

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANNAIR 80/4,5 SUSPENSIÓN PARA INHALACIÓN ORAL

VANNAIR 80/4,5mcg suspensión para inhalación a presión

VANNAIR 160/4,5mcg suspensión para inhalación a presión

Budesonida/Formoterol

Folleto de Información al Profesional

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
03 OCT 2013	
N° Ref.:	MT467064/13
N° Registro:	F-17182/08
Firma Profesional:	

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

VANNAIR pMDI 80/4.5 microgramos/actuación, inhalación presurizada, suspensión.

VANNAIR pMDI 160/4.5 microgramos/actuación, inhalación presurizada, suspensión.

2. COMPOSICIÓN CUALICUANTITATIVA

Cada actuación (dosis entregada, la cantidad de fármaco que sale de la boquilla) contiene 80 o 160 microgramos de budesonida y 4.5 microgramos del dihidrato del fumarato de formoterol. El dihidrato del fumarato de Formoterol en adelante se denomina como "formoterol."

Para los excipientes, ver la sección 6.1.

3. PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA

Suspensión presurizada para inhalación.

4. ESPECIFICACIONES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Vannair 80/4,5 está indicado:

- Para el tratamiento regular del asma cuando conviene utilizar una combinación (un corticoesteroide y un agonista beta de acción prolongada inhalados en:
 - Pacientes que no han logrado un control adecuado con corticoesteroides inhalados y agonistas beta 2 de acción corta inhalados "según las necesidades"



Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades reglamentarias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANNAIR 80/4,5 SUSPENSIÓN PARA INHALACIÓN ORAL

o como terapia alternativa en:

- Pacientes que han logrado un control adecuado con corticoesteroides y agonistas beta 2 de acción prolongada inhalados.

Vannair 160/4,5 está indicado:

- Para el tratamiento regular del asma cuando conviene utilizar una combinación (un corticoesteroide y un agonista beta de acción prolongada inhalados en:

- Pacientes que no han logrado un control adecuado con corticoesteroides inhalados y agonistas beta 2 de acción corta inhalados “según las necesidades”

o como terapia alternativa en:

- Pacientes que han logrado un control adecuado con corticoesteroides y agonistas beta 2 de acción prolongada inhalados.
- Para el tratamiento sintomático de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) severa ($VEF_1 < 50\%$ del valor normal previsto) y antecedentes de exacerbaciones repetidas, que presentan síntomas significativos pese a un tratamiento regular con broncodilatadores de acción prolongada.

~~Indicado para:~~

- ~~• el tratamiento de mantención a largo plazo del asma en pacientes desde los 6 años de edad y mayores~~
- ~~• el tratamiento regular de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a severa con síntomas frecuentes y una historia de exacerbaciones.~~

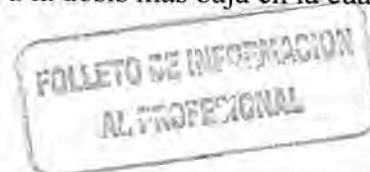
4.2 Posología y método de administración

ASMA

La dosificación de VANNAIR pMDI se debe individualizar según la severidad de la enfermedad.

Cuando se ha alcanzado el control, la dosis se debe titular a la dosis más baja en la cual se mantiene el control eficaz de los síntomas.

Adultos (18 años de edad y más):



Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANNAIR 80/4,5 SUSPENSIÓN PARA INHALACIÓN ORAL

Vannair 80/4.5: 2 inhalaciones una o dos veces al día. En algunos casos se puede requerir hasta un máximo de 4 inhalaciones dos veces al día como dosis de mantención o temporalmente durante el empeoramiento del asma. La dosis máxima diaria recomendada es de 640 mcg de budesonida y 36 mcg de formoterol

Vannair 160/4.5: 2 inhalaciones una o dos veces al día. Dosis máxima diaria recomendada: 4 inhalaciones

Adolescentes (12-17 años de edad):

Vannair 80/4.5: 2 inhalaciones una o dos veces al día. Durante el empeoramiento del asma la dosis se puede aumentar temporalmente a un máximo de 4 inhalaciones dos veces al día. La dosis máxima diaria recomendada es de 640 mcg de budesonida y 36 mcg de formoterol

Vannair 160/4.5: 2 inhalaciones una o dos veces al día. Dosis máxima diaria recomendada: 4 inhalaciones

Niños (6-11 años de edad):

Vannair 80/4.5: 2 inhalaciones dos veces al día. Dosis máxima diaria recomendada: 4 inhalaciones

EPOC

Adultos (18 años de edad y más):

Vannair 160/4.5: 2 inhalaciones dos veces al día. Dosis máxima diaria recomendada: 4 inhalaciones

Información general

Se deberá informar al paciente que para obtener un óptimo beneficio VANNAIR pMDI deberá usarse incluso cuando el paciente está asintomático.

No existen requisitos especiales de dosificación para pacientes ancianos.

No hay datos disponibles para el uso de VANNAIR en pacientes con deterioro hepático o renal. Dado que budesonida y el formoterol se eliminan primordialmente vía metabolismo hepático, se puede esperar una mayor exposición en pacientes con enfermedades hepáticas severas.

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANNAIR 80/4,5 SUSPENSIÓN PARA INHALACIÓN ORAL

Instrucciones para el uso adecuado de VANNAIR pMDI

A la propulsión de VANNAIR pMDI, un volumen de la suspensión se expelle a alta velocidad desde el dispositivo. Cuando el paciente inhala a través de la boquilla al mismo tiempo que actúa el inhalador, la sustancia seguirá el aire inspirado dentro de las vías aéreas.

Nota: Es importante indicarle al paciente que:

- lea cuidadosamente las instrucciones para el uso en el prospecto de información para el paciente que se incluye junto con cada inhalador.
- sacuda el inhalador suavemente antes de cada uso para mezclar su contenido correctamente.
- prepare el inhalador actuándolo dos veces en el aire cuando el inhalador es nuevo, no se ha utilizado durante más de una semana o si se ha caído.
- coloque la boquilla en la boca. al mismo tiempo que inspira lenta y profundamente, presione el dispositivo firmemente para liberar el medicamento. Continúe inspirando y manteniendo la respiración por aproximadamente 10 segundos o mientras se sienta cómodo.
- Agite nuevamente el inhalador y repita la operación.
- se enjuague la boca con agua después de inhalar la dosis prescrita para reducir al mínimo el riesgo de aftas oro faríngeas.
- limpie la boquilla del inhalador regularmente, por lo menos una vez por semana con un paño seco limpio.
- No sumerja el inhalador en agua.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad (alergia) a la budesonida, al formoterol o a cualquiera de los excipientes.

4.4 Advertencias especiales y precauciones especiales para el uso

Los agonistas β -adrenérgicos de larga duración, pueden aumentar el riesgo de muerte relacionada con asma. Vannair sólo debería ser usado por pacientes no adecuadamente controlados con otros medicamentos antiastmáticos (por ejemplo corticosteroides inhalados de dosis baja o media) o en quienes la severidad de la enfermedad precisa claramente inicio del tratamiento con dos terapias de mantención.

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANNAIR 80/4,5 SUSPENSIÓN PARA INHALACIÓN ORAL

Los datos de un estudio clínico de gran escala, controlado con placebo que comparó la seguridad de otro agonista β -adrenérgico de larga duración (salmeterol) o placebo, agregados a la terapia antiastmática usual, mostró un aumento en las muertes relacionadas con asma en los pacientes que recibieron salmeterol. Este hallazgo con salmeterol puede ser aplicado a formoterol (también un agonistas β -adrenérgico), uno de los principios activos de Vannair.

Se recomienda que la dosis se reduzca gradualmente cuando se discontinúa el tratamiento a largo plazo, del mismo modo, el tratamiento no debe detenerse abruptamente.

Si los pacientes encuentran el tratamiento no es eficaz, o exceden la dosis prescrita de VANNAIR pMDI, deben consultar a su médico. El deterioro repentino y progresivo en el control del asma o EPOC es potencialmente de riesgo a la vida y el paciente debe ser sometido a evaluación médica urgente. En esta situación, se debe considerar la necesidad de incrementar la terapia con corticosteroides, es decir, un curso de corticosteroides orales, o tratamiento antibiótico si una infección está presente.

No existen datos disponibles sobre el uso de VANNAIR pMDI en el tratamiento de un ataque agudo del asma. Se deberá aconsejar al paciente a tener siempre a mano su medicación de rescate.

El tratamiento con VANNAIR pMDI no se debe utilizar para tratar una exacerbación severa de asma o EPOC.

Los médicos deben monitorear cercanamente el crecimiento de los niños y de los adolescentes que toman corticosteroides a largo plazo por cualquier vía, y sopesar los beneficios de la terapia concorticosteroide contra posible riesgo de la supresión del crecimiento (véase la sección 5.1).

Se debe tener especial cuidado en los pacientes que se transfieren de los esteroides orales, puesto que pueden permanecer en riesgo de deterioro de la función suprarrenal por un tiempo considerable. También pueden estar en riesgo los pacientes que han requerido terapia corticosteroide de emergencia en dosis alta o de tratamiento prolongado en la dosis más alta recomendada de corticosteroides inhalados. Estos pacientes pueden exhibir signos y síntomas de insuficiencia cuando están expuestos a estrés severo. Se deberá considerar una cobertura adicional con corticosteroides sistémicos durante períodos de tensión o en caso de cirugía electiva.

VANNAIR pMDI se debe administrar con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares severos (incluyendo anomalías del ritmo cardíaco), diabetes mellitus, hipocalcemia no tratada o tirotoxicosis.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANNAIR 80/4,5 SUSPENSIÓN PARA INHALACIÓN ORAL

Dosis altas de agonistas beta₂ pueden bajar el S-potasio induciendo una redistribución del potasio desde el compartimiento extracelular al intracelular, vía la estimulación de la Na⁺/K⁺-ATPasa en las células musculares. Se desconoce la importancia clínica de este efecto.

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

El metabolismo de budesonida es mediado primordialmente por la enzima CYP4A4, una subfamilia del citocromo P450. Los inhibidores de esta enzima, por ejemplo, ketoconazol, pueden por lo tanto aumentar la exposición de sistémica a budesonida. Esto es de importancia clínica limitada para el tratamiento a corto plazo (1-2 semanas) con ketoconazol, pero se debe tomar en consideración durante el tratamiento a largo plazo con ketoconazol.

Interacciones farmacodinámicas

Los bloqueadores beta-adrenérgicos (incluyendo gotas para los ojos) pueden debilitar o inhibir el efecto del formoterol.

No se ha observado que budesonida y el formoterol interactúen con ningún otro fármaco usado en el tratamiento del asma.

Diuréticos no ahorradores de potasio (de asa o tiazídicos): se recomienda precaución en la coadministración con este medicamento, ya que podría haber alteraciones del ECG y/o hipocalcemia al interactuar con beta-agonistas (en este caso formoterol), especialmente si la dosis del beta-agonista es excedida.

4.6 Embarazo y Lactancia

Para VANNAIR pMDI o el tratamiento concomitante con budesonida y formoterol no se dispone de datos clínicos sobre exposición durante el embarazo. Los datos de un estudio de desarrollo embrional fetal en la rata, usando la formulación de VANNAIR pMDI, no demostraron ninguna evidencia de ningún efecto adicional de la combinación o evidencia de algún efecto atribuible a los excipientes en el roedor.

No existen datos adecuados sobre el uso de formoterol en mujeres embarazadas. En los estudios en animales el formoterol ha causado efectos adversos en estudios de reproducción a niveles de exposición sistémica muy altos (véase la sección 5.3).

Los datos sobre el uso de budesonida inhalado en más de 2500 embarazos expuestos no indican ningún riesgo teratogénico aumentado asociado a budesonida.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANNAIR 80/4,5 SUSPENSIÓN PARA INHALACIÓN ORAL

Durante embarazo, VANNAIR pMDI se debe utilizar solamente después de una evaluación cuidadosa, especialmente durante los primeros 3 meses y poco después del parto. Se deberá utilizar la más baja dosis efectiva de budesonida para mantener control adecuado del asma.

Un estudio de farmacología clínica ha demostrado que budesonida inhalada Turbuhaler se excreta en la leche materna. Sin embargo, budesonida no fue detectada en las muestras de sangre en lactantes. De acuerdo con los parámetros farmacocinéticos, la concentración plasmática en el niño se estima como siendo de menos de 0.17% de la concentración plasmática de la madre. Por lo tanto, no se anticipa ningún efecto debido a budesonida en los niños amamantados cuyas madres están recibiendo dosis terapéuticas de Symbicort. Se desconoce si formoterol se traspasa a la leche materna. En ratas, se han detectado cantidades pequeñas de formoterol en la leche materna. La administración de Symbicort a mujeres en período de lactancia solo debe ser considerada si la ventaja prevista para la madre es mayor que cualquier riesgo posible al niño.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias

No se espera que VANNAIR pMDI afecte adversamente la capacidad de conducir vehículos u operar maquinarias.

4.8 Efectos no deseados

Puesto que VANNAIR pMDI contiene budesonida y formoterol, puede ocurrir el mismo tipo e intensidad de efectos indeseables según lo divulgado para estas sustancias. No se ha observado ninguna incidencia aumentada de reacciones adversas después de la administración concurrente de los dos compuestos. Las reacciones adversas relacionadas al fármaco más comunes son efectos secundarios farmacológicamente predecibles de la terapia con agonistas β_2 , tales como temblor y palpitaciones. Estas tienden a ser leves y a desaparecer dentro de los primeros días del tratamiento.

A continuación se indican las reacciones adversas que se han asociado con budesonida o formoterol:



Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANNAIR 80/4,5 SUSPENSIÓN PARA INHALACIÓN ORAL

Tabla 1 **Reacciones adversas medicamentosas por frecuencia y clase de sistema de órgano (SOC)**

Frecuencia	SOC	Reacción
Común 1% a 10%	<i>Trastornos cardíacos</i>	Palpitaciones
	<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	Malestar estomacal, vómitos
	<i>Infecciones e infestaciones:</i>	Infecciones por Cándida en la orofaringe, sinusitis
	<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	Dolor de cabeza, temblor
	<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:</i>	Irritación leve en la garganta, tos, ronquera, congestión nasal
No común 0.1% a 1%	<i>Trastornos musculoesqueléticos:</i>	Dolor de espalda
	<i>Trastornos cardíacos</i>	Taquicardia
	<i>Trastornos gastrointestinales:</i>	Náusea
	<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:</i>	Calambre muscular
	<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	Mareos
Raros 0.01% a 0.1%	<i>Trastornos cardíacos</i>	Arritmias cardíacas, por ejemplo, fibrilación atrial, taquicardia ventricular, extrasístoles
	<i>Trastornos del sistema inmune:</i>	Reacciones de hipersensibilidad inmediata y retardada, como por ejemplo, dermatitis, exantema, urticaria, prurito, angioedema y reacción anafiláctica.



Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANNAIR 80/4,5 SUSPENSIÓN PARA INHALACIÓN ORAL

Tabla 1 **Reacciones adversas medicamentosas por frecuencia y clase de sistema de órgano (SOC)**

Frecuencia	SOC	Reacción
Muy raros < 0.01%	<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:</i>	Broncoespasmo
	<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:</i>	Hematomas en la piel
	<i>Trastornos cardíacos</i>	Angina pectoris
	<i>Trastornos Endocrinos:</i>	Signos o síntomas de efectos de los glucocorticoides sistémicos, como por ejemplo, hipofunción de la glándula suprarrenal
	<i>Trastornos del metabolismo y la nutrición</i>	Hiperglucemia
	<i>Trastornos psiquiátricos:</i>	Depresión, alteraciones de la conducta

4.9 **Sobredosificación**

Una sobredosificación de formoterol probablemente conducirá a una exageración de los efectos que son típicos para los agonistas beta₂-adrenérgicos: temblor, dolor de cabeza, hipertensión, palpitaciones y taquicardia. También podría presentarse hipotensión, acidosis metabólica, hipocalcemia e hiperglucemia. Puede estar indicado en tratamiento de soporte y sintomático. Una dosis de 90 microgramos administrados durante tres horas en pacientes con obstrucción bronquial aguda y al ser administrados tres al día como un total de 54 microgramos/día durante 3 días a asmáticos estables no presentó ninguna preocupación de seguridad.

No se espera que se presente algún problema clínico con la sobredosificación aguda con budesonida, incluso a dosis excesivas. Al ser utilizada en forma crónica a dosis excesivas, es posible que se presenten los efectos sistémicos de los glucocorticosteroides.

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANNAIR 80/4,5 SUSPENSIÓN PARA INHALACIÓN ORAL

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Adrenérgicos y otros fármacos para las enfermedades obstructivas de la vía aérea.

Categoría ATC: R03AK07

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos:

Symbicort contiene budesonida y formoterol, que tienen diversos modos de acción y demuestran efectos aditivos en términos de la reducción del asma que cualquiera de los productos usado solo. A continuación se discuten los mecanismos de acción de ambos fármacos.

Budesonida

La budesonida es un glucocorticosteroide que al ser inhalado posee una acción antiinflamatoria rápida (en horas) y dependiente de la dosis sobre las vías aéreas, resultando en una reducción de los síntomas y menos exacerbaciones del asma. La budesonida inhalada tiene efectos adversos menos severos que los corticosteroides sistémicos. Se desconoce el mecanismo exacto responsable del efecto antiinflamatorio de los glucocorticosteroides.

Formoterol

Formoterol es un agonista beta₂-adrenérgico selectivo que produce relajación del músculo liso bronquial en pacientes con obstrucción reversible de la vía aérea. El efecto broncodilatador depende de la dosis con un inicio de la acción dentro de 1-3 minutos después de la inhalación. La duración del efecto es de al menos 12 horas después de una sola dosis.

Eficacia clínica:

VANNAIR pMDI

Asma

La eficacia y/o seguridad de VANNAIR pMDI en pacientes con asma persistente se ha investigado en varios estudios con niños, adolescentes y adultos. Estos estudios han demostrado que VANNAIR pMDI es superior a sus monocomponentes (budesonida y formoterol) al ser usado solo, o igualmente eficaz como los monocomponentes administrados en forma combinada. No se observaron signos de atenuación del efecto antiasmático a través del tiempo. La equivalencia entre VANNAIR pMDI y Symbicort Turbuhaler fue demostrada en dos estudios clínicos de la eficacia y de seguridad.

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANNAIR 80/4,5 SUSPENSIÓN PARA INHALACIÓN ORAL

EPOC

En un estudio de 12 meses y en un estudio de 6 meses de duración en pacientes con EPOC, VANNAIR pMDI fue superior a placebo y a budesonida en relación con VEF₁ post-dosis (valle). Así, la contribución de budesonida y formoterol a la mejora de la función pulmonar con VANNAIR pMDI se demostró. VANNAIR pMDI también redujo significativamente la disnea y la mejora de la salud relacionados con la calidad de vida en comparación con placebo en ambos estudios. En dos estudios de 12 meses, VANNAIR pMDI también fue superior al formoterol (y el placebo en el estudio controlado con placebo), tanto para el número y el tiempo a la primera exacerbación de la EPOC grave, que se define como un empeoramiento de la EPOC que requieren el uso de esteroides orales o hospitalización.

Seguridad

El perfil de seguridad de VANNAIR pMDI ha demostrado ser similar al de sus monocomponentes cuando se utiliza en la combinación y al de Symbicort Turbuhaler. Los excipientes y el propelente (HFA-227) en VANNAIR pMDI no hicieron surgir ninguna nueva preocupación de seguridad, ya que la formulación de VANNAIR pMDI demostró ser tan segura y bien tolerada como Symbicort Turbuhaler y otros tratamientos comparativos.

SYMBICORT TURBUHALER**Asma**

Los estudios clínicos con Symbicort Turbuhaler han demostrado que la adición del formoterol a budesonida mejoró los síntomas del asma y la función pulmonar, y redujo las exacerbaciones. El efecto sobre la función pulmonar de Symbicort Turbuhaler administrado como dosis de mantención solamente fue igual al de budesonida y del formoterol administrados en inhaladores separados en adultos y excedió al de budesonida sola en adultos y niños.

Todos los brazos de tratamiento utilizaron un β -agonista de corta acción según necesidad. No se observaron signos de atenuación del efecto antiasmático a través del tiempo.

EPOC

En dos estudios de 12 meses en pacientes con EPOC, Symbicort Turbuhaler fue superior a placebo, formoterol y budesonida con respecto a la función pulmonar y demostró una reducción significativa en la tasa de exacerbación comparada con placebo y formoterol. Por lo tanto, se demostró la contribución tanto de budesonida como de formoterol al efecto del Symbicort Turbuhaler.

Symbicort Turbuhaler también fue superior a placebo con respecto a los síntomas y la calidad de vida. El tratamiento es bien tolerado.

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANNAIR 80/4,5 SUSPENSIÓN PARA INHALACIÓN ORAL

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

VANNAIR pMDI

No se observaron evidencias de interacciones farmacocinéticas entre budesonida y formoterol al ser administrados juntos.

En los estudios en los cuales VANNAIR pMDI se administró a personas sanas y pacientes con asma moderada, las concentraciones plasmáticas máximas de budesonida se presentaron aproximadamente a 30 minutos y para formoterol a 10 minutos después de la dosificación. Las concentraciones plasmáticas máximas fueron 30-40% más altas en sujetos saludables comparado a los pacientes asmáticos. Sin embargo, la exposición sistémica total fue comparable a la de los pacientes asmáticos.

De estudios de dosis repetida las concentraciones plasmáticas de budesonida y de formoterol aumentaron generalmente en forma proporcional a la dosis.

Colectivamente, en los estudios farmacocinéticos conducidos en adultos con asma, la exposición sistémica a budesonida y formoterol administrado vía VANNAIR pMDI fue más baja que al ser administrados vía los monoproductos Pulmicort Turbuhaler y Oxis Turbuhaler. Colectivamente, los datos farmacocinéticos de los estudios clínicos de eficacia y seguridad indican que VANNAIR pMDI entrega una cantidad comparable de budesonida a la circulación sistémica, y por tanto al pulmón como lo observado con budesonida pMDI y Pulmicort Turbuhaler. Los resultados de la exposición sistémica para el formoterol fueron generalmente similares al ser administrado vía VANNAIR pMDI y Oxis Turbuhaler.

Symbicort Turbuhaler

La biodisponibilidad sistémica de budesonida y formoterol fue comparable para los dos tratamientos VANNAIR pMDI y Symbicort Turbuhaler.

Distribución y biotransformación:

La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 50% para formoterol y 90% para budesonida. El volumen de distribución es de aproximadamente 4 L/Kg. para formoterol y 3 L/Kg. para budesonida. Formoterol se inactiva a través de reacciones de conjugación (se forman metabolitos O-demetilados y deformilados, pero estos se consideran primordialmente como conjugados inactivos). Budesonida sufre un grado extenso (aproximadamente 90%) de biotransformación de primer paso a través del hígado a metabolitos de baja actividad glucocorticosteroidal. La actividad glucocorticosteroidal de los metabolitos principales, 6 beta-hidroxilo-budesonida y 16 α -hidroxilo-prednisolona, es inferior al 1% de aquel de

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANNAIR 80/4,5 SUSPENSIÓN PARA INHALACIÓN ORAL

budesonida. No existen indicaciones de interacciones metabólicas o de ninguna reacción de desplazamiento entre el formoterol y budesonida.

Eliminación:

La parte principal de una dosis de formoterol se elimina por metabolismo en el hígado seguido de excreción renal. A continuación de la inhalación de formoterol vía Turbuhaler, el 8% al 13% de la dosis liberada de formoterol se excreta sin metabolizar en la orina. Formoterol tiene una elevada depuración sistémica (aproximadamente 1.4 L/min.) y la vida media de eliminación terminal promedia 17 horas.

Budesonida se elimina vía metabolismo catalizado principalmente por la enzima CYP3A4. Los metabolitos de budesonida se excretan en la orina como tales o en forma conjugada. Solamente se han detectado cantidades insignificantes de budesonida inalterada en la orina. Budesonida tiene una alta depuración sistémica (aproximadamente 1.2 L/min.) y la vida media de la eliminación plasmática a continuación de dosificación IV promedia 4 horas.

Budesonida tiene una depuración sistémica de aproximadamente 0.5L/min. en niños asmáticos de 4 a 6 años de edad. En el caso de niños, la depuración por Kg. de peso corporal es superior en aproximadamente 50% al de los adultos. La vida media terminal de budesonida a continuación de la inhalación es de aproximadamente 2.3 horas en niños asmáticos. No se ha estudiado la farmacocinética de formoterol en niños.

Se desconoce la farmacocinética de budesonida o formoterol en ancianos y en pacientes con insuficiencia renal. La exposición de budesonida y formoterol puede estar aumentada en pacientes con enfermedad hepática.

5.3 Datos de seguridad preclínica

La toxicidad observada en los estudios animales con budesonida y formoterol fue similar ya sea que budesonida o formoterol se administraran combinados o en forma separada. Los efectos estuvieron asociados a las acciones farmacológicas y fueron dosis dependientes.

En estudios de reproducción en animales, los glucocorticosteroides tales como budesonida han demostrado producir malformaciones (fisura palatina, malformaciones esqueléticas). Sin embargo, estos resultados experimentales en animales no parecen ser relevantes en seres humanos en las dosis recomendadas (véase la sección 4.6). Los estudios reproductivos en animales con formoterol han demostrado una fertilidad algo reducida en ratas macho a exposición sistémica elevada y pérdidas de implantación así como una reducida sobrevivencia postnatal temprana y menor peso al nacer a exposiciones sistémicas considerablemente más altas que las logradas durante el uso clínico. Sin embargo, estos resultados experimentales en animales no parecen ser relevantes para el ser humano.

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VANNAIR 80/4,5 SUSPENSIÓN PARA INHALACIÓN ORAL

VANNAIR pMDI contiene los excipientes povidona (polivinilpirrolidona) K25, macrogol (polietileno glicol) 1000 y el propulsor líquido presurizado apaflurano (HFA 227). El uso seguro del apaflurano se ha evaluado completamente en los estudios preclínicos. Las povidonas tienen un prolongado historial de uso seguro en el hombre, lo que apoya la opinión que las povidonas son esencialmente, biológicamente inertes. Los macrogles se reconocen como excipientes seguros en los productos farmacéuticos, alimenticios y cosméticos. Más aún, los estudios de toxicidad realizados usando VANNAIR pMDI no han demostrado evidencias de ninguna toxicidad local o sistémica atribuible a los excipientes.

6. ESPECIFICACIONES FARMACÉUTICAS

6.1 Listado de excipientes

Apaflurano (HFA 227)

Povidona K25

Macrogol (Polietilenoglicol) 1000

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Vida útil

La vida útil para VANNAIR pMDI en su empaque para ventas es de 2 años. La vida útil después de ser retirado del contenedor laminado es de 3 meses.

6.4 Precauciones especiales para la conservación

No almacenar a una temperatura superior a 30°C

6.5 Naturaleza y contenidos del envase

Un envase presurizado que comprende una lata internamente revestida de aluminio, sellada con una válvula de medición y ensamblada dentro de un actuador plástico. Cada inhalador libera 120 descargas de budesonida/formoterol 80/4.5 microgramos después de la activación inicial. Cada inhalador está envuelto individualmente en una bolsa de laminado que contiene un desecante.

6.6 Instrucciones para el uso, manipulación y eliminación

Vea la sección 4.2 y el folleto de información para el paciente. El contenedor no debe romperse, perforarse o quemarse, incluso cuando al parecer está vacío.

El contenedor contiene un líquido presurizado. No exponer a una temperatura superior a 50°C

Esta información es propiedad del grupo empresarial AstraZeneca y es confidencial. Se entrega a las autoridades regulatorias exclusivamente para los efectos de la solicitud referente al producto citado arriba. Se prohíbe la reproducción, divulgación o utilización totales o parciales de este documento o de su contenido, excepto para los efectos indicados, salvo a petición expresa del propietario y con su consentimiento por escrito.