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

DISPOSICIÓN N° 7217

BUENOS AIRES, 19 OCT 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-015876-11-5 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.C.I.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada NEUMOTIDE 100 mcg / SALMETEROL – FLUTICASONA; NEUMOTIDE 250 mcg / SALMETEROL – FLUTICASONA; NEUMOTIDE 500 mcg / SALMETEROL - FLUTICASONA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INHALAR, 50 mcg – 100 mcg; 50 mcg – 250 mcg; 50 mcg – 500 mcg, respectivamente, aprobada por Certificado Nº 49.210.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 111 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 NEUMOTIDE 100 mcg / SALMETEROL - FLUTICASONA; NEUMOTIDE 250 mcg / SALMETEROL - FLUTICASONA; NEUMOTIDE 500 mcg / SALMETEROL - FLUTICASONA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INHALAR, 50 mcg - 100 mcg; 50 mcg - 250 mcg; 50 mcg - 500 mcg, aprobada por Certificado Nº 49.210 y Disposición

Nº 6135/00, propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.C.I.F., cuyos textos constan de fojas 26 a 73.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 6135/00 los prospectos autorizados por las fojas 26 a 41, 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 Nº 49.210 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

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

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-015876-11-5

DISPOSICIÓN Nº 7217

nc

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
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 Nº...7...2...1...7... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 49.210 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.C.I.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: NEUMOTIDE 100 mcg / SALMETEROL - FLUTICASONA; NEUMOTIDE 250 mcg / SALMETEROL - FLUTICASONA; NEUMOTIDE 500 mcg / SALMETEROL - FLUTICASONA, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA INHALAR, 50 mcg - 100 mcg; 50 mcg - 250 mcg; 50 mcg - 500 mcg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 6135/00.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-007195-99-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 2899/08.-	Prospectos de fs. 26 a 73, corresponde desglosar de fs. 26 a 41.-

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

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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.C.I.F., Titular del Certificado de Autorización Nº 49.210 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 19 OCT 2011 del mes de .....

Expediente Nº 1-0047-0000-015876-11-5

DISPOSICIÓN Nº 7217

nc

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

N.M.A.T
FOLIO
MESA DE ENTRADAS

PHOENIX

PROYECTO DE PROSPECTO

NEUMOTIDE
PROPIONATO DE FLUTICASONA
SALMETEROL
Polvo para inhalar

Industria Argentina
Venta bajo receta

Fórmula
Cada cápsula con polvo para inhalar de NEUMOTIDE 50/100 mcg contiene:
Salmeterol xinafoato micronizado (equivalente a 50,00 mcg de salmeterol base) 72,64 mcg; Fluticasona propionato micronizado 100,00 mcg.
Excipientes: Lactosa monohidrato micronizada 3,0373 mg; Lactosa monohidrato cristalina 16,790 mg.

Cada cápsula con polvo para inhalar de NEUMOTIDE 50/250 mcg contiene:
Salmeterol xinafoato micronizado (equivalente a 50,00 mcg de salmeterol base) 72,64 mcg; Fluticasona propionato micronizado 250,00 mcg.
Excipientes: Lactosa monohidrato micronizada 3,0373 mg; Lactosa monohidrato cristalina 16,640 mg.

Cada cápsula con polvo para inhalar de NEUMOTIDE 50/500 mcg contiene:
Salmeterol xinafoato micronizado (equivalente a 50,00 mcg de salmeterol base) 72,64 mcg; Fluticasona propionato micronizado 500,00 mcg.
Excipientes: Lactosa monohidrato micronizada 3,0373 mg; Lactosa monohidrato cristalina 16,390 mg.

Acción terapéutica
Acción antiinflamatoria a nivel pulmonar y broncodilatador de acción prolongada. (Código ATC: R03AK06).

Indicaciones
NEUMOTIDE cápsulas está indicado en el tratamiento regular del asma cuando el uso de una combinación (broncodilatador y corticosteroide inhalado) haya demostrado ser apropiado.
NEUMOTIDE cápsulas está indicado en el tratamiento regular de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) incluyendo bronquitis crónica y enfisema y ha demostrado reducir la mortalidad por todas las causas, en este grupo de pacientes.

Acción farmacológica
Salmeterol
Salmeterol es un agonista β_2 selectivo de acción prolongada (12 horas), con una larga cadena lateral que se une en el exo-sitio del receptor.
Estas propiedades farmacológicas de salmeterol brindan una protección más eficaz contra la broncoconstricción provocada por la histamina y producen una broncodilatación más prolongada, de por lo menos 12 horas, que los agonistas β_2 convencionales de acción corta, a dosis recomendadas.

Laboratorios Phoenix
María Victoria
Co-Directora Técnica
APODERADA

Las pruebas *in vitro* han demostrado que el salmeterol es un inhibidor potente y duradero de la liberación, en el pulmón humano, de mediadores de los mastocitos tales como histamina, leucotrienos y prostaglandina D_2.
En el ser humano, el salmeterol inhibe las fases precoz y tardía de la respuesta a un alergeno inhalado; esta última, cuando el efecto broncodilatador ya no es evidente, dura más de 30 horas luego de una sola dosis. Una dosis única de salmeterol atenúa la hiperreactividad bronquial. Estas propiedades indican que salmeterol tiene una actividad no broncodilatadora adicional, pero todavía no se comprende del todo su importancia clínica. Su mecanismo es distinto del efecto antiinflamatorio de los corticosteroides.

Propionato de fluticasona
Propionato de fluticasona administrado por inhalación a dosis recomendadas tiene una potente acción glucocorticoidea antiinflamatoria a nivel pulmonar, lo que permite reducir los síntomas y exacerbaciones del asma sin los efectos adversos que se observan cuando se administran corticosteroides por vía sistémica.
Las hormonas corticosuprarrenales habitualmente se mantienen dentro del rango normal durante el tratamiento a largo plazo con propionato de fluticasona inhalado, incluso a la dosis más elevada recomendada, tanto en niños como en adultos. Luego de la transferencia de otros esteroides inhalados, estas hormonas mejoran gradualmente independientemente del uso intermitente, pasado y presente, de esteroides orales, con lo que se demuestra la normalización de la función suprarrenal con propionato de fluticasona inhalado. La reserva adrenal también permanece normal durante el tratamiento a largo plazo, determinada por un aumento normal en una prueba de estimulación. Sin embargo, se debe tomar en cuenta que cualquier compromiso residual de la reserva adrenal debido al tratamiento anterior puede persistir durante bastante tiempo.

Propiedades farmacodinámicas
Estudios clínicos con salmeterol:
Asma:
Un extenso estudio estadounidense (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial, SMART) comparó la seguridad de salmeterol o placebo sumado a la terapia habitual. No existieron diferencias significativas en el criterio de evaluación primario de los números combinados de muertes relacionadas a trastornos respiratorios y experiencias relacionadas con riesgo de vida a causa de trastornos respiratorios. El estudio mostró un aumento significativo de muertes relacionadas a asma en pacientes que recibían salmeterol (13 muertes de 13.176 pacientes tratados por 28 semanas con salmeterol versus 3 muertes de 13.179 pacientes con placebo). El estudio no fue diseñado para evaluar el impacto del uso concurrente de corticosteroides inhalados. Sin embargo, el análisis post-hoc mostró que no existían diferencias significativas entre los grupos de tratamiento para muertes relacionadas a asma para aquellos pacientes que utilizan esteroides inhalados de base (4/6.127 con salmeterol versus 3/6.138 con placebo). El número de muertes relacionadas a asma en los grupos que no utilizaron esteroides inhalados fue de 9/7.049 con salmeterol versus 0/7.041 con placebo. Más aún, un meta-análisis de 42 estudios clínicos que involucraron 8.030 pacientes con salmeterol/propionato de fluticasona y 7.925 pacientes con propionato de fluticasona no mostró una diferencia estadística entre salmeterol/propionato de fluticasona y propionato de fluticasona en cuanto a eventos respiratorios serios relacionados u hospitalizaciones relacionadas a asma.

Estudios clínicos con salmeterol/ propionato de fluticasona:
Eficacia Clínica
Asma:

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larraque
Co-Directora Técnica / MP 1557
APODERADA

Un estudio de 12 meses de duración (Gaining Optimal Asthma Control, estudio GOAL), investigó la eficacia y la seguridad de salmeterol/ propionato de fluticasona comparado con esteroides inhalatorios solos en 3.416 pacientes asmáticos. Se definieron varios grados de control del asma como parámetros. La dosis se incrementó cada 12 semanas hasta alcanzar el "Control total del asma" o alcanzar la máxima dosis posible de la medicación en estudio.
Se consideró que un paciente obtuvo un "Buen control del asma"* o un "Control total del asma"** si los siguientes criterios se alcanzaban por lo menos 7 de 8 semanas consecutivas de tratamiento. El estudio mostró:

- 71% de los pacientes tratados con salmeterol/ propionato de fluticasona alcanzaron un "Buen control del asma", comparado con el 59% de pacientes tratados solamente con esteroides inhalatorios.
- 41% de los pacientes tratados con salmeterol/ propionato de fluticasona alcanzaron un "Control total del asma", comparado con el 28% de pacientes tratados solamente con esteroides inhalatorios.

"Buen control del asma" y "Control total del asma" se observaron antes con salmeterol/ propionato de fluticasona que con esteroides inhalatorios solos, y con una dosis menor de corticosteroide.

El estudio GOAL también mostró:

- El índice de exacerbaciones en el grupo tratado con salmeterol/ propionato de fluticasona fue un 29% menor comparado con el grupo tratado solamente con corticosteroides inhalatorios.
- El tratamiento con el objetivo "Control total del asma" o "Buen control del asma", condujo a una mejoría en la calidad de vida de los pacientes. El 61% de los pacientes informaron poco o ningún deterioro de la calidad de vida, luego del tratamiento con salmeterol/ propionato de fluticasona mientras que esto sólo se aplica al 8% de los pacientes al principio del estudio. La calidad de vida se determinó por un cuestionario específico para asma.

*"Buen control del asma": Síntomas ocasionales o uso ocasional de medicación de rescate u ocasionalmente un valor de pico flujo por debajo del 80% del predictivo, pero sin despertares nocturnos, sin exacerbaciones y sin efectos adversos que resulten en un cambio de tratamiento.
**"Control total del asma": Ningún síntoma, ningún uso de medicación de rescate, todos los valores de pico flujo por encima del 80% del predictivo, sin despertares nocturnos, sin exacerbaciones y sin efectos adversos que resulten en un cambio de tratamiento.
Dos estudios adicionales demostraron que, comparado con los pacientes que recibieron solamente esteroides inhalados, los pacientes tratados con salmeterol/ propionato de fluticasona lograron una mejoría en la función pulmonar, tuvieron más días libres de síntomas de asma y necesitaron menos medicación de rescate, aunque la dosis de corticosteroide fue un 60% menor en el grupo de salmeterol/ propionato de fluticasona que en grupo de comparación. El control de los parámetros inflamatorios (medidos en biopsias y lavado bronquial) se mantuvo en ambos grupos.
Estudios adicionales demostraron que el tratamiento con salmeterol/ propionato de fluticasona mejoró significativamente los síntomas de asma, la función pulmonar y redujo significativamente el uso de medicación de rescate, comparado con los componentes individuales o placebo. Los resultados del estudio GOAL demostraron que estas mejorías con salmeterol/ propionato de fluticasona pueden mantenerse por lo menos durante 12 meses.

<u>Pacientes sintomáticos con EPOC sin restricción para una reversibilidad del 10% para un agonista β_2 de acción corta</u>: Estudios clínicos controlados con placebo, de 6 meses de duración, han demostrado que el uso regular de salmeterol/ propionato de fluticasona 50/250 mcg y 50/500 mcg mejora rápida y significativamente la función pulmonar, reduce significativamente la dificultad para

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.
María Victoria Larraque
Co-Directora Técnica / MP. 1557
APODERADA

respirar y el uso de la medicación de rescate. También hay mejorías significativas en el estado de salud.

Pacientes sintomáticos con EPOC quienes demostraron reversibilidad menor del 10% para un agonista β_2 de acción corta: Estudios clínicos controlados con placebo, de 6 y 12 meses de duración, han mostrado que el uso regular de salmeterol/ propionato de fluticasona 50/500 mcg mejora rápida y significativamente la función pulmonar, reduce significativamente la dificultad para respirar y el uso de medicamentos de alivio. Durante un período de 12 meses, se redujo significativamente el riesgo de exacerbaciones de EPOC y la necesidad de cursos adicionales de corticosteroides orales. También hubo mejorías significativas en el estado de salud.
Salmeterol/ propionato de fluticasona 50/500 mcg fue eficaz para mejorar la función pulmonar y el estado de salud y para reducir el riesgo de exacerbaciones de EPOC, tanto en pacientes fumadores actuales como en ex fumadores.

Estudios clínicos con salmeterol/ propionato de fluticasona:
EPOC:
El estudio TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health) fue un estudio de 3 años de duración para evaluar el efecto del tratamiento con salmeterol/ propionato de fluticasona diskus 50/500 mcg dos veces al día, salmeterol diskus 50 mcg dos veces al día, propionato de fluticasona diskus 500 mcg dos veces al día o placebo en todas las causas de mortalidad en pacientes con EPOC. Los pacientes con EPOC con un nivel basal (pre-broncodilatador) de $VEF_1 < 60\%$ del normal predicho fueron randomizados para recibir la medicación a doble ciego. Durante el estudio, se les permitió a los pacientes utilizar el tratamiento habitual para EPOC con la excepción de otros corticosteroides inhalados, broncodilatadores de acción prolongada y corticosteroides sistémicos de acción prolongada. La sobrevida a los 3 años se determinó para todos los pacientes a pesar de la discontinuación de la medicación del estudio. El criterio de evaluación primario fue la reducción de todas las causas de mortalidad a los 3 años para salmeterol/ propionato de fluticasona vs. placebo.

	Placebo N = 1.524	Salmeterol 50 mcg N = 1.521	Propionato de fluticasona N = 1.534	Salmeterol/ propionato de fluticasona 50/500 mcg N = 1.533
Todas las causas de mortalidad a los 3 años				
Número de muertes (%)	231 (15,2%)	205 (13,5%)	246 (16,0%)	193 (12,6%)
Índice de riesgo vs. Placebo (CIs) valor p	N/A	0,879 (0,73; 1,06) 0,180	1,060 (0,89; 1,27) 0,525	0,825 (0,68; 1,00) 0,052[1]
Índice de riesgo Salmeterol/ propionato de fluticasona 50/500 mcg vs. Componentes (CIs) Valor p	N/A	0,932 (0,77; 1,13) 0,481	0,774 (0,64; 0,93) 0,007	N/A

[1]Valor p no significativo de la comparación primaria de eficacia, luego de 2 análisis interinos, estratificado por status fumador.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 1557
APODERADA

Hubo una tendencia hacia una mayor sobrevida en sujetos tratados con salmeterol/ propionato de fluticasona comparado con placebo a los 3 años, sin embargo esto no alcanzó un nivel estadísticamente significativo $p \leq 0,05$.
El porcentaje de pacientes que murieron dentro de los 3 años debido a causas relacionadas con EPOC fue 6,0% para placebo, 6,1% para salmeterol, 6,9% para propionato de fluticasona y 4,7% para salmeterol/ propionato de fluticasona.
El número promedio de exacerbaciones moderadas a severas por año fue significativamente reducida con salmeterol/ propionato de fluticasona comparado con el tratamiento con salmeterol, propionato de fluticasona y placebo (tasa promedio en el grupo con salmeterol/ propionato de fluticasona 0,85 comparado con 0,97 en el grupo de salmeterol, 0,93 en el grupo de propionato de fluticasona y 1,13 en el placebo). Esto se traduce en una reducción en la tasa de exacerbaciones moderadas a severas del 25% (IC del 95%: 19% a 31%; $p < 0,001$) comparado con placebo, del 12% comparado con salmeterol (IC del 95%: 5% a 19%, $p=0,002$) y del 9% comparado con propionato de fluticasona (IC del 95%: 1% a 16%, $p=0,024$).
El salmeterol y el propionato de fluticasona redujeron significativamente los índices de exacerbaciones comparados con placebo en un 15% (IC del 95%: 7% a 22%; $p < 0,001$) y en un 18% (IC del 95%: 11% a 24%; $p < 0,001$) respectivamente.
La Calidad de Vida Relacionada con la Salud (del inglés – Health Related Quality of Life) medida con el cuestionario respiratorio St George´s (SGRQ) mejoró por todos los tratamientos activos en comparación con el placebo. El promedio de mejora en los tres años para salmeterol/ propionato de fluticasona comparado con placebo fue -3,1 unidades (IC del 95%: -4,1 a -2,1; $p < 0,001$), comparado con salmeterol fue de -2,2 unidades ($p < 0,001$) y comparado con propionato de fluticasona fue de -1,2 unidades ($p=0,017$). Una disminución de 4 unidades se considera clínicamente relevante.
La probabilidad estimada en 3 años de tener neumonía informada como un evento adverso fue de 12,3% para placebo, 13,3% para salmeterol, 18,3% para propionato de fluticasona y 19,6% para salmeterol/ propionato de fluticasona (índice de riesgo salmeterol/ propionato de fluticasona vs. placebo: 1,64, IC del 95%: 1,33 a 2,01, $p < 0,001$). No hubo diferencia significativa en muertes relacionadas a neumonía; las muertes durante el tratamiento adjudicadas principalmente a neumonía fueron 7 para placebo, 9 para salmeterol, 13 para propionato de fluticasona y 8 para salmeterol/ propionato de fluticasona. No hubo diferencia significativa en la probabilidad de fracturas óseas (5,1% placebo, 5,1% Salmeterol, 5,4% propionato de fluticasona y 6,3% salmeterol/ propionato de fluticasona; índice de riesgo para salmeterol/ propionato de fluticasona vs. placebo: 1,22, IC del 95%: 0,87 a 1,72, $p=0,248$).

Propiedades farmacocinéticas
No hay evidencia, en animales o en seres humanos, que la administración conjunta de salmeterol y propionato de fluticasona por inhalación afecte la farmacocinética de los componentes. Por lo tanto, y para fines farmacocinéticos, cada compuesto puede considerarse por separado.
En un estudio cruzado de interacción de drogas en 15 sujetos sanos, controlado con placebo, la coadministración de salmeterol (50 mcg inhalado dos veces al día) y el ketoconazol, inhibidor del CYP3A4 (400 mg una vez al día por vía oral) por 7 días resultó en un aumento significativo de la exposición plasmática de salmeterol (1,4 veces la $C_{máx}$ y 15 veces el ABC). No hubo aumento en la acumulación de salmeterol con dosis repetidas. Se discontinuó el tratamiento con salmeterol y ketoconazol administrado concomitantemente en tres sujetos, debido a la prolongación del intervalo QTc o a las palpitaciones con taquicardia sinusal. En los restantes 12 sujetos, la coadministración de salmeterol y ketoconazol no resultó en un efecto clínicamente significativo en el ritmo cardíaco, potasio sanguíneo o duración del intervalo QTc (Ver **Advertencias y Precauciones - *Interacciones***).

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larraque
Co-Directora Técnica / MP. 1557
APODERADA

7217 N.M.A. FOLIO 31 MESA DE ENTRADAS

Salmeterol
El salmeterol actúa localmente en el pulmón y, por lo tanto, los niveles plasmáticos no son una indicación de los efectos terapéuticos. Además, solamente hay datos limitados sobre la farmacocinética del salmeterol debido a la dificultad técnica de valorar sus niveles plasmáticos, dado que las dosis terapéuticas dan concentraciones plasmáticas bajas (de unos 200 pg/ml o menos) cuando se inhalan. Luego del tratamiento regular con xinafoato de salmeterol, puede detectarse ácido hidroxinaftoico en la circulación general, alcanzando concentraciones en estado estable de aproximadamente 100 ng/ml. Estas concentraciones son hasta 1.000 veces menores que los niveles en estado estable observados en los estudios de toxicidad. No se advirtieron efectos perjudiciales durante el tratamiento regular a largo plazo (más de 12 meses) en pacientes con obstrucción de las vías aéreas.

Propionato de fluticasona
Luego de la administración por vía intravenosa, la farmacocinética del propionato de fluticasona es proporcional a la dosis y puede describirse por tres exponenciales.
El propionato de fluticasona se distribuye ampliamente por el organismo (el V_{ss} es aproximadamente 300 l) y tiene un clearance muy elevado (Depuración estimada 1,1 l/min), lo cual indica una extensa extracción hepática.
Las concentraciones plasmáticas máximas disminuyen aproximadamente un 98% dentro de 3 a 4 horas, y sólo bajas concentraciones plasmáticas están asociadas con la vida media terminal, que es de aproximadamente 8 horas.
Luego de la administración de propionato de fluticasona por vía oral, un 87% a 100% de la dosis es excretada por las heces. Después de la dosis de 1 mg o de 16 mg, hasta un 20% y un 75%, respectivamente, se excreta por las heces en forma del compuesto primario.
La biodisponibilidad absoluta por vía oral es ínfima (<1%) debido a la asociación de una absorción incompleta en el aparato gastrointestinal y un intenso metabolismo de primer paso.
La biodisponibilidad absoluta del propionato de fluticasona ha sido estimada para cada dispositivo de inhalación disponible, a partir de la información de estudios farmacocinéticos de la vía endovenosa e inhalada y por comparaciones entre ellos. En sujetos adultos sanos la biodisponibilidad absoluta ha sido estimada para propionato de fluticasona diskus (7,8%), propionato de fluticasona diskhaler (9,0%), propionato de fluticasona aerosol (10,9%), salmeterol-propionato de fluticasona aerosol (5,3%) y salmeterol-propionato de fluticasona diskus (5,5%), respectivamente.
En los pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se ha observado un menor grado de exposición sistémica al propionato de fluticasona inhalado.
La absorción sistémica del propionato de fluticasona ocurre principalmente a través de los pulmones y es inicialmente rápida y después prolongada.
La unión con las proteínas plasmáticas es del 91%.
El propionato de fluticasona es intensamente metabolizado por la enzima CYP3A4 en un derivado carboxílico inactivo.
Los datos disponibles sobre la farmacocinética infantil concuerdan con los hallazgos en adultos.

Posología y forma de administración
NEUMOTIDE polvo para inhalar, es solamente para inhalación oral.
Debe explicarse a los pacientes que NEUMOTIDE polvo para inhalar tiene que utilizarse con regularidad para obtener el beneficio óptimo, incluso cuando están asintomáticos.
Los pacientes deben ser evaluados regularmente por un médico, de manera que las dosis de NEUMOTIDE que están recibiendo continúen siendo las óptimas, sólo debiendo cambiarse por indicación médica.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 1557
APODERADA

Posología:

Asma:

La dosis debe titularse a la menor posible que controle eficazmente los síntomas. Donde el control de los síntomas es mantenido con NEUMOTIDE dos veces por día, la titulación a la dosis efectiva más baja podría incluir una toma diaria de NEUMOTIDE.

Los pacientes deben recibir la concentración de NEUMOTIDE que contenga la dosis de propionato de fluticasona apropiada a la severidad de su enfermedad.

Si el asma está insuficientemente controlado con corticosteroides inhalatorios en monoterapia, el cambio de tratamiento a NEUMOTIDE en dosis terapéuticamente equivalentes a las dosis de corticosteroide, puede conducir a una mejoría en el control del asma. Para pacientes en los cuales el asma está bien controlado con corticosteroides inhalatorios, el cambio de tratamiento a NEUMOTIDE posibilita la reducción de la dosis del corticosteroide mientras se mantiene el mismo control del asma.

Adultos y mayores de 12 años:

Una inhalación (50 mcg de salmeterol y 100 mcg de propionato de fluticasona) dos veces al día
o bien
Una inhalación (50 mcg de salmeterol y 250 mcg de propionato de fluticasona) dos veces al día
o bien
Una inhalación (50 mcg de salmeterol y 500 mcg de propionato de fluticasona) dos veces al día.

Niños mayores de 4 años:

Una inhalación (50 mcg de salmeterol y 100 mcg de propionato de fluticasona) dos veces al día.

No hay datos sobre el uso de NEUMOTIDE en niños de menos de 4 años de edad.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Para los pacientes adultos, la dosis recomendada es de una inhalación de 50/250 mcg a 50/500 mcg dos veces al día. A una dosis de 50/500 mcg dos veces al día, NEUMOTIDE ha demostrado reducir la mortalidad por todas las causas en este grupo de pacientes (Ver Estudios Clínicos).

Grupos especiales de pacientes

No es necesario ajustar la dosis de los pacientes ancianos ni tampoco en presencia de compromiso renal. No hay datos disponibles para el uso en pacientes con alteración en la función hepática.

Contraindicaciones

NEUMOTIDE polvo para inhalar está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

Este producto contiene lactosa en polvo purificada (que contiene un pequeño porcentaje de proteína de la leche).

Advertencias y precauciones

El tratamiento de la enfermedad obstructiva de las vías respiratorias debe normalmente seguir un programa escalonado y la respuesta del paciente debe vigilarse clínicamente y a través de pruebas de la función pulmonar.

NEUMOTIDE polvo para inhalar no es para aliviar los síntomas agudos, para eso se necesita un broncodilatador inhalado de acción rápida y corta (por ej.: salbutamol). Deberá aconsejarse a los pacientes que tengan siempre a mano su medicamento de rescate. No está indicado para el tratamiento inicial del asma hasta que haya sido establecida la dosis aproximada de corticoide.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA

N.M.A.T. FOLIO 33 MESA DE ENTRADAS

PHOENIX

El aumento del uso de broncodilatadores de acción corta para controlar los síntomas de asma indica que el control de la enfermedad ha disminuido.
Un deterioro repentino y progresivo del control del asma es potencialmente amenazador para la vida y el paciente deberá ser reevaluado por el médico. Debe considerarse la posibilidad de aumentar el tratamiento con corticosteroides. Además, cuando la posología actual de salmeterol/propionato de fluticasona no haya dado un control adecuado de la enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas, el paciente deberá ser evaluado nuevamente por el médico.
Deberá considerarse la posibilidad de aumentar las dosis de corticosteroides y en caso de infección, incluir la administración de antibióticos.
Para los pacientes con asma o EPOC, se debe considerar administrar terapias adicionales con corticosteroides, así como la administración de antibióticos, si una exacerbación se asocia con una infección.
El tratamiento con salmeterol/propionato de fluticasona no debe suspenderse súbitamente en pacientes con asma debido al riesgo de exacerbación, la terapia debe disminuirse bajo supervisión médica. Para los pacientes con EPOC, debido a que la interrupción de la terapia puede asociarse con una descompensación sintomática la misma deberá ser supervisada por un médico.
Hubo un incremento en el reporte de neumonía en estudios de pacientes con EPOC que recibían salmeterol/propionato de fluticasona (Ver **Reacciones adversas**). Los médicos deben estar en alerta del posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC ya que las características clínicas de la neumonía y la exacerbación frecuentemente se superponen.
Como en el caso de todos los medicamentos inhalados que contienen corticosteroides, salmeterol/propionato de fluticasona deberá administrarse con cautela en pacientes con tuberculosis pulmonar activa o latente.
Salmeterol/propionato de fluticasona deberá ser administrado con cautela en pacientes con severas alteraciones cardiovasculares, incluyendo anormalidades del ritmo cardíaco, diabetes mellitus, hipokalemia o tirotoxicosis no tratada.
Efectos cardiovasculares, como incrementos de la presión sanguínea sistólica y de la frecuencia cardíaca, pueden ocasionalmente ser observados con todas las drogas simpaticomiméticas, especialmente a dosis mayores que las terapéuticas. Por esta razón, salmeterol/propionato de fluticasona debe ser usado con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular pre-existente.
Puede ocurrir una disminución del potasio sanguíneo con todas las drogas simpaticomiméticas, a dosis mayores que las terapéuticas. Por lo tanto, salmeterol/propionato de fluticasona debe ser usado con precaución en pacientes con predisposición a tener niveles bajos de potasio sanguíneo.

El uso sistémico de agonistas β_2 puede provocar potencialmente hipokalemia seria, sin embargo, los niveles plasmáticos de salmeterol son muy bajos luego de la inhalación de dosis terapéuticas.
Como sucede con otras terapias inhaladas, puede ocurrir broncoespasmo paradojal con un aumento inmediato de dificultad respiratoria luego de la dosis. Salmeterol/propionato de fluticasona deberá ser discontinuado inmediatamente, el paciente evaluado y una terapia alternativa deberá ser instituida de ser necesario.
Se deberá tener cautela cuando se transfieren los pacientes al tratamiento con salmeterol/propionato de fluticasona, especialmente si hay motivos para suponer que la función suprarrenal está comprometida por el tratamiento anterior con esteroides sistémicos.
Pueden ocurrir efectos sistémicos con cualquier corticosteroide inhalado, particularmente a dosis elevadas administradas por períodos prolongados. La probabilidad de que estos efectos ocurran es significativamente menor que con corticoides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, características de tipo Cushing, supresión adrenal, retardo en el crecimiento en niños y adolescentes y disminución de la densidad ósea, cataratas y glaucoma. Es importante

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA

que la dosis de corticosteroides inhalados sea titulada a la menor dosis que mantenga un control efectivo.
La posibilidad de un deterioro en la respuesta adrenal debería ser siempre considerada en aquellas situaciones tanto de emergencia como programadas que puedan producir estrés y, en dichos casos, debería ser considerado un tratamiento corticosteroide apropiado (Ver **Sobredosificación**).
Se recomienda monitorear regularmente la estatura de los niños que reciban tratamientos prolongados con corticoides inhalados.

Deberá ser considerada una cobertura adicional con corticoides sistémicos durante los períodos de estrés o cirugía electiva.
Los beneficios del tratamiento con propionato de fluticasona inhalado deben reducir al mínimo la necesidad de esteroides orales, pero los pacientes transferidos de esteroides orales pueden continuar con el riesgo de compromiso residual de la reserva adrenal durante bastante tiempo. Los pacientes que hayan recibido tratamiento de urgencia con dosis elevadas de corticosteroides en el pasado también pueden tener este riesgo. Esta posibilidad de compromiso residual siempre debe tenerse presente en situaciones de urgencia o específicas que tengan posibilidad de producir estrés, debiendo considerarse el tratamiento apropiado con corticosteroides. Un importante grado de compromiso suprarrenal puede requerir una consulta con un especialista antes de procedimientos electivos.
Se han reportado muy raramente incrementos en los niveles de la glucosa plasmática (Ver **Reacciones adversas**) y debería ser considerado cuando se prescribe a pacientes con antecedentes de diabetes mellitus.
Durante el uso poscomercialización, han habido reportes de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes a los que se les administró propionato de fluticasona y ritonavir, resultando en efectos corticosteroideos sistémicos incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal.
En consecuencia, el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir debería evitarse, a menos que el beneficio potencial para el paciente supere el riesgo de efectos adversos corticosteroideos sistémicos.

Hubo un aumento de informes de infecciones del tracto respiratorio inferior (particularmente neumonía y bronquitis) en el estudio TORCH en pacientes con EPOC que recibieron salmeterol/propionato de fluticasona comparado con placebo (ver **Reacciones adversas**). En el TORCH, los pacientes ancianos, los pacientes con un bajo índice de masa corporal (<25 kg/m^2) y los pacientes con enfermedad muy severa (VEF_1 < 30% del predicho) tienen un riesgo mayor de desarrollar neumonía a pesar del tratamiento. Los médicos deberán estar atentos al posible desarrollo de neumonía y otras enfermedades del tracto respiratorio inferior en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de estas infecciones y exacerbaciones frecuentemente se solapan. Si un paciente con EPOC severa ha experimentado neumonía, el tratamiento con salmeterol/propionato de fluticasona debe ser reevaluado.

La información proveniente del extenso estudio estadounidense (SMART) que compara la seguridad de salmeterol (un componente de NEUMOTIDE) o placebo sumado a la terapia habitual mostró un aumento significativo de muertes relacionadas a asma en pacientes que recibieron salmeterol. La información de este estudio sugiere que los pacientes afro-americanos pueden estar en mayor riesgo de eventos respiratorios serios relacionados o de muerte cuando utilizan salmeterol comparado con placebo. Se desconoce si esto se debe a la farmacogenética o a otros factores. El estudio SMART no fue diseñado para determinar si el uso concurrente de corticosteroides inhalados modifica el riesgo de muerte relacionada a asma (Ver Estudios clínicos con salmeterol).

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA

A.N.M.A.T. FOLIO 35 MESA DE ENTRADA

PHOENIX

En un estudio de interacción de drogas se observó que el uso concomitante de ketoconazol sistémico aumenta la exposición a salmeterol. Esto puede conducir a la prolongación del intervalo QTc. Debe tenerse precaución cuando inhibidores potentes del CYP3A4 (por ej.: ketoconazol) se coadministran con salmeterol (Ver ***Interacciones y Propiedades farmacocinéticas***).

Interacciones
Deben evitarse los β-bloqueantes, tanto no selectivos como selectivos, en los pacientes con enfermedad obstructiva reversible de las vías aéreas, a menos que haya motivos contundentes para utilizarlos.

Bajo circunstancias normales, bajas concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona son alcanzadas después de una dosis inhalada, debido al extenso metabolismo de primer paso y elevado clearance sistémico mediado por el citocromo $P_{450}3A4$ en el intestino e hígado. Por lo tanto, interacciones medicamentosas clínicamente significativas mediadas por el propionato de fluticasona son poco probables.
Un estudio de interacción con drogas en sujetos sanos ha demostrado que ritonavir (un altamente potente inhibidor del citocromo $P_{450}3A4$) puede incrementar mayormente las concentraciones plasmáticas de propionato de fluticasona, resultando en concentraciones significativamente reducidas de cortisol sérico. Durante el uso poscomercialización, han habido reportes de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes a los que se les administró propionato de fluticasona y ritonavir, resultando en efectos corticosteroideos sistémicos incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal.
En consecuencia, el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir debería evitarse, a menos que el beneficio potencial para el paciente supere el riesgo de efectos adversos corticosteroideos sistémicos.
Estudios han mostrado que otros inhibidores del citocromo $P_{450}3A4$ producen incrementos insignificantes (eritromicina) y menores (ketoconazol) en la exposición sistémica al propionato de fluticasona, sin reducciones notables en las concentraciones de cortisol sérico. Sin embargo, se debe tener precaución cuando se coadministra un potente inhibidor del citocromo $P_{450}3A4$ (por ej.: ketoconazol) debido al potencial existente para el incremento de la exposición sistémica al propionato de fluticasona.
La coadministración de ketoconazol y salmeterol resultó en un aumento en la exposición del salmeterol plasmático (1,4 veces la $C_{máx}$ y 15 veces el ABC – Área bajo la curva-) y esto puede producir una prolongación del intervalo QTc (Ver **Advertencias y precauciones y *Propiedades farmacocinéticas***).

Carcinogénesis
En los estudios a largo plazo, el xinafoato de salmeterol provocó tumores benignos del músculo liso del mesovario y del útero de la rata.
Los roedores son sensibles a la formación de estos tumores farmacológicamente provocados. No se considera que el salmeterol genere un peligro oncogénico importante en el humano.

Mutagenicidad
Los estudios de toxicidad en reproducción en animales, con cada uno de los fármacos o con su asociación, revelaron los efectos fetales esperados a niveles de exposición sistémica excesiva a un potente agonista de los receptores β_2-adrenérgicos y a un glucocorticosteroide potente.
La gran experiencia clínica con los fármacos de estas clases no ha revelado ninguna evidencia de que sus efectos sean relevantes a dosis terapéuticas. Ni el xinafoato de salmeterol ni el propionato de fluticasona han demostrado tener potencial de toxicidad genética.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica MP. 15571
APODERADA

Embarazo
La administración de medicamentos durante el embarazo solamente deberá contemplarse si el beneficio esperado para la madre supera cualquier riesgo posible para el feto.
No hay suficiente experiencia del uso del xinafoato de salmeterol y del propionato de fluticasona durante el embarazo humano.
En estudios con animales se observaron anormalidades fetales posteriormente a la administración de agonistas β_2-adrenérgicos y glucocorticosteroides.
Se debe utilizar la dosis mínima efectiva de propionato de fluticasona para mantener un adecuado control del asma.

Lactancia
No hay datos disponibles en humanos.
Tanto salmeterol como propionato de fluticasona se excretan en la leche materna de la rata.
La administración de medicamentos durante la lactancia solamente deberá contemplarse si el beneficio esperado para la madre supera cualquier riesgo posible para el feto.

Reacciones adversas
Pueden esperarse el tipo y seriedad de las reacciones adversas asociadas con salmeterol y/o propionato de fluticasona. No hubo evidencia de eventos adversos adicionales luego de la administración concomitante de los dos compuestos.

Salmeterol
Se han comunicado los efectos secundarios del tratamiento con agonistas β_2, tales como temblor, palpitaciones subjetivas y cefalea, pero tienden a ser transitorios y disminuyen con el tratamiento regular.
En algunos pacientes pueden aparecer arritmias cardíacas (incluyendo fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístoles).
Muy raramente ha habido comunicaciones de artralgia y reacciones de hipersensibilidad, incluyendo exantema, edema y angioedema. Broncoespasmo y shock anafiláctico han sido reportados muy raramente. Ha habido reportes poco comunes de rash.
Ha habido reportes de irritación orofaríngea.
Comúnmente se informaron calambres musculares.
Se ha reportado muy raramente hiperglucemia.

Propionato de fluticasona
En algunos pacientes puede ocurrir ronquera y candidiasis de boca y garganta.
Ha habido, en forma poco común, reportes de reacciones de hipersensibilidad cutánea. Raramente, ha habido también reportes de reacciones de hipersensibilidad que se han manifestado como angioedema (principalmente facial y edema orofaríngeo), síntomas respiratorios (disnea y/o broncoespasmo) y muy raramente, reacciones anafilácticas.
Tanto la ronquera como la incidencia de candidiasis se pueden disminuir haciendo un enjuague con agua luego de usar NEUMOTIDE. La candidiasis sintomática puede tratarse con un antimicótico tópico mientras se continúa con NEUMOTIDE.
Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, características de tipo Cushing, supresión adrenal, retardo en el crecimiento en niños y adolescentes y disminución de la densidad ósea, cataratas y glaucoma (Ver **Advertencias y precauciones**). Se ha reportado muy raramente hiperglucemia.
Muy raramente se ha reportado ansiedad, trastornos del sueño y cambios en el comportamiento, incluyendo hiperactividad e irritabilidad (predominantemente en niños).

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 1557
APODERADA

N.M.A.T
FOLIO
37
MESA DE ENTRADAS

PHOENIX

Como en el caso de otros tratamientos inhalados, puede ocurrir broncoespasmo paradojal con un aumento inmediato de la disnea después de la inhalación. Esto debe tratarse rápidamente con un broncodilatador inhalado de acción rápida y corta. Salmeterol/ propionato de fluticasona deberá suspenderse inmediatamente, se evaluará al paciente y de ser necesario, se instituirá un tratamiento alternativo.

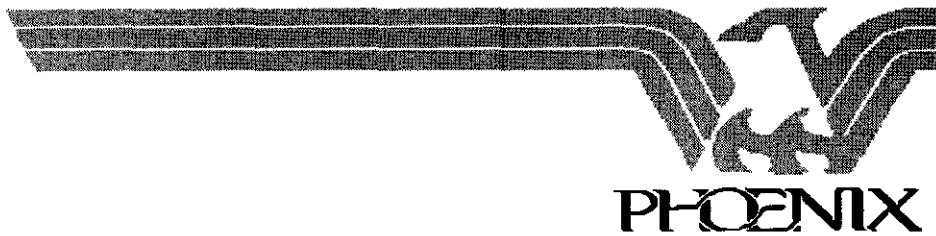
Estudios clínicos con salmeterol/propionato de fluticasona:
Ha habido informes poco comunes de contusiones.
En estudios clínicos con salmeterol/propionato de fluticasona se comunicaron los siguientes efectos secundarios:
Ronquera/disfonía, irritación de garganta, cefalea, candidiasis de boca y garganta y palpitaciones.
Neumonía (en pacientes que padecen EPOC).

En la etapa de poscomercialización ha habido, en forma poco común, reportes de reacciones de hipersensibilidad cutánea. Raramente, ha habido también reportes de reacciones de hipersensibilidad que se han manifestado como angioedema (principalmente facial y edema orofaríngeo), síntomas respiratorios (disnea y/o broncoespasmo) y muy raramente, reacciones anafilácticas.
Muy raramente se ha reportado ansiedad, trastornos del sueño y cambios en el comportamiento, incluyendo hiperactividad e irritabilidad (predominantemente en niños).
También se ha reportado muy raramente hiperglucemia.

Sobredosificación
La información disponible referente a la sobredosificación con salmeterol y/o propionato de fluticasona se detallan a continuación:
Los síntomas y signos esperados por sobredosis con salmeterol son aquellos típicos del exceso de estimulación β_2-adrenérgica, incluyendo temblor, dolor de cabeza, taquicardia, incremento de la presión sanguínea sistólica e hipokalemia. Los antídotos preferidos son los β-bloqueantes cardioselectivos, que deben utilizarse con cautela en pacientes con antecedentes de broncoespasmo. Si el tratamiento con salmeterol/propionato de fluticasona debe abandonarse debido a una sobredosis del componente β-agonista del producto, deberá considerarse un tratamiento apropiado sustitutivo con corticosteroides.

La inhalación aguda del propionato de fluticasona a dosis mayores que las aprobadas pueden conducir a la supresión transitoria del eje hipotalámico-pituitario-adrenal. Usualmente, esto no requiere una acción de emergencia ya que la función adrenal normal se recupera típicamente dentro de los pocos días.
Si se utilizan dosis de salmeterol/propionato de fluticasona mayores a las aprobadas durante períodos prolongados, puede presentarse posiblemente una significativa supresión adrenocortical. Ha habido, muy raramente, reportes de crisis adrenal aguda, principalmente ocurridas en niños expuestos a dosis mayores a las aprobadas por períodos prolongados (varios meses o años); algunas características observadas han incluido hipoglucemia asociada con disminución de la conciencia y/o convulsiones. Situaciones que podrían potencialmente desencadenar una crisis adrenal aguda incluyen la exposición al trauma, cirugía, infección o cualquier reducción rápida en la dosis del componente propionato de fluticasona inhalado.
No se recomienda que los pacientes reciban dosis de salmeterol/propionato de fluticasona mayores a las aprobadas. Es importante revisar el tratamiento en forma regular y titular en forma descendente hasta la dosis aprobada más baja a la cual se mantiene el control efectivo de la enfermedad (Ver **Posología y forma de administración**).

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.
María Victoria Larraque
Co-Directora Técnica / MP. 15574
APODERADA



Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.
Optativamente otros centros de intoxicaciones.

Presentación
Se presenta en envases conteniendo 30, 40, 50, 60, 80, 100 y 200 cápsulas con polvo para inhalar.

Conservación
Conservar a temperatura inferior a 30 °C y en lugar seco.

LAS CÁPSULAS NO DEBEN TRAGARSE NI SER TRANSPORTADAS SUELTAS FUERA DEL ENVASE ORIGINAL.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 49.210.
Director Técnico: Omar E. Villanueva - Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.
Laboratorios PHOENIX S. A. I. C. y F.
Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos N° 2809 (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires.
e-mail: info@phoenix.com.ar

GDS29– IPI13

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

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

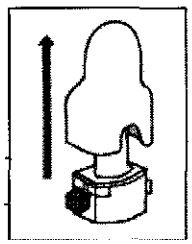
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica M.P. 1557
APODERADA

N.M.A.T. FOLIO 39 MESA DE ENTRADAS

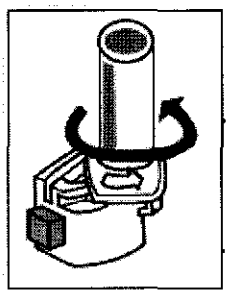
PHOENIX

Técnica de administración

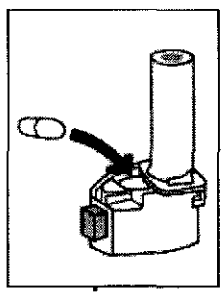
1. Quitar el capuchón.



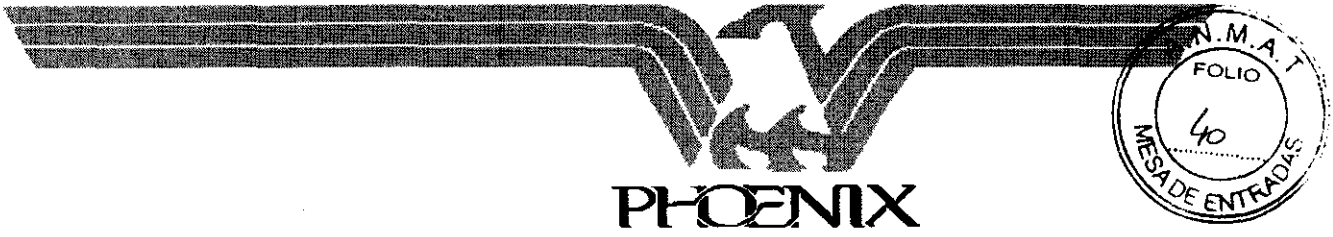
2. Sujetar firmemente la base del inhalador y girar la boquilla en la dirección de la flecha para abrir el inhalador.



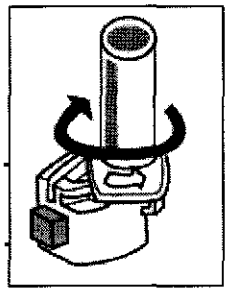
3. Retirar la cápsula con polvo para inhalar de su envase original y colocarla en el compartimento que tiene su misma forma y se encuentra en la base del inhalador. Es importarte que la cápsula quede bien ubicada en la base del compartimiento para asegurar su correcta perforación por las agujas al accionar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



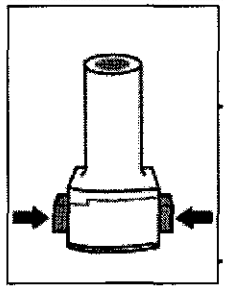
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA



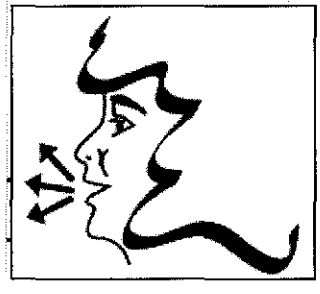
4. Girar la boquilla hacia la posición de cierre.



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



6. Espirar 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.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA

N.M.A.T
FOLIO 41
MESA DE ENTRADAS

PHOENIX

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 compartimento de la cápsula con un paño seco o un cepillo blando limpio.

Los gráficos son solo explicativos, el actuador puede diferir del graficado.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F
María Victoria Larraque
Co-Directora Técnica / MP. 1557
APODERADA