVIA[®] y Symbicort[®] Turbuhaler[®] se demostró en dos estudios de eficacia y seguridad clínica en dosis medias y altas, incluyendo pacientes asmáticos de 6 a 79 años de edad. La comparabilidad clínica fue fortalecida por un estudio de seguridad a largo plazo, que también mostró que el perfil de seguridad y la tolerabilidad de FREVIA[®] fueron similares a las de Symbicort[®] Turbuhaler[®].

Propiedades Farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos para las sustancias respectivas fueron comparables después de la administración de budesonida y formoterol como monoproductos o combinados en Symbicort[®] Turbuhaler[®] (combinación fija).

No existe evidencia de interacciones farmacocinéticas entre budesonida y formoterol.

Absorción

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

Distribución

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

GERMAN D. PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

PROYECTO DE PROSPECTO

Metabolismo

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

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

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

Eliminación

Los metabolitos se excretan en la orina en forma conjugada o sin conjugar. Se detectaron cantidades despreciables de budesonida sin alteraciones en la orina. Budesonida tiene una alta depuración sistémica en adultos sanos (aproximadamente 1,2 L/ min) y la vida media de eliminación plasmática tras dosificación i.v promedia las 4 horas.

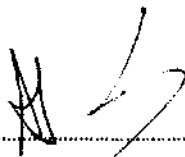
La mayor parte de una dosis de formoterol se elimina a través del metabolismo. Entre el 6% y el 10 % de la dosis administrada de formoterol se excreta en la orina en forma no metabolizada; aproximadamente el 20 % de una dosis intravenosa se excreta en la orina en forma no metabolizada. Formoterol tiene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

Cinética en niños desde los 6 años de edad.

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

Cinética en situaciones clínicas especiales

No se dispone de datos para el uso de FREVIA® en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Como budesonida y formoterol se eliminan principalmente a través



GERMAN D. PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711



PROYECTO DE PROSPECTO

del metabolismo hepático, puede esperarse una exposición aumentada en pacientes con cirrosis hepática severa.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Información general

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

La dosis de FREVIA® debe ser controlada regularmente por el médico y debe individualizarse de acuerdo con la severidad de la enfermedad (para esto ver lineamientos actuales, por ejemplo, GINA, www.ginasthma.com). La dosis inicial debe ajustarse de manera tal que se obtenga el control sintomático eficaz. Cuando se logra el control, la dosis debe ajustarse a la dosis más baja en la cual se mantiene el control eficaz del asma. Es posible, entonces, considerar de pasar a un tratamiento a base de corticosteroide inhalado solamente.

En caso de discontinuar la terapia con FREVIA® se recomienda reducir las dosis gradualmente.

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

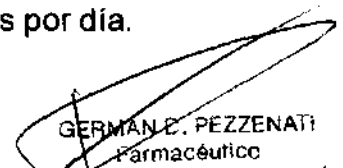
Dosis

FREVIA® se debe usar para una dosis mantenimiento regular diario y es necesario un broncodilatador de rápida acción por separado para el alivio de los síntomas

Asma:

Adolescentes de 12 a 17 años de edad:

FREVIA® 160/4,5 µg: 2 inhalaciones una o dos veces por día. Durante el empeoramiento del asma, la dosis se puede aumentar transitoriamente (1 semana como máximo) hasta un máximo de 4 inhalaciones dos veces por día.


GERMAN E. PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

PROYECTO DE PROSPECTO

Adultos (18 años de edad y mayores):

FREVIA® 160/4,5 µg: 2 inhalaciones una o dos veces por día. En algunos casos se puede necesitar hasta un máximo de 4 inhalaciones dos veces por día como dosis de mantenimiento o transitoriamente durante el empeoramiento del asma.

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

Recomendación especial de dosificación.

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

No es necesario ajustar la dosis en ancianos.

Cambio de pacientes que ya están recibiendo terapia corticoide oral: "ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES"

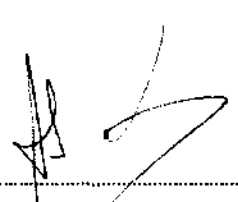
CONTRAINDICACIONES

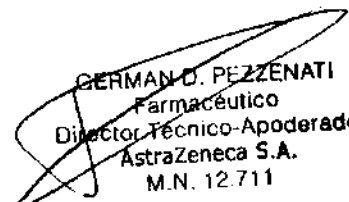
Hipersensibilidad conocida a budesonida, formoterol o a alguno de los otros excipientes, respectivamente.

Taquiarritmia cardíaca, bloqueo atrioventricular de tercer grado

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se debe aconsejar a los pacientes que tengan disponible en todo momento su medicamento para el alivio ante un ataque agudo de asma. Se instruye al paciente que consulte con un médico o que se dirija a un hospital en caso de un empeoramiento rápido de disnea, cuando las inhalaciones adicionales no producen una mejoría.




GERMAN D. PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

PROYECTO DE PROSPECTO

Un incremento en el uso de los broncodilatadores de acción rápida indica un deterioro de la enfermedad subyacente y exige la reconsideración del tratamiento. El médico debe considerar una evaluación de la situación si el tratamiento con FREVIA® no se comprueba lo suficientemente eficaz o si el número de inhalaciones necesarias es superior al número máximo recomendado. El deterioro rápido y progresivo del asma o de la EPOC puede amenazar el pronóstico vital y el paciente debe ser inmediatamente tratado por un médico. En esta situación, la administración de un corticosteroide suplementario por inhalación o por vía oral es eventualmente necesaria. En presencia de una infección, está indicada una antibiótico terapia.

No se dispone de suficientes datos relativos al uso de FREVIA® durante la crisis de asma agudas. Se debe aconsejar a los pacientes que tengan disponible en todo momento su medicación de rescate. No debe iniciarse el tratamiento con FREVIA® durante una fase de exacerbación de la enfermedad.

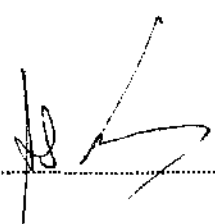
Para minimizar el riesgo de la infección orofaríngea por Candida se debe instruir al paciente que se enjuague la boca con agua después de cada dosis de mantenimiento .

Se recomienda tener cuidado en pacientes con cirrosis hepática (Ver POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y PROPIEDADES FARMACOLOGICAS).

Como con otras terapias de inhalación, puede ocurrir broncoespasmo paradójico con un aumento de la dificultad para respirar y sibilancias inmediatamente después de la administración. En este caso se debe discontinuar la terapia con FREVIA® y se debe instituir una terapia alternativa.

Budesonida

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



GERMAN D. PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

PROYECTO DE PROSPECTO

que la dosis de corticosteroide inhalado se ajuste a la dosis más baja en la que se mantiene el control efectivo

Transferencia de pacientes de una terapia sistémica.

Los pacientes que son transferidos de terapia sistémica a terapia de inhalación con FREVIA[®], se deben controlar de cerca para determinar signos de una insuficiencia adrenal.


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

Se debe producir una reducción de la medicación esteroide oral como también la parenteral con el tratamiento simultáneo con FREVIA[®], tan pronto como el paciente se encuentre en una fase estable.

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

En muchos casos, la inhalación del FREVIA[®] hace posible evitar por completo la medicación corticoide oral o, en casos severos, manejarse con una dosis corticoide sistémica menor.

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



GERMAN D. PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

PROYECTO DE PROSPECTO

Si existiera evidencia de insuficiencia adrenal, tal como cansancio, dolor de cabeza, náuseas, y vómitos, las dosis de corticosteroides sistémicos deben aumentarse transitoriamente. De allí en adelante el retiro de los corticosteroides sistémicos debe continuarse de manera más lenta. Durante los períodos de tensión o ataques severos de asma, los pacientes transferidos a glucocorticosteroides inhalados pueden requerir un tratamiento complementario con corticosteroides sistémicos.

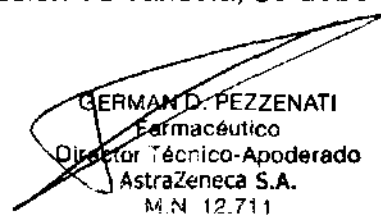
Se puede producir insuficiencia adrenal durante la intervención quirúrgica, infección (particularmente gastroenteritis), trauma o bajo condiciones que involucren pérdida severa de electrolitos. En esta situación se requiere una terapia adicional de corticoides sistémicos.

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

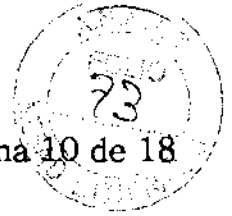
En pocos casos la terapia de corticosteroide inhalado puede desenmascarar un trastorno eosinofílico subyacente (por ejemplo, síndrome de Churg-Strauss). Estos casos por lo general se asociaban con la discontinuación o reducción de la dosis de la terapia corticoide sistémica. No se ha confirmado una relación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

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

Los niños que están siendo tratados con inmunosupresores, son más susceptibles a las infecciones que los niños sanos. Por ejemplo, la varicela o el sarampión pueden tener un curso severo incluso fatal en niños que reciben corticosteroides. En estos niños, o adultos que todavía no han experimentado estas enfermedades, se debe tener especial cuidado para no exponerlos. Si están expuestos, se debe considerar la terapia con inmunoglobulina de varicela-zoster o un tratamiento con un "pool" de inmunoglobulina intravenosa. Si existen signos de una infección de varicela, se debe considerar una medicación antiviral.



GERMAN D. PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

PROYECTO DE PROSPECTO

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

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

Formoterol

Como con todos los agonistas β_2 , se debe tener cuidado en pacientes con las siguientes enfermedades (ver "CONTRAINDICACIONES"):

-Trastorno cardiovascular severo, tal como enfermedad cardíaca isquémica, taquiarritmia o insuficiencia cardíaca severa

- Hipertireosis

-Diabetes mellitus

-Infarto de miocardio

-Hipertensión severa

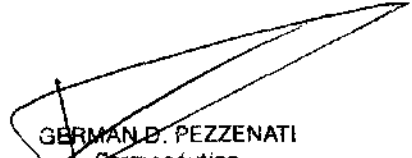
-Epilepsia

_ Hipocaliemia no tratada

Los pacientes con prolongación del intervalo QT_c se deben observar estrictamente.

Las altas dosis de agonistas β_2 pueden disminuir el s-potasio induciendo una redistribución de potasio desde el compartimento extracelular al intracelular, a través de la estimulación de Na^+/K^+ -ATPasa en las células del músculo. Se recomienda que los niveles séricos de potasio sean monitoreados en tales situaciones.

Los agentes receptores betabloqueantes (incluyendo las gotas oftálmicas), especialmente aquellos que son no selectivos, pueden inhibir parcial o totalmente el efecto del formoterol (ver "Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción").



GERMAN D. PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

PROYECTO DE PROSPECTO

Interacciones

Budesonida

El metabolismo de budesonida está mediado principalmente por CYP3A, una subfamilia del citocromo P450. Los inhibidores de esta enzima, por ejemplo ketoconazol o jugo de pomelo, pueden por lo tanto aumentar la exposición sistémica de la budesonida inhalada. Debido a que se desconoce la relevancia clínica del uso concomitante de FREVIA[®], ketoconazol y otros inhibidores de CYP3A tal como el jugo de pomelo se recomienda tener cuidado en la administración concomitante.

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

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

Formoterol

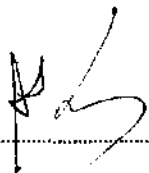
No se han llevado a cabo estudios específicos de interacción con formoterol.

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

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

Cuando se administra formoterol a pacientes que son tratados con inhibidores MAO (incluyendo agentes con propiedades similares tal como furazolidona o procarbazona) o antidepresivos tricíclicos se debe tener cuidado, ya que el efecto de los estimulantes β_2 en el sistema cardiovascular puede aumentarse.

La administración concomitante de L-Dopa, L-tiroxina, oxitocina y alcohol puede influenciar de manera negativa la tolerancia cardíaca hacia los simpaticomiméticos β_2 . Los betabloqueantes (incluyendo las gotas oftálmicas), especialmente aquellos que son no selectivos, pueden debilitar el efecto del formoterol o incluso tener un efecto antagonista.



GERMAN D. PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

PROYECTO DE PROSPECTO

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

La hipocaliemia puede resultar de la terapia agonista β_2 y se puede potenciar por medio del tratamiento concomitante con derivados de la xantina, mineralocorticosteroides y diuréticos.

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

Embarazo y lactancia

No se dispone de datos clínicos sobre mujeres embarazadas para FREVIA[®]

Los datos de un estudio de desarrollo embrio-fetal en la rata, en el que se utilizó la formulación de FREVIA[®] no mostró evidencia de ningún efecto adicional de la combinación ni evidencia de ningún efecto atribuible a los excipientes en el roedor.

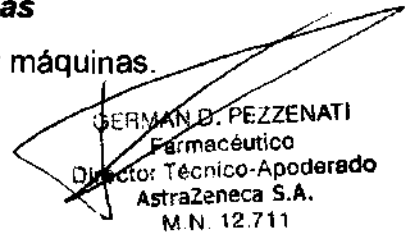
Los estudios en animales realizados con budesonida han mostrado efectos no deseados en el desarrollo fetal. Por el contrario, no se observó un riesgo aumentado de malformaciones en mujeres embarazadas con el uso clínico. En los estudios de reproducción en animales el formoterol ha mostrado riesgo para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

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

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

Efecto sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

FREVIA[®] no afecta la capacidad de conducir ni la de utilizar máquinas.



GERMAN D. PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

PROYECTO DE PROSPECTO

EFFECTOS ADVERSOS

Debido a que FREVIA® contiene las sustancias activas budesonida y formoterol, se puede producir el mismo tipo e intensidad de efectos adversos que los informados para estas monosustancias. No se ha observado una incidencia aumentada de reacciones adversas después de la administración concurrente de los dos compuestos. Las reacciones adversas más comunes son los efectos colaterales farmacológicamente predecibles de la terapia agonista β_2 , tal como temblores y palpitations. Estos tienden a ser leves y desaparecen dentro de los pocos días de tratamiento.

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

Infecciones

Comunes: Infecciones por Cándida en la orofaringe.

Desórdenes del Sistema Inmune

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

Desórdenes Psiquiátricos

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

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

Sistema Nervioso Central

Comunes: dolor de cabeza, temor

Ocasionales: náuseas, mareos.

Muy poco frecuentes: sabor amargo después del uso de la budesonida.

En casos aislados: alteraciones del gusto.

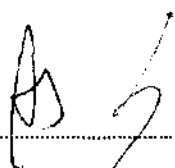
Sistema Cardiovascular

Comunes: palpitations.

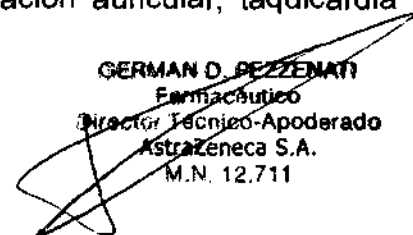
Ocasionales: taquicardia

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

Muy poco frecuentes: angina de pecho.



GERMAN D. PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711



PROYECTO DE PROSPECTO

En casos aislados: variaciones en la presión sanguínea.

Sistema Musculoesquelético

Ocasionales: calambres musculares, mialgia.

Trastornos respiratorios

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

Muy poco frecuentes: broncoespasmo paradójal.

Trastornos de la piel

Poco frecuentes: Hematomas en la piel.

Metabolismo

Muy poco frecuentes: hipocaliemia.

En casos aislados: hiperglucemia.

El tratamiento con simpaticomiméticos β_2 puede dar como resultado un aumento en los niveles sanguíneos de insulina, ácidos grasos libres, glicerol y cuerpos cetónicos.

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

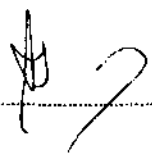
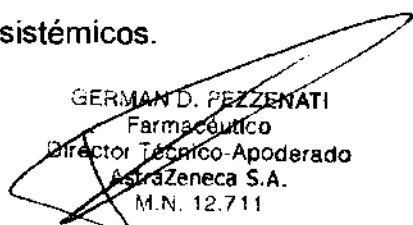
SOBREDOSIS

Budesonida

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

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

GERMAN D. PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711



PROYECTO DE PROSPECTO

Formoterol.

Una sobredosis de formoterol conduciría probablemente a efectos que son típicos de los agonistas β_2 adrenérgicos : temblores, cefalea, náuseas, vómitos, palpitaciones, taquicardia así como también hipotensión, acidosis metabólica, hipocaliemia e hiperglucemia. El tratamiento de soporte y sintomático se puede indicar en caso de una sobredosis. Una dosis de 90 μg administrada durante tres horas en pacientes con obstrucción bronquial aguda no originó preocupaciones sobre la seguridad.

En la sobredosis severa:

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

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

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

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

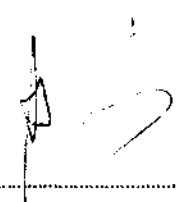
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

INSTRUCCIONES DE USO

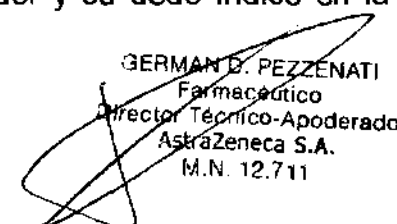
Cuando el inhalador es nuevo o no se ha utilizado durante más de una semana, prepare el inhalador accionándolo dos veces en el aire.

Uso:

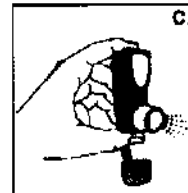
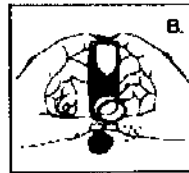
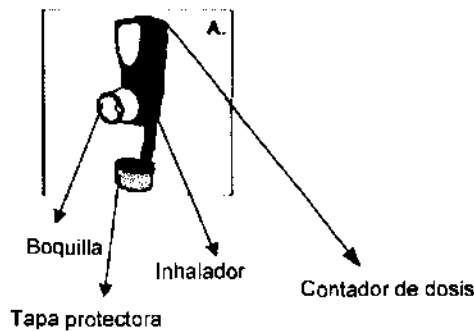
- 1) Agite el inhalador suavemente para mezclarlo.
- 2) Retire la tapa protectora de la boquilla (Figura A). El envase debe mantenerse vertical, utilizando su dedo pulgar en la base del inhalador y su dedo índice en la parte superior como se muestra en la Figura B o C.



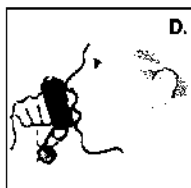
GERMAN D. PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711



PROYECTO DE PROSPECTO



3) Espire profundamente, luego coloque la boquilla en la boca y cierre sus labios alrededor (no morder la boquilla) (Ver Figura D).



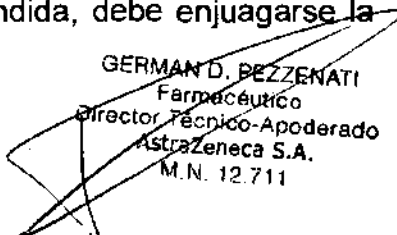
- 4) Inclíne su cabeza ligeramente hacia atrás, mientras inspira lenta y profundamente, presione el envase firmemente para liberar la medicación. Continúe inspirando.
- 5) Mantenga la respiración lo máximo que sea confortable. Retire el inhalador, no presione más el envase.
- 6) Si necesita más de una inhalación, repita los pasos 3,4,5.
- 7) Vuelva a colocar la tapa protectora de la boquilla.
- 8) Al finalizar la administración del medicamento, enjuague su boca con agua para eliminar cualquier remanente de medicación.

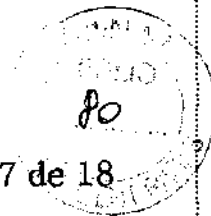
Cuidado regular de la boquilla:

Para limpieza, se debe retirar la tapa protectora, y se debe limpiar la boquilla por fuera y por dentro con un paño seco. No coloque el inhalador en el agua. Limpie por lo menos una vez por semana.

Para minimizar el riesgo de infección orofaríngea por Candida, debe enjuagarse la boca con agua después de inhalar la dosis prescrita

GERMAN D. PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711

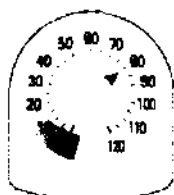




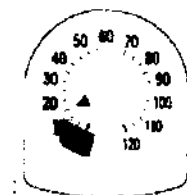
PROYECTO DE PROSPECTO

¿Cuándo reemplazar el inhalador?

- el contador en la parte superior del inhalador le indica cuantas inhalaciones (actuaciones) restan en el envase. El envase contiene 120 inhalaciones (actuaciones) cuando esta lleno.
- cada vez que usted se administra una inhalación, o libera una actuación, la flecha del contador se mueve hacia el 0.



- cuando la flecha se posiciona en el área amarilla, esto significa que quedan aprox. 20 inhalaciones (actuaciones).
- Cuando la flecha alcanza el 0, usted debe comenzar a utilizar un nuevo inhalador. Puede ocurrir que usted no aprecie que el inhalador esta vacío y pensar que quedan inhalaciones dentro del envase. Sin embargo usted no se estará administrado la cantidad suficiente de medicación si continua utilizándolo.



PRESENTACIÓN

Envase (inhalador) conteniendo 120 inhalaciones.

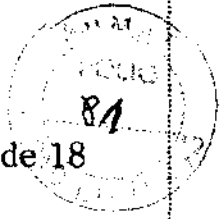
CONSERVACIÓN

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

El envase contiene un líquido presurizado. No se debe exponer a temperaturas por encima de los 50°C, o ser dañado, o abierto con fuerza o quemado.

El paciente puede utilizar el producto una vez abierto durante un periodo de hasta 3 meses.

GERMAN D. PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711



PROYECTO DE PROSPECTO

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54.881

Elaborado en AstraZeneca Dunkerque Production, Francia.


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

Teléfono: 0800 333 1247

Director Técnico: Dr. Germán D. Pezzenati

Fecha de última revisión: 2-09 (Swiss CPP 005307)

Disposición ANMAT Nro. XXXX-XX


GERMÁN D. PEZZENATI
Farmacéutico
Director Técnico-Apoderado
AstraZeneca S.A.
M.N. 12.711