



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

DISPOSICIÓN N°

1923

BUENOS AIRES, 05 MAR 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015175-14-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para las Especialidades Medicinales denominadas NEUMOTEROL PEDIATRICO / BUDESONIDE - FORMOTEROL FUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS CON POLVO PARA INHALAR, BUDESONIDE MICRONIZADO 100 mcg - FORMOTEROL FUMARATO DIHIDRATO MICRONIZADO (equivalente a 6 mcg de formoterol fumarato) 6,268 mcg y NEUMOTEROL 200 - NEUMOTEROL 400 / BUDESONIDE - FORMOTEROL FUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS CON POLVO PARA INHALAR, NEUMOTEROL 200: BUDESONIDE MICRONIZADO 200 mcg - FORMOTEROL FUMARATO DIHIDRATO MICRONIZADO (equivalente a 6 mcg de formoterol fumarato) 6,268 mcg, NEUMOTEROL 400: BUDESONIDE MICRONIZADO 400 mcg - FORMOTEROL FUMARATO



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

DISPOSICIÓN N°

**1923**

DIHIDRATO MICRONIZADO (equivalente a 12 mcg de formoterol fumarato) 12,536 mcg; aprobadas por Certificado N° 49.588.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 251 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para las Especialidades Medicinales denominadas



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

DISPOSICIÓN N°

**1923**

NEUMOTEROL PEDIATRICO / BUDESONIDE - FORMOTEROL FUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS CON POLVO PARA INHALAR, BUDESONIDE MICRONIZADO 100 mcg - FORMOTEROL FUMARATO DIHIDRATO MICRONIZADO (equivalente a 6 mcg de formoterol fumarato) 6,268 mcg y NEUMOTEROL 200 - NEUMOTEROL 400 / BUDESONIDE - FORMOTEROL FUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS CON POLVO PARA INHALAR, NEUMOTEROL 200: BUDESONIDE MICRONIZADO 200 mcg - FORMOTEROL FUMARATO DIHIDRATO MICRONIZADO (equivalente a 6 mcg de formoterol fumarato) 6,268 mcg, NEUMOTEROL 400: BUDESONIDE MICRONIZADO 400 mcg - FORMOTEROL FUMARATO DIHIDRATO MICRONIZADO (equivalente a 12 mcg de formoterol fumarato) 12,536 mcg; aprobada por Certificado N° 49.588 y Disposición N° 2018/01, propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., cuyos textos constan de fojas 34 a 75, 106 a 150, para los prospectos y de fojas 184 a 213, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2018/01 los prospectos autorizados por las fojas 34 a 47 y 106 a 120 y la información para el paciente autorizada por las fojas 184 a 193, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

DISPOSICIÓN N° **1923**

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 49.588 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-015175-14-9

DISPOSICIÓN N° **1923**

Jfs

  
Dr. FEDERICO KASKI  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



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

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**1923**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.588 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: NEUMOTEROL PEDIATRICO / BUDESONIDE - FORMOTEROL FUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS CON POLVO PARA INHALAR, BUDESONIDE MICRONIZADO 100 mcg - FORMOTEROL FUMARATO DIHIDRATO MICRONIZADO (equivalente a 6 mcg de formoterol fumarato) 6,268 mcg y NEUMOTEROL 200.- NEUMOTEROL 400 / BUDESONIDE - FORMOTEROL FUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS CON POLVO PARA INHALAR, NEUMOTEROL 200: BUDESONIDE MICRONIZADO 200 mcg - FORMOTEROL FUMARATO DIHIDRATO MICRONIZADO (equivalente a 6 mcg de formoterol fumarato) 6,268 mcg, NEUMOTEROL 400: BUDESONIDE MICRONIZADO 400 mcg - FORMOTEROL FUMARATO DIHIDRATO MICRONIZADO (equivalente a 12 mcg de formoterol fumarato) 12,536 mcg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2018/01.



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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 5408/11 (prospectos).	Prospectos de fs. 34 a 75, 106 a 150, corresponde desglosar de fs. 34 a 47 y 106 a 120. Información para el paciente de fs. 184 a 213, corresponde desglosar de fs. 184 a 193.

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., Titular del Certificado de Autorización N° 49.588 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de...**05 MAR 2015**.....

Expediente N° 1-0047-0000-015175-14-9

DISPOSICIÓN N° **1923**

Jfs

  
**Dr. FEDERICO KASKI**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

1923



## INFORMACION PARA PACIENTES

**NEUMOTEROL 200 - 400**  
**NEUMOTEROL PEDIATRICO**  
**Budesonide/Formoterol Fumarato**  
**Cápsulas con polvo para inhalar**

Vea el prospecto de NEUMOTEROL 200- 400 o NEUMOTEROL PEDIATRICO que acompaña el medicamento antes de comenzar a utilizar el producto y cada vez que obtenga un nuevo envase. Es posible que haya información nueva. Este folleto responde algunas preguntas comunes sobre NEUMOTEROL, no contiene toda la información disponible. Este folleto no reemplaza la consulta con el médico acerca de la enfermedad o el tratamiento. Todos los medicamentos tienen beneficios y riesgos, su médico ha evaluado los riesgos frente a los beneficios esperados para Usted al utilizar este medicamento. Si Usted tiene alguna preocupación acerca del uso de este medicamento, consulte con su médico. Conserve este prospecto junto con el producto, es posible que necesite volver a leerlo.

### ¿Qué es NEUMOTEROL?

NEUMOTEROL es un medicamento de venta bajo receta con acción antiinflamatoria bronquial y broncodilatadora que está indicado en el tratamiento habitual del asma o de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cuando es adecuado combinar un corticoide inhalado y un agonista beta-2 de acción larga.

NEUMOTEROL contiene dos ingredientes activos en una sola cápsula: budesonide y formoterol. El budesonide pertenece al grupo de medicamentos llamados corticosteroides, actúa directamente sobre las vías respiratorias para reducir la inflamación. El formoterol pertenece a un grupo de medicamentos llamados beta-2 agonistas, abre las vías respiratorias para ayudarlo a respirar con mayor facilidad.

**Asma:** el asma es una enfermedad en la que las vías respiratorias de los pulmones se estrechan y se inflaman, por lo que es difícil respirar. Esto puede ser debido a una alergia a los ácaros del polvo, el humo, la contaminación del aire u otros factores que irritan los pulmones. El budesonide en NEUMOTEROL ayuda a mejorar su condición y previene los ataques de asma por lo que es necesario tomarlo con regularidad. El formoterol ayuda a respirar más fácilmente. El uso regular de NEUMOTEROL le ayudará a prevenir ataques de asma y hará más fácil su respiración.

**Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC):** es una enfermedad pulmonar que incluye bronquitis crónica y enfisema, a menudo se produce un estrechamiento permanente y una persistente inflamación de las vías respiratorias. Los síntomas pueden incluir dificultad para respirar (disnea o sibilancias), tos y aumento del esputo. NEUMOTEROL le ayudará a controlar los síntomas de la EPOC.

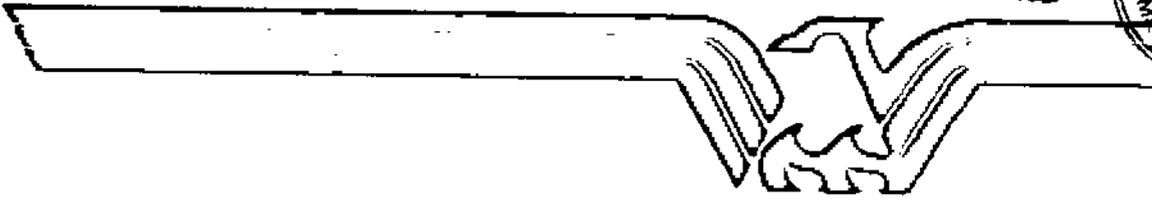
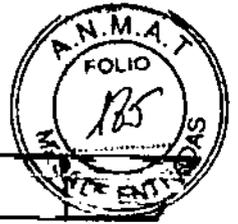
Si Usted tiene dudas o preguntas acerca de por qué le han recetado NEUMOTEROL, consulte con su médico. Su médico puede haberle recetado NEUMOTEROL por otra razón. NEUMOTEROL no es adictivo. Este medicamento se vende con receta de su médico.

### ¿Quiénes no deben utilizar NEUMOTEROL?



Farm. Romina V. Fard  
Directora Técnica/MP 19789  
APODERADA  
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

1923



**PHOENIX**

No utilice NEUMOTEROL si Usted es alérgico a alguno de sus ingredientes o a la lactosa. La lista completa de ingredientes de NEUMOTEROL se encuentra al final de este folleto. Algunos de los síntomas de una reacción alérgica pueden incluir: erupción cutánea, picazón o ronchas en la piel, falta de aliento, sibilancias o dificultad para respirar, hichazón de la cara, labios, lengua u otras partes del cuerpo. No administrar NEUMOTEROL 200 o 400 a menores de 12 años, a menos que esté indicado por el médico del niño. No se recomienda el uso de NEUMOTEROL 200/400 EN NIÑOS MENORES DE 12 AÑOS. No use NEUMOTEROL después de la fecha de vencimiento que está impresa en el envase o si el envase está dañado o roto. Si Usted no está seguro de comenzar el tratamiento, consulte con su médico.

**Antes de usar el medicamento**

**Si Usted tiene asma, consulte con su doctor si tiene alguna pregunta sobre el tratamiento de su enfermedad.**

Su doctor debe darle un plan de tratamiento personal para ayudarlo a controlar su asma. Este tratamiento incluirá los medicamentos que Usted deberá tomar regularmente para controlar su asma, como así también los que deberá utilizar para aliviar los ataques repentinos de asma. Su médico podrá indicarle NEUMOTEROL tanto para prevenir como para aliviar los síntomas.

**Infórmele a su médico si Usted tiene alergias a otros medicamentos, alimentos, conservantes o colorantes. Dígale a su médico si tiene o ha tenido alguna de las siguientes condiciones médicas:**

- Problemas de las tiroides
- Diabetes
- Problemas cardíacos
- Problemas del hígado
- Tuberculosis (TB)
- Bajos niveles de potasio en sangre

Podría no ser seguro para Usted utilizar NEUMOTEROL si Usted tiene, o ha tenido, cualquiera de estas condiciones.

**Infórmele a su médico si actualmente tiene una infección.**

Si Usted usa NEUMOTEROL mientras tiene una infección, el medicamento puede ocultar algunos signos de la infección. Esto puede llevar a pensar, erróneamente, que Usted está mejor o que no es grave su afección.

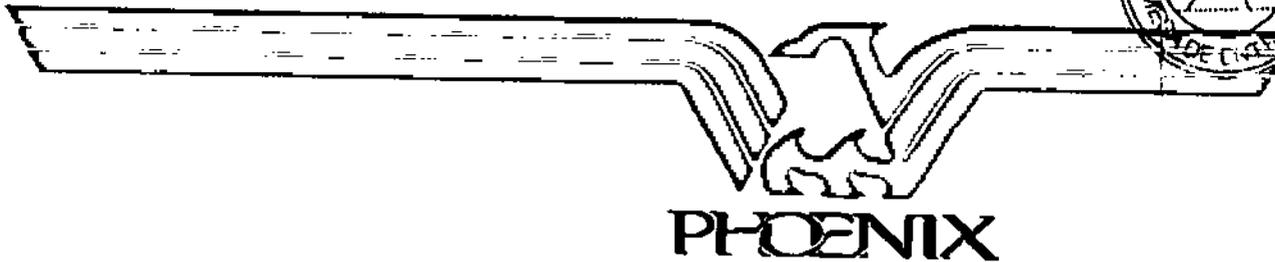
**Infórmele a su médico si Usted está embarazada, o planea estar embarazada, o está amamantando.**

Su médico discutirá los posibles riesgos y beneficios del uso de NEUMOTEROL durante el embarazo y la lactancia.

**Si Usted no informó a su médico cualquiera de los eventos anteriores, comuníquese con su doctor antes de empezar a usar NEUMOTEROL.**



Farm. Romina V. Farrú  
Directora Técnica/MP 19789  
APODERADA  
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.



### Uso de otros medicamentos

Infórmele a su médico si Usted está tomado o planea tomar cualquier otro medicamento, incluyendo los venta libre, los suplementos dietarios y los productos a base de hierbas.

Algunos medicamentos pueden interferir con NEUMOTEROL, estos incluyen:

- Medicamentos usados para tratar problemas cardiacos o la presión arterial alta, como los beta-boqueantes, diuréticos y antiarrítmicos (disopiramida, procainamida y quinidina).
- Medicamentos usados para el tratamiento del glaucoma como los beta bloqueantes.
- Medicamentos usados para el tratamiento de la depresión u otros desórdenes del estado de ánimo o mentales como los antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoamina oxidasa y fenotiazinas.
- Medicamentos para la fiebre del heno, tos, resfriados y la secreción nasal como los antihistamínicos.
- Medicamentos utilizados para tratar infecciones fúngicas (hongos), por ej. ketoconazol).
- Derivados de la xantina (por ej. teofilina) que son una clase de medicamentos usados para el tratamiento del asma y la EPOC

Estos medicamentos pueden ser afectados por NEUMOTEROL o pueden afectar su efecto. Es probable que Usted necesite diferentes dosis de su medicamento o que tenga que utilizar medicamentos distintos. Su médico le aconsejará, él tiene mayor información sobre los medicamentos que Usted podrá utilizar o que deberá evitar mientras usa NEUMOTEROL.

### ¿Cómo utilizar NEUMOTEROL?

Siga cuidadosamente todas las instrucciones dadas por su médico.

Puede ser que las instrucciones difieran de la información contenida en este prospecto. Cada envase de NEUMOTEROL contiene un folleto de instrucciones que le informa la forma correcta de utilizar el producto. Por favor léalo cuidadosamente.

Si no está seguro de cómo utilizar el aplicador, pregúntele a su médico cómo hacerlo.

### ¿Cuál es la dosis de NEUMOTEROL?

Si está utilizando NEUMOTEROL 200 – 400

#### Asma

NEUMOTEROL no está recomendado en el tratamiento inicial del asma. La dosis de los componentes de NEUMOTEROL debe ser individualizada y ajustarse a la gravedad de la enfermedad. Esto debe tenerse en cuenta no sólo cuando se inicie el tratamiento de combinación sino también cuando se ajuste la dosis de mantenimiento. Es decir, si un paciente precisa una combinación de dosis distintas a las contenidas en el inhalador de la combinación, se le debe prescribir dosis apropiadas de agonistas  $\beta_2$  y/o corticoides en inhaladores individuales.

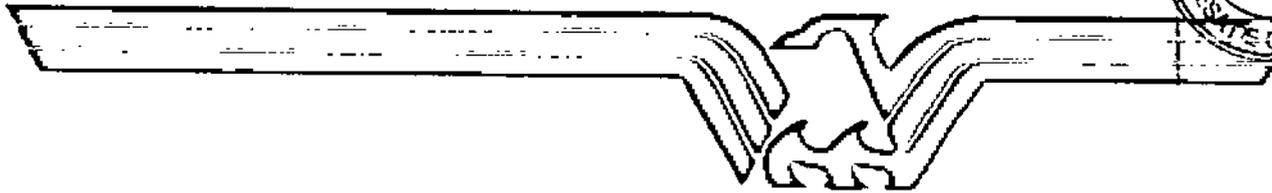
#### NEUMOTEROL 200

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



Farm. Romina V. Ferrú  
Directora Técnica/MP 19789  
APODERADA  
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

1923



**PHOENIX**

Existen dos formas de tratamiento con NEUMOTEROL 200:

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

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

**A. NEUMOTEROL 200 como tratamiento de mantenimiento**

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

Dosis recomendadas

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

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

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

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

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

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

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

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

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

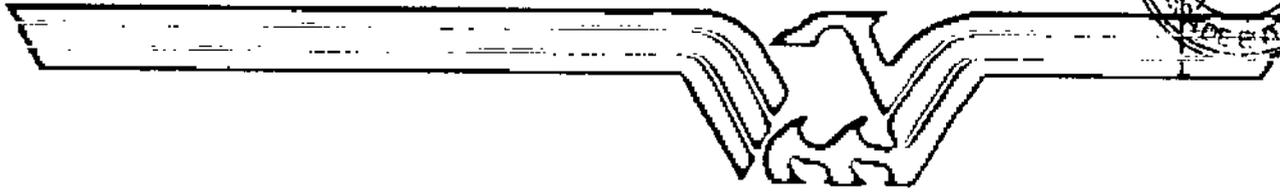
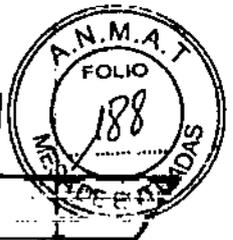
En los pacientes que utilicen con frecuencia un número elevado de inhalaciones a demanda de NEUMOTEROL 200, se necesita realizar una estrecha monitorización de las reacciones adversas relacionadas con la dosis.

Dosis recomendadas

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

  
Patricia Romina V. Farrú  
Directora Técnica N°P 19789  
APODERADA  
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

19231



# PHOENIX

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

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

## NEUMOTEROL 400

### Dosis recomendadas

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

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

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

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

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

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

## EPOC

### NEUMOTEROL 200

#### Dosis recomendadas

*Adultos:* 2 inhalaciones, dos veces al día.

### NEUMOTEROL 400

#### Dosis recomendadas

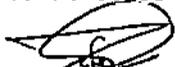
*Adultos:* 1 inhalación, dos veces al día.

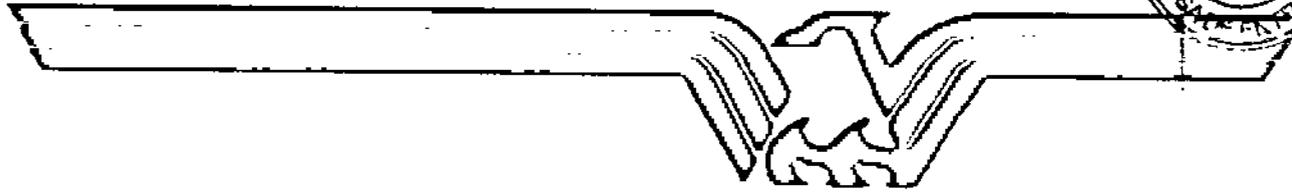
## **Si está utilizando NEUMOTEROL PEDIATRICO**

### Asma

NEUMOTEROL no está recomendado en el tratamiento inicial del asma. La dosis de los componentes de NEUMOTEROL debe ser individualizada y ajustarse a la gravedad de la enfermedad. Esto debe tenerse en cuenta no sólo cuando se inicie el tratamiento de combinación sino también cuando se ajuste la dosis de mantenimiento. Es decir, si un paciente precisa una combinación de dosis distintas a las contenidas en el inhalador de la combinación, se le debe prescribir dosis apropiadas de agonistas  $\beta_2$  y/o corticoides en inhaladores individuales.

La dosis debería ajustarse a la dosis mínima necesaria para mantener un control efectivo de los síntomas. El médico deberá evaluar periódicamente a los pacientes de tal forma que la dosis de NEUMOTEROL administrada sea siempre la óptima. Cuando se mantenga el control de los síntomas

  
 Farm. Domina V. Ferrú  
 Directora Técnica/MP 19789  
 APODERADA  
 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.



## PHOENIX

a largo plazo con la dosis mínima recomendada, el siguiente paso sería probar una monoterapia de corticosteroide inhalado.

Existen dos formas de tratamiento con NEUMOTEROL:

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

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

### **A. NEUMOTEROL como tratamiento de mantenimiento:**

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

#### Dosis recomendadas

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

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

**Niños (a partir de 6 años):** 2 inhalaciones de la formulación pediátrica, dos veces al día.

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

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

**Niños menores de 6 años:** NEUMOTEROL no está recomendado en niños menores de 6 años de edad.

### **B. NEUMOTEROL como tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas:**

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

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

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

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

#### Dosis recomendadas

**Adultos (a partir de 18 años):** la dosis de mantenimiento recomendada es de 2 inhalaciones al día, administradas como una inhalación por la mañana y otra por la noche, o bien como 2 inhalaciones por la mañana o por la noche. En respuesta a los síntomas, los pacientes realizarán 1 inhalación



Farm. Romina V. Fattó  
Directora Técnica #MP 19789  
APODERADA  
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

11923



extra a demanda. Si los síntomas persisten pasados unos minutos, se realizará otra inhalación adicional. No se deberán realizar más de 6 inhalaciones de una sola vez.

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

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

***Si se olvida de usar el medicamento***

**Si olvida una dosis de NEUMOTEROL, tome la dosis tan pronto como lo recuerde.**

**No use una dosis doble para compensar la dosis que olvidó.**

**Esto puede aumentar la posibilidad de efectos secundarios no deseados.**

Si Usted está usando NEUMOTEROL para aliviar sus síntomas, consulte a su doctor sobre el uso correcto del medicamento. Si Usted no recuerda cómo se usa el medicamento, consulte a su médico.

***¿Durante cuánto tiempo se usa el medicamento?***

**Use NEUMOTEROL todos los días, incluso si Usted se siente bien.**

**NEUMOTEROL ayuda al control de su asma o EPOC, pero no lo cura.**

**Mantenga el uso del medicamento durante todo el tiempo que le indicó su doctor. No deje de usarlo a menos que su médico se lo indique.**

***Si Usted toma mayor cantidad del medicamento (Sobredosis)***

**Si Usted u otra persona piensa que puede haber usado una dosis mayor de NEUMOTEROL a la indicada por el médico, aún cuando no haya signos de malestar o intoxicación, llame inmediatamente a su médico, concurra la hospital más cercano o comuníquese con los**

**Centros de Toxicología:**

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

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

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

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

**Es posible que requiera atención médica urgente.**

Si ha utilizado una dosis mayor de NEUMOTEROL Usted puede sentirse enfermo, tener vómitos, sentir latidos del corazón rápidos e irregulares, dolor de cabeza, temblor, sensación de temblor, agitación, tensión, inquietud, excitación o insomnio.

***Mientras Usted está utilizando NEUMOTEROL***

**Usted debe saber:**

**Si Usted tiene un tratamiento para el asma que haya acordado con su doctor, debe seguirlo estrictamente en todo momento.**

Farm. Romina V. Farrú  
Directora Técnica/MP 19789  
APODERADA  
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

1923



**Siga utilizando NEUMOTEROL durante todo el tiempo que le indique su médico, incluso si se siente bien.**

**Visite regularmente a su médico para asegurarse que su asma o EPOC no haya empeorado. Tenga a mano su medicación de rescate en todo momento.**

Siga el consejo de su médico.

Enjuague su boca con agua luego de cada inhalación de NEUMOTEROL. Si no lo hace probablemente desarrolle aftas en la boca. No tendrá necesidad de enjuagar su boca si ocasionalmente debe tomar una dosis extra de NEUMOTEROL para aliviar los síntomas del asma.

**Infórmeles a otros doctores, dentistas o farmacéuticos que Usted está utilizando NEUMOTEROL.**

**Si usted queda embarazada mientras utiliza NEUMOTEROL; infórmele a su doctor.**

***Cosas que NO debe hacer***

**No tome ningún medicamento para su asma o EPOC sin consultar con su médico.**

**No le dé NEUMOTEROL a cualquier otra persona, incluso si ella tiene las mismas condiciones que Usted.**

**No utilice NEUMOTEROL para tratar cualquier otra enfermedad a menos que su médico se lo indique.**

**No interrumpa el uso de NEUMOTEROL sin consultar con su médico.**

***Para tener en cuenta***

**Tenga cuidado al conducir o manejar maquinaria hasta que sepa cómo lo afecta NEUMOTEROL**

Al iniciar el tratamiento, NEUMOTEROL puede causar mareos, aturdimiento, cansancio o somnolencia en algunas personas.

***Efectos secundarios***

**Infórmele inmediatamente a su doctor si usted no se siente bien mientras usa NEUMOTEROL.**

Todos los medicamentos pueden tener efectos secundarios, a veces son serios pero la mayor parte de las veces no lo son. Es posible que Usted necesite tratamiento médico si Usted presenta algún efecto secundario.

**No se alarme por esta lista de posibles efectos secundarios. Usted puede no experimentar ninguno de ellos.**

**Consulte con su médico cualquier duda que tenga.**

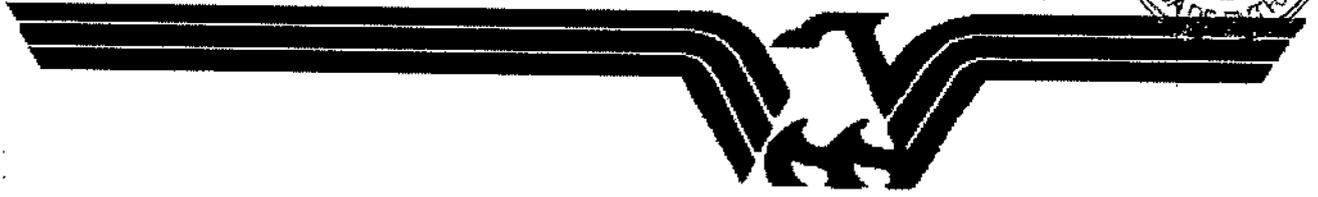
Si Usted experimenta efectos secundarios, no suspenda el uso de NEUMOTEROL sin antes consultar con su médico.

**Infórmele a su médico si nota cualquiera de las siguientes situaciones:**

- Dolor, color amarillento, aftas en la boca
- Voz ronca
- Irritación de la lengua y boca
- Tos

Farm. Romina V. Fartú  
Directora Técnica /MP 19789  
APODERADA  
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

1.9 2 3



**PHOENIX**

- Estos efectos es menos probable que ocurran si Usted se enjuaga la boca con agua luego de cada inhalación de dosis de NEUMOTEROL.
- Temblor o inestabilidad
- Estado de ansiedad, nerviosismo, inquietud o malestar
- Frecuencia cardíaca rápida o irregular, palpitaciones
- Dolor en el pecho
- Dolor de cabeza
- Sensación de mareo o vértigo
- Sed
- Sabor desagradable en la boca
- Náuseas (sensación de malestar)
- Diarrea
- Dificultad para dormir
- Espasmos musculares o calambres
- Erupción cutánea
- Cansancio
- Aumento de peso
- Hematomas

Estos efectos secundarios son generalmente leves.

**Infórmele inmediatamente a su doctor si Usted experimenta alguno de las siguientes situaciones:**

- Dificultad para respirar o empeoramiento de sus problemas respiratorios
- Inflamación de la cara, labios, lengua u otras partes del cuerpo
- Rash severo
- Cambios en el estado de ánimo

Estos pueden ser efectos secundarios serios. Usted podría necesitar atención médica urgente. Los efectos secundarios serios son raros.

**Infórmele a su doctor si observa cualquier otra cosa que le provoque malestar.**

En algunos pacientes pueden aparecer otros efectos secundarios de los listados antes. Algunos efectos secundarios (por ejemplo cambios en el azúcar en sangre) solo pueden verse cuando su doctor hace análisis periódicos para comprobar su progreso.

#### **Después de usar NEUMOTEROL**

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

#### **Conservación**

Conservar el medicamento a temperaturas de hasta 30 °C

Mantenga NEUMOTEROL y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

El presente folleto resume la información acerca de NEUMOTEROL, si desea tener mayor información consulte a su médico.



Farm. Romina V. Farrú  
Directora Técnica/MP19789  
APODERADA  
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

1923



**¿Cuáles son los ingredientes de NEUMOTEROL?**

Cada cápsula con polvo para inhalar de **NEUMOTEROL 200** contiene:

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

**Ingredientes inactivos:** lactosa monohidrato micronizada 3,010 mg, lactosa monohidrato cristalina 16,770 mg.

Cada cápsula con polvo para inhalar de **NEUMOTEROL 400** contiene:

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

**Ingredientes inactivos:** lactosa monohidrato micronizada 2,980 mg, lactosa monohidrato cristalina 16,590 mg.

Cada cápsula con polvo para inhalar de **NEUMOTEROL PEDIATRICO** contiene:

**Ingredientes activos:** Budesonide micronizado 100 mcg, formoterol fumarato dihidrato micronizado (equivalente a 6 mcg de formoterol fumarato) 6,268 mcg.

**Ingredientes inactivos:** lactosa monohidrato micronizada 3,030 mg, lactosa monohidrato cristalina 16,860 mg.

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

Directora Técnica: Romina Farrú -Farmacéutica.

Laboratorios PHOENIX S. A. I. C. y F.

Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809 (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires

e-mail: [info@phoenix.com.ar](mailto:info@phoenix.com.ar)

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

*"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".*

Fecha de la última revisión: ..... – Disp. N° .....

Farm. Romina V. Farrú  
Directora Técnica /MP 19789  
APODERADA  
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

1923



PROYECTO DE PROSPECTO

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

Industria Argentina  
Venta bajo receta

**Fórmula**

Cada cápsula con polvo para inhalar de NEUMOTEROL 200 contiene:  
Budesonide micronizado 200 mcg, formoterol fumarato dihidrato micronizado (equivalente a 6 mcg de formoterol fumarato) 6,268 mcg.  
Excipientes: lactosa monohidrato micronizada 3,010 mg, lactosa monohidrato cristalina 16,770 mg.

Cada cápsula con polvo para inhalar de NEUMOTEROL 400 contiene:  
Budesonide micronizado 400 mcg, formoterol fumarato dihidrato micronizado (equivalente a 12 mcg de formoterol fumarato) 12,536 mcg.  
Excipientes: lactosa monohidrato micronizada 2,980 mg, lactosa monohidrato cristalina 16,590 mg.

**Acción terapéutica**

Antiinflamatorio bronquial, broncodilatador.  
Código ATC: R03BA02 / R03AK07.

**Indicaciones**

NEUMOTEROL 200 – NEUMOTEROL 400 está indicado en el tratamiento habitual del asma, cuando es adecuado combinar un corticoide inhalado y un agonista  $\beta_2$  de acción larga:

- pacientes que no estén controlados adecuadamente con corticoides inhalados y con agonistas  $\beta_2$  de acción corta inhalados "a demanda".
- pacientes que estén adecuadamente controlados con corticoides inhalados y con agonistas  $\beta_2$  de acción larga.

**Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)**

El tratamiento sintomático de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) severa [VEF<sub>1</sub> (volumen espiratorio forzado) inferior al 50% de los valores normales], y un historial de exacerbaciones repetidas, que presenten síntomas significativos a pesar de encontrarse bajo tratamiento habitual con broncodilatadores de larga acción.

**Propiedades farmacológicas**

**Acción farmacológica**

**Mecanismos de acción y efectos farmacodinámicos**

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

  
Farm. Rómula V. Farrú  
Directora Técnica IMP 19789  
APODERADA  
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.



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

#### *Budesonide*

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

#### *Formoterol*

El formoterol es un agonista selectivo  $\beta_2$  adrenérgico que por vía inhalatoria produce una relajación rápida y duradera del músculo liso bronquial en pacientes con obstrucción reversible de las vías respiratorias. El efecto broncodilatador es dependiente de la dosis y se inicia a los 1-3 minutos tras la inhalación. La duración del efecto es de al menos 12 horas después de la inhalación de una dosis única.

#### *Asma*

##### Eficacia clínica del tratamiento de mantenimiento

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

El efecto de esta droga sobre la función pulmonar fue el mismo que el de la combinación libre de budesonide y formoterol y mayor que el del budesonide solo en dos estudios de 12 semanas de duración. En todos los grupos de tratamiento se utilizó un agonista  $\beta_2$  de acción corta a demanda. No se produjo ningún signo de que el efecto antiasmático se perdiera con el paso del tiempo.

En un estudio pediátrico de 12 semanas de duración realizado con 85 niños de 6-11 años, en el que se administró una dosis de mantenimiento de budesonide / formoterol fumarato (2 inhalaciones de 80/4,5 microgramos dos veces al día) y un agonista  $\beta_2$  de acción corta a demanda, se demostró una mejoría en la función pulmonar de los niños con una buena tolerancia al tratamiento en comparación con la dosis correspondiente de budesonide.

#### EPOC

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

Farm. Romina V. Farú  
Directora Técnica IMP 19789  
APODERADA  
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.



### **Farmacocinética**

#### **Absorción**

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

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

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

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

#### **Distribución**

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

#### **Metabolismo**

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

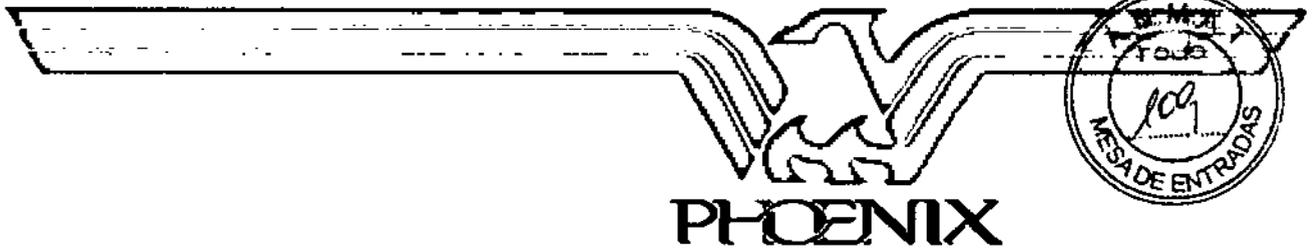
#### **Eliminación**

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

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

Dr. Romina V. Farrú  
 Farmacología Técnica / MP 19789  
 APODERADA  
 Laboratorio Phoenix S.A.I.C.F.

1923



### **Características en grupos especiales de pacientes**

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

### **Posología y modo de administración**

#### **Asma**

NEUMOTEROL no está recomendado en el tratamiento inicial del asma. La dosis de los componentes de NEUMOTEROL debe ser individualizada y ajustarse a la gravedad de la enfermedad. Esto debe tenerse en cuenta no sólo cuando se inicie el tratamiento de combinación sino también cuando se ajuste la dosis de mantenimiento. Es decir, si un paciente precisa una combinación de dosis distintas a las contenidas en el inhalador de la combinación, se le debe prescribir dosis apropiadas de agonistas  $\beta_2$  y/o corticoides en inhaladores individuales.

#### **NEUMOTEROL 200**

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

Existen dos formas de tratamiento con NEUMOTEROL 200:

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

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

#### **A. NEUMOTEROL 200 como tratamiento de mantenimiento**

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

#### **Dosis recomendadas**

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

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

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

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

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

**Niños menores de 6 años:** no está recomendado dado que la información disponible es muy limitada

  
Farm. Romina V. Farú  
Directora Técnica/MP 19789  
APODERADA  
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.



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

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

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

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

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

#### Dosis recomendadas

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

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

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

#### NEUMOTEROL 400

##### Dosis recomendadas

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

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

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

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

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

raim. Romina V. Fardó  
Directora Técnica /MP 19789  
APODERADA  
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

11923



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

#### EPOC

##### NEUMOTEROL 200

##### Dosis recomendadas

Adultos: 2 inhalaciones, dos veces al día.

##### NEUMOTEROL 400

##### Dosis recomendadas

Adultos: 1 inhalación, dos veces al día.

#### Información general

##### NEUMOTEROL 200 - NEUMOTEROL 400

##### Poblaciones especiales

No existen requisitos especiales de dosificación en ancianos.

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

#### Instrucciones sobre el uso correcto del Inhalador

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

*Nota:* Es importante instruir al paciente para que:

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

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

#### Contraindicaciones

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

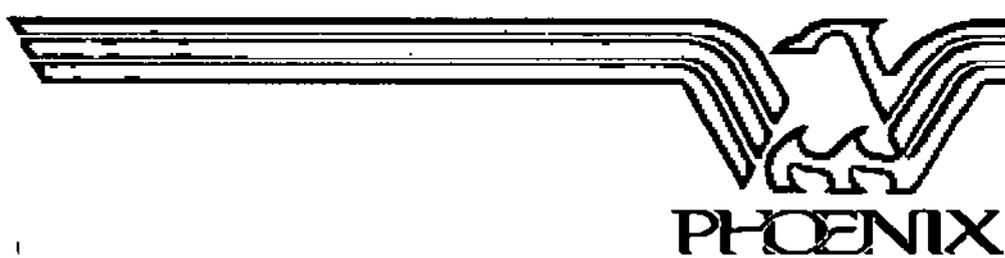
#### Advertencias y precauciones

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

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

Farm. Romina V. Fard  
Directora Técnica / MP 19789  
APODERADA

1923  
POLICIA  
112  
SECRETARÍA DE SALUD



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

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

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

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

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

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

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

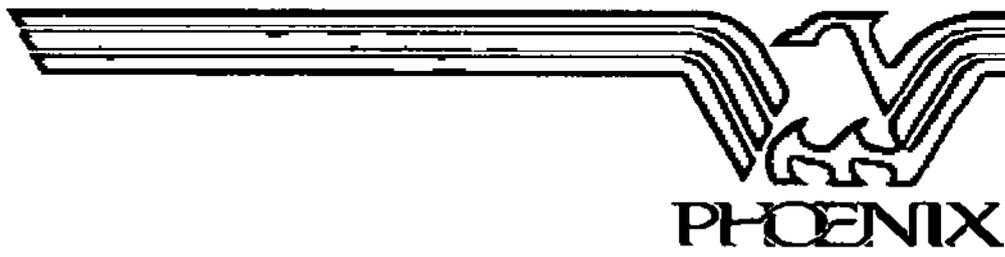
Cualquier corticoide inhalado puede producir efectos sistémicos, sobre todo cuando se prescriben dosis altas durante largos periodos de tiempo. La probabilidad es menor cuando el tratamiento se inhala que cuando se administra vía oral. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, inhibición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

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

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

  
Farm. Romina V. Fartú  
Directora Técnica / MP 19789  
APODERADA  
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

1.92



Sin embargo, se ha observado una pequeña y transitoria reducción del crecimiento inicial de aproximadamente 1 cm. Esto suele suceder durante el primer año del tratamiento.

En aquellos pacientes tratados a dosis elevadas durante períodos prolongados y con factores concomitantes de riesgo de osteoporosis, se debe prestar especial atención a los posibles efectos óseos. Los estudios a largo plazo llevados a cabo en niños con dosis diarias medias de 400 mcg (cantidad dosificada) de budesonide inhalado o en adultos con dosis diarias de 800 mcg (cantidad dosificada), no han mostrado ningún efecto significativo sobre la densidad mineral ósea. No existe información disponible de budesonide / formoterol fumarato a dosis más altas.

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

Los beneficios de una terapia con budesonide inhalado normalmente minimizan la necesidad de administrar corticoesteroides orales, aunque los pacientes que han recibido corticoides orales pueden mantener el riesgo de aparición de insuficiencia suprarrenal durante un tiempo considerable.<sup>1</sup> También se encuentran en riesgo los pacientes que en el pasado han recibido altas dosis de corticoides como medicación de urgencia o un tratamiento prolongado con dosis altas de corticoides inhalados. En tales circunstancias debe controlarse regularmente la función del eje Hipotálamo-Pituitario-Adrenal (HPA). Ante periodos de estrés o cirugía programada debe considerarse una terapia adicional con corticoides sistémicos. La rápida reducción de la dosis de esteroides puede inducir una crisis adrenal aguda. Los síntomas y signos que pueden observarse en crisis adrenales agudas son algo vagos pero pueden incluir anorexia, dolor abdominal, pérdidas de peso, cansancio, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, disminución del nivel de conciencia, convulsiones, hipotensión e hipoglucemia.

El tratamiento suplementario con esteroides sistémicos o budesonide inhalado no debe interrumpirse abruptamente.

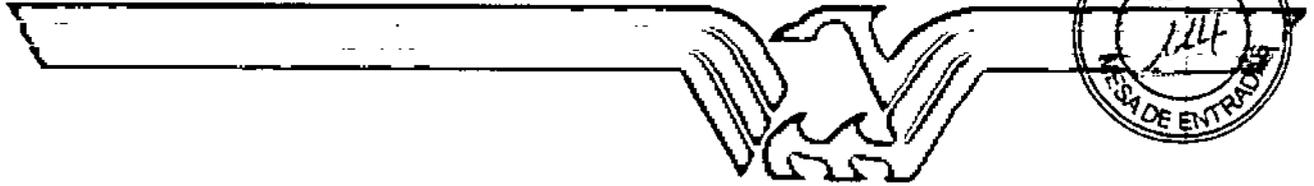
Durante la transferencia de terapia oral a NEUMOTEROL, podría observarse una menor acción sistémica que puede provocar la aparición de síntomas artríticos o alérgicos como rinitis, eczema y dolor muscular. En estas condiciones e iniciarse tratamiento específico. Se debe sospechar un efecto general insuficiente del glucocorticoide si, en raros casos, aparecen síntomas como cansancio, dolor de cabeza, náuseas y vómitos, en estos casos es necesario un aumento temporario de la dosis oral del glucocorticoide.

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

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

Budesonide / formoterol fumarato debe administrarse con precaución en pacientes con tirotoxicosis, feocromocitoma, diabetes mellitus, hipocalcemia no tratada, miocardiopatía obstructiva hipertrófica, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión arterial grave, aneurisma u otras alteraciones

Farm. Romina V. Farfú  
Directora Técnica (MP 19769)  
APODERADA  
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.



# PHOENIX

cardiovasculares graves, tales como cardiopatía isquémica, taquiarritmias o insuficiencia cardíaca grave.

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

En pacientes con tuberculosis pulmonar latente o activa, o infecciones fúngicas o víricas de las vías respiratorias se debe reconsiderar la dosis e incluso la necesidad de corticosteroides inhalatorios. Las dosis elevadas de agonistas  $\beta_2$  pueden provocar hipopotasemias graves. El tratamiento concomitante con fármacos que pudieran inducir hipopotasemia o potenciar los efectos hipopotasémicos, como los derivados xantínicos, los esteroides y los diuréticos, puede incrementar los efectos hipopotasémicos de los agonistas  $\beta_2$ . En los casos de asma inestable, en los que el paciente debe utilizar broncodilatadores de rescate con una frecuencia variable, así como en los casos de asma grave y aguda, se debe poner especial cuidado, pues la hipoxia y otras patologías que impliquen un mayor riesgo de hipopotasemia también pueden aumentar el riesgo asociado. En tales casos, se recomienda controlar los niveles séricos de potasio. Debido al efecto hiperglucémico de los agonistas  $\beta_2$ , se recomiendan controles adicionales de la glucemia en diabéticos.

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

### **Interacciones medicamentosas**

#### *Interacciones farmacocinéticas*

Los inhibidores potentes del CYP3A4 (por ej. ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona y los inhibidores de proteasa del HIV) es probable que aumenten marcadamente los niveles plasmáticos de budesonide por lo que debe evitarse el uso concomitante. Si esto no es posible, el intervalo de tiempo entre la administración del inhibidor y budesonide deberá ser el más largo posible. El tratamiento de mantenimiento y a demanda con budesonide/formoterol no está recomendado en pacientes bajo tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A4.

El potente inhibidor del CYP3A4, ketoconazol, 200 mg una vez al día, aumenta 6 veces en promedio, los niveles plasmáticos de budesonide (dosis única de 3 mg) administrado concomitantemente, en forma oral. Cuando el ketoconazol fue administrado 12 horas después de budesonide la concentración aumentó, en promedio, solo 3 veces, demostrando que la separación de los tiempos de administración puede reducir el aumento en los niveles plasmáticos. Datos limitados sobre esta interacción de dosis altas de budesonide inhalada indican que puede ocurrir un notable aumento de los niveles plasmáticos (en promedio cuatro veces más) si se administran 200 mg de itraconazol, una vez al día, concomitantemente con budesonide inhalado (1000 ug en dosis única).

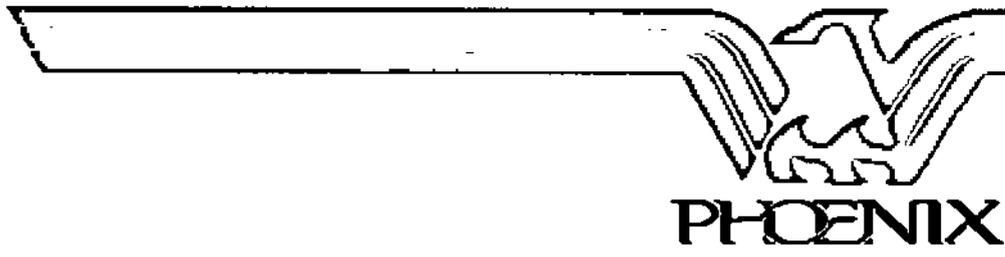
#### *Interacciones farmacodinámicas*

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

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

Farm. Romina V. Farió  
Directora Técnica/MP 10789  
APODERADA  
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

1923



Asimismo, la L-dopa, L-tiroxina, oxitocina y el alcohol pueden reducir la tolerancia cardíaca a los fármacos  $\beta_2$  simpaticomiméticos.

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

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

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

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

**Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**

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

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

**Efectos teratogénicos**

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

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

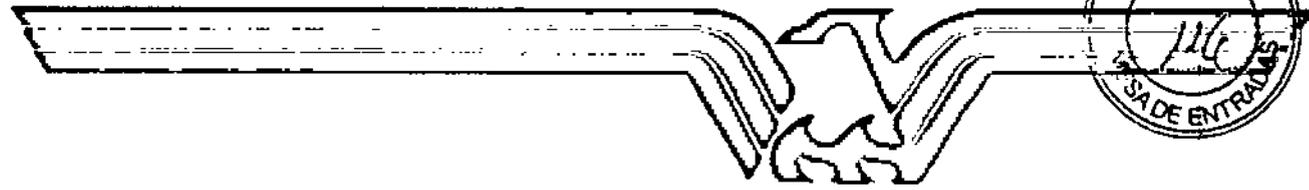
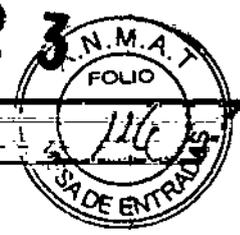
**Embarazo**

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

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

Farm. Romina V. Fardó  
Directora Técnica/MP19789  
APODERADA  
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

1923



# PHOENIX

Durante el embarazo, NEUMOTEROL, solo podrá ser usado cuando los beneficios superen el riesgo potencial. Deberá usarse la menor dosis de budesonide necesaria para mantener un adecuado control del asma.

**Lactancia**

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

**Capacidad para realizar tareas que requieran habilidades de juicio, motoras o cognitivas**

NEUMOTEROL no tiene, o es insignificante, influencia sobre la capacidad para conducir u operar maquinarias.

**Reacciones adversas**

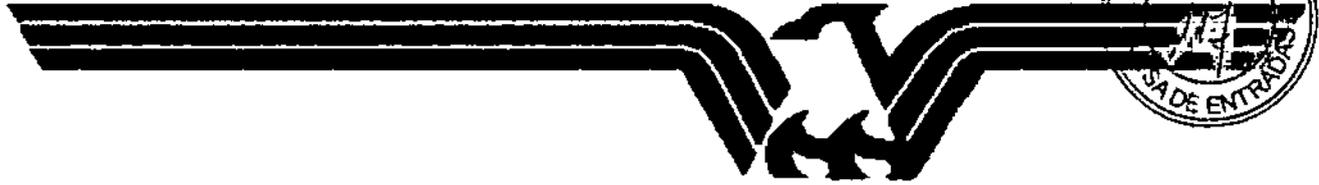
Puesto que el producto contiene budesonide y formoterol, puede presentar el mismo perfil de reacciones adversas que para estos dos fármacos. No se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas tras la administración simultánea de los dos fármacos. Las reacciones adversas más frecuentes son una extensión del efecto farmacológico de los agonistas  $\beta_2$ , como temblor y palpitations, que suelen ser leves y habitualmente desaparecen a los pocos días de iniciar el tratamiento. En un ensayo clínico de 3 años de duración con budesonide en EPOC, se observó la aparición de hematomas en la piel y neumonía con una frecuencia del 10% y 6% respectivamente, en comparación con el 4% y 3% del grupo placebo ( $p < 0,001$  y  $p < 0,01$ , respectivamente).

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

	Frecuentes	Palpitaciones.
<i>Trastornos cardíacos</i>	Poco frecuentes	Taquicardia.
	Raras	Aritmias cardíacas, como fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, extrasístoles.
	Muy raras	Angina de pecho, prolongación del intervalo QTc.
<i>Trastornos endocrinos</i>	Muy raras	Síndrome de Cushing <sup>3</sup> , supresión adrenal, retraso del crecimiento, disminución de la densidad mineral ósea.
<i>Trastornos oculares</i>	Muy raras	Cataratas y glaucoma.
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Poco frecuentes	Náuseas.
<i>Trastornos del sistema</i>	Raras	Reacciones de hipersensibilidad inmediata y

Farm. Romina V. Fartó  
 Directora Técnica/MP 10769  
 APODERADA  
 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.  
 Página 11 de 15

1923



PHOENIX

<i>Inmunológico</i>		retardada, como exantema, urticaria, prurito, dermatitis, angioedema y reacción anafiláctica.
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Frecuentes	Infecciones orofaríngeas por <i>Candida</i> . <sup>1</sup>
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Raras	Hipocalcemia.
	Muy raras	Hiper glucemia
<i>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos</i>	Poco frecuentes	Calambres musculares
	Frecuentes	Cefalea, temblor.
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Poco frecuentes	Mareo
	Muy raras	Alteraciones del gusto
	Poco frecuentes	Agresión, hiperactividad psicomotora, ansiedad, alteraciones del sueño.
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Muy raras	Depresión, alteraciones del comportamiento (principalmente en niños).
	Frecuentes	Irritación leve de garganta, tos, ronquera.
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Raras	Broncoespasmo <sup>2</sup>
	Poco frecuentes	Hematomas
<i>Trastornos vasculares</i>	Muy raras	Variaciones en la presión arterial

<sup>1</sup> La infección orofaríngea por *Candida* se debe a la deposición de la droga. Se debe advertir a los pacientes de enjuagarse la boca con agua luego de cada dosis de manera de minimizar el riesgo. La infección por *Candida* usualmente responde al tratamiento antifungal tópico, sin necesidad de discontinuar el corticosteroide inhalado. (ver *Advertencias y Precauciones*)

<sup>2</sup> Al igual que sucede con otros tratamientos inhalados, en casos muy raros se puede producir un broncoespasmo paradójico (ver apartado *Advertencias y precauciones*). El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de rápida acción y debe tratarse de inmediato. Budesonide/formoterol fumarato debe ser discontinuado inmediatamente, se debe asistir al paciente e instituir un tratamiento alternativo si es necesario. (ver *Advertencias y Precauciones*).

<sup>3</sup> Pueden ocurrir efectos sistémicos con corticosteroides inhalados, particularmente cuando se prescriben altas dosis por períodos prolongados de tiempo. La ocurrencia de estos efectos es mucho menos probable que con corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, características Cushingoides, supresión adrenal, retardo en el crecimiento de niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Puede manifestarse también un aumento de la susceptibilidad a infecciones y un deterioro en la habilidad para adaptarse al estrés. Los efectos dependen probablemente de la dosis, el tiempo de exposición, exposiciones previas o concomitantes a esteroides y a la sensibilidad individual. (ver *Advertencias y Precauciones*).

El tratamiento con agonistas  $\beta_2$  puede provocar un incremento en los niveles séricos de insulina, ácidos grasos libres, glicerol y cuerpos cetónicos.

#### **Sobredosificación**

La sobredosis de formoterol probablemente producirá los efectos típicos de los agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos: temblor, cefalea y palpaciones. Los síntomas registrados en casos aislados son

Farm. Romina V. Fardó  
 Dirección Técnica IMP 19769  
 APODERADA  
 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.



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

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

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

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

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

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

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

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

#### **Conservación**

Conservar a temperaturas de hasta 30 °C.

#### **Presentación**

NEUMOTEROL 200 se presenta en envases con 60 y 120 cápsulas con polvo para inhalar con y sin aplicador.

NEUMOTEROL 400 se presenta en envases con 60 cápsulas con polvo para inhalar con aplicador.

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

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

Directora Técnica: Romina Farrú. Farmacéutica.

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

e-mail: [info@phoenix.com.ar](mailto:info@phoenix.com.ar)

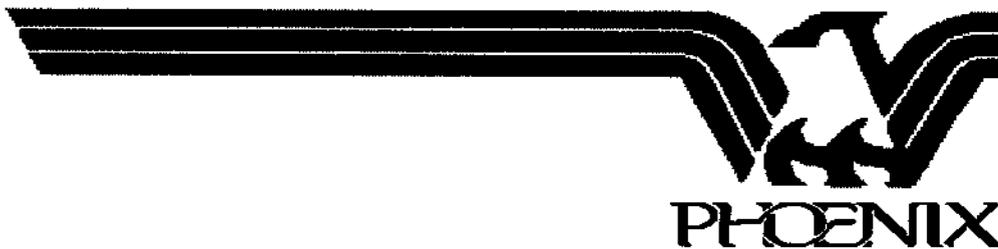
*"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".*

*"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".*

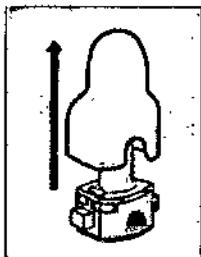
Fecha de última revisión: ...../...../..... – Disp. N° .....

NCDS V1

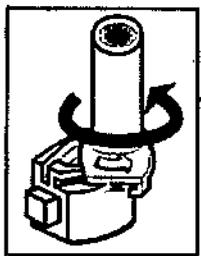
Farm. Romina V. Farrú  
Directora Técnica / MP 19789  
APODERADA  
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.



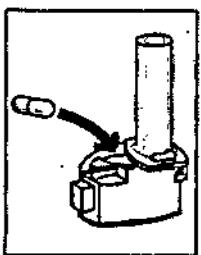
### Técnica de administración



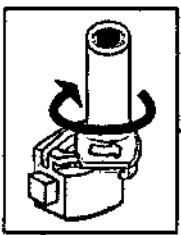
1- Quitar el capuchón



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



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

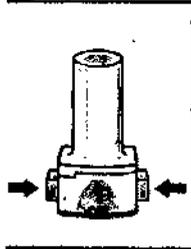


4- Girar la boquilla hacia la posición de cierre.

A handwritten signature in the bottom left corner.

 A handwritten signature in the bottom right corner.
 

Farm. Romina V. Fartú  
Directora Técnica MP 19789  
APODERADA  
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.



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



6- Exhalar completamente.



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

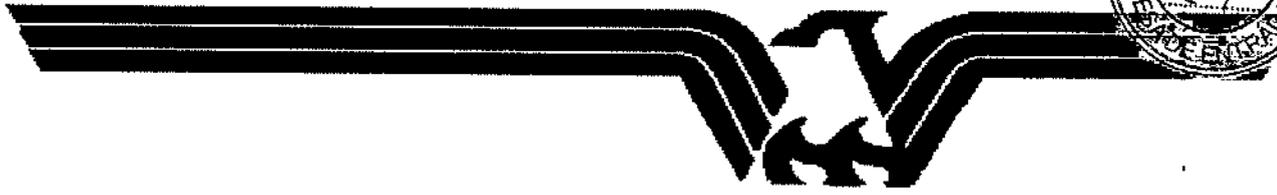
8- Retener la respiración lo máximo posible sin sentir molestia, retirar el inhalador de la boca y exhalar el aire. Abrir el inhalador para comprobar si queda polvo en la cápsula; si es así repetir los pasos 5-6-7 y 8.

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




Farm. Romina V. Fartó  
Directora Técnica/MP 19789  
APODERADA  
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

1923



PHOENIX

PROYECTO DE PROSPECTO

**NEUMOTEROL PEDIATRICO  
BUDESONIDE  
FORMOTEROL FUMARATO**  
Cápsulas con polvo para inhalar

Industria Argentina  
Venta bajo receta

**Fórmula**

Cada cápsula con polvo para inhalar de NEUMOTEROL PEDIATRICO contiene:  
Budesonide micronizado 100 mcg, Formoterol fumarato dihidrato micronizado (equivalente a 6 mcg de formoterol fumarato) 6,268 mcg.  
Excipientes: lactosa monohidrato micronizada 3,030 mg, lactosa monohidrato cristalina 16,860 mg.

**Acción terapéutica**

Antiinflamatorio bronquial, broncodilatador.  
Código ATC: R03BA02 / R03AK07.

**Indicaciones**

NEUMOTEROL PEDIÁTRICO está indicado en el tratamiento habitual del asma, cuando es adecuado combinar un corticoide inhalado y un agonista  $\beta_2$  de acción larga:

- pacientes que no estén controlados adecuadamente con corticoides inhalados y con agonistas  $\beta_2$  de acción corta inhalados "a demanda".
- pacientes que estén adecuadamente controlados con corticoides inhalados y con agonistas  $\beta_2$  de acción larga.

*Nota:* El uso de NEUMOTEROL PEDIÁTRICO (100 mcg/ 6 mcg por inhalación) no es apropiado para pacientes con asma severa.

**Propiedades farmacológicas**

**Acción farmacológica**

**Mecanismos de acción y efectos farmacodinámicos**

Este medicamento contiene formoterol y budesonide; ambos componentes tienen diferentes mecanismos de acción y sus efectos son aditivos en la reducción de las exacerbaciones del asma. Las propiedades específicas de budesonide y formoterol permiten que la combinación se utilice tanto en la terapia de mantenimiento como de alivio, o en el tratamiento de mantenimiento del asma. El mecanismo de acción de ambos se describe a continuación.

**Budesonide**

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

Farm. Romina V. Fartú  
Directora Técnica /MP 19789  
APODERADA  
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.



### *Formoterol*

El formoterol es un agonista selectivo  $\beta_2$ -adrenérgico que por vía inhalatoria produce una relajación rápida y duradera del músculo liso bronquial en pacientes con obstrucción reversible de las vías respiratorias. El efecto broncodilatador es dependiente de la dosis y se inicia a los 1-3 minutos tras la inhalación. La duración del efecto es de al menos 12 horas después de la inhalación de una dosis única.

### *Asma*

#### *Eficacia clínica del tratamiento de mantenimiento*

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

El efecto de esta droga sobre la función pulmonar fue el mismo que el de la combinación libre de budesonide y formoterol y mayor que el del budesonide solo en dos estudios de 12 semanas de duración. En todos los grupos de tratamiento se utilizó un agonista  $\beta_2$  de acción corta a demanda. No se produjo ningún signo de que el efecto antiasmático se perdiera con el paso del tiempo.

En un estudio pediátrico de 12 semanas de duración realizado con 85 niños de 6-11 años, en el que se administró una dosis de mantenimiento de budesonide / formoterol fumarato (2 inhalaciones de 80/4,5 mcg dos veces al día) y un agonista  $\beta_2$  de acción corta a demanda, se demostró una mejoría en la función pulmonar de los niños con una buena tolerancia al tratamiento en comparación con la dosis correspondiente de budesonide.

### *Farmacocinética*

#### *Absorción:*

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

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

Los parámetros farmacocinéticos del budesonide y el formoterol por separado y el de budesonide / formoterol fumarato, son comparables, aunque tras la administración de la combinación fija, el ABC (área bajo la curva) del budesonide es ligeramente mayor, su tasa de absorción más rápida y su  $C_{max}$  más alta que la de los componentes por separado. En el caso del formoterol, la  $C_{max}$  fue similar tras la administración de la combinación fija. El budesonide inhalado se absorbe rápidamente y la  $C_{max}$  se alcanza a los 30 minutos de la inhalación. En estudios clínicos se ha observado que después de la inhalación a través del inhalador, entre el 32% y el 44% de la dosis liberada se deposita en los pulmones. La biodisponibilidad sistémica es de aproximadamente el 49% de la dosis liberada. Cuando se administra una misma dosis, la deposición pulmonar en niños de 6 a 16 años permanece dentro del mismo rango que en adultos, aunque no se han determinado las concentraciones plasmáticas resultantes.

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




Farm. Romina V. Fartú  
Directora Técnica/MP 19789  
APODERADA  
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

1923



**Distribución:**

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

**Metabolismo:**

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

**Eliminación:**

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

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

**Características en grupos especiales de pacientes:**

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

**Posología y modo de administración**

**Asma**

NEUMOTEROL no está recomendado en el tratamiento inicial del asma. La dosis de los componentes de NEUMOTEROL debe ser individualizada y ajustarse a la gravedad de la enfermedad. Esto debe tenerse en cuenta no sólo cuando se inicie el tratamiento de combinación sino también cuando se ajuste la dosis de mantenimiento. Es decir, si un paciente precisa una combinación de dosis distintas a las contenidas en el inhalador de la combinación, se le debe prescribir dosis apropiadas de agonistas β<sub>2</sub> y/o corticoides en inhaladores individuales.

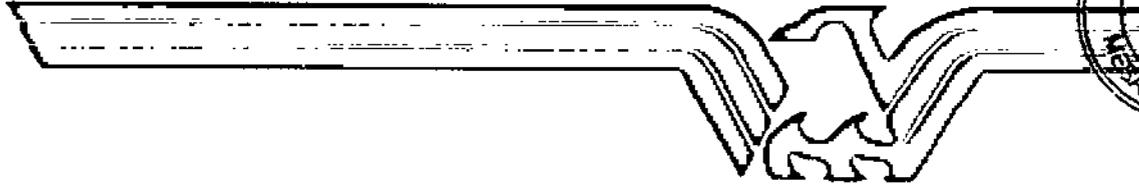
La dosis debería ajustarse a la dosis mínima necesaria para mantener un control efectivo de los síntomas. El médico deberá evaluar periódicamente a los pacientes de tal forma que la dosis de NEUMOTEROL administrada sea siempre la óptima. Cuando se mantenga el control de los síntomas a largo plazo con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

Existen dos formas de tratamiento con NEUMOTEROL:

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

Farm. Romina V. Fardó  
Directora Técnica/RMP 19769  
APODERADA  
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

1923



**PHOENIX**

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

**A. NEUMOTEROL como tratamiento de mantenimiento:**

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

Dosis recomendadas

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

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

**Niños (a partir de 6 años):** 2 inhalaciones de la formulación pediátrica, dos veces al día.

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

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

**Niños menores de 6 años:** NEUMOTEROL no está recomendado en niños menores de 6 años de edad.

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

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

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

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

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

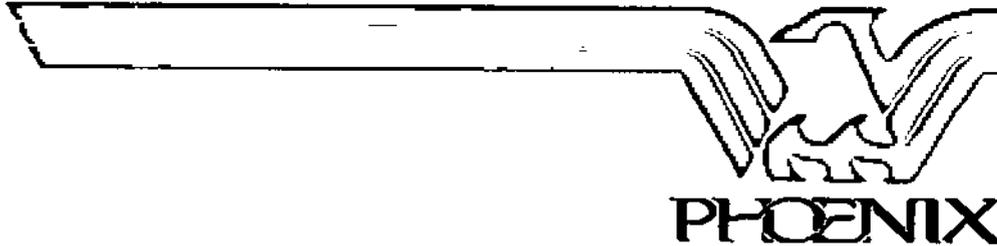
Dosis recomendadas

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

Normalmente no se requiere una dosis diaria total superior a 8 inhalaciones. Sin embargo, se podría usar una dosis total de hasta 12 inhalaciones diarias durante un periodo de tiempo limitado. A los

Romina V. Fattó  
Directora Técnica/MP 10780  
APODERADA  
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

192



pacientes que utilicen más de 8 inhalaciones al día se les deberá recomendar que acudan a su médico para su reevaluación, reconsiderando el tratamiento de mantenimiento.

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

#### **Instrucciones sobre el uso correcto del inhalador**

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

*Nota:* Es importante instruir al paciente para que:

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

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

Ver *Técnica de administración*.

#### **Contraindicaciones**

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

#### **Advertencias y precauciones**

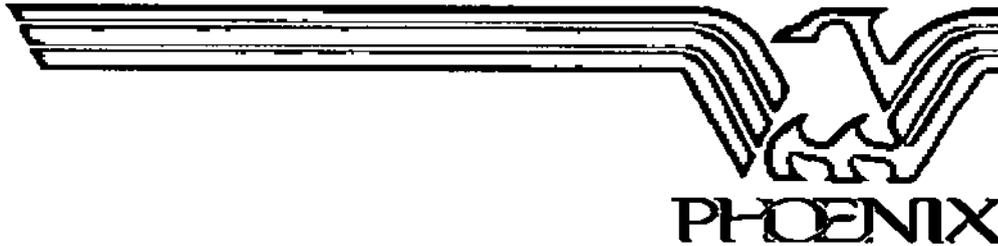
Se recomienda reducir gradualmente la dosis cuando se interrumpa el tratamiento, no debiendo interrumpirse éste bruscamente.

Los pacientes deben consultar con su médico si consideran que el tratamiento no es eficaz o sobrepasan la dosis máxima recomendada de budesonide / formoterol fumarato. El uso creciente de broncodilatadores de rescate indica un empeoramiento de la enfermedad subyacente e implica una reevaluación de la terapia del asma. Debe advertirse a los pacientes que el empeoramiento repentino y progresivo del control del asma o EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica) supone una amenaza potencial para la vida y que deben buscar atención médica urgente. En estos casos puede ser necesario aumentar la dosis de corticoides, por ejemplo, corticoides orales, o bien tratamiento antibiótico, si hay signos de infección.

Se debe aconsejar a los pacientes que tengan siempre disponible un broncodilatador de acción rápida por separado como terapia de rescate, bien sea budesonide/ formoterol (para pacientes asmáticos que utilizan budesonide / formoterol fumarato como tratamiento de mantenimiento y a demanda para el alivio de los síntomas), o un broncodilatador de acción rápida por separado (para todos los pacientes que utilizan budesonide / formoterol fumarato sólo como tratamiento de mantenimiento).

Se debe recordar a los pacientes que utilicen las dosis de mantenimiento de budesonide / formoterol fumarato que les hayan prescrito, incluso en periodos asintomáticos. El uso preventivo de budesonide / formoterol fumarato, por ejemplo antes del ejercicio, no se ha estudiado. Las

Farm. Romina V. Farú  
 Dirección Técnica/MP 10789  
 APODERADA  
 Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.



inhalaciones a demanda de budesonide / formoterol fumarato deberán realizarse en respuesta a los síntomas del asma, no estando indicadas para una utilización preventiva habitual, por ejemplo antes del ejercicio. Para estos casos se deberá considerar el uso de un broncodilatador de acción rápida por separado.

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

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

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

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

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

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

De los limitados datos obtenidos en estudios de largo plazo, surge que con el tiempo la mayoría de los niños y adolescentes tratados con budesonide inhalatorio alcanzan la estatura adulta esperada. Sin embargo, se ha observado una pequeña y transitoria reducción del crecimiento inicial de aproximadamente 1 cm. Esto suele suceder durante el primer año del tratamiento.

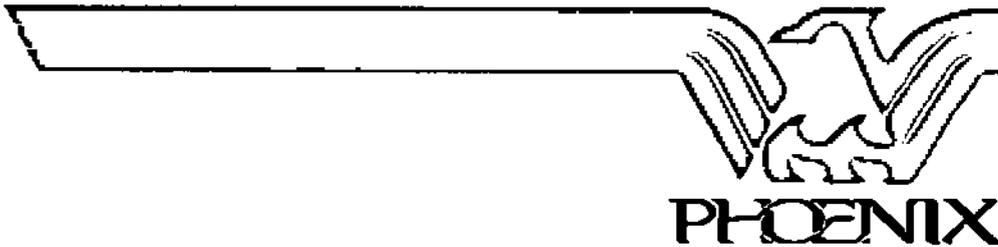
Los estudios a largo plazo llevados a cabo en niños con dosis diarias medias de 400 mcg (cantidad dosificada) de budesonide inhalado o en adultos con dosis diarias de 800 mcg (cantidad dosificada), no han mostrado ningún efecto significativo sobre la densidad mineral ósea. No existe información disponible de budesonide / formoterol fumarato a dosis más altas.

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

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

  
Romina V. Fortú  
Directora Técnica MP 19789  
APODERADA  
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

1923



inhalados. En tales circunstancias debe controlarse regularmente la función del eje Hipotálamo-Pituitario-Adrenal (HPA). Ante periodos de estrés o cirugía programada debe considerarse una terapia adicional con corticoides sistémicos. La reducción rápida de las dosis de esteroides puede inducir una crisis adrenal aguda. Los síntomas y signos que pueden observarse en crisis adrenales agudas son algo vagos pero pueden incluir anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, cansancio, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, disminución del nivel de consciencia, convulsiones, hipotensión e hipoglucemia. El tratamiento suplementario con esteroides sistémicos o budesonide inhalado no debe interrumpirse abruptamente.

Durante la transferencia de terapia oral a NEUMOTEROL, podría observarse una menor acción sistémica que puede provocar la aparición de síntomas artríticos o alérgicos como rinitis, eczema y dolor muscular. En estas circunstancias debe iniciarse un tratamiento específico. Se debe sospechar un efecto general insuficiente del glucocorticoide si, en raros casos, aparecen síntomas como cansancio, dolor de cabeza, náuseas y vómitos, en estos casos es necesario un aumento temporario de la dosis del glucocorticoide.

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

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

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

Se debe tener precaución con los pacientes con intervalo QT<sub>c</sub> prolongado, ya que el formoterol puede prolongar por sí solo este intervalo.

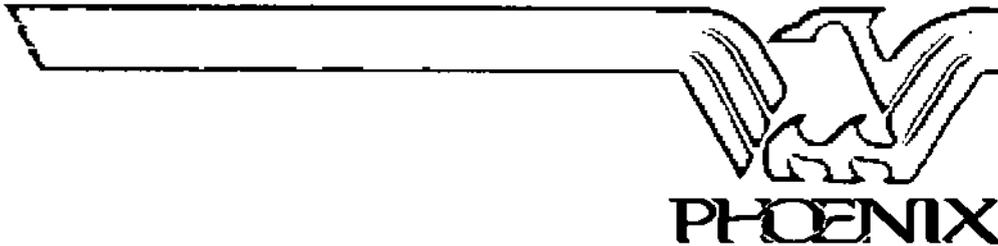
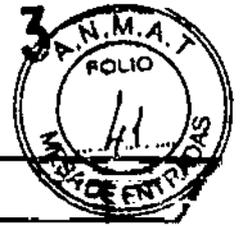
En pacientes con tuberculosis pulmonar latente o activa, o infecciones fúngicas o víricas de las vías respiratorias se debe reconsiderar la dosis e incluso la necesidad de corticosteroides inhalatorios.

Las dosis elevadas de agonistas  $\beta_2$  pueden provocar hipopotasemias graves. El tratamiento concomitante con fármacos que pudieran inducir hipopotasemia o potenciar los efectos hipopotasémicos, como los derivados xantínicos, los esteroides y los diuréticos, puede incrementar los efectos hipopotasémicos de los agonistas  $\beta_2$ . En los casos de asma inestable, en los que el paciente debe utilizar broncodilatadores de rescate con una frecuencia variable, así como en los casos de asma grave y aguda, se debe poner especial cuidado, pues la hipoxia y otras patologías que impliquen un mayor riesgo de hipopotasemia también pueden aumentar el riesgo asociado. En tales casos, se recomienda controlar los niveles séricos de potasio.

Debido al efecto hiperglucémico de los agonistas  $\beta_2$ , se recomiendan controles adicionales de la glucemia en diabéticos.

Farm. Romina V. Farió  
Directora Técnica/MP 16789  
APODERADA  
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

1923



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

#### **Interacciones medicamentosas**

##### *Interacciones farmacocinéticas*

Los inhibidores potentes del CYP3A4 (por ej.: ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona y los inhibidores de proteasa del HIV) es probable que aumenten marcadamente los niveles plasmáticos del budesonide por lo que debe evitarse el uso concomitante. Si esto no es posible, el intervalo de tiempo entre la administración del inhibidor y budesonide deberá ser el más largo posible. El tratamiento de mantenimiento y a demanda con budesonide/formoterol, no está recomendado en pacientes bajo tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A4.

El potente inhibidor del CYP3A4, ketoconazol, 200 mg una vez al día, aumenta 6 veces en promedio, los niveles plasmáticos de budesonide (dosis única de 3 mg) administrado simultáneamente en forma oral. Cuando el ketoconazol fue administrado 12 horas después de budesonide, la concentración aumentó, en promedio, solo 3 veces, demostrando que la separación de los tiempos de administración puede reducir el aumento en los niveles plasmáticos. Datos limitados sobre esta interacción de dosis altas de budesonide inhalada indican que puede ocurrir un notable aumento de los niveles plasmáticos (en promedio cuatro veces más) si se administran 200 mg de itraconazol una vez al día, simultáneamente con budesonide inhalado (1000 ug en dosis única).

##### *Interacciones farmacodinámicas*

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

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

Asimismo, la L-dopa, L-tiroxina, oxitocina y el alcohol pueden reducir la tolerancia cardíaca a los fármacos  $\beta_2$  simpaticomiméticos.

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

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

El uso concomitante de otros fármacos  $\beta$ -adrenérgicos puede tener un efecto potencialmente aditivo.

La hipocalcemia puede aumentar el riesgo de arritmias en pacientes tratados con glucósidos digitálicos.

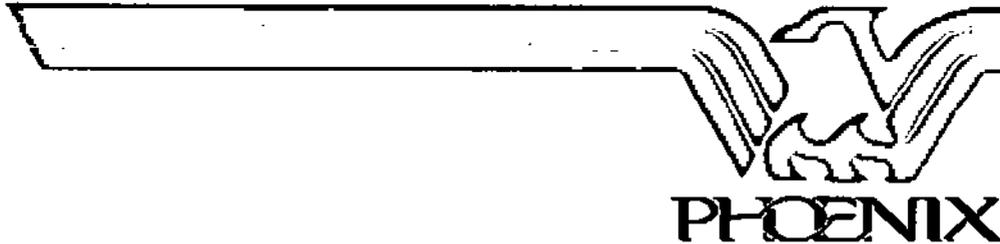
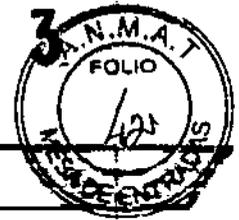
No se ha observado que el budesonide y el formoterol interactúen con otros fármacos indicados en el tratamiento del asma.

#### **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**

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

En estudios de reproducción en animales se ha demostrado que los corticoides como el budesonide inducen malformaciones (como paladar hendido o malformaciones esqueléticas) aunque estos resultados experimentales no parecen ser relevantes en el hombre a las dosis recomendadas. Los

Farm. Romina V. Fardó  
Directora Técnica MAP 19789  
APODERADA  
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.



estudios de reproducción con formoterol han demostrado una reducción de la fertilidad en ratas macho tras la administración sistémica de altas dosis de formoterol, así como pérdidas de implantación del óvulo, menor supervivencia post-natal temprana y menor peso al nacimiento con dosis de formoterol considerablemente más altas de las habitualmente utilizadas en la clínica. Sin embargo, estos resultados experimentales en animales no parecen ser relevantes en el hombre.

#### **Efectos teratogénicos**

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

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

#### **Embarazo**

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

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

NEUMOTEROL solo podrá ser usado durante el embarazo cuando los beneficios superen el riesgo potencial. Deberá usarse la menor dosis de budesonide necesaria para mantener un adecuado control del asma.

#### **Lactancia**

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

#### **Capacidad para realizar tareas que requieran habilidades de juicio, motoras o cognitivas**

NEUMOTEROL no tiene, o es insignificante, influencia sobre la capacidad para conducir u operar maquinarias.

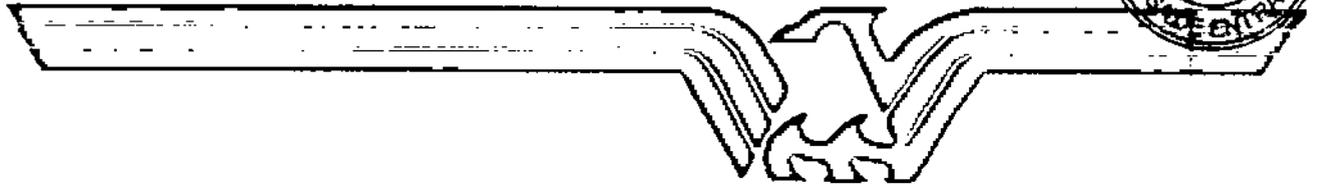
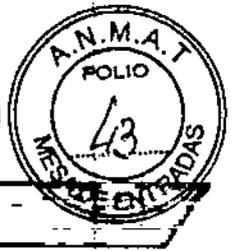
#### **Reacciones adversas**

Puesto que el producto contiene budesonide y formoterol, puede presentar el mismo perfil de reacciones adversas que para estos dos fármacos. No se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas tras la administración simultánea de los dos fármacos. Las reacciones adversas más frecuentes son una extensión del efecto farmacológico de los agonistas  $\beta_2$ , como temblor y palpitations, que suelen ser leves y habitualmente desaparecen a los pocos días de iniciar el tratamiento.

Las reacciones adversas que se han asociado a budesonide y formoterol se indican a continuación, clasificadas por sistemas/órganos y frecuencias. Las diferentes frecuencias se definen como: muy

Farm. Romina V. Fardó  
Directiva Técnica / MP 10789  
APODERADA  
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

1923



PHOENIX

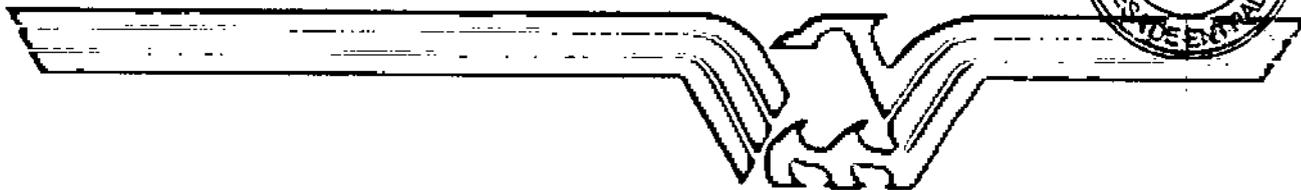
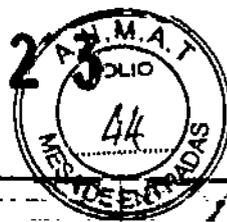
frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); y muy raras ( $< 1/10.000$ ).

Trastornos cardíacos	Frecuentes	Palpitaciones
	Poco frecuentes	Taquicardia
	Raras	Arritmias cardíacas, como fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, extrasístoles.
	Muy raras	Angina de pecho, prolongación del intervalo QTc.
Trastornos endocrinos	Muy raras	Síndrome de Cushing <sup>3</sup> , supresión adrenal, retraso del crecimiento, disminución de la densidad mineral ósea.
Trastornos oculares	Muy raras	Cataratas y glaucoma.
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Náuseas
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones de hipersensibilidad inmediata y retardada, como exantema, urticaria, prurito, dermatitis, angioedema y reacción anafiláctica.
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infecciones orofaríngeas por <i>Candida</i> <sup>1</sup> .
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Raras	Hipocalcemia
	Muy raras	Hiper glucemia

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos	Poco frecuentes	Calambres musculares
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea, temblor.
	Poco frecuentes	Mareo
	Muy raras	Alteraciones del gusto.
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	, Agresión, hiperactividad psicomotora, ansiedad, alteraciones del sueño.
	Muy raras	Depresión, alteraciones del comportamiento (principalmente en niños).
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Irritación leve de garganta, tos, ronquera.
	Raras	Broncoespasmo <sup>2</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Hematomas
Trastornos vasculares	Muy raras	Variaciones en la presión arterial.

<sup>1</sup> La infección orofaríngea por *Candida* se debe a la deposición de la droga. Se debe advertir a los pacientes de enjuagarse la boca luego de cada dosis de manera de minimizar el riesgo. La infección

Farm. Romina V. Fardó  
Directora Técnica/MP 10789  
APODERADA  
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.



# PHOENIX

por *Candida* usualmente responde al tratamiento antifungal tópico, sin necesidad de discontinuar el corticoide inhalado. (ver *Advertencias y Precauciones*)

<sup>2</sup> Al igual que sucede con otros tratamientos inhalados, en casos muy raros se puede producir un broncoespasmo paradójico (ver apartado *Advertencias y precauciones*). El broncoespasmo paradójico responde a un broncodilatador inhalado de rápida acción y debe tratarse de inmediato. Budesonide/formoterol fumarato debe discontinuarse inmediatamente, se debe asistir al paciente e instituir un tratamiento alternativo, si es necesario. (ver *Advertencias y Precauciones*).

<sup>3</sup> Pueden ocurrir efectos sistémicos con corticosteroides inhalados, particularmente cuando se prescriben altas dosis por períodos prolongados de tiempo. La ocurrencia de estos efectos en mucho menos probable que con corticoides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, características Cushingoides, supresión adrenal, retardo en el crecimiento de niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Puede manifestarse, también, un aumento de la susceptibilidad a infecciones y un deterioro en la habilidad para adaptarse al estrés. Los efectos dependen, probablemente, de la dosis, el tiempo de exposición, exposiciones previas o concomitantes a esteroides y a la sensibilidad individual. (ver *Advertencias y Precauciones*).

El tratamiento con agonistas  $\beta_2$  puede provocar un incremento en los niveles séricos de insulina, ácidos grasos libres, glicerol y cuerpos cetónicos.

### Sobredosificación

La sobredosis de formoterol probablemente producirá los efectos típicos de los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos: temblor, cefalea y palpitaciones. Los síntomas registrados en casos aislados son taquicardia, hiperglucemia, hipocalcemia, prolongación del intervalo QTc, arritmias, náuseas y vómitos. En esta situación podría estar indicado tratamiento de soporte y sintomático. No obstante, la administración de dosis de 90 mcg durante 3 horas a pacientes con obstrucción bronquial aguda no ocasionó problemas de seguridad.

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

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

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

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

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

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

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

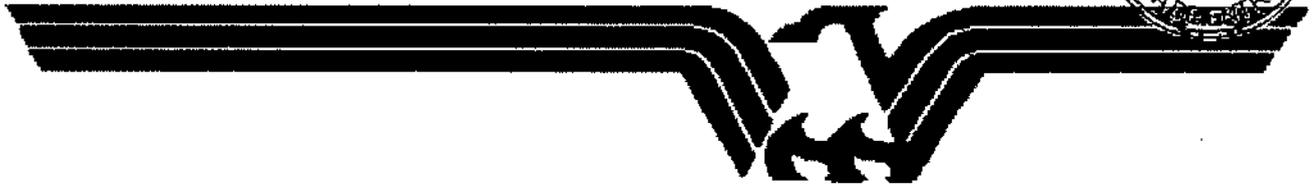
### Conservación

Conservar a temperaturas de hasta 30 °C.

### Presentación

Farm. Romina V. Fortó  
Directora Técnica/RIP 19769  
APODERADA  
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.

1923



**PHOENIX**

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

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

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

Directora Técnica: Romina Farrú.

Laboratorios PHOENIX S. A. I. C. y F.

Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809 (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires

e-mail: [info@phoenix.com.ar](mailto:info@phoenix.com.ar)

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

*"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".*

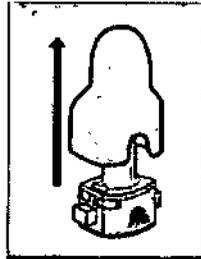
Fecha de la última revisión: .../.../... - Disp. N° .....

NCDS V1

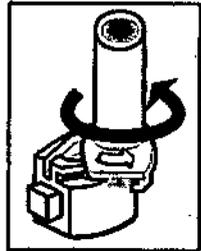
Farm. Romina V. Farrú  
Directora Técnica /MP 19789  
APODERADA  
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.



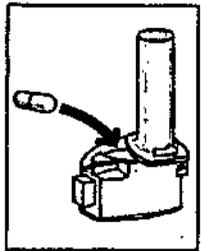
### Técnica de administración



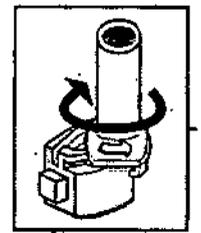
1- Quitar el capuchón



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

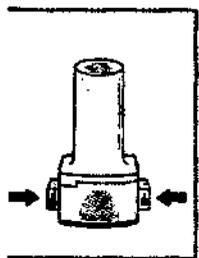


3- Retirar la cápsula con polvo para inhalar de su envase original y colocarla en el compartimiento que tiene su misma forma y se encuentra en la base del inhalador. Es importante que la cápsula quede bien ubicada en la base del compartimiento para asegurar su correcta perforación por las agujas al accionar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



4- Girar la boquilla hacia la posición de cierre.

Farm. Romina V. Fartú  
Directora Técnica/MP 19788  
APODERADA  
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.



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



6- Exhalar completamente.



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

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

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

Farm. Romina V. Fard  
Directora Técnica/MP 19789  
APODERADA  
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.