

Cápsulas con Polvo para Inhalar

Vía Inhalatoria

Hexaler® Bronquial Duo

MOMETASONA - FORMOTEROL

ANTIASMÁTICO - BRONCODILATADOR
DE ACCIÓN PROLONGADA

COMPOSICIÓN

Cada cápsula con polvo para inhalar contiene:

Hexaler Bronquial Duo 200/10

Mometasona furoato200 mcg
Formoterol fumarato dihidrato10 mcg
Excipientesc.s.p.

Hexaler Bronquial Duo 400/10

Mometasona furoato400 mcg
Formoterol fumarato dihidrato10 mcg
Excipientesc.s.p.

ACCION TERAPÉUTICA

Antiasmático. Broncodilatador de acción prolongada.

INDICACIONES

Tratamiento del asma:

Hexaler Bronquial Duo está indicado para el tratamiento del asma en pacientes mayores de 12 años.

Hexaler Bronquial Duo sólo debería ser utilizado en pacientes no adecuadamente controlados con medicación para control de asma de largo plazo - como corticoides inhalatorios - o en aquellos en los que la severidad de la enfermedad requiere claramente iniciar el tratamiento combinado con un corticoide inhalatorio más un agonista beta2-adrenérgico de acción prolongada (LABA).

Una vez obtenido y mantenido el control del asma, se deberá evaluar al paciente a intervalos regulares y de ser posible, pasar al paciente a una medicación para control de largo plazo como un corticoide inhalatorio.

Hexaler Bronquial Duo no está indicado para el alivio de las crisis agudas de broncoespasmo.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Hexaler Bronquial Duo es una combinación de furoato de mometasona y fumarato de formoterol para inhalación oral.

El furoato de mometasona:

La mometasona es un corticoide tópico con potente actividad antiinflamatoria.

Se desconoce el mecanismo exacto de acción de los corticoides en el asma.

Los corticoides han demostrado un amplio efecto inhibitorio sobre los múltiples tipos de células (mastocitos, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos y linfocitos) y mediadores (histamina, eicosanoides, citokinas y leucotrienos) involucrados en la inflamación y en la respuesta asmática.

Este efecto antiinflamatorio de los corticoides podría contribuir a su eficacia en el tratamiento del asma. Mometasona muestra, in vitro, una afinidad de unión con los receptores de glucocorticoides en humanos que es aproximadamente 12 veces superior a la de la dexametasona, 7 veces superior a la de la triamcinolona, 5 veces superior a la de la budesonida y 1,5 veces superior a la de fluticasona.

En pacientes asmáticos, dosis hasta 1200 mcg al día durante 4 semanas no produjeron supresión significativa del eje hipotálamo- hipófiso-adrenal (eje HHA). Tampoco se evidenciaron reducciones del cortisol plasmático ni supresión del eje HHA con dosis de hasta 800 mcg por día con el uso al largo plazo. Con dosis de 1600 mcg por día, se observó una disminución de los valores de cortisol plasmático del 20% al 40% aproximadamente.

Fumarato de Formoterol:

El formoterol es un agonista selectivo del receptor beta-2 adrenérgico, de acción prolongada (LABA), con efecto broncodilatador. Estudios in vitro han demostrado que formoterol tiene una actividad agonista más de 200 veces mayor sobre el receptor beta-2 que sobre el beta-1. Mientras que los receptores beta-2 se encuentran predominantemente en el músculo liso bronquial, y los beta-1 en el corazón, también existen receptores beta-2 cardíacos que aumentan la posibilidad de que aún los agonistas beta-2 altamente selectivos tengan efecto cardíaco.

El mecanismo de acción del formoterol involucra al menos en parte, la estimulación de la adenilciclasa, enzima que cataliza la conversión de ATP en AMP cíclico. El aumento de los niveles de AMP cíclico causa relajación del músculo liso bronquial e inhibición de la liberación de mediadores celulares de hipersensibilidad, especialmente de los mastocitos.

Formoterol inhibe, in vitro, la liberación de mediadores celulares mastocitarios como histamina y leucotrienos en pulmón.

Farmacocinética:

Furoato de mometasona:

En voluntarios sanos, la biodisponibilidad sistémica de furoato de mometasona luego de la inhalación es baja, debido a la pobre absorción desde los pulmones y los intestinos y al metabolismo presistémico. Las concentraciones plasmáticas tras la inhalación de dosis de 200 a 400 mcg por día estuvieron por debajo o cercanas al límite de detección (50 pg/ml) del ensayo analítico y fueron altamente variables. La unión a proteínas plasmáticas in vitro fue elevada (98 a 99%). La porción de dosis de furoato de mometasona que es tragada y absorbida en el tracto gastrointestinal es objeto de extenso metabolismo, sin que se detecten metabolitos mayores en plasma. Mometasona es metabolizada por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). La vida media de eliminación es de aproximadamente 4,5 horas, eliminándose principalmente por heces (74%) y en menor grado por la orina (8%).

Fumarato de Formoterol:

Tras la inhalación de una dosis única 120 microgramos de fumarato de formoterol en voluntarios sanos, formoterol se absorbió rápidamente, donde alcanzó una concentración plasmática máxima de 266 pmol/l a los 5 minutos de la inhalación. Los ensayos que investigaron la excreción urinaria acumulativa del formoterol indican que la concentración plasmática aumenta de forma proporcional a la dosis inhalada, aunque la acumulación tras dosis múltiples es limitada. Como sucede con otros fármacos administrados por inhalación es probable que la mayor parte del formoterol administrado mediante inhalatorio sea ingerido y más tarde absorbido a partir del tracto gastrointestinal. La unión del formoterol a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 60% y la unión a la albúmina sérica humana es del 35%. Los silios de unión no son saturables en el rango de concentraciones alcanzado con dosis terapéuticas. La principal vía de metabolismo de formoterol es la glucuronidación directa de la molécula. Otra vía metabólica es la 0-desmetilación seguida de glucuronidación. La existencia de numerosas isoenzimas que catalizan el metabolismo del formoterol, sugiere un bajo potencial de interacción farmacológica por inhibición de alguna isoenzima específica. Formoterol no inhibe las isoenzimas del citocromo P450 a las concentraciones terapéuticas.

El aclaramiento renal de formoterol es de 150 ml/min. Tras la inhalación de una dosis única de 120 microgramos de formoterol fumarato en voluntarios sanos, la vida media de eliminación terminal fue de 10 horas. Tanto el formoterol como sus metabolitos se excretan completamente del organismo; recuperándose en orina 2/3 de la dosis administrada (10% como formoterol inalterado) y 1/3 en heces.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada es de 1 cápsula 2 veces por día, todos los días (por la mañana y por la noche).

Las dosis iniciales recomendadas se basan en el tratamiento anterior para el asma, según se observa en la siguiente tabla.

Tratamiento anterior	Dosis recomendada	Dosis diaria máxima recomendada
Dosis intermedia corticoides inhalatorios	1 cápsula de 200 mcg/ 10 mcg dos veces por día	400 mcg/20 mcg
Dosis alta de corticoides inhalatorios	1 cápsula de 400 mcg/ 10 mcg dos veces por día	800 mcg/20 mcg

No debe administrarse más de 1 cápsula 2 veces por día de la concentración recetada, pues aumenta la posibilidad de sufrir efectos adversos con dosis más altas de formoterol. De aparecer síntomas entre dosis, debe administrarse un agonista beta 2-adrenérgico inhalatorio de acción rápida para un alivio inmediato.

Si una pauta posológica previamente efectiva no proporcionara un adecuado control del asma, la pauta terapéutica deberá evaluarse nuevamente y deberán considerarse opciones terapéuticas adicionales (ej.: reemplazo de la concentración actual por una concentración mayor, agregando un corticoide inhalatorio adicional o iniciando corticoides orales). El beneficio máximo puede alcanzarse 1 semana o más después de iniciado el tratamiento, aunque el tiempo hasta el inicio del alivio puede ser variable. Para pacientes ≥ 12 años de edad que no responden suficientemente después de 2 semanas de tratamiento, una concentración mayor puede proporcionar un mejor control del asma.

CONTRAINDICACIONES

Tratamiento primario del estado asmático u otros episodios agudos de asma, en los cuales se requieren medidas intensivas. Antecedentes de hipersensibilidad al furoato de mometasona, fumarato de formoterol o alguno de los componentes de la formulación.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Muerte relacionada con asma:

El uso de agonista beta2-adrenérgicos de acción prolongada (LABA), como el formoterol, pueden aumentar el riesgo de muerte relacionada con asma. Los datos disponibles en la actualidad son insuficientes para determinar si el uso concurrente de corticoides inhalatorios para controlar el asma atenúa dicho riesgo. Los datos disponibles de estudios clínicos controlados sugieren que los LABA aumenten el riesgo de hospitalización relacionada con asma en pacientes pediátricos y adolescentes. En consecuencia, solamente debería prescribirse **Hexaler Bronquial Duo** a los pacientes en los que el asma no se ha podido controlar suficientemente con un medicamento de uso prolongado para controlar el asma, como un corticoide inhalatorio, o a aquellos en los que la gravedad de la enfermedad claramente justifica el inicio de un tratamiento con corticoide inhalatorio y un LABA.

Una vez obtenido y mantenido el control del asma, se deberá evaluar al paciente a intervalos regulares y de ser posible, pasar al paciente a una medicación para control de largo plazo como un corticoide inhalatorio.

No deberá utilizarse el medicamento para pacientes con asma suficientemente controlada con una dosis baja o intermedia de corticoides inhalatorios.

Empeoramiento de la enfermedad y episodios agudos:

Hexaler Bronquial Duo no debe iniciarse en pacientes con empeoramiento rápido o agudo, o episodios potencialmente fatales de asma.

El incremento en el uso de agonistas beta 2-adrenérgicos inhalatorios de corta acción es un marcador de empeoramiento del asma. Ante esta situación, el paciente requiere reevaluación inmediata de la pauta terapéutica, dando consideración especial a la posible necesidad de reemplazar la concentración actual de **Hexaler Bronquial Duo** por una concentración mayor, agregando un corticoide inhalatorio adicional o iniciando corticoides sistémicos. Los pacientes no deben usar más de una cápsula dos veces por día (por la mañana y por la noche) de **Hexaler Bronquial Duo**.

Hexaler Bronquial Duo no está indicado para el alivio de síntomas agudos, por ejemplo, como terapia de rescate en el tratamiento de episodios agudos de broncoespasmo. En esos casos, se debe usar un agonista beta2-adrenérgico inhalatoria de acción corta, para aliviar síntomas agudos como disnea. Al prescribir **Hexaler Bronquial Duo**, el médico también debe proporcionar al paciente un agonista beta2 -adrenérgico inhalatorio de acción corta, (por ejemplo, salbutamol), para el tratamiento de los síntomas agudos, a pesar del uso regular dos veces al día (por la mañana y la noche) de **Hexaler Bronquial Duo**.

Al iniciar el tratamiento con **Hexaler Bronquial Duo**, debe avisarse a los pacientes que han estado usando un agonista beta2-adrenérgico inhalatorio de acción corta, por vía oral o por inhalación, regularmente (por ejemplo 4 veces al día) que suspendan el uso regular de estos medicamentos.

Uso excesivo de Hexaler Bronquial Duo y uso con otros agonistas beta2-adrenérgicos de acción prolongada (LABA):

Como ocurre con otros medicamentos inhalatorios que contienen agonistas beta2-adrenérgicos de acción prolongada, **Hexaler Bronquial Duo** no debe usarse con mayor frecuencia o a una dosis mayor que la recomendada, ni junto con otros medicamentos que contengan también agonistas beta2 -adrenérgicos de acción prolongada, ya que puede producirse una sobredosis. Se han reportado casos fatales y efectos cardiovasculares clínicamente significativos con el uso excesivo de medicamentos simpaticomiméticos inhalatorios. Los pacientes que usan **Hexaler Bronquial Duo** no deben usar otro LABA (ej: salmeterol, formoterol, etc) por ninguna razón, incluida la prevención de broncoespasmo inducido por ejercicio o el tratamiento del asma.

Efectos locales:

La asociación mometasona-formoterol puede favorecer la aparición de candidiasis orofaríngea. Dicha candidiasis debe tratarse con terapia antimicótica adecuada (local o sistémica) mientras se mantiene el tratamiento con **Hexaler Bronquial Duo**, aunque en ciertos casos puede ser necesario interrumpir el tratamiento con **Hexaler Bronquial Duo**.

Se deberá advertir a los pacientes que enjuaguen su boca después de la inhalación de **Hexaler Bronquial Duo**.

Inmunosupresión:

Las personas que están en el tratamiento con inmunosupresores son más sensibles a las infecciones que las personas sanas. La varicela y el sarampión, por ejemplo, pueden tener un curso más grave o incluso fatal en niños o adultos sensibles que usan corticoides. En tales niños o adultos,

que no han tenido estas enfermedades o que no están bien inmunizados, se debe tener particular cuidado de evitar la exposición. Si se exponen a la varicela o al sarampión, puede estar indicada profilaxis con inmunoglobulinas específicas. Si se desarrolla varicela, puede considerarse el tratamiento con agentes antivirales.

Hexaler Bronquial Duo debe usarse con precaución, si es que se usa, en pacientes con tuberculosis activa o quiescente, infecciones micóticas, bacterianas, virales o parasitarias sistémicas sin tratamiento, o herpes simplex ocular.

Transferencia de pacientes en tratamiento con corticoides sistémicos:

Tras la suspensión de los corticoides sistémicos, son necesarios varios meses para recuperar la función del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal. Se deberá observar cuidado al pasar de corticoide sistémicos a **Hexaler Bronquial Duo** debido al riesgo de insuficiencia adrenal fatal en pacientes asmáticos tras pasar de corticoides sistémicos a corticoides inhalatorios.

Los pacientes que se han mantenido previamente con 20mg de prednisona o más por día (o equivalentes) pueden ser los más sensibles, en particular si se suspenden casi completamente los corticoides sistémicos. Durante el periodo de supresión de la función hipotálamo-hipófiso-adrenal, los pacientes pueden presentar signos y síntomas de insuficiencia adrenal al ser expuestos a situaciones de estrés, cirugía o infección, u otros estados asociados con pérdida marcada de electrolitos. Si bien **Hexaler Bronquial Duo** puede mejorar el control de los síntomas de asma durante estos episodios, en las dosis recomendadas suministra concentraciones plasmáticas de corticoide menores que las cantidades fisiológicas normales y NO proporciona la actividad mineralocorticoide, necesaria para manejar estas emergencias.

Durante periodos de estrés o ataque grave de asma, debe advertirse a los pacientes que han suspendido los corticoides sistémicos, que puede ser necesario reanudar los corticoides orales y que se pongan en contacto de inmediato con su médico para recibir más instrucciones. Después de pasar a **Hexaler Bronquial Duo** el corticoide sistémico debe retirarse lenta y gradualmente. Deben vigilarse atentamente la función pulmonar (VEF1 o FEP), el uso de agonistas beta2-adrenérgicos y los síntomas de asma durante la suspensión de corticoides sistémicos. También se observarán los signos y síntomas de insuficiencia adrenal como fatiga, lassitud, debilidad, náuseas, vómitos e hipotensión.

El pasaje de corticoides sistémicos a **Hexaler Bronquial Duo** puede desenmascarar enfermedades alérgicas suprimidas previamente por el tratamiento con el corticoide sistémico (ej.: rinitis, conjuntivitis, eczema, artritis y enfermedades eosinofílicas).

Durante el retiro de corticoides orales, algunos pacientes pueden experimentar síntomas de supresión como dolor articular o muscular, lassitud y depresión, a pesar del mantenimiento o incluso de la mejoría de la función respiratoria.

Hipersensibilidad y supresión adrenal:

La mometasona, en general, ofrece un control de los síntomas de asma con menor supresión de la función hipotálamo-hipófiso-adrenal que las dosis orales terapéuticamente equivalentes de prednisona. Dado que mometasona puede absorberse y ser sistémicamente activo en dosis más altas, **Hexaler Bronquial Duo** solamente tendrá efecto beneficioso con menor supresión del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal cuando no se excedan las dosis recomendadas y los pacientes sean titulados individualmente hasta la dosis efectiva mínima.

Los pacientes tratados con **Hexaler Bronquial Duo** deben observarse atentamente ante signos de efectos de absorción sistémica de corticoides. Se debe prestar especial atención al observar a pacientes post-quirúrgicos o durante períodos de estrés ante signos de respuesta adrenal insuficiente. Es posible que puedan aparecer efectos sistémicos de corticoides como hipercortisolismo y supresión adrenal (incluida crisis adrenal) en una pequeña cantidad de pacientes, particularmente cuando se administra furoato de metetasona en dosis más altas que las recomendadas durante períodos prolongados.

Si aparecen estos efectos, debe reducirse lentamente la dosis de **Hexaler Bronquial Duo**, de acuerdo con los procedimientos aceptados para reducir los corticoides sistémicos y para mejorar los síntomas de asma.

Interacciones con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4:

Se debe considerar con precaución la administración concomitante de **Hexaler Bronquial Duo** con ketoconazol y otros potentes inhibidores de la CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, saquinavir, telitromicina) porque pueden aparecer efectos adversos relacionados con el aumento de la exposición sistémica al furoato de metetasona.

Broncoespasmo paradójico y síntomas de vías aéreas superiores:

Hexaler Bronquial Duo puede producir broncoespasmo inducido por inhalación con un aumento inmediato de la sibilancia que puede ser fatal. De producirse broncoespasmo, debe tratarse de inmediato con un broncodilatador inhalatorio de acción corta. Se debe suspender **Hexaler Bronquial Duo** de inmediato y comenzar un tratamiento alternativo. **Reacciones de hipersensibilidad inmediata:**

Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad inmediata después de la administración (ej.: urticaria, rubor, dermatitis alérgica y broncoespasmo).

Efectos cardiovasculares y sobre el sistema nervioso central:

La estimulación beta-adrenérgica excesiva se ha asociado con crisis epilépticas, angina, hipertensión o hipotensión, taquicardia (de hasta 200 latidos/min), arritmias, nerviosismo, cefalea, temblores, palpitaciones, náuseas, mareos, fatiga, malestar general e insomnio. En consecuencia, **Hexaler Bronquial Duo** debe usarse con precaución en pacientes con trastornos cardiovasculares, especialmente insuficiencia coronaria, arritmias cardíacas e hipertensión. El fumarato de formoterol puede producir un efecto cardiovascular clínicamente significativo en algunos pacientes. Si bien estos efectos son poco comunes después de la administración de **Hexaler Bronquial Duo** en las dosis recomendadas, si aparecen, puede ser necesario suspender el medicamento.

Además, se ha reportado que los agonistas beta-adrenérgicos producen cambios en el ECG como aplastamiento de la onda T, prolongación del intervalo QTc y depresión del segmento ST, se desconoce la significación clínica de estos datos. Se han reportado casos fatales en asociación con el uso excesivo de medicamentos simpaticomiméticos inhalatorios. **Reducción de la densidad mineral ósea:**

Se han observado disminuciones de la densidad mineral ósea (incluida columna lumbar) con la administración prolongada de los corticoides inhalatorios. Se desconoce la significación clínica de pequeños cambios en la densidad mineral ósea relacionados con resultados a largo plazo, como fractura. Los pacientes con factores de riesgo importantes de disminución del contenido mineral óseo, como inmovilización prolongada, antecedentes familiares de osteoporosis o uso crónico de fármacos que pueden reducir la masa ósea (ej.: anticonvulsivos y corticoides) deben vigilarse.

Efecto sobre el crecimiento:

Los corticoides pueden causar disminución en la velocidad de crecimiento cuando se administran a pacientes pediátricos. Se recomienda vigilar periódicamente el crecimiento de los pacientes pediátricos que reciben **Hexaler Bronquial Duo**. Para minimizar los efectos sistémicos de los corticoides inhalatorios, incluido **Hexaler Bronquial Duo**, debe titularse la dosis hasta la dosis mínima eficaz.

Glaucoma y cataratas:

Ha habido reportes de glaucoma, aumento de la presión intraocular y cataratas después del uso prolongado de corticoides inhalatorios, por lo que se aconseja estar atentos en pacientes con cambios en la visión o con antecedentes de aumento de la presión intraocular, glaucoma o cataratas.

Enfermedades coexistentes:

Como otros medicamentos que contienen aminas simpaticomiméticas, **Hexaler Bronquial Duo** debe usarse con precaución en pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis. Han sido reportados casos en los que, tras la administración de salbutamol por vía endovenosa, se agravaron la cetoadicidosis y la diabetes mellitus preexistentes.

Hipokalemia e hiperglucemia:

Los agonistas beta-2 adrenérgicos pueden producir hipokalemia significativa en algunos pacientes, con el consiguiente riesgo potencial de producir efectos cardiovasculares adversos. Por lo general, la hipokalemia es transitoria y no requiere tratamiento, aunque en ocasiones pueden observarse variaciones clínicamente significativas en la glucemia o el potasio sérico durante el tratamiento con **Hexaler Bronquial Duo**.

Embarazo:

No hay estudios suficientes y bien controlados de la combinación de furoato de metetasona con fumarato de formoterol en mujeres embarazadas. Estudios realizados en animales revelaron signos de teratogenicidad, así como otros efectos tóxicos sobre el desarrollo. Debido a que los estudios sobre la reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, **Hexaler Bronquial Duo** sólo debe usarse durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia:

Se desconoce si tanto el fumarato de formoterol como el fumarato de metetasona se excretan en la leche materna (otros corticoides si son excretados). Dado que no hay datos de estudios bien controlados en madres que están amamantando, la decisión de suspender la lactancia o suspender **Hexaler Bronquial Duo** debe hacerse según los datos de los componentes por separado, teniendo en cuenta la importancia para la madre.

Uso pediátrico:

No se han establecido la seguridad y eficacia de **Hexaler Bronquial Duo** en niños menores de 12 años de edad.

Uso geriátrico:

Como ocurre con otros productos que contienen agonistas beta2-adrenérgicos, debe

observarse especial precaución cuando se usa **Hexaler Bronquial Duo** en pacientes geriátricos que tienen una enfermedad cardiovascular concomitante que podría verse afectada de manera adversa por los agonistas beta-2 adrenérgicos. Sobre la base de los datos disponibles no se justifica ajustar la dosis en pacientes geriátricos.

Interacciones:

No se han realizado estudios sobre interacciones con la asociación de fumarato de formoterol con furoato de metetasona. Cabe esperar que las interacciones de la combinación reflejen las de los componentes por separado.

Inhibidores del citocromo P450 3A4:

La vía principal del metabolismo de los corticoides, incluido el furoato de metetasona, es a través de la isoenzima 3A4 (CYP3A4) de citocromo P450 (CYP). Ketoconazol, un potente inhibidor de la CYP3A4 aumenta la concentración plasmática media del furoato de metetasona inhalado

vía oral. La administración concomitante de inhibidores de la CYP3A4 puede inhibir el metabolismo del furoato de metetasona y aumentar su concentración plasmática. Se debe actuar con precaución al considerar la administración concomitante de **Hexaler Bronquial Duo** con ketoconazol y otros inhibidores de la CYP3A4 (ej.: ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, saquinavir, telitromicina). Agentes adrenérgicos:

Si se deben administrar medicamentos adrenérgicos adicionales por cualquier vía deben usarse con precaución porque pueden potenciarse los efectos simpáticos del formoterol. Derivados de la xantina:

El tratamiento concomitante con derivados de la xantina puede potenciar los efectos hipotásémicos del formoterol.

Diuréticos:

Los diuréticos pueden potenciar los posibles efectos hipotásémicos de los agonistas adrenérgicos. Las variaciones en ECG o la hipokalemia producidas por diuréticos no ahorradores de potasio (como los diuréticos de asa o tiazídicos) pueden empeorar de manera aguda por la acción de los beta-agonistas. Se recomienda actuar con precaución al administrar **Hexaler Bronquial Duo** en forma concomitante con diuréticos no ahorradores de potasio.

Inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO), antidepresivos tricíclicos (ATC) y fármacos conocidos por prolongar el intervalo QTc:

Hexaler Bronquial Duo debe administrarse con precaución a los pacientes que están en tratamiento con IMAO, ATC o fármacos conocidos por prolongar el intervalo QTc, o dentro de un período de 2 semanas desde la suspensión de estos agentes, ya que estos agentes pueden potenciar la acción del formoterol sobre el sistema cardiovascular. Los medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QTc pueden aumentar el riesgo de arritmias ventriculares. Antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos (beta-bloqueantes):

Los beta-bloqueantes y el formoterol pueden inhibir mutuamente sus efectos cuando se administran en forma concurrente. Los beta-bloqueantes bloquean los efectos terapéuticos de los agonistas beta 2-adrenérgicos y pueden producir broncoespasmo grave en pacientes con asma. En consecuencia, debe evitarse normalmente el uso de beta-bloqueantes en pacientes con asma. Sin embargo, en ciertas circunstancias, como profilaxis después del infarto de miocardio, tal vez no haya alternativas aceptables al uso de beta-bloqueantes en pacientes con asma. En este caso, deberían considerarse los beta-bloqueantes cardiosselectivos y administrarse con precaución.

Este medicamento contiene lactosa, puede provocar reacciones alérgicas en pacientes con alergia a la proteína de la leche de lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa insuficiencia de lactosa de Lapp o mala absorción de glucosa no deben tomarlo.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas pueden producirse con el uso de corticoides sistémicos y locales: Infección por Candida albicans, inmunosupresión, hipercortisolismo y supresión adrenal, efectos sobre el crecimiento en pacientes pediátricos, glaucoma y cataratas.

Las reacciones adversas observadas con una incidencia $\geq 3\%$ y más comúnmente que con placebo, en estudios clínicos realizados con la combinación de furoato de metetasona más fumarato de formoterol, fueron: nasofaringitis, sinusitis, disfonía y cefalea. Se han reportado candidiasis oral en estudios clínicos con una incidencia menor al 1% en los pacientes tratados con la combinación de furoato de metetasona más fumarato de formoterol.

No se observan cambios clínicamente significativos en los análisis bioquímicos de sangre, hematología o ECG.

SOBREDOSIFICACIÓN

Los riesgos asociados con la sobredosis de **Hexaler Bronquial Duo** son los correspondientes a los de los componentes por separado.

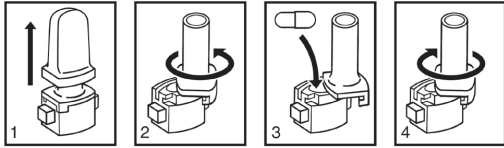
Furoato de metetasona: La sobredosis crónica puede producir signos o síntomas de hipercortisolismo. Se han estudiado dosis orales únicas de hasta 8000 mcg de furoato de metetasona en voluntarios sin reacciones adversas reportadas.

Fumarato de formoterol: Los signos y síntomas esperados con la sobredosis de formoterol son los de una excesiva estimulación beta-adrenérgica, o aparición o exageración de alguno de los siguientes signos y síntomas: angina, hipertensión o hipotensión, taquicardia (con frecuencias de hasta 200 latidos/min), arritmias, nerviosismo, cefalea, temblores, crisis convulsivas, calambres musculares, sequedad de la boca, palpitaciones, náuseas, fatiga, malestar general, hipokalemia, hiperglucemia e insomnio. También puede aparecer acidosis metabólica. El paro cardíaco e incluso la muerte pueden estar asociados con una sobredosis de formoterol. La dosis aguda mínima letal de inhalación de fumarato de formoterol en ratas es de 156 mg/kg (aproximadamente 63.000 veces la dosis diaria máxima recomendada para humanos sobre una base de mcg/m²). El tratamiento de la sobredosis consiste en la suspensión de **Hexaler Bronquial Duo** junto con la institución de terapia de apoyo o sintomática adecuada. Puede considerarse el uso criterioso de un beta-bloqueante cardiosselectivo, teniendo en cuenta que tal medicación puede producir broncoespasmo. No hay suficientes datos para determinar si la diálisis es beneficiosa para la sobredosis de **Hexaler Bronquial Duo**. En casos de sobredosis se recomienda el monitoreo cardíaco. Ante una eventualidad de sobredosificación, acudir al

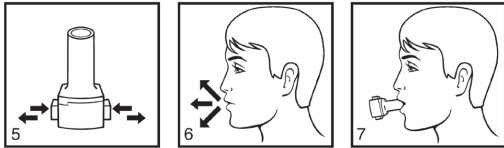
Centro de Toxicología de Emergencias Médicas, sito en la Avda. Gral. Santos c/ Teodoro S. Mongelos. Telef. (021) 204.800 o llamar al 911. Asunción - Paraguay.

Modo de uso del dispositivo inhalador:

1. Retire el capuchón protector.
2. Abra el dispositivo inhalador, sujetando de manera firme la base y girando luego la boquilla en el sentido antihorario.
3. Extraiga la cápsula del blister presionando con la yema del dedo sobre uno de los extremos de la misma, ya que, si la presión se hace sobre el centro, se corre el riesgo de aplastarla. Tome la cápsula y colóquela en la cámara central ubicada en la base del dispositivo inhalador.
4. Una vez que la cápsula ha quedado correctamente colocada en su compartimiento, cierre el dispositivo inhalador, girando la boquilla en el sentido horario.



5. Mantenga el dispositivo inhalador en posición vertical con la boquilla hacia arriba; presione firmemente ambos botones a la vez y luego suéltelos. Esto asegura la correcta perforación de la cápsula permitiendo que el contenido de la misma pueda ser aspirado.
6. Espire completamente (saque aire de sus pulmones).
7. Introduzca la boquilla en su boca, y sosténgala firmemente entre sus labios. Mantenga la cabeza en posición vertical y realice una aspiración (ingrese el aire a sus pulmones) profunda y enérgica, hasta que llene completamente sus pulmones de aire.
8. Mantenga la respiración todo lo que pueda. Luego retire el dispositivo de la boca, exhale el aire retenido y respire normalmente.
9. Abra el dispositivo inhalador para comprobar si queda polvo retenido en la cápsula, si es así repita los pasos 6, 7 y 8.
10. Una vez terminado el proceso, retire la cápsula vacía y limpie la boquilla y el compartimento donde se aloja la cápsula con un paño seco o un cepillo blando limpio.



PRESENTACIÓN VENTA

Hexaler Bronquial Duo 200/10 cápsulas con polvo para inhalar: Envase conteniendo 60 cápsulas con polvo para inhalar y dispositivo inhalador.

Hexaler Bronquial Duo 400/10 cápsulas con polvo para inhalar: Envase conteniendo 60 cápsulas con polvo para inhalar y dispositivo inhalador.

PRESENTACIÓN MUESTRA MÉDICA

Hexaler Bronquial Duo 200/10 cápsulas con polvo para Inhalar: Caja conteniendo 4 cápsulas con polvo para Inhalar sin dispositivo Inhalador.

Hexaler Bronquial Duo 200/10 cápsulas con polvo para Inhalar: Caja conteniendo 4 cápsulas con polvo para Inhalar y dispositivo Inhalador.

Hexaler Bronquial Duo 400/10 cápsulas con polvo para Inhalar: Caja conteniendo 4 cápsulas con polvo para Inhalar sin dispositivo Inhalador.

Hexaler Bronquial Duo 400/10 cápsulas con polvo para Inhalar: Caja conteniendo 4 cápsulas con polvo para Inhalar y dispositivo Inhalador.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
Conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30°C.
Mantener en su envase original hasta su total utilización.
DR. LA SALUD DE SU PACIENTE ES TAMBIÉN
NUESTRO COMPROMISO
CAMPANA DE EDUCACIÓN SANITARIA
La consulta médica regular, es uno de los pilares de la Medicina Preventiva.
Consulte con su médico periódicamente.
Fabricado por: Roemmers S.A.I.C.F.
José E. Rodó 9424, C1440AKJ,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Para: Investi Farma S.A.
Importa y Distribuye Laboratorios Ainos S.A.
Regente Qca. Fca. Teresa Tanaka
Reg. Prof. Nº 1.663
Venta autorizada por la D.N.V.S. del M.S.P. y S.S.
Hexaler Bronquial Duo 200/10 Reg. Sanit. Nº: 23767-01-EF
Hexaler Bronquial Duo 400/10 Reg. Sanit. Nº: 23808-01-EF
En caso de Reacciones Adversas al producto comunicarse a:
farmacovigilancia@siegfried.com.py o al Teléfono: (021) 614 313 R.A.
Administración
Ruta PY01, Km 20 Nº: 3063, Ciudad de Ypané.
Departamento Central, Paraguay
Teléfono: (021) 614 313 R.A.
MUESTRA MÉDICA
PROHIBIDA SU VENTA Y COMERCIALIZACIÓN
Industria Argentina



7186501970
50223 0419
507 / L146