



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº **3042**

BUENOS AIRES, **21 MAY 2013**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-003862-13-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada FREVIA / BUDESONIDA – FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO, Forma farmacéutica y concentración: S. SUSPENSION PRESURIZADA PARA INHALACION ORAL, BUDESONIDA 80 mcg/dosis – FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 4,5 mcg/dosis; BUDESONIDA 160 mcg/dosis – FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 4,5 mcg/dosis, aprobada por Certificado Nº 54.881.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

S. 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



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº

3042

Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 162 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

§ ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada FREVIA / BUDESONIDA - FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSION PRESURIZADA PARA INHALACION ORAL, BUDESONIDA 80 mcg/dosis - FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 4,5 mcg/dosis; BUDESONIDA 160 mcg/dosis - FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 4,5 mcg/dosis, aprobada por Certificado Nº 54.881 y Disposición Nº 0389/09 propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 50 a 91.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N°

3042

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0389/09 los prospectos autorizados por las fojas 50 a 63, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-003862-13-5

DISPOSICIÓN N°

3042

js

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



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **3042** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.881 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: FREVIA / BUDESONIDA – FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSION PRESURIZADA PARA INHALACION ORAL, BUDESONIDA 80 mcg/dosis – FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 4,5 mcg/dosis;
§. BUDESONIDA 160 mcg/dosis – FUMARATO DE FORMOTEROL DIHIDRATADO 4,5 mcg/dosis.-

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1366/09 y 1813/11.-	Prospectos de fs. 50 a 91, corresponde desglosar de fs. 50 a 63.-

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



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma ASTRAZENECA S.A., Titular del Certificado de Autorización N°
54.881 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **21 MAY 2013**, del mes
de.....

Expediente N° 1-0047-0000-003862-13-5

DISPOSICIÓN N°

js

3042


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



PROYECTO DE PROSPECTO

FREVIA® 80/4,5
FREVIA® 160/4,5

Budesonida y fumarato de Formoterol dihidratado
Suspensión presurizada para inhalación oral

Industria Francesa

Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN

Cada dosis efectiva por actuación de **FREVIA® 80/4,5** contiene: Budesonida 80 µg*; Fumarato de Formoterol dihidratado 4,5 µg*. Excipientes: Povidona K25; Polietilenglicol 1000; Heptafluoropropano (HFA 227).

* La dosis liberada del envase (por actuación) corresponde a 100 µg de Budesonida y 6 µg de fumarato de Formoterol dihidratado.

Cada dosis efectiva por actuación de **FREVIA® 160/4,5** contiene: Budesonida 160 µg*; Fumarato de Formoterol dihidratado 4,5 µg*. Excipientes: Povidona K25; Polietilenglicol 1000; Heptafluoropropano (HFA 227).

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

ACCIÓN TERAPEUTICA

Código ATC: R03AK07.
Antiasmático

INDICACIONES

FREVIA® está indicado en:

Asma

Pacientes con enfermedad obstructiva de la vía aérea como asma bronquial, cuando el uso de una combinación de glucocorticosteroides inhalados y broncodilatadores es apropiado si bajas dosis del corticosteroide inhalado solo no son suficientes.

EPOC

El tratamiento sintomático de mantenimiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) severa (VEF1<50%) con síntomas frecuentes y antecedentes de exacerbaciones.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas:

FREVIA® contiene Budesonida y Formoterol, los cuales tienen distintos mecanismos de acción y ejercen efectos aditivos en el caso de las enfermedades obstructivas de la vía aérea.

FREVIA® contiene una suspensión para inhalación. Al accionar el inhalador se expulsa una parte de la suspensión contenida en el envase a gran velocidad. Cuando el paciente inhala a través de la boquilla y al mismo tiempo acciona el inhalador, la sustancia alcanza la vía aérea.

Mecanismo de acción:

A continuación se comentan los mecanismos de acción respectivos de los dos fármacos.

Budesonida:

GEL ID: [RITA.000-450-318]

Página 1 de 14

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

La Budesonida es un glucocorticosteroide con efecto antiinflamatorio local. El mecanismo de acción preciso de los glucocorticosteroides en el tratamiento de las enfermedades obstructivas de la vía aérea no se conoce completamente.

La efectividad específica de la Budesonida, medida en función de su afinidad por los receptores de glucocorticosteroides, es 15 veces más potente en comparación con la de la prednisolona.

Los efectos se manifestaron con la dosis de 800 µg (reducción de los niveles de cortisol a aproximadamente un 80% de lo normal), con casos aislados de pacientes que mostraron una caída abrupta de los niveles de cortisol. Un estudio a largo plazo mostró que los niños y adolescentes tratados con dosis bajas a intermedias de Budesonida inhalatoria alcanzan finalmente su estatura prevista para la edad adulta. Sin embargo, durante el primer año de tratamiento debe preverse una pequeña disminución inicial y transitoria del crecimiento (de aproximadamente 1 cm).

Formoterol:

El Formoterol, en su forma de racemato, es un estimulante β_2 selectivo que produce relajación del músculo liso bronquial en los pacientes con obstrucción reversible de la vía aérea. El efecto broncodilatador se produce rápidamente (dentro de 1 a 3 minutos luego de la inhalación) y tiene una duración de 12 horas luego de una dosis única.

Eficacia clínica de FREVIA®:

Asma

La equivalencia terapéutica entre FREVIA® y Symbicort Turbuhaler se demostró en dos estudios clínicos de eficacia y seguridad con dosis intermedias y altas, los cuales incluyeron pacientes asmáticos de 6 a 79 años de edad. La comparabilidad clínica se fortaleció mediante un estudio de seguridad a largo plazo que también demostró que el perfil de seguridad y la tolerabilidad de FREVIA® eran similares a los de Symbicort Turbuhaler.

Los estudios clínicos en adultos demostraron que el agregado de Formoterol a la Budesonida mejora los síntomas del asma y la función pulmonar y disminuye las exacerbaciones asmáticas.

El efecto de Symbicort Turbuhaler sobre la función pulmonar en adultos, administrado sólo como dosis de mantenimiento, fue igual al de la combinación libre de Budesonida y Formoterol en inhaladores separados y superó el de Budesonida sola en adultos y niños. Todas las ramas de tratamiento usaron un agonista beta₂ de acción corta según necesidad. No hubo ningún signo de atenuación del efecto antiasmático con el transcurso del tiempo.

EPOC

La eficacia y seguridad de FREVIA® en el tratamiento de pacientes con EPOC moderada a severa (VEF1 previo al broncodilatador $\leq 50\%$ del normal previsto) fueron evaluadas en: un estudio de 12 meses y en un estudio de 6 meses (estudios 001 y 002, respectivamente).

Estudios 001 y 002: En ambos estudios, FREVIA® 160/4,5 se comparó con placebo y Formoterol Turbuhaler 6 µg y, en el Estudio 002, también se comparó con Budesonida pMDI 200 µg, todos administrados en dos inhalaciones dos veces al día. En total, se aleatorizaron 1964 y 1704 pacientes con EPOC principalmente severa, de los cuales 494 y 277 fueron tratados con FREVIA® 200/6. Al momento de la visita basal, las poblaciones del estudio tenían una edad promedio de 63 años y un VEF1 medio de 1,04-1,05 litros o del 34% del normal previsto.

Estudio 001:

En el Estudio 001, la eficacia se evaluó durante 12 meses usando las variables de eficacia coprimarias del cambio en el VEF1 promedio predosis y 1 hora posdosis desde la visita basal y durante el periodo de tratamiento.

FREVIA® 160/4,5 mejoró significativamente el VEF1 predosis de 1 hora en comparación con el Formoterol y el placebo en 0,04 litros ($p=0,008$) y 0,09 litros ($p<0,001$), respectivamente.

GEL ID: [RITA.000-450-318]

Página 2 de 14

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

FREVIA® 160/4,5 mejoró significativamente el VEF1 predosis de 1 hora en comparación con el Formoterol y el placebo en 0,03 litros ($p=0,023$) y 0,18 litros ($p<0,001$), respectivamente. En un subconjunto de pacientes ($N=491$) se obtuvieron mediciones seriadas del VEF1 durante 12 horas. En los pacientes que recibían **FREVIA®** 160/4,5 ($N=121$), la mediana del tiempo transcurrido hasta el comienzo de la broncodilatación (mejoría del VEF1 $>15\%$) se observó dentro de los 5 minutos al final del punto temporal del tratamiento. La mejoría máxima del VEF1 ocurrió aproximadamente a las 2 horas posdosis y se mantuvo una mejoría clínicamente significativa durante 12 horas.

FREVIA® disminuyó significativamente el número de exacerbaciones severas (definidas como el empeoramiento de la EPOC que requería el uso de esteroides orales y/o la hospitalización) en comparación con el placebo y con Formoterol en un 37% ($p<0,001$) y un 25% ($p=0,004$), respectivamente.

FREVIA® prolongó significativamente el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación severa de la EPOC en comparación con el placebo, disminuyendo el riesgo inmediato de experimentar una exacerbación severa de la EPOC un 26% ($p=0,009$). **FREVIA®** proporcionó una mejoría estadísticamente significativa de la calidad de vida de los pacientes (medida mediante el puntaje total del Cuestionario Respiratorio de St. George) en comparación con el placebo (-2,39 unidades; $p=0,006$).

Estudio 002:

En el Estudio 002, la eficacia se evaluó durante 6 meses usando las variables de eficacia coprimarias del cambio en el VEF1 promedio predosis y 1 hora posdosis desde la visita basal y durante el periodo de tratamiento.

FREVIA® 160/4,5 mejoró significativamente el VEF1 predosis en comparación con el Formoterol en 0,04 litros ($p=0,026$) y en comparación con placebo y Budesonida en 0,08 litros ($p<0,001$) para ambos comparadores.

FREVIA® 160/4,5 mejoró significativamente el VEF1 1 hora posdosis en comparación con el Formoterol en 0,04 litros ($p=0,039$) y en comparación con placebo y Budesonida en 0,17 litros ($p<0,001$) para ambos comparadores.

El Estudio 002 no tuvo el poder como para demostrar efectos sobre las exacerbaciones severas de la EPOC. Sin embargo, aunque no fueron estadísticamente significativos, los cálculos de las diferencias de los tratamientos fueron compatibles con el Estudio 001, con un 20% menos de exacerbaciones con **FREVIA®** 160/4,5 en comparación con el placebo y con Formoterol.

En unos subconjuntos de pacientes ($N=618$) se obtuvieron mediciones seriadas del VEF1 durante 12 horas. En los pacientes que recibían **FREVIA®** 160/4,5 ($N=101$), la mediana del tiempo transcurrido hasta el comienzo de la broncodilatación (mejoría del VEF1 $>15\%$) se observó dentro de los 5 minutos al final del tratamiento. La mejoría máxima del VEF1 ocurrió aproximadamente a las 2 horas posdosis y se mantuvo una mejoría clínicamente significativa durante 12 horas.

FREVIA® 160/4,5 proporcionó una mejoría estadísticamente significativa de la calidad de vida de los pacientes (medida mediante el puntaje total del Cuestionario Respiratorio de St. George) en comparación con el placebo (-3,12 unidades; $p=0,003$), con la Budesonida (-2,42 unidades; $p=0,024$) y con el Formoterol (-2,56 unidades; $p=0,017$).

Propiedades farmacocinéticas:

Los parámetros farmacocinéticos de las sustancias respectivas fueron comparables luego de la administración de Budesonida y Formoterol como monodrogas o de la combinación fija del Turbuhaler.

No hay ninguna evidencia de interacciones farmacocinéticas entre la Budesonida y el Formoterol.

Absorción:

Específicamente para la Budesonida, el AUC fue ligeramente mayor, la velocidad de absorción más rápida y la concentración plasmática máxima más elevada luego de la administración de la combinación fija. Para el Formoterol, la concentración plasmática máxima fue ligeramente inferior luego de la administración de la combinación fija.

Budesonida:

La cantidad media de Budesonida depositada en los pulmones después de la inhalación a través del Turbuhaler varió entre el 25% - 30% de la dosis medida.

Después de la inhalación oral de una dosis única de 800 µg de Budesonida, la concentración plasmática máxima es de aproximadamente 4 nmol/l y se alcanza dentro de los 30 minutos.

La biodisponibilidad sistémica de la Budesonida a través del turbuhaler es aproximadamente del 38% de la dosis medida.

La cinética de la Budesonida es proporcional a la dosis con las dosis clínicamente relevantes.

Formoterol:

El Formoterol inhalado se absorbe rápidamente y el pico de la concentración plasmática máxima se alcanza dentro de los 10 minutos después de la inhalación.

En los estudios, la cantidad media de Formoterol depositada en los pulmones después de la inhalación a través del turbuhaler varió entre el 21% - 37% de la dosis medida. La biodisponibilidad sistémica es cercana al 46% de la dosis medida.

Distribución:

Budesonida:

El volumen de distribución de la Budesonida es de aproximadamente 3 l/kg. La unión a las proteínas plasmáticas es en promedio del 90%.

Formoterol:

El volumen de distribución del Formoterol es de aproximadamente 4 l/kg. La unión a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 50%.

Metabolismo:

No existe ningún indicio de alguna interacción metabólica ni alguna reacción de desplazamiento entre el Formoterol y la Budesonida.

Budesonida:

La Budesonida es objeto de una extensa biotransformación hepática de primer paso (aproximadamente del 90%), convirtiéndose en metabolitos con una baja actividad glucocorticosteroide. La actividad glucocorticosteroide de los principales metabolitos, la 6-β-hidroxiBudesonida y la 16-α-hidroxiprednisolona, es inferior al 1% de la de Budesonida. La Budesonida se elimina a través del metabolismo, principalmente mediante la enzima CYP3A4, una subfamilia del citocromo P450.

Formoterol:

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

Eliminación

Budesonida:

Los metabolitos se excretan en la orina en forma intacta o conjugada. Sólo se han detectado cantidades insignificantes de Budesonida intacta en la orina.

La Budesonida tiene una elevada depuración sistémica en adultos sanos (aproximadamente 1,2 l/min) y la vida media de eliminación plasmática después de la administración intravenosa es en promedio de 4 horas.

Formoterol:

La mayor parte de una dosis de Formoterol se elimina a través del metabolismo. Del 6 al 10% de la dosis de Formoterol suministrada se excreta en la orina sin metabolizarse; aproximadamente el 20% de una dosis intravenosa se excreta en la orina sin metabolizarse. El Formoterol tiene una elevada depuración sistémica (aproximadamente 1,4 l/min) y la vida media de eliminación terminal es en promedio de 17 horas.

Cinética en niños a partir de los 6 años de edad

No se ha estudiado la farmacocinética de la combinación fija de Budesonida /Formoterol en niños. En comparación con los adultos, no hay motivos para esperar una farmacocinética diferente con Budesonida o Formoterol en los niños.

Cinética en situaciones clínicas especiales

No se dispone de información sobre el uso de **FREVIA®** en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Dado que la Budesonida y el Formoterol se eliminan básicamente por metabolismo hepático, puede esperarse una mayor exposición en pacientes con cirrosis hepática severa.

Datos preclínicos:

La toxicidad observada en los estudios en animales con Budesonida y Formoterol fue similar al administrar la Budesonida o el Formoterol en forma combinada o por separado. Los efectos se asociaron con una mayor acción farmacológica.

Los estudios de reproducción animal mostraron que los corticoides como la Budesonida inducen malformaciones (paladar hendido, malformaciones del esqueleto). Los estudios de reproducción animal con Formoterol mostraron una ligera disminución de la fertilidad en las ratas macho con altas exposiciones sistémicas y pérdidas de la implantación así como también una menor supervivencia posnatal temprana y del peso al nacer con exposiciones sistémicas considerablemente mayores que las que alcanzadas durante el uso clínico. Sin embargo, estos resultados experimentales en animales con Budesonida y Formoterol no parecen ser relevantes en el ser humano.

FREVIA® contiene como excipientes povidona (polivinilpirrolidona) K25, macrogol (polietilenglicol) 1000 y el propelente líquido presurizado apaflurano (HFA227). El uso seguro del apaflurano ha sido evaluado exhaustivamente en estudios preclínicos. Las povidonas tienen una historia de muchos años de uso seguro en el ser humano, lo que respalda la visión de que las povidonas son esencialmente inertes desde el punto de vista biológico. Se ha reconocido que los macrogles son excipientes seguros en los productos farmacéuticos, alimenticios y cosméticos. Por otra parte, los estudios de toxicidad llevados a cabo usando **FREVIA®** no mostraron ninguna evidencia de toxicidad local o sistémica ni de irritación atribuibles a los excipientes.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Información general:

Debe instruirse al paciente que, para obtener un beneficio óptimo, **FREVIA®** debe usarse de forma regular aún estando asintomático.

La medicación de **FREVIA®** se distribuye en los pulmones durante la inhalación del paciente. Por lo tanto, es muy importante manipular **FREVIA®** correctamente. Los pacientes deben ser instruidos conforme a esto (ver "Otras recomendaciones/instrucciones de uso").

Para obtener los mejores beneficios terapéuticos, debe instruirse al paciente a usar **FREVIA®** en forma regular, o sea, estando asintomático.

Asma:

El médico debe controlar regularmente la dosificación de **FREVIA®**, la cual debe ser individualizada conforme a la severidad de la enfermedad (para ello, véanse los lineamientos actuales, por ej. GINA, www.ginasthma.com). La dosis inicial debe ajustarse con el fin de

obtener un control sintomático efectivo. Una vez alcanzado el efecto clínico deseado, debe titularse la dosis hasta la dosis mínima con la cual se mantenga un control efectivo del asma. De ser así, entonces el próximo paso podría incluir una prueba con corticosteroides inhalados solos.

En caso de discontinuar la terapia con **FREVIEW**[®], se recomienda reducir las dosis paso a paso.

En casos de asma severa y en vista del posible desarrollo de situaciones potencialmente fatales, se indica realizar evaluaciones médicas reiteradas y a intervalos regulares. Los pacientes que sufren de asma severa muestran síntomas continuos, exacerbaciones frecuentes, valores de FEM (flujo espiratorio máximo) por debajo del 60% del normal con una variabilidad del flujo máximo superior al 30% y que no vuelve a valores normales a pesar de la administración de un broncodilatador. En estos pacientes está indicada la terapia inhalatoria con dosis altas o la terapia con corticosteroides. Un empeoramiento repentino de los síntomas puede necesitar un incremento de la dosis del corticosteroide, pero sólo bajo supervisión médica.

Sin embargo, esto no debe lograrse mediante la administración más frecuente del producto combinado. En situaciones inestables debe considerarse el cambio a monodrogas individuales.

FREVIEW[®] es sólo para uso inhalatorio.

Dosificación:

Asma:

FREVIEW[®] debe usarse como dosis de mantenimiento diaria y para el alivio sintomático es necesario un broncodilatador de acción rápida por separado.

Niños (de 6 a 11 años):

FREVIEW[®] 80/4,5: 2 inhalaciones dos veces al día. La dosis diaria máxima es de 4 inhalaciones.

Adolescentes (de 12 a 17 años):

FREVIEW[®] 80/4,5: 2 inhalaciones una o dos veces al día. Durante el empeoramiento del asma, la dosis puede incrementarse temporariamente (como máximo 1 semana) hasta un máximo de 4 inhalaciones dos veces al día.

FREVIEW[®] 160/4,5: 2 inhalaciones una o dos veces al día. Durante el empeoramiento del asma, la dosis puede incrementarse temporariamente (como máximo 1 semana) hasta un máximo de 4 inhalaciones dos veces al día.

Adultos (18 años y mayores):

FREVIEW[®] 80/4,5: 2 inhalaciones una o dos veces al día. En algunos casos puede requerirse hasta un máximo de 4 inhalaciones dos veces al día como dosis de mantenimiento o en forma temporaria durante el empeoramiento del asma.

FREVIEW[®] 160/4,5: 2 inhalaciones una o dos veces al día. En algunos casos puede requerirse hasta un máximo de 4 inhalaciones dos veces al día como dosis de mantenimiento o en forma temporaria durante el empeoramiento del asma.

Se ha confirmado estadísticamente la equivalencia entre Symbicort Turbuhaler y **FREVIEW**[®] para las dosis de 2 inhalaciones de 80/4,5 o 160/4,5 µg dos veces al día, pero no fue comprobado para todas las dosificaciones.

Para el uso como rescate se requiere un inhalador por separado. Debe recomendarse a los pacientes disponer en todo momento de un broncodilatador de acción rápida. Un incremento en el uso de broncodilatadores como rescate indica un empeoramiento de la patología subyacente y requiere una reevaluación de la terapia del asma.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC):

FREVIEW[®] 160/4,5: 2 inhalaciones dos veces al día. Dosis diaria máxima: 4 inhalaciones.

Recomendaciones especiales sobre dosificaciones

No se dispone de datos sobre el uso de **FREVIA®** en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Como la eliminación de Budesonida y Formoterol es principalmente a través del metabolismo hepático, puede esperarse una mayor exposición en pacientes con enfermedad hepática severa. Estos pacientes deben ser controlados estrechamente.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos.

Para el cambio de tratamiento de los pacientes que ya están recibiendo terapia con corticoides orales, ver "Advertencias y precauciones".

Instrucciones de uso:

Antes de usarlo por primera vez, cuando el inhalador no se ha utilizado durante más de una semana o cuando se ha caído al suelo, agitar suavemente el inhalador y realizar 2 descargas al aire.

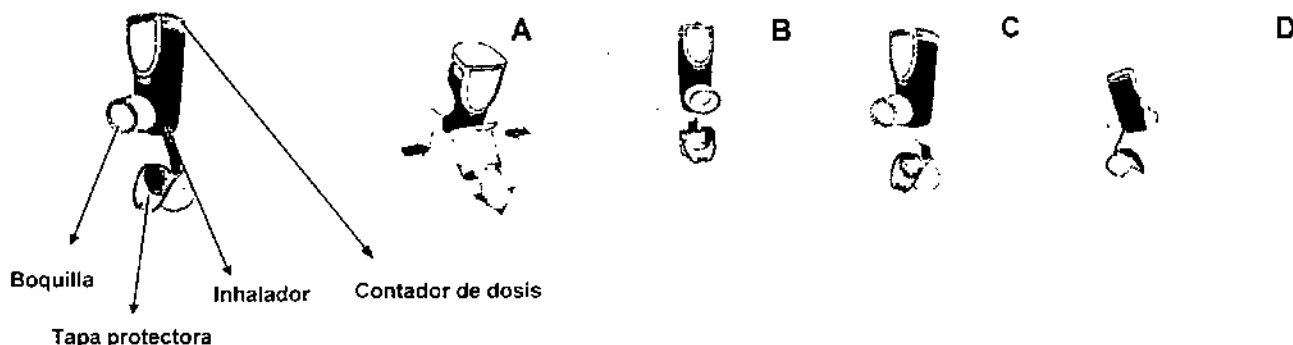
Modo de empleo

1. Sostenga el inhalador entre el pulgar y el dedo índice y agítelo suavemente.
2. Retire la tapa protectora, presionando suavemente los laterales y tirando hacia afuera (Figura A). Sostenga el envase en posición vertical (Figura B o C).
3. Espire profundamente y luego introduzca la boquilla en su boca y cierre los labios alrededor de la misma (Figura D).
4. Mientras inspira lenta y profundamente, presione el envase firmemente para liberar el medicamento. Continúe inspirando.
5. Retenga la respiración lo más que pueda sin sentirse incómodo. Retire el inhalador y deje de presionar el envase.
6. Agite nuevamente el inhalador y repita los pasos 3, 4 y 5.
7. Coloque nuevamente la tapa protectora.

Para limpiar el inhalador, debe retirar la tapa protectora y limpiar la boquilla por dentro y por fuera con un paño seco. No sumerja el inhalador en agua. Límpielo al menos una vez a la semana.

Para minimizar el riesgo de aftas orofaríngeas, enjuague su boca con agua después de inhalar la dosis prescrita.

La flecha que se encuentra sobre el contador en el extremo del inhalador señala el número de inhalaciones (descargas) que quedan en el inhalador. El inhalador debe descartarse luego de que el contador llegue a cero ("0"), incluso cuando parezca que no está vacío. No habrá la suficiente cantidad de sustancia activa para ser liberada.



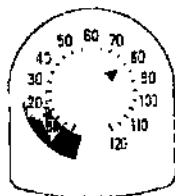
¿Cuándo reemplazar el inhalador?

GEL ID: [RITA.000-450-318]

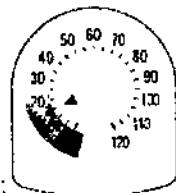
Página 7 de 14

CLAUDIA BRUNO MAGNUSCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

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



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



CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a Budesonida, Formoterol o a alguno de los excipientes.
Taquiarritmia cardiaca, bloqueo auriculoventricular de tercer grado.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Debe recomendarse a los pacientes llevar en todo momento su producto medicinal para ser usado para el alivio en caso de un ataque agudo de asma. Debe instruirse al paciente sobre acudir al médico o concurrir a un hospital en caso de un rápido empeoramiento de la disnea cuando no consigan una mejoría con inhalaciones adicionales.

Un incremento en el uso de broncodilatadores de acción corta podría indicar un empeoramiento de la enfermedad subyacente y requiere una reevaluación del tratamiento. Debe buscarse consejo médico si el tratamiento con Vannier demuestra ser inefectivo o si se requieren más inhalaciones que las de la dosis máxima recomendada. Un deterioro repentino y progresivo del control del asma puede ser potencialmente fatal y el paciente debe someterse a una evaluación médica urgente. En esta situación, debe considerarse la necesidad de incrementar la terapia con corticosteroides o con un ciclo de corticosteroides orales. En caso de ocurrir una infección está indicado el tratamiento antibiótico.

Un estudio estadounidense a gran escala controlado con placebo que comparó la seguridad del salmeterol, otro agonista beta₂ de acción prolongada, o placebo al añadirlos al tratamiento habitual del asma, mostró que la mortalidad debida al asma fue mayor en los pacientes que recibieron el salmeterol que en los pacientes que recibieron placebo (13/13176 [0,10%] frente a 3/13179 [0,02%]). Sin embargo, no existen estudios que determinen la incidencia de muertes debidas al asma en pacientes tratados con Formoterol, uno de los ingredientes activos de **FREVIA®**. No obstante, es posible que el aumento del

GEL ID: [RITA.000-450-318]

Página 8 de 14

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

riesgo de muerte debido al asma que se observó durante el tratamiento con salmeterol de acción prolongada, constituya una evidencia de un efecto de clase de los agonistas beta₂ de acción prolongada, incluyendo al formaterol.

Debe advertirse a los pacientes que dispongan en todo momento de su medicación de rescate. El tratamiento con **FREVIA**® no debe iniciarse para tratar una exacerbación severa.

A fin de minimizar el riesgo de candidiasis orofaríngea, debe indicarse al paciente enjuagar su boca con agua después de cada dosis de mantenimiento.-

Se recomienda un cuidado especial en pacientes con cirrosis hepática (ver "Recomendaciones especiales de dosificación" y "Cinética en situaciones clínicas especiales").

Al igual que con otros tratamientos inhalados, debe tenerse en cuenta que pueden presentarse broncoespasmos paradójicos con una mayor dificultad para respirar y ruidos respiratorios sibilantes justo después de la administración. En este caso debe suspenderse la terapia con **FREVIA**® y comenzarse una terapia alternativa.

Budesonida

Los efectos sistémicos pueden ocurrir con cualquier corticosteroide inhalado, sobre todo con las dosis altas. Es mucho menos probable que ocurran estos efectos con el tratamiento inhalatorio que con los corticosteroides orales. Los efectos sistémicos potenciales incluyen síndrome de Cushing, así como supresión suprarrenal con periodos de hipoglucemia, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Por lo tanto, es importante ajustar la dosis del corticosteroide inhalado a la mínima dosis que mantenga un control efectivo.

Cambio del tratamiento en pacientes con terapia sistémica:

Los pacientes que pasan de un tratamiento sistémico a al inhalatorio con **FREVIA**® deben ser controlados estrechamente para detectar signos de insuficiencia suprarrenal.

También existe el riesgo de insuficiencia suprarrenal en los pacientes que han recibido con anterioridad una terapia de emergencia con dosis altas de corticosteroides o un tratamiento prolongado con la máxima dosis recomendada de corticosteroides inhalados. Por lo tanto, se recomienda una atención especial al cambiar el tratamiento de un paciente a **FREVIA**®.

Una vez que el paciente se encuentre en una fase estable, debe reducirse la dosis del esteroide oral o parenteral, administrando **FREVIA**® simultáneamente.

La dosis del corticoide oral debe reducirse únicamente de manera progresiva. En general, se administra una dosis moderada de **FREVIA**® durante una semana junto con el tratamiento sistémico existente. Dependiendo del bienestar del paciente, la dosis diaria del corticoide oral o parenteral debe disminuirse, respectivamente y a intervalos de 1 semana, a 5 mg de prednisolona (o su equivalente) y en los casos severos, por etapas y con la mitad (2,5 mg). En algunos casos, las dosis orales deben reducirse incluso a un ritmo considerablemente más lento.

En muchos casos, la inhalación de **FREVIA**® permite evitar por completo la medicación con corticoides orales o utilizar, en los casos severos, una dosis menor del corticoide sistémico.

Al cambiar de un tratamiento con corticosteroides sistémicos o al reducir la dosis de los mismos, algunos pacientes pueden presentar síntomas como dolor articular y/o muscular, decaimiento y depresión, pese al mantenimiento del control del asma o incluso a la mejoría de la función pulmonar. Debe alentarse a estos pacientes a continuar con **FREVIA**®, pero debe controlarse la aparición de signos objetivos de insuficiencia suprarrenal.

Si hay indicios de insuficiencia suprarrenal tales como cansancio, cefalea, náuseas y vómitos, debe aumentarse temporariamente la dosis del corticosteroide sistémico. Posteriormente debe continuarse con la suspensión progresiva del corticosteroide sistémico más lentamente. Los pacientes que cambian al tratamiento con glucocorticosteroides

inhalatorios pueden requerir, durante los periodos de estrés o de ataques severos de asma, un tratamiento suplementario con corticosteroides sistémicos.

Durante una intervención quirúrgica puede ocurrir insuficiencia suprarrenal, infecciones (particularmente gastroenteritis), traumatismos o patologías que cursen con una pérdida severa de electrolitos. En estas situaciones es necesario un tratamiento adicional con un corticoide sistémico.

El reemplazo del tratamiento con glucocorticosteroides sistémicos por una terapia inhalatoria a veces revela alergias ocultas como rinitis o eccema previamente enmascarados por el potente efecto sistémico. Estas alergias deben controlarse sintomáticamente con un antihistamínico y/o con preparaciones tópicas.

En casos raros, el corticosteroide inhalatorio puede revelar trastornos eosinofílicos subyacentes (p. ej., síndrome de Churg-Strauss). Estos casos se han asociado generalmente con la suspensión o con la disminución de la dosis del tratamiento con corticoides sistémicos. No se ha confirmado una relación causal directa.

En los pacientes con tuberculosis pulmonar, micosis o infecciones virales se recomienda tomar precauciones especiales.

Los niños que reciben inmunosupresores son más susceptibles a las infecciones que los niños sanos. Por ejemplo, la varicela o el sarampión pueden tener una evolución más severa e incluso fatal en niños tratados con corticosteroides. En estos niños o en los adultos que aún no han tenido estas enfermedades, deben tomarse más precauciones para no exponerse a las mismas. En caso de exposición, debe considerarse el tratamiento con inmunoglobulina contra la varicela-zóster o el tratamiento con inmunoglobulinas polivalentes por vía intravenosa. Si se observan signos de infección por varicela, debe considerarse la administración de un antiviral.

Si se presenta una infección viral de la vía aérea superior, debe interrumpirse la administración de la medicación habitual contra el asma. En los pacientes en quienes se determina que el rápido empeoramiento del asma es causado por una infección viral de la vía aérea, debe considerarse el tratamiento con un corticoide oral de acción breve.

El efecto a largo plazo de los esteroides intranasales/inhalatorios en niños no se comprende completamente. Como regla general, el médico debe controlar estrechamente el crecimiento de los niños tratados con glucocorticosteroides durante periodos prolongados y ponderar los beneficios del tratamiento con corticosteroides frente al riesgo potencial de supresión del crecimiento.

Formoterol

Como con todos los agonistas β_2 , debe tenerse precaución en los pacientes con las siguientes enfermedades (ver también "Contraindicaciones"):

Trastornos cardiovasculares severos tales como cardiopatía isquémica, taquiarritmia o insuficiencia cardíaca severa.

Hipertiroidismo,

Diabetes mellitus,

Infarto de miocardio,

Hipertensión severa,

Epilepsia,

Hipopotasemia no tratada.

Los pacientes con prolongación del intervalo QTc deben controlados estrechamente.

Las dosis elevadas de agonistas β_2 puede disminuir las concentraciones séricas de potasio induciendo una redistribución del potasio desde el compartimiento extracelular al intracelular a través de la estimulación de la $ATPase Na^+/K^+$ de las células musculares. Se recomienda monitorear los niveles séricos de potasio en dichas situaciones.

Los betabloqueantes (incluidos las gotas oftálmicas), especialmente los no selectivos, pueden inhibir parcial o totalmente el efecto del Formoterol (ver "Interacciones").

Otras recomendaciones

Incompatibilidades: No corresponde.

Influencia sobre métodos diagnósticos: No corresponde.

Información especial para fumadores

La eficacia de **FREVIA®** puede potenciarse evitando el tabaquismo, especialmente en los pacientes que sufren de enfisema.

Vida útil: La vida útil de **FREVIA®** luego abrir por primera vez el papel de aluminio es de 3 meses.

Almacenamiento: **FREVIA®** no debe conservarse a más de 30 °C y debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

FREVIA® no debe utilizarse luego de la fecha de vencimiento marcada con las letras "EXP" (VEN.).

El envase contiene un líquido presurizado. No debe exponerse a temperaturas mayores a los 50°C ni ser dañado, abierto por la fuerza ni incinerado.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

Budesonida

La Budesonida es metabolizada principalmente por el citocromo CYP3A. Por lo tanto, los inhibidores de esta enzima, por ejemplo el ketoconazol o el jugo de pomelo, pueden elevar la exposición sistémica de la Budesonida inhalada. Dado que se desconoce la relevancia clínica del uso concomitante de **FREVIA®** y ketoconazol u otros inhibidores del CYP3A como el jugo de pomelo, se recomienda tomar precauciones durante la coadministración concomitante.

La cimetidina ejerce un ligero efecto inhibidor del metabolismo hepático de la Budesonida. La administración concomitante de cimetidina puede causar interacciones leves con los parámetros farmacocinéticos de la Budesonida. Sin embargo, estas no son clínicamente significativas dentro de los límites de las dosis recomendadas.

Formoterol

No se han realizado estudios específicos de interacciones con Formoterol.

Fármacos como la quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazinas, antihistamínicos (terfenadina), inhibidores de la monoamino-oxidasa y antidepresivos tricíclicos se han asociado a una prolongación del intervalo QTc y a un mayor riesgo de arritmia ventricular (ver "Contraindicaciones").

La administración concomitante de sustancias simpaticomiméticas puede incrementar los efectos cardiovasculares indeseables.

Es necesario tomar precauciones al administrar Formoterol en pacientes tratados con inhibidores de la MAO (incluyendo agentes con propiedades similares tales como la furazolidona o la procarbazona) o con antidepresivos tricíclicos, ya que puede incrementarse el efecto estimulante β_2 sobre el sistema cardiovascular.

La administración concomitante de L-dopa, L-tiroxina, oxitocina y alcohol puede influenciar en forma negativa la tolerancia cardíaca a los simpaticomiméticos β_2 .

Los betabloqueantes (incluyendo las gotas oftálmicas), especialmente los no selectivos, pueden atenuar el efecto del Formoterol o incluso ejercer un efecto antagonista.

El efecto adrenérgico β_2 puede potenciarse en casos de uso concomitante de adrenérgicos β_2 y Formoterol.

La terapia con agonistas β_2 puede provocar hipopotasemia y esta puede ser potenciada por el tratamiento concomitante con derivados de las xantinas, mineralocorticosteroides y diuréticos (ver "Advertencias y precauciones").

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

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de **FREVIA®** ni sobre el tratamiento concomitante con Budesonida y Formoterol en mujeres embarazadas. Los datos de un estudio sobre el desarrollo embrionario y fetal en ratas usando la formulación de **FREVIA®** no mostró ninguna evidencia de efectos adicionales debidos al uso de la combinación ni evidencias de algún efecto atribuible a los excipientes en los roedores.

Los estudios en animales con Budesonida han mostrado efectos indeseables sobre el desarrollo fetal. Por otra parte, durante el uso clínico no se ha observado un mayor riesgo de malformaciones en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción en animales con Formoterol han mostrado efectos adversos en el feto con niveles de exposición sistémica muy elevados. No existen datos de estudios adecuados sobre el uso del Formoterol en mujeres embarazadas.

Bajo estas condiciones, **FREVIA®** debe administrarse únicamente si el beneficio esperado para la madre supera cualquier riesgo potencial para el feto. Especialmente durante el primer trimestre y poco antes del parto, **FREVIA®** sólo debe usarse tras considerarlo especialmente. Existen datos científicos exhaustivos que muestran un bajo riesgo de efectos adversos para el feto en caso de exposición accidental.

Un estudio de farmacología clínica demostró que la Budesonida inhalatoria se excreta en la leche materna. Sin embargo, no se detectó Budesonida en las muestras de sangre de los lactantes. Basado en los parámetros farmacocinéticos, se calcula que la concentración plasmática en niños es menor del 0,17% de la concentración plasmática materna. Por consiguiente, no se espera ningún efecto causado por la Budesonida en los niños que son amamantados por mujeres que reciben dosis terapéuticas de **FREVIA®**.

No se sabe si el Formoterol o la Budesonida pasan a la leche materna humana. En las ratas se han detectado pequeñas cantidades de Formoterol en la leche materna. Por lo tanto, las mujeres que están amamantando no deben usar **FREVIA®** a menos que esté claramente indicado.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha llevado a cabo ningún estudio clínico.

REACCIONES ADVERSAS

Como **FREVIA®** contiene los principios activos Budesonida y Formoterol, puede ocurrir el mismo tipo e intensidad de efectos indeseables informados para dichas monodrogas. No se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas después de la administración concomitante de los dos compuestos. Las reacciones adversas más frecuentes son efectos colaterales farmacológicamente previsibles de la terapia con agonistas beta₂, tales como temblor y palpitaciones. Éstos tienden a ser leves y desaparecer después de algunos días de tratamiento.

A continuación se detallan las reacciones adversas que se han asociado con Budesonida o Formoterol.

Infecciones

Frecuentes: Infecciones orofaríngeas por Cándida.

Trastornos del sistema inmune

Raros: Reacciones de hipersensibilidad inmediata o tardía, incluyendo exantema, urticaria, prurito, dermatitis de contacto, erupción, angioedema y reacciones anafilácticas.

Trastornos psiquiátricos

Ocasionalmente: Agitación, inquietud, nerviosismo, trastornos del sueño.

Muy raros: Depresión, trastornos del comportamiento, ansiedad.

Sistema Nervioso Central

GEL ID: [RITA.000-450-318]

Página 12 de 14


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

Frecuentes: Cefalea, temblor.

Ocasionalmente: Náuseas, mareos.

Muy raros: Sabor amargo después del uso de Budesonida .

En casos aislados: Alteraciones del gusto.

Sistema cardiovascular

Frecuentes: Palpitaciones.

Ocasionalmente: Taquicardia.

Raros: Arritmias cardíacas, p. ej., fibrilación auricular, taquicardia supraventricular, extrasístoles.

Muy raros: Angina de pecho.

En casos aislados: Variaciones de la presión arterial.

Sistema músculo-esquelético

Ocasionalmente: Calambres musculares, mialgia.

Trastornos respiratorios

Frecuentes: Irritación leve de la garganta con dificultad para tragar, tos, ronquera.

Muy raros: Broncoespasmos paradójicos.

Trastornos cutáneos

Raros: Equimosis cutánea.

Metabolismo

Muy raros: Hipopotasemia.

En casos aislados: Hiperglucemia.

El tratamiento con simpaticomiméticos beta₂ puede provocar un aumento de los niveles sanguíneos de insulina, ácidos grasos libres, glicerol y cuerpos cetónicos.

En raros casos, el uso de glucocorticoides inhalados puede provocar signos o síntomas de efectos glucocorticoides sistémicos, incluyendo la insuficiencia de las glándulas suprarrenales y un retraso del crecimiento en niños y adolescentes, cataratas o glaucoma.

SOBREDOSIS

Budesonida

La inhalación de dosis mayores a las recomendadas puede provocar la inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal a corto plazo o incluso durante un periodo más prolongado.

No se prevé que una sobredosis aguda con Budesonida , incluso con dosis elevadas, represente un problema clínico. Cuando se utilizan dosis excesivas en forma crónica, pueden presentarse efectos glucocorticosteroideos sistémicos.

Formoterol

Una sobredosis de Formoterol probablemente provoque efectos que son característicos de los agonistas adrenérgicos β₂: temblor, cefalea, náuseas, vómitos, palpitaciones, taquicardia, así como hipotensión, acidosis metabólica, hipopotasemia e hiperglucemia. En caso de sobredosis puede estar indicado el tratamiento de soporte y sintomático. La administración de una dosis de 90 µg durante tres horas en pacientes con obstrucción bronquial aguda no planteó problemas de seguridad.

Sobredosis severa

Si el fármaco se administró por vía oral menos de 1 hora antes y si es potencialmente posible una intoxicación severa, deben tomarse las siguientes medidas:

lavado gástrico seguido de administración de carbón (posiblemente varias veces).

monitoreo y corrección del equilibrio electrolítico y ácido-básico.

administración de betabloqueantes cardiosselectivos tomando las precauciones correspondientes, teniendo en cuenta el potencial desencadenamiento del asma.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de:

Hospital R. Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

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

MODO DE CONSERVACION

Conservar por debajo de 30°C, en su envase original. Almacenar con la tapa firmemente cerrada.

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

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

PRESENTACIONES

Envase (inhalador) conteniendo 120 inhalaciones.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 54.881

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

Tel.: 0800 333 1247

Directora Técnica: Nélida De Benedetti- Farmacéutica.

Elaborado en AstraZeneca Dunkerque Production, Francia.

Fecha de revisión:

Disposición ANMAT N°

FREVIA® es una marca registrada del grupo AstraZeneca.

GEL ID: [RITA.000-450-318]

Página 14 de 14

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.