



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

DISPOSICIÓN Nº

2706

BUENOS AIRES, **27 MAY 2010**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-025372-07-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones DENVER FARMA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud



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

DISPOSICIÓN Nº

2706

para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:



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

DISPOSICIÓN N° 2706

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ASMABRON y nombre/s genérico/s SALMETEROL + PROPIONATO DE FLUTICASONA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por DENVER FARMA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la

5
A



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

DISPOSICIÓN N° **2706**

capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-025372-07-3

DISPOSICIÓN N°: **2706**

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **2706**

Nombre comercial: ASMABRON

Nombre/s genérico/s: SALMETEROL + PROPIONATO DE FLUTICASONA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: DENVER FARMA S.A.: Mozart s/n° Centro Industrial Garin –
Pcia. de Buenos Aires-.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a
continuación:

Forma farmacéutica: AEROSOL PARA INHALAR (1).

Nombre Comercial: ASMABRON .

Clasificación ATC: RO3AK06.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO REGULAR DE LA
OBSTRUCCION RESPIRATORIA REVERSIBLE, INCLUYENDO ASMA EN NIÑOS Y
ADULTOS, EN DONDE EL EMPLEO DE UNA COMBINACION DE UN
BRONCODILATADOR Y DE UN CORTICOSTEROIDE INHALADO, ES APROPIADA.



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

PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DEL ASMA. USO PREVENTIVO EN ASMA
PERSISTENTE LEVE, MODERADO Y SEVERO.

Concentración/es: 25 MCG de SALMETEROL (COMO HIDROXINAFTOATO), 50 MCG
de FLUTICASONA PROPIONATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SALMETEROL (COMO HIDROXINAFTOATO) 25 MCG, FLUTICASONA
PROPIONATO 50 MCG.

Excipientes: ACIDO OLEICO 6 MCG, ALCOHOL ABSOLUTO 1.5 MG, PROPELENTE
134 A C.S.P. 60 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INHALATORIA / ORAL

Envase/s Primario/s: VIAL DE ALUMINIO CON VALVULA DOSIFICADORA Y
ADAPTADOR BUCAL

Presentación: AEROSOL CON 120, 200 y 250 DOSIS

Contenido por unidad de venta: AEROSOL CON 120, 200 y 250 DOSIS

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA MENOR DE 30 °C.,
PROTEGIDO DE LA LUZ SOLAR Y DEL CONGELAMIENTO.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: AEROSOL PARA INHALAR (2) .



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

Nombre Comercial: ASMABRON.

Clasificación ATC: R03AK06.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO REGULAR DE LA OBSTRUCCION RESPIRATORIA REVERSIBLE, INCLUYENDO ASMA EN NIÑOS Y ADULTOS, EN DONDE EL EMPLEO DE UNA COMBINACION DE UN BRONCODILATADOR Y DE UN CORTICOSTEROIDE INHALADO, ES APROPIADA. PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DEL ASMA. USO PREVENTIVO EN ASMA PERSISTENTE LEVE, MODERADO Y SEVERO.

Concentración/es: 25 MCG de SALMETEROL (COMO HIDROXINAFTOATO), 125 MCG de FLUTICASONA PROPIONATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SALMETEROL (COMO HIDROXINAFTOATO) 25 MCG, FLUTICASONA PROPIONATO 125 MCG.

Excipientes: ACIDO OLEICO 6 MCG, ALCOHOL ABSOLUTO 1.5 MG, PROPELENTE 134 A C.S.P. 60 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INHALATORIA / ORAL

Envase/s Primario/s: VIAL DE ALUMINIO CON VALVULA DOSIFICADORA Y ADAPTADOR BUCAL

Presentación: AEROSOL CON 120, 200 y 250 DOSIS

Contenido por unidad de venta: AEROSOL CON 120, 200 y 250 DOSIS

Handwritten signature and initials.



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

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA MENOR DE 30 °C.,
PROTEGIDO DE LA LUZ SOLAR Y DEL CONGELAMIENTO.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: AEROSOL PARA INHALAR (3).

Nombre Comercial: ASMABRON .

Clasificación ATC: R03AK06.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO REGULAR DE LA OBSTRUCCION RESPIRATORIA REVERSIBLE, INCLUYENDO ASMA EN NIÑOS Y ADULTOS, EN DONDE EL EMPLEO DE UNA COMBINACION DE UN BRONCODILATADOR Y DE UN CORTICOSTEROIDE INHALADO, ES APROPIADA. PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DEL ASMA. USO PREVENTIVO EN ASMA PERSISTENTE LEVE, MODERADO Y SEVERO.

Concentración/es: 25 MCG de SALMETEROL (COMO HIDROXINAFTOATO), 250 MCG de FLUTICASONA PROPIONATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SALMETEROL (COMO HIDROXINAFTOATO) 25 MCG, FLUTICASONA PROPIONATO 250 MCG.

Excipientes: ACIDO OLEICO 6 MCG, ALCOHOL ABSOLUTO 1.5 MG, PROPELENTE 134 A C.S.P. 60 MG.



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

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INHALATORIA / ORAL

Envase/s Primario/s: VIAL DE ALUMINIO CON VALVULA DOSIFICADORA Y
ADAPTADOR BUCAL

Presentación: AEROSOL CON 120, 200 y 250 DOSIS

Contenido por unidad de venta: AEROSOL CON 120, 200 y 250 DOSIS

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA MENOR DE 30 °C.,
PROTEGIDO DE LA LUZ SOLAR Y DEL CONGELAMIENTO.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **2706**

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

“2010 - Año del bicentenario de la revolución de Mayo”



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

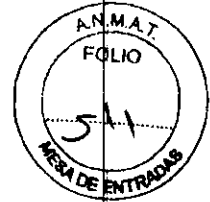
De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº **2706**


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

9.-Proyecto de Rótulos y Etiquetas

2706



ASMABRON®
SALMETEROL 25 mcg
PROPIONATO DE FLUTICASONA 50 mcg

AEROSOL
"Agitar antes de usar"

Industria Argentina

Venta bajo receta

PRESENTACIÓN: Aerosol con 120 dosis.

FÓRMULA:

Cada dosis contiene:

Salmeterol (como Hidroxinaftoato)	25 mcg
Propionato de Fluticasona	50 mcg
Ácido oléico	6 mcg
Etanol absoluto	1,5 mg
Propelente HFA 134a c.s.p.	60 mg

NO contiene propelentes clorofluorocarbonados.

INDICACIONES Y POSOLOGÍA:

Ver Prospeo Interno.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a una temperatura menor de 30°C, protegido de la luz solar y del congelamiento.

El envase no debe ser perforado o arrojado al fuego, aún cuando esté aparentemente vacío.

"Mantener fuera del alcance de los niños".

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado N°.....

Lote N°:

Vencimiento:

DENVER FARMA S. A.


Natalio Querido 2285


(1605) Munro. Bs As.

Elaborado en su Planta de Manufactura Centro Industrial Garín.

Director Técnico: José Luis Tombazzi.- Farmacéutico.

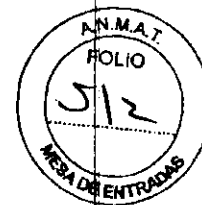
NOTA: El mismo texto acompañará las presentaciones de 200 y 250 dosis.


DENVER FARMA S.A.
Dr Esteban Rossi
Presidente


DENVER FARMA S.A.
Dra Mabel Rossi
Co-Director Técnico

9.-Proyecto de Rótulos y Etiquetas

2706



ASMABRON®
SALMETEROL 25 mcg
PROPIONATO DE FLUTICASONA 125 mcg

AEROSOL
"Agitar antes de usar"

Industria Argentina

Venta bajo receta

PRESENTACIÓN: Aerosol con 120 dosis.

FÓRMULA:

Cada dosis contiene:

Salmeterol (como Hidroxinaftoato)	25 mcg
Propionato de Fluticasona	125 mcg
Ácido oléico	6 mcg
Etanol absoluto	1,5 mg
Propelente HFA134a c.s.p.	60 mg

NO contiene propelentes clorofluorocarbonados.

INDICACIONES Y POSOLOGÍA:

Ver Prospepto Interno.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a una temperatura menor de 30°C, protegido de la luz solar y del congelamiento.

El envase no debe ser perforado o arrojado al fuego, aún cuando esté aparentemente vacío.

"Mantener fuera del alcance de los niños".

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado N°.....

Lote N°:

Vencimiento:

DENVER FARMA S. A.

Natalio Querido 2285

(1605) Munro. Bs As.

Elaborado en su Planta de Manufactura Centro Industrial Garín.

Director Técnico: José Luis Tombazzi.- Farmacéutico.

NOTA: El mismo texto acompañará las presentaciones de 200 y 250 dosis.


DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente


DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

9.-Proyecto de Rótulos y Etiquetas

2706



ASMABRON®
SALMETEROL 25 mcg
PROPIONATO DE FLUTICASONA 250 mcg

AEROSOL
"Agitar antes de usar"

Industria Argentina

Venta bajo receta

PRESENTACIÓN: Aerosol con 120 dosis.

FÓRMULA:

Cada dosis contiene:

Salmeterol (como Hidroxinaftoato)	25 mcg
Propionato de Fluticasona	250 mcg
Ácido oléico	6 mcg
Etanol absoluto	1,5 mg
Propelente HFA 134a c.s.p.	60 mg

NO contiene propelentes clorofluorocarbonados.

INDICACIONES Y POSOLOGÍA:

Ver Prospepto Interno.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a una temperatura menor de 30°C, protegido de la luz solar y del congelamiento.

El envase no debe ser perforado o arrojado al fuego, aún cuando esté aparentemente vacío.

"Mantener fuera del alcance de los niños".

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado N°.....

Lote N°:

Vencimiento:

DENVER FARMA S. A.

Natalio Querido 2285
(1605) Munro. Bs As.

Elaborado en su Planta de Manufactura Centro Industrial Garín.
Director Técnico: José Luis Tombazzi.- Farmacéutico.

NOTA: El mismo texto acompañará las presentaciones de 200 y 250 dosis.


DENVER FARMA S.A.
Dr Esteban Rossi
Presidente


DENVER FARMA S.A.
~~Dra Mabel Rossi~~
Co- Director Técnico

2706



8.-Proyecto de Prospecto Interno

ASMABRON®

Salmeterol 25 mcg/ Propionato de Fluticasona 50 mcg
Salmeterol 25 mcg/ Propionato de Fluticasona 125 mcg
Salmeterol 25 mcg/ Propionato de Fluticasona 250 mcg

AEROSOL

"Agitar antes de usar"

Industria Argentina
 Venta bajo receta

FORMULAS:

Cada dosis contiene:

	25/50	25/125	25/250
Salmeterol (como Hidroxinaftoato)	25 mcg	25 mcg	25 mcg
Propionato de Fluticasona	50 mcg	125 mcg	250 mcg
Ácido oleico	6 mcg	6 mcg	6 mcg
Etanol absoluto	1,5 mg	1,5 mg	1,5 mg
Propelente HFA 134a	csp 60 mg	csp 60 mg	csp 60 mg

NO contiene propelentes clorofluorocarbonados.

ACCION TERAPEUTICA

Antiasmático por inhalación.

Código ATC:R03A K06

Broncodilatador y Glucocorticoide. Antiasmático. Acción antiinflamatoria a nivel pulmonar y broncodilatador de acción prolongada.

INDICACIONES

ASMABRON® está indicado en el tratamiento regular de la obstrucción respiratoria reversible, incluyendo asma en niños y adultos, en donde el empleo de una combinación de un broncodilatador y de un corticosteroide inhalado, es apropiada. Profilaxis y tratamiento del asma. Uso preventivo en asma persistente leve, moderado y severo.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Acción Farmacológica:

ASMABRON® contiene Salmeterol y Propionato de Fluticasona, los que tiene diferentes modos de acción.

El Salmeterol protege contra los síntomas, mientras que el Propionato de fluticasona mejora la función pulmonar y previene exacerbaciones de la condición.

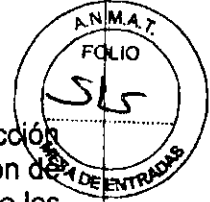
ASMABRON® puede ofrecer un régimen más conveniente para los pacientes bajo terapia inhalatoria concurrente con β -agonistas y corticosteroides.

Mecanismo de acción:

Salmeterol: El Salmeterol es un agonista selectivo y de larga duración (12 horas) de los receptores β -adrenérgicos con una larga cadena lateral que se une al exosítio del receptor.


DENVER FARMA S.A
 Dr. Esteban Rossi
 Presidente


DENVER FARMA S.A
 Dra. Mabel Rossi
 Co-Director Técnico



Estas propiedades farmacológicas del Salmeterol ofrecen una mayor protección efectiva contra la broncoconstricción inducida por histamina y una mayor duración de la broncodilatación, que dura al menos 12 horas, que las dosis recomendadas de los β -agonistas de corta duración convencionales.

Las pruebas *in vitro* han demostrado que Salmeterol es un inhibidor poderoso y de larga duración de la liberación, en el pulmón humano, de mediadores de los mastocitos como histamina, leucotrienos y prostaglandina D_2 .

En humanos, el Salmeterol inhibe la respuesta de fase temprana y tardía al alérgeno inhalado; el último persiste durante más de 30 horas después de una dosis única cuando el efecto broncodilatador ha dejado de ser evidente. La dosificación única con Salmeterol atenúa la hiperrespuesta bronquial. Estas propiedades indican que Salmeterol presenta una actividad adicional no broncodilatadora, pero no se tiene claro el significado clínico completo. Este mecanismo es diferente del efecto antiinflamatorio de los corticosteroides.

Propionato de Fluticasona: El Propionato de Fluticasona administrado por inhalación en las dosis recomendadas posee una acción glucocorticoidea antiinflamatoria en los pulmones, que produce una reducción en los síntomas y exacerbaciones del asma, sin el efecto adverso observado cuando se administran los corticosteroides sistémicamente.


Generalmente, el rendimiento diario de las hormonas adrenocorticales permanece dentro de la gama normal durante el tratamiento crónico con Propionato de Fluticasona inhalado, aún a la dosis más alta recomendada en niños y adultos. Después de la transferencia de otros esteroides inhalados, el rendimiento diario mejora gradualmente a pesar del uso intermitente pasado y presente de esteroides orales, demostrando así el regreso a la función suprarrenal normal con el Propionato de Fluticasona inhalado. La reserva suprarrenal también continúa siendo normal durante el tratamiento crónico, determinada mediante un aumento normal durante una prueba de estímulo. Sin embargo, cualquier trastorno residual de la reserva suprarrenal a causa del tratamiento previo podría persistir durante un tiempo considerable y esto deberá recordarse.

Farmacocinética:

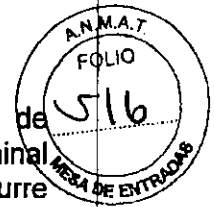
En animales o humanos, no se tiene evidencia de que la administración inhalada conjunta de Salmeterol y Propionato de Fluticasona afecte la farmacocinética de cualquiera de los componentes. Por lo tanto, desde el punto de vista farmacocinético, cada componente puede considerarse separadamente.

Aún cuando los niveles en plasma de la asociación son muy bajos, no pueden excluirse las potenciales interacciones con otros substratos e inhibidores de CYP3A4.

Salmeterol: El Salmeterol actúa localmente en los pulmones, por lo que los niveles plasmáticos no son una indicación de los efectos terapéuticos. Además sólo se cuenta con datos limitados sobre la farmacocinética de Salmeterol debido a las dificultades técnicas de analizar el fármaco en plasma debido a las bajas concentraciones plasmáticas en las dosis terapéuticas (aproximadamente 200 pg/ml) alcanzadas durante la dosificación inhalada. Después de la dosificación regular con hidroxinaftoato de Salmeterol, puede detectarse el ácido hidroxinaftoico en la circulación sistémica, alcanzando concentraciones en estado estable de aproximadamente 100 ng/ml. Estas concentraciones llegan a ser 1.000 veces más bajas que los niveles observados en los estudios de toxicidad. No se han observado efectos perjudiciales después de la dosificación regular a largo plazo (más de 12 meses) en pacientes con obstrucción respiratoria.


DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Directora Técnico



Propionato de Fluticasona: La biodisponibilidad absoluta del Propionato de Fluticasona inhalado varía entre aproximadamente 10-30 % de la dosis nominal dependiendo del dispositivo de inhalación empleado. La absorción sistémica ocurre principalmente a través de los pulmones y es inicialmente rápida y después prolongada. El resto de la dosis inhalada podría tragarse, pero contribuye mínimamente a la exposición sistémica debido a la baja solubilidad acuosa y metabolismo presistémico, lo que causa una disponibilidad oral de menos del 1 %. Existe un aumento lineal en la exposición sistémica al aumentar la dosis inhalada. La eliminación del Propionato de Fluticasona está caracterizada por una alta depuración plasmática (1.150 ml/min), un alto volumen de distribución en estado estacionario (aproximadamente 300 l) y una vida media terminal de aproximadamente 8 horas. La unión a las proteínas plasmáticas es moderadamente alta (91 %). El Propionato de Fluticasona se elimina muy rápidamente de la circulación sistémica, principalmente por metabolismo a un metabolito inactivo del ácido carboxílico, mediante la enzima de citocromo P₄₅₀, CYP3A4.

La eliminación renal del Propionato de Fluticasona es despreciable (0,2 %) y menos del 5 % es como el metabolito. Deberá tenerse cuidado al coadministrarse con inhibidores conocidos de CYP3A4, ya que podría aumentarse la exposición sistémica al Propionato de Fluticasona.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

ASMABRON® se administra por vía inhalatoria.

Los pacientes deberán recibir la formulación con la dosis apropiada de Propionato de Fluticasona para el grado de severidad de la enfermedad.

Dosis recomendadas:

Adultos y adolescentes desde 12 años:

- Dos inhalaciones de 25 mcg de Salmeterol y 50 mcg de Fluticasona Propionato ó
- Dos inhalaciones de 25 mcg de Salmeterol y 125 mcg de Fluticasona Propionato ó
- Dos inhalaciones de 25 mcg de Salmeterol y 250 mcg de Fluticasona Propionato.

Grupos de pacientes especiales: No es necesario ajustar la dosis en ancianos o en aquellos con trastornos renales o hepáticos.

Se deberá informar a los pacientes que ASMABRON® aerosol deberá utilizarse regularmente para obtener los beneficios óptimos, aún cuando no se presenten síntomas.

El médico deberá reevaluar regularmente a los pacientes, de forma que la acción de ASMABRON® continúe siendo la óptima y sólo se modifique bajo orientación médica. La dosis deberá titularse de manera que se use la dosis mínima con la que se mantenga el control efectivo de los síntomas.

Modo de empleo del aerosol:

1. Quitar la cubierta del inhalador bucal y agitar el frasco. Espirar el aire de los pulmones.
2. Colocar la boquilla del inhalador en la boca (con el cuerpo para arriba) y rodearlo firmemente con los labios.
3. Presionar sobre el tubo metálico hasta percibir la liberación de la dosis. Aspirar profundamente.
4. Dejar de presionar el tubo. Mantener la respiración todo el tiempo que sea posible y quitar el inhalador de la boca. Colocar la tapa del adaptador bucal.

Importante:

Si debe efectuar otra inhalación espere por lo menos 1 minuto antes de hacerlo. Luego comenzar como se indica en 1.

DENVER FARMA S.A.
Dr Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A.
Dra Mabel Rossi
Co-Director Técnico



El aerosol está a presión en el envase metálico, por ello se recomienda no incinerarlo, ni perforarlo aunque esté vacío.

Instrucciones para la limpieza:

Es muy importante mantener limpio el aplicador plástico, para evitar la acumulación del medicamento. Retire el aerosol metálico y la tapa plástica del inhalador; lave el inhalador plástico con agua tan caliente como tolere su mano, luego sacúdalo para eliminar el agua y séquelo con prolijidad (si es posible con aire caliente). Esta limpieza debe practicarse 2 ó 3 veces por semana o todos los días.

CONTRAINDICACIONES

ASMABRON® está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Normalmente, el control de la obstrucción respiratoria reversible deberá seguir un programa escalonado, deberá observarse la respuesta del paciente clínicamente y mediante pruebas de la función pulmonar.

Esta asociación no es para el alivio de los síntomas agudos cuando se requiere un broncodilatador rápido y de corta duración (por ej. Salbutamol). Se deberá aconsejar a los pacientes que tengan a mano su medicamento de rescate en todo momento.

El aumento en el uso de los broncodilatadores de corta duración para aliviar los síntomas del asma indica un deterioro en el control del asma.

El deterioro súbito y progresivo en el control del asma podría poner en peligro la vida y el paciente deberá ser evaluado por un médico. Se deberá considerar el aumento en la terapia corticosteroidea. Además, cuando la dosis de ASMABRON® no controle adecuadamente la obstrucción respiratoria reversible, el paciente deberá ser revisado por el médico.

Deberán considerarse terapias corticosteroideas adicionales e incluir la administración de antibióticos si presenta infección.

El tratamiento con ASMABRON® no deberá suspenderse abruptamente.

Como con todos los medicamentos inhalados que contienen corticosteroides, ASMABRON® deberá suministrarse con precaución en aquellos pacientes con tuberculosis activa o inactiva.

ASMABRON® deberá administrarse con precaución en pacientes con tirotoxicosis.

Los efectos sistémicos podrían ocurrir con cualquier corticosteroide inhalado, especialmente cuando se utilizan dosis altas durante períodos largos; estos efectos son muchos menos probables que con los corticosteroides orales. Entre los posibles efectos sistémicos están: supresión suprarrenal, retardo en el crecimiento infantil y adolescente, disminución en la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma.

Por lo tanto, es importante que se utilice la dosis del corticosteroide inhalado a la menor dosis en que se mantiene un control efectivo.

Se recomienda que se revise regularmente la altura de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticosteroides inhalados.

Algunas personas podrían mostrar una mayor susceptibilidad a los efectos de los corticosteroides inhalados que la mayoría de los pacientes.

Debido a la posibilidad de trastornos en la respuesta suprarrenal, los pacientes que se transfieren de la terapia con corticosteroides orales a la terapia con Propionato de Fluticasona inhalado deberán ser tratados con especial cuidado, y deberá verificarse regularmente la función adrenocortical. Después de la introducción del Propionato de


DENVER FARMA S.A.
Dr Esteban Rossi
Presidente


DENVER FARMA S.A.
~~Dra Mabel Rossi~~
Co-Director Técnico

2706



Fluticasona inhalado, se deberá eliminar la terapia sistémica gradualmente y se deberá alentar a los pacientes a llevar una tarjeta de aviso de esteroides en donde se indique que en épocas de tensión podría ser necesario el uso de terapia adicional.

En contadas ocasiones, la terapia inhalatoria podría enmascarar las condiciones eosinofílicas subyacentes (por ej. Síndrome de Churg y Strauss). Normalmente, estos casos han estado asociados con la reducción o eliminación de la terapia corticosteroidea oral. No se ha establecido una relación causal directa.

Interacciones Medicamentosas:

Los β -bloqueantes selectivos y no selectivos deberán evitarse en aquellos pacientes con obstrucción respiratoria reversible, a menos que se tengan razones imperiosas para usarlos.

Debido a las bajas concentraciones plasmáticas alcanzadas después de la inhalación, es poco probable que existan interacciones farmacológicas clínicamente significativas.

Deberá tenerse cuidado al coadministrarse con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ej. ketoconazol, ritonavir), ya que podría aumentarse la exposición sistémica del Propionato de Fluticasona.

Embarazo:

Sólo deberá considerarse la administración de fármacos durante el embarazo si los beneficios esperados para la madre son mayores que los riesgos posibles para el feto.

No se tiene la suficiente experiencia en el empleo de Hidroxinaftoato de Salmeterol y Propionato de Fluticasona durante el embarazo en humanos.

Los estudios de toxicidad en la reproducción en animales, ya sea con un fármaco o en combinación, revelaron los efectos sobre el feto que se esperarían con niveles excesivos de exposición sistémica a un agonista de los receptores β -adrenérgicos y a un glucocorticosteroide.

Lactancia:

Sólo deberá considerarse la administración de fármacos durante la lactancia si los beneficios esperados para la madre son mayores que los riesgos posibles para el niño. Queda a criterio del médico continuar o no con la lactancia.

No se tiene la suficiente experiencia en el empleo de Hidroxinaftoato de Salmeterol y Propionato de Fluticasona durante la lactancia en humanos.

Las concentraciones plasmáticas de Salmeterol y Propionato de Fluticasona después de dosis terapéuticas inhaladas son muy bajas y por lo tanto, es probable que las concentraciones en leche materna humana sean correspondientemente bajas. Esto está apoyado por estudios en animales durante la lactancia, donde se midieron concentraciones bajas del fármaco en la leche. No se tienen datos en la leche materna humana.

REACCIONES ADVERSAS

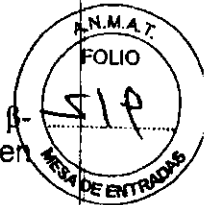
Como ASMABRON® contiene Salmeterol y Propionato de Fluticasona, podrían esperarse el tipo y gravedad de las reacciones adversas asociadas con cada uno de esos compuestos. No existe incidencia de reacciones adversas adicionales después de la administración concurrente de los dos compuestos.

A continuación se dan las reacciones adversas que se han asociado con Salmeterol o con Propionato de Fluticasona.

Salmeterol:


DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente


DENVER FARMA S.A.
~~Dra. Mabel Rossi~~
Co-Director Técnico



Se han reportado las reacciones secundarias farmacológicas del tratamiento con β -agonistas, como temblores, palpitations subjetivas y dolor de cabeza, pero tienden a ser transitorias y se reducen con la terapia regular.

Podrían ocurrir arritmias cardíacas (incluyendo fibrilación atrial, taquicardia supraventricular y extrasístoles), generalmente en pacientes susceptibles.

Se han recibido informes de artralgia y reacciones de hipersensibilidad, incluyendo sarpullido, edema y angioedema.

Se han recibido informes poco frecuentes de calambres musculares.

Propionato de Fluticasona:

En algunos pacientes puede ocurrir ronquera y candidiasis (aftas) en la boca y garganta. Ambos síntomas pueden aliviarse mediante gárgaras con agua después de utilizar el aerosol.

La candidiasis sintomática puede tratarse con terapia antifúngica local, mientras se continúa usando el aerosol.

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad cutánea.

Han sido informados raros casos de edema facial y orofaríngeo.

Como con otras terapias por inhalación, podría ocurrir broncoespasmo paradójico con un aumento inmediato de la disnea después de la dosificación. Esto deberá tratarse inmediatamente con un broncodilatador inhalado rápido y de corta duración. El uso de ASMABRON® aerosol deberá interrumpirse inmediatamente, evaluarse al paciente e instituirse una terapia alternativa si fuese necesario.

Pruebas clínicas con Salmeterol/ Propionato de Fluticasona:

Se han reportado comúnmente los siguientes efectos indeseables: ronquera/ disfonía, irritación de la garganta, dolor de cabeza, candidiasis en la boca y garganta. Palpitations.

SOBREDOSIFICACION

No se tienen datos de pruebas clínicas sobre la sobredosificación de la asociación Salmeterol/ Propionato de Fluticasona; sin embargo, a continuación se dan datos sobre la sobredosificación con los dos fármacos.

Los signos y síntomas de sobredosis con Salmeterol son temblor, dolor de cabeza y taquicardia. Los antídotos preferidos son agentes cardioselectivos β -bloqueantes, que deberán usarse con precaución en pacientes con historia de broncoespasmo.

Si se tiene que suspender la terapia con ASMABRON® debido a una sobredosis del componente β -agonista del fármaco, deberá considerarse el establecimiento de una terapia de reemplazo esteroide apropiada.

La inhalación de dosis de Propionato de Fluticasona mayores a las recomendadas podría causar la supresión temporaria de la función suprarrenal. En este caso no se requieren medidas de emergencia ya que la función suprarrenal se recupera en unos pocos días, según se ha verificado mediante mediciones del cortisol en plasma. Sin embargo, si se continúa usando una dosis mayor que la recomendada durante períodos prolongados, podría causar un cierto grado de supresión suprarrenal. Podría ser necesario monitorear la reserva suprarrenal. En caso de sobredosis de Propionato de Fluticasona, la terapia con ASMABRON® podrá continuarse en una dosis adecuada para el control de los síntomas.

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

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

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


DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

2706



PRESENTACIONES

Salmeterol 25 mcg/ Propionato de Fluticasona 50 mcg: aerosol con 120, 200 y 250 dosis.

Salmeterol 25 mcg/ Propionato de Fluticasona 125 mcg: aerosol con 120, 200 y 250 dosis.

Salmeterol 25 mcg/ Propionato de Fluticasona 250 mcg: aerosol con 120, 200 y 250 dosis.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a una temperatura menor de 30°C, protegido de la luz solar y del congelamiento.

El envase no debe ser perforado o arrojado al fuego, aún cuando esté aparentemente vacío.

"Mantener fuera del alcance de los niños".

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado N°.....

DENVER FARMA S. A.


Natalio Querido 2285

(1605) Munro. Bs As.

Elaborado en su Planta de Manufactura Centro Industrial Garín.

Director Técnico: José Luis Tombazzi.- Farmacéutico.


DENVER FARMA S.A
Dr Esteban Rossi
Presidente


DENVER FARMA S.A
Dra Mabel Rossi
Co-Director Técnico



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-025372-07-3

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **2706**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por DENVER FARMA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ASMABRON

Nombre/s genérico/s: SALMETEROL + PROPIONATO DE FLUTICASONA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: DENVER FARMA S.A.: Mozart s/n° Centro Industrial Garin – Pcia. de Buenos Aires-.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: AEROSOL PARA INHALAR (1).

Nombre Comercial: ASMABRON .

Clasificación ATC: RO3AK06.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO REGULAR DE LA

5
A



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

OBSTRUCCION RESPIRATORIA REVERSIBLE, INCLUYENDO ASMA EN NIÑOS Y ADULTOS, EN DONDE EL EMPLEO DE UNA COMBINACION DE UN BRONCODILATADOR Y DE UN CORTICOSTEROIDE INHALADO, ES APROPIADA. PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DEL ASMA. USO PREVENTIVO EN ASMA PERSISTENTE LEVE, MODERADO Y SEVERO.

Concentración/es: 25 MCG de SALMETEROL (COMO HIDROXINAFTOATO), 50 MCG de FLUTICASONA PROPIONATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SALMETEROL (COMO HIDROXINAFTOATO) 25 MCG, FLUTICASONA PROPIONATO 50 MCG.

Excipientes: ACIDO OLEICO 6 MCG, ALCOHOL ABSOLUTO 1.5 MG, PROPELENTE 134 A C.S.P. 60 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INHALATORIA / ORAL

Envase/s Primario/s: VIAL DE ALUMINIO CON VALVULA DOSIFICADORA Y ADAPTADOR BUCAL

Presentación: AEROSOL CON 120, 200 y 250 DOSIS

Contenido por unidad de venta: AEROSOL CON 120, 200 y 250 DOSIS

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA MENOR DE 30 °C., PROTEGIDO DE LA LUZ SOLAR Y DEL CONGELAMIENTO.



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

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: AEROSOL PARA INHALAR (2) .

Nombre Comercial: ASMABRON.

Clasificación ATC: R03AK06.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO REGULAR DE LA OBSTRUCCION RESPIRATORIA REVERSIBLE, INCLUYENDO ASMA EN NIÑOS Y ADULTOS, EN DONDE EL EMPLEO DE UNA COMBINACION DE UN BRONCODILATADOR Y DE UN CORTICOSTEROIDE INHALADO, ES APROPIADA. PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DEL ASMA. USO PREVENTIVO EN ASMA PERSISTENTE LEVE, MODERADO Y SEVERO.

Concentración/es: 25 MCG de SALMETEROL (COMO HIDROXINAFTOATO), 125 MCG de FLUTICASONA PROPIONATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SALMETEROL (COMO HIDROXINAFTOATO) 25 MCG, FLUTICASONA PROPIONATO 125 MCG.

Excipientes: ACIDO OLEICO 6 MCG, ALCOHOL ABSOLUTO 1.5 MG, PROPELENTE 134 A C.S.P. 60 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INHALATORIA / ORAL

Envase/s Primario/s: VIAL DE ALUMINIO CON VALVULA DOSIFICADORA Y



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

ADAPTADOR BUCAL

Presentación: AEROSOL CON 120, 200 y 250 DOSIS

Contenido por unidad de venta: AEROSOL CON 120, 200 y 250 DOSIS

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA MENOR DE 30 °C.,
PROTEGIDO DE LA LUZ SOLAR Y DEL CONGELAMIENTO.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: AEROSOL PARA INHALAR (3).

Nombre Comercial: ASMABRON .

Clasificación ATC: R03AK06.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO REGULAR DE LA OBSTRUCCION RESPIRATORIA REVERSIBLE, INCLUYENDO ASMA EN NIÑOS Y ADULTOS, EN DONDE EL EMPLEO DE UNA COMBINACION DE UN BRONCODILATADOR Y DE UN CORTICOSTEROIDE INHALADO, ES APROPIADA. PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DEL ASMA. USO PREVENTIVO EN ASMA PERSISTENTE LEVE, MODERADO Y SEVERO.

Concentración/es: 25 MCG de SALMETEROL (COMO HIDROXINAFTOATO), 250 MCG de FLUTICASONA PROPIONATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SALMETEROL (COMO HIDROXINAFTOATO) 25 MCG, FLUTICASONA

17
A

“2010 - Año del bicentenario de la revolución de Mayo”



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

PROPIONATO 250 MCG.

Excipientes: ACIDO OLEICO 6 MCG, ALCOHOL ABSOLUTO 1.5 MG, PROPELENTE
134 A C.S.P. 60 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INHALATORIA / ORAL

Envase/s Primario/s: VIAL DE ALUMINIO CON VALVULA DOSIFICADORA Y
ADAPTADOR BUCAL

Presentación: AEROSOL CON 120, 200 y 250 DOSIS

Contenido por unidad de venta: AEROSOL CON 120, 200 y 250 DOSIS

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA MENOR DE 30 °C.,
PROTEGIDO DE LA LUZ SOLAR Y DEL CONGELAMIENTO.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a DENVER FARMA S.A. el Certificado N° **55586**, en la Ciudad de
Buenos Aires, a los _____ días del mes de **27 MAY 2010** de _____, siendo su vigencia
por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **2706**


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.